

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**АРАВИЦЬКИЙ ЄВГЕН ОЛЕГОВИЧ**

УДК: 611.43:612.65:[611.43.013:[616-097+615.357]].08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**БУДОВА ТА МОРФОГЕНЕЗ ТИМУСУ В ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ  
ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВВЕДЕННЯ СТАФІЛОКОКОВОГО  
АНАТОКСИНУ ТА ДЕКСАМЕТАЗОНУ  
(анатомо-експериментальне дослідження)**

14.03.01 – нормальна анатомія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

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

\_\_\_\_\_ Є.О. Аравіцький

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

**Куш Оксана Георгіївна**, доктор біологічних наук, професор.

Запоріжжя – 2019

## АНОТАЦІЯ

*Аравіцький Є.О.* Будова та морфогенез тимусу в постнатальному періоді після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону (анатомо-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 «Нормальна анатомія» (222 Медицина). – Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2019.

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2019.

Дисертаційна робота присвячена з'ясуванню особливостей будови та морфогенезу тимусу в постнатальному періоді після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону за допомогою морфометричного, гістологічного, лектингістохімічного, імуногістохімічного та статистичного методів.

Доповнено дані відносно того, що після пренатального введення дексаметазону спостерігається зниження кортико-медулярного співвідношення на 36 % на 1-у добу життя порівняно з тваринами Int групи, переважно за рахунок зменшення відносної площі внутрішньої кори (на 44,9 %), й до 30-ї доби цей показник так і не досягає референтних значень. Це супроводжується статистично достовірним зменшенням відносної кількості малих (зокрема, на 45,9 % на 1-у добу) і середніх лімфоцитів (найбільше на 41,7 % на 3-ю добу) у корковій речовині тимусу, та підвищенням відносної кількості лімфоцитів у стадії апоптозу (максимально в 13,5 разів на 1-у добу) у порівнянні з показниками Int тварин протягом перших 30-и діб після народження. Крім того відзначається збільшення частки великих лімфоцитів і лімфобластів внутрішньої кори тимусу з 3-ї по 21-у добу після народження, та збільшення частки лімфоцитів у фазі мітозу у корковій речовині тимусу протягом 9-и діб (найбільше на 3-ю добу у 3,2 рази) у Dex тварин, ( $p < 0,05$ ). Також виявлено статистично достовірне збільшення частки епітеліоцитів у корі тимусу до 14-ї доби життя, максимально у 2,2 рази на 2-у добу, у порівнянні з референтними показниками.

Уточнено, що пренатальне введення стафілококового анатоксину приводить до збільшення відносної площі субкапсулярної зони в 1,94 рази до 3-ї доби постнатального життя, та до збільшення відносної площі мозкової речовини в 1,2 рази з 3-ї доби та до кінця періоду спостереження, порівняно з Int групою. Разом з тим, спостерігається достовірне збільшення частки малих лімфоцитів субкапсулярної зони протягом перших 5-и діб (максимально на 5-у добу на 20,5 %) у порівнянні з групою Int тварин. У той же час, спостерігається зменшення відносної кількості малих лімфоцитів з 1-ї по 9-у добу у мозковій речовині тимусу (найбільше на 2-у добу на 14,6 %) у порівнянні з референтними показниками, ( $p < 0,05$ ). При цьому спостерігається статистично достовірне збільшення частки лімфоцитів у фазі мітозу, зокрема в субкапсулярній зоні з 1-ї по 14-у добу (максимально на 1-у добу у 1,7 рази), у внутрішній корі до 3-ї доби (максимально на 1-у добу у 2,1 рази), а у мозковій речовині до 9-ї доби (максимально на 1-у добу у 2,2 рази) у порівнянні з показниками Int тварин. Також виявлено збільшення відносної кількості епітеліальних клітин у корковій речовині до 3-ї доби після народження у порівнянні з Int групою (максимально на 3-ю добу на 56,5 %), ( $p < 0,05$ ).

Продемонстровано, що пренатальне введення дексаметазону призводить до достовірного збільшення експресії рецепторів до лектину сочевиці та кількості LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин з 5-ї по 14-у добу, з максимальним збільшенням на 51,3 % на 5-у добу у порівнянні з референтними показниками. Разом з тим, в мозковій речовині тимусу визначається більш інтенсивна експресія рецепторів до  $\beta$ -D-галактози, екранованою сіаловою кислотою з 14-ї по 30-у добу після народження (++) порівняно з Int групою (+). Навпроти, кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів є достовірно меншою на 19,2 % на 30-у добу в корковій речовині та на 24,2 % на 14-у добу – в мозковій, порівняно з референтною групою. Також спостерігається зниження інтенсивності накопичення бензидинової мітки до  $\beta$ -D-галактози (+) в корковій та мозковій речовині тимусу протягом перших двох діб у порівнянні з групою Int тварин (++)).

Доведено, що після пренатального введення стафілококового анатоксину спостерігається більш інтенсивне накопичення бензидинової мітки до лектину

соचेвиці з 3-ї до 9-ї доби, та кількість LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин є більшою протягом перших 3-х діб з максимальним збільшенням на 58,8 % на 2-у добу у порівнянні з Int тваринами. Крім того спостерігається достовірно більша кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у корковій і мозковій речовині тимусу в перші три доби та на 30-у добу постнатального життя, супроводжуючись більш інтенсивною експресією рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну протягом 9-и діб постнатального періоду у корковій речовині тимусу (+++) та на 3-5-у добу життя у мозковій речовині (+++) у порівнянні з рівнем експресії (++) в Int групі. Також з 9-ї по 30-у добу у мозковій речовині тимусу визначається більш інтенсивна експресія рецепторів до лектину рицини (++) у порівнянні з показниками Int тварин (+). Разом з тим, відмічається більш інтенсивне накопичення бензидинової мітки на незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитах у перші три доби постнатального життя в корковій і мозковій речовині тимусу, причому більша різниця у інтенсивності експресії відзначається у корковій речовині тимусу у порівнянні з референтною групою (+++ проти + відповідно).

Встановлено, що введення дексаметазону щурам в антенатальному періоді призводить до зменшення інтенсивності експресії рецепторів до цитокератинів 5/14 у перші два тижні життя та до поступального та прогресивного зменшення площі, що займають CK5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцити протягом всього періоду спостереження (на 1-у добу відносна площа CK5/14<sup>+</sup>-клітин на 33,1 % менша, а на 30-у добу на 63,5 % менша), порівняно з Int групою.

З'ясовано, що в групі SA тварин спостерігається збільшення рівня експресії рецепторів до цитокератинів 5/14 впродовж всього періоду спостереження з максимумом у перші три доби, а питома площа, займана CK5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитами є більшою протягом 9-и діб після народження (зокрема на 59,1 % у першу добу), порівняно з Int групою.

Наукова новизна. Результати дослідження розширюють сучасні уявлення про морфогенез і будову тимусу щурів у постнатальному періоді розвитку та доповнюють концепцію професора М.А. Волошина про лімфоцит, як фактор

морфогенезу і можуть бути використані у наукових роботах морфологів і клініцистів.

Виявлено, що після пренатального гормонального та антигенного впливу відбуваються зміни співвідношення коркової та мозкової речовини за рахунок розширення субкапсулярної зони в ранньому постнатальному періоді та зменшення внутрішньої кори протягом першого місяця життя.

Доповнено уявлення про пренатальний вплив дексаметазону на співвідношення клітин за рахунок зниження кількості лімфоцитів різного діаметру протягом першого місяця життя, та епітеліальних клітин з третього тижня життя, найбільш виражене у корковій речовині, та збільшення кількості клітин з фігурами мітозу й у стадії апоптозу протягом перших десяти діб.

Вперше доведено, що після введення гормону спостерігається збільшення спостерігаємої кількості  $LCA^+$ -дендритних клітин та кількості рецепторів до лектину рицини у перші два тижні та зменшення кількості  $WGA^+$ - та  $CK5/14^+$ -епітеліальних клітин у перший місяць і кількості рецепторів до лектину арахісу у перші 2 доби постнатального життя.

Розширено дані відносно пренатального впливу стафілококового анатоксину на співвідношення клітин за рахунок випереджувального збільшення кількості незрілих форм лімфоцитів у ранньому перинатальному періоді, збільшенню кількості гинучих клітин і клітин, що мітотично поділяються у перші три доби життя.

Вперше показано, що у антигенпремійованих щурів відбувається збільшення кількості  $LCA^+$ -дендритних клітин у перші три доби життя, кількості  $WGA^+$ -епітеліоретикулоцитів і рецепторів до лектину рицини та арахісу у перші п'ять діб, та кількості  $CK5/14^+$ -епітеліальних клітин у перший місяць життя.

Практичне значення. Проведений експеримент дозволить поглибити знання про механізми антигенного та гормонального впливу на постнатальний стан і реактивність імунної системи. Дані щодо розподілу  $LCA^+$ -,  $WGA^+$ -,  $CK5/14^+$ -клітин і рецепторів до лектинів рицини та арахісу можуть представляти інтерес для імуноморфологів. Після пренатального введення дексаметазону та стафілококового

анатоксину спостерігаються зміни темпів і термінів морфогенезу імунних органів, зокрема, тимусу щурів, що проявляється зміною співвідношення коркової та мозкової речовини тимусу, субпопуляції клітин тимусу в ранньому постнатальному періоді. Порушення формування тимусу може стати підґрунтям для розвитку аутоімунних, алергічних та інфекційних захворювань у дітей раннього віку.

*Ключові слова:* морфогенез тимусу, дексаметазон, стафілококовий анатоксин, коркова речовина, мозкова речовина, лімфоцити, епітеліоретикулоцити, лектини PNA, WGA, LCA, RCA, цитокератини 5/14.

### ANNOTATION

Aravitskiy E.O. Structure and morphogenesis of thymus in the postnatal period after prenatal introduction of staphylococcal anatoxin and dexamethasone (anatomical experimental research). – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The thesis is submitted for a candidate degree in Medical Sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.03.01 "Normal anatomy" (222 Medicine). – Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, 2019.

Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, 2019.

The thesis is devoted to the clarification of the peculiarities of the thymus structure and morphogenesis in the postnatal period after intrauterine introduction of staphylococcal anatoxin and dexamethasone with by means of morphometric, histological, lectin histochemical, immunohistochemical and statistical methods.

It was supplemented that after prenatal administration of dexamethasone, a decrease of cortico-medullary ratio by 36 % on the 1<sup>st</sup> day of life was observed, if to compare with the intact animals, mainly due to a decrease in the relative area of the inner cortex (by 44.9 %), and up to 30<sup>th</sup> day this index didn't reach the reference values. This was accompanied by a statistically significant decrease in the relative number of small lymphocytes (particularly by 45.9 % on the 1<sup>st</sup> day) and medium lymphocytes (max by 41.7 % on the 3<sup>rd</sup> day) in the cortex, and an increase in the relative number of apoptic lymphocytes (max in 13.5 times on the 1<sup>st</sup> day) if to compare with intact animals during the first 30 days after birth. In addition, there was an increase in the proportion of large

lymphocytes and lymphoblasts of the inner cortex from the 3<sup>rd</sup> to the 21<sup>st</sup> day after birth, and an increase in the proportion of lymphocytes in the mitotic phase in the cortex during first 9 days (max on the 3<sup>rd</sup> day in 3.2 times) in animals after prenatal administration of dexamethasone ( $p < 0.05$ ). Also, a statistically significant increase in the proportion of epitheliocytes in the thymic cortex to the 14<sup>th</sup> day of life was detected, at max 2.2 times on the 2<sup>nd</sup> day, in comparison with the reference indexes.

It was specified that the prenatal introduction of staphylococcal anatoxin leads to an increase in the relative area of the subcapsular zone by 1.94 times up to the 3<sup>rd</sup> day of postnatal life, and to an increase in the relative area of medulla by 1.2 times from the 3<sup>rd</sup> day and up to the end of the observed period, if to compare with the intact animals. However, there was a significant increase in the proportion of small lymphocytes in the subcapsular zone during the first 5 days (max on the 5<sup>th</sup> day by 20.5 %) compared with intact animals. At the same time, there was a decrease in the relative number of small lymphocytes from the 1<sup>st</sup> to the 9<sup>th</sup> day in the medulla (max by 14.6 % on the 2<sup>nd</sup> day), compared with the reference values ( $p < 0.05$ ). Also, there was a statistically significant increase of lymphocytes in the mitosis phase, particularly in the subcapsular zone from day 1 to day 14 (max in 1.7 times on the 1<sup>st</sup> day), in the inner cortex up to the 3<sup>rd</sup> day (max in 2.1 times on the 1<sup>st</sup> day), and in the medulla until the 9<sup>th</sup> day (max in 2.2 times on the 1<sup>st</sup> day) compared with the data of the intact animals. An increase in the relative number of epithelial cells in the cortex was observed up to the 3<sup>rd</sup> day after birth in comparison with the group of intact animals (max by 56.5 % on the 3<sup>rd</sup> day), ( $p < 0.05$ ).

It has been shown that prenatal administration of dexamethasone results in a significant increase in the receptor expression for lentil lectin and the number of LCA<sup>+</sup>-dendritic cells from day 5 to day 14, with a maximum increase by 51.3 % at day 5, compared to the reference values. However, more intense expression of  $\beta$ -D-galactose receptor shielded with sialic acid was detected from the 14<sup>th</sup> to 30<sup>th</sup> day after birth (++) in the medulla, compared with the intact animals (+). On the contrary, the number of WGA<sup>+</sup>-epithelioreticulocytes was significantly lower by 19.2 % on the 30<sup>rd</sup> day in cortex and by 24.2 % on the 14<sup>th</sup> day in medulla, if to compare with the reference group. There

was also a decrease in the rate of benzidine label accumulation to  $\beta$ -D-galactose (+) in the thymic cortex and medulla during the first two days, compared to the intact group (++) .

It has been proved that after prenatal introduction of staphylococcal toxoid there was a more intensive accumulation of the benzidine label to the lentil lectin from the 3<sup>rd</sup> to the 9<sup>th</sup> day, and the amount of LCA<sup>+</sup>-dendritic cells is bigger during the first 3 days with a maximum increase by 58.8 % on the 2<sup>nd</sup> day in comparison with reference indexes. In addition, there was a significant increase in the number of WGA<sup>+</sup>-epithelial cells in the thymic cortex and medulla during the first three days and on the 30<sup>th</sup> day of postnatal life, accompanied by more intensive expression of receptors to N-acetyl-D-glucosamine during first 9 days of the postnatal period in cortex (++++) and during 3-5 days of life in the medulla (+++), compared with expression level (++) in intact animals. Also, from the 9<sup>th</sup> to the 30<sup>th</sup> day in the medulla a more intensive expression of receptors to ricinic lectin (++) was detected, compared to the intact group (+). At the same time, more intensive accumulation of the benzidine mark on immature PNA<sup>+</sup>-lymphocytes during the first 3 days of postnatal life in cortex and medulla was noted, and a greater difference in the intensity of expression was observed in the cortex, if to compare with the reference group (+++ vs + in accordance).

It was established that administration of dexamethasone to rats in the antenatal period leads to a decrease in the intensity of expression of cytokeratins 5/14 receptors during the first 2 weeks of life and to a progressive decrease in the area occupied by CK5/14<sup>+</sup>-epitheliocytes throughout the observation period (on the 1<sup>st</sup> day relative area of CK5/14<sup>+</sup>-cells is by 33.1 % lesser, and by the 30<sup>th</sup> day it is by 63.5 % less) compared to the intact group of animals.

It was found that in the group of antigen-primed animals there was an increase in the expression of cytokeratins 5/14 receptors during the all period of observation with a maximum in the first 3 days, and the specific area occupied by CK 5/14<sup>+</sup>-epitheliocytes was bigger during first 9 days after birth (particularly by 59.1 % on the 1<sup>st</sup> day), if to compare with intact group of animals.

Scientific novelty. The results of the study broaden the current understanding of rat thymus morphogenesis in the postnatal development period and complement the concept



of professor M. A. Voloshin about lymphocyte as a morphogenesis factor and can be used in scientific works of morphologists and clinicians.

It was found, that after prenatal hormonal and antigenic effects there was changes in the ratio of the thymic cortex and medulla, which was occurred due to the expansion of the subcapsular zone in the early postnatal period and the reduction of the thymic cortex during the first month of life.

It was first proved, that after the administration of the dexamethazone, there was an increase in the number of observable LCA<sup>+</sup>-dendritic cells and the number of LCA-receptors in the first two weeks after birth and a decrease in the number of WGA<sup>+</sup>-and CK 5/14<sup>+</sup>-epithelial cells in the first month after birth and the number of PNA-receptors in the first 2 days of postnatal life

The data concerning the prenatal influence of staphylococcal anatoxin on the cell's ratio was expanded due to a protracted increase in the number of immature forms of lymphocytes in the early perinatal period, an increase in the number of apoptotic cells and mitotically dividing cells in the first three days of life.

It was first shown, that in the group of antigen-primed rats there is an increased number of LCA<sup>+</sup>-dendritic cells during the first three days of life, and increased number of WGA<sup>+</sup>-epithelioreticulocytes, RCA- and PNA-receptors in the first five days, and increased number of CK 5/14<sup>+</sup>-epithelial cells throughout the first month of life .

Practical meaning. The conducted experiment will allow to deepen knowledge about the mechanisms of antigenic and hormonal effects on the postnatal condition and morphogenesis of the immune system. Data concerning the distribution of LCA<sup>+</sup>-, WGA<sup>+</sup>-, CK5/14<sup>+</sup>-cells and PNA- and RCA-receptors may be of interest to immunomorphologists. After the prenatal action of dexamethasone and staphylococcal anatoxin, changes in the rates and terms of morphogenesis of the immune organs, particularly rat thymus, are manifested by changes in the ratio of the thymic cortex and medulla, and in the ratio between thymic cells subpopulations in the early postnatal period. Violation of the thymus formation may be the basis for the development of autoimmune, allergic and infectious diseases in young children.

*Key words:* thymus morphogenesis, dexamethasone, staphylococcal anatoxin, thymic cortex, thymic medulla, lymphocytes, epithelioreticulocytes, PNA, WGA, LCA, RCA lectins, cytokeratin 5/14.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Волошин Н. А., Аравицкий Е. О. Динамика абсолютной и относительной масс тимуса белых крыс в норме и после внутриутробного воздействия дексаметазона и стафилококкового анатоксина. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2016. Т. 16, № 4(56). С. 5-8. (Дисертантом самостійно отримано експериментальні дані та проведено їх статистичну обробку).

2. Волошин Н. А., Аравицкий Е. О. Сравнительная характеристика реактивности морфо-функциональных зон тимуса новорожденных после действия в пренатальном периоде дексаметазона. *Актуальні питання медичної науки та практики*. 2017. Т. 1, Кн. 1, №84. С. 3-11. (Дисертантом самостійно отримано експериментальні дані та проведено їх статистичну обробку).

3. Аравицкий Е. О. Особенности динамики клеточного состава морфо-функциональных зон тимуса белых крыс в ответ на пренатальное гормональное воздействие. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017. Т. 17, №4(60). С. 13-21.

4. Аравицкий Е. О. Реактивные изменения морфо-функциональных зон тимуса после внутриутробного воздействия стафилококкового анатоксина. *Актуальні питання медичної науки та практики*. 2017. Т. 2, Кн. 1, №84. С. 3-18.

5. Волошин М. А., Аравіцький Є. О., Куц О. Г. Дослідження динаміки кількості та топографії LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин в тимусі щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після пренатального введення дексаметазона. *Патологія*. 2017. Т. 14, № 3(41). С. 348-352. (Дисертантом самостійно проведено лектингістохімічне дослідження, статистичну обробку даних та підготовку матеріалу до друку).

6. Волошин М. А., Куц О. Г., Аравіцький Є. О. Динаміка експресії та кількості СК5<sup>+</sup>-імунопозитивних епітеліоцитів субкапсулярної зони тимусу у щурів раннього постнатального періоду після пренатального введення стафілококкового анатоксину.

*Морфологія*. 2018. Т. 12, №4. С. 24-30. (Дисертантом самостійно проведено імуногістохімічне дослідження, статистичну обробку даних та підготовку матеріалу до друку).

7. Аравицкий Е. О. Особенности изменений субкапсулярной зоны тимуса в раннем постнатальном периоде после пренатального действия дексаметазона. *Сучасні наукові інновації* : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 15–16 лютого 2017 р. Київ, 2017. С. 24-26.

8. Аравицкий Е. О. Особенности изменений субкапсулярной зоны тимуса в раннем постнатальном периоде после пренатального антигенного воздействия. *Інновації в медицині* : матеріали 86 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 23–24 березня 2017 р. Івано-Франківськ, 2017. С. 92.

9. Аравицкий Е. О. Становление внутренней коры тимуса в постнатальном периоде после пренатального действия стафилококкового анатоксина. *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя 23–24 березня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 10-11.

10. Аравицкий Е. О. Особенности формирования внутренней коры тимуса крыс в постнатальном периоде после пренатального действия дексаметазона. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017* : сборник тезисов докладов LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, г. Минск, 17–19 апреля 2017 г. Минск, 2017. С. 77.

11. Аравицкий Е. О., Аравицкая Дж. Н. Особенности реактивности субкапсулярной зоны тимуса после внутриутробного гормонального воздействия. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2017* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів із міжнародною участю, присвячена дню науки, м. Запоріжжя, 11–12 травня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 5-6. (Дисертантом самостійно проведено аналіз даних та написання тез).

12. Аравицкий Е. О., Путилин Д. А., Аравицкая Дж. Н. Постнатальная реактивность WGA<sup>+</sup>-эпителиоретикулоцитов тимуса после внутриутробного

антигенного впливу. *Пріоритети сучасної науки* : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ 27–28 жовтня 2017 р. Київ, 2017. С. 9-11. (Дисертантом самостійно проведено аналіз даних та сформульовані висновки, доповідь).

13. Аравицкий Е. О., Аравицкая Дж. Н. Иммуногистохимическое выявление СК5<sup>+</sup>-эпителиоцитов тимуса крыс раннего постнатального периода после пренатального гормонального воздействия. *Медико-фармацевтический форум– 2017, збірник «Science and life»* : матеріали III міжнародної науково-практичної конференції, м. Карлові Вари, Чехія, 22 грудня 2017 р. Карлові Вари, 2017. С.85-91. (Дисертантом самостійно проведено аналіз даних та написання тез).

14. Куц О. Г., Аравицкий Е. О. Особенности экспрессии СК5/14<sup>+</sup>-эпителиальных клеток тимуса крыс в норме и после пренатального введения стафилококкового анатоксина. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Запоріжжя, 18-25 травня, 30 травня 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 16. (Дисертантом самостійно проведено аналіз даних та написання тез).

15. Патент на корисну модель. Волошин М.А., Аравицкий Е.О., Богданов П.В., Чернявський А.В. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів: пат. 112288, Україна, МПК G09B 23/28, A61K 38/22, A61P 37/02. № u201606118; заявл. 06.06.2016; опубл. 12.12.2016 Бюл. № 23. (Дисертант самостійно провів аналіз даних та розробив еквівалентну дозу дексаметазону для щурів).

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО БУДОВУ ТА МОРФОГЕНЕЗ ТИМУСУ ...	23
1.1 Сучасні уявлення про будову тимусу .....	23
1.2 Особливості тимічного мікрооточення в ранньому постнатальному періоді .....	27
1.3. Реактивність тимусу після народження на дію різноманітних чинників.....	35
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
2.1 Дизайн та об'єкт дослідження .....	43
2.2. Методи дослідження .....	45
2.2.1 Органометричний метод.....	46
2.2.2 Гістологічний та морфометричний методи.....	46
2.2.3 Лектингістохімічний метод.....	47
2.2.4 Імуногістохімічний метод .....	48
2.2.5 Статистичний метод.....	50
РОЗДІЛ 3 ДИНАМІКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ І КЛІТИННОГО СКЛАДУ ТИМУСУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ДЕКСАМЕТАЗОНУ .....	51
РОЗДІЛ 4 ДИНАМІКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ І КЛІТИННОГО СКЛАДУ ТИМУСУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІЇ СТАФІЛОКОКОВОГО АНАТОКСИНУ.....	81
РОЗДІЛ 5 РОЗПОДІЛ ГЛЮКОКОН'ЮГАТИВ В МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗОНАХ ТИМУСУ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ДЕКСАМЕТАЗОНУ В АНТЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ .....	108
5.1. Розподіл рецепторів до лектину сочевиці (LCA).....	108
5.2 Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA) .....	113
5.3 Розподіл рецепторів до лектину рицини (RCA).....	120
5.4 Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA) .....	123

РОЗДІЛ 6 РОЗПОДІЛ ГЛЮКОКОН'ЮГАТИВ В МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗОНАХ ТИМУСУ ПІСЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВПЛИВУ СТАФІЛОКОКОВОГО АНАТОКСИНУ .....	128
6.1. Розподіл рецепторів до лектину сочевиці (LCA).....	128
6.2. Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA).....	132
6.3. Розподіл рецепторів до лектину рицини (RCA).....	139
6.4. Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA) .....	142
РОЗДІЛ 7 ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СК5/14 <sup>+</sup> -ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН В ТИМУСІ ЩУРІВ.....	147
7.1 Розподіл рецепторів після пренатального введення дексаметазону.....	147
7.2 Розподіл рецепторів після пренатального введення стафілококового анатоксину .....	152
РОЗДІЛ 8 ОБГОВОРЕННЯ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ..	158
ВИСНОВКИ.....	174
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	177
ДОДАТОК А АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ .....	202
ДОДАТОК Б НАУКОВІ ПРАЦІ, ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ ....	207
ДОДАТОК В ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	210

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

LCA	–	Lens culinaris agglutinin
PNA	–	Peanut agglutinin
RCA	–	Ricinus communis agglutinin
WGA	–	Wheat germ agglutinin
Int	–	інтактна група
K	–	контрольна група
SA	–	група тварин після введення стафілококового анатоксину
Dex	–	група тварин після введення дексаметазону
CK5/14	–	цитокератини 5/14
ШЙК	–	Шифф-йодна кислота
у.о.п.	–	умовна одиниця площі
КМ	–	кортико-медулярний

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Тимус є ключовим органом у системі імуноендокринної регуляції, виконуючи роль імунного органу й ендокринної залози, здійснюючи при цьому важливі функції, забезпечуючи структурне та функціональне дозрівання імункомпетентних клітин [24, 239].

На думку багатьох дослідників, тимус і насьогодні залишається маловивченим органом, який протягом життя людини зазнає морфологічної трансформації та змін в розмірах [61, 134]. Вплив тимусу та його імуноендокринні взаємодії з іншими органами мають особливе значення в дитячому віці [95, 216], забезпечуючи нормальний розвиток дитини, підтримуючи імунну реактивність і сприяючи адаптації до різних факторів навколишнього середовища [142]. А за умов антенатального несприятливого впливу на тимус [11], виникають зміни у темпах і строках розвитку та формування периферійної імунної системи та становленні морфо-функціональних одиниць багатьох органів [28, 110]. Саме тому проблема антенатального здоров'я є одним із пріоритетних напрямків і основою Концепції Національного здоров'я (Загальнодержавна програма «Здоров'я – 2020 український вимір» від 31.10.2011 р. № 1164-р).

Дані зміни будови тимусу в постнатальному періоді, а також його морфогенез у відповідь на внутрішньоутробну дію антигенів і гормонів вивчені недостатньо, що обумовлено відсутністю комплексних досліджень даного органу, складністю прижиттєвого морфологічного його вивчення у людини.

Порушення дозрівання та диференціювання основних структур тимусу є провідною ланкою в розвитку імунопатологічних станів [105, 138, 241], а також дезадапційного синдрому у новонароджених і дітей першого року життя [95].

У літературі описані морфо-функціональні особливості тимусу плодів від матерів, вагітність яких була ускладнена гестозом [147], інфекційними захворюваннями вірусної етіології, пневмонією [64, 104]. Вважають, що в основі порушень формування та дозрівання імунної системи плода лежить її пригнічення внаслідок надмірної антигенної стимуляції інфекційними факторами [23] та іншими



чужорідними антигенами [75, 114, 127], що надходять від матері, при порушенні гемато-плацентарного бар'єру. Внаслідок цього велика кількість незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів [23] надходить у периферійні лімфоїдні органи, що викликає зміни у органогенезі різної тривалості та може бути основою розвитку патології у дорослому віці [35].

В наш час, існують протиріччя в розумінні як спрямованості спровокованих стресом імунних зрушень, так і механізмів їх формування [125, 226]. Значне число досліджень демонструє імуносупресивну дію стресу на організм людини та експериментальних тварин [97, 195, 221], проте в ряді робіт показана його здатність потенціювати імунну відповідь [99, 156]. Підвищена кількість глюкокортикоїдів в організмі відображає стан стресу та справляє пригнічуючу та руйнівну дію на імунну систему [180]. Вплив стресу, насамперед, спрямований на клітинну ланку імунітету, тому особливої актуальності має розгляд проблеми впливу гормональних препаратів на внутрішньоутробний розвиток тимусу та постнатальне формування адаптивного клітинного імунітету [75].

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 624 «Клінічні протоколи акушерської та гінекологічної допомоги» ризик передчасних пологів є показанням для застосування глюкокортикоїдів [55]. Проте, обговорюючи застосування глюкокортикостероїдів під час вагітності, необхідно брати до уваги, що застосування препаратів під час вагітності може нести не тільки одномоментні негативні наслідки для матері та плоду – народження дітей з низькою масою тіла та тератогенний ефект [221], але й довготривалі – вплив на захворюваність в дорослому віці [180].

Таким чином, усе вищезгадане дає підстави сподіватись, що вивчення тимусу в залежності від характеру перебігу вагітності, а саме його морфогенезу у відповідь на внутрішньоутробну дію антигенів і гормонів, що приводить до відгуку всієї системи клітинного імунітету у постнатальному періоді, мають важливе теоретичне та практичне значення і є актуальними в даний час.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертації є складовою частиною НДР кафедри анатомії людини, оперативної

хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету «Реактивність органів новонароджених після дії антигенів та факторів різної природи у внутрішньоутробному періоді» (номер державної реєстрації 0115U003875). Автором проведено дослідження особливостей будови та морфогенезу тимусу щурів.

**Мета** – Встановити закономірності будови та морфогенезу тимусу щурів у постнатальному періоді після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та десаметазону.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчити морфометричні показники маси, співвідношення площі коркової та мозкової речовини тимусу щурів у постнатальному періоді в динаміці в нормі та після внутрішньоутробного введення дексаметазону та стафілококового анатоксину;

2. Дослідити динаміку клітинного складу субкапсулярної зони, внутрішньої кори та мозкової речовини тимусу щурів у постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробного гормонального й антигенного впливу;

3. Встановити особливості розподілу рецепторів до лектинів RCA (рицини), PNA (арахісу), LCA (сочевиці), WGA (зародків пшениці) у тимусі в нормі та після пренатального введення дексаметазону та стафілококового анатоксину;

4. Вивчити розподіл цитокератинів 5/14 у клітинах епітелію коркової речовини у нормі та після пренатального гормонального й антигенного впливу.

*Об'єкт дослідження* – закономірності морфогенезу тимусу в ранньому постнатальному періоді.

*Предмет дослідження* – клітинний склад, стан коркової та мозкової речовини, розподіл цитокератинів і рецепторів до лектинів в нормі та після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та десаметазону.

*Методи дослідження:* описовий, макро- та мікроскопічний, органометричний (визначена абсолютна та відносна маса тимусу); морфометричний (визначено площу морфо-функціональних зон, розподіл відносної кількості клітин), лектингістохімічний (описано розподіл рецепторів до лектинів сочевиці (LCA), арахісу (PNA), рицини (RCA), зародків пшениці (WGA)), імуногістохімічний

(описано розподіл CK5/14<sup>+</sup>-епітеліальних клітин), математичний метод і комп'ютерний аналіз зображень (підрахунок структурних елементів, площі та інтенсивності імунопозитивного матеріалу), статистичний (визначення достовірності отриманих результатів).

### **Наукова новизна отриманих результатів:**

Результати дослідження розширюють сучасні уявлення про морфогенез і будову тимусу щурів у постнатальному періоді розвитку. Отримані результати доповнюють концепцію професора М.А. Волошина про лімфоцит як фактор морфогенезу та можуть бути використані у наукових роботах морфологів і клініцистів.

Виявлено, що після пренатального гормонального та антигенного впливу відбуваються зміни співвідношення коркової та мозкової речовини за рахунок розширення субкапсулярної зони в ранньому постнатальному періоді та зменшення внутрішньої кори протягом першого місяця життя.

Доповнено уявлення про пренатальний вплив дексаметазону на співвідношення клітин за рахунок зниження кількості лімфоцитів різного діаметру протягом першого місяця життя, та епітеліальних клітин з третього тижня життя, найбільш виражене у корковій речовині, та збільшення кількості клітин з фігурами мітозу й у стадії апоптозу протягом перших десяти діб.

Вперше доведено, що після введення гормону спостерігається збільшення кількості LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин і кількості рецепторів до лектину рицини на лімфоцитах у перші два тижні, а також зменшення кількості WGA<sup>+</sup>- та CK5/14<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у перший місяць, та кількості рецепторів до лектину арахісу на лімфоцитах у перші 2 доби постнатального життя.

Розширено дані відносно пренатального впливу стафілококового анатоксину на співвідношення клітин за рахунок випереджувального збільшення кількості незрілих форм лімфоцитів у ранньому перинатальному періоді, збільшення кількості гинучих клітин і клітин, що мітотично поділяються у перші три доби життя.

Вперше показано, що у антигенпремійованих щурів відбувається збільшення кількості LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин у перші три доби життя, кількості

WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів і рецепторів до лектину рицини та арахісу на лімфоцитах у перші п'ять діб, кількості CK5/14<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у перший місяць життя.

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведений експеримент дозволить поглибити знання про механізми антигенного та гормонального впливу на постнатальний стан і морфогенез імунної системи. Дані щодо розподілу LCA<sup>+</sup>-, WGA<sup>+</sup>-, CK5/14<sup>+</sup>-клітин і рецепторів до лектинів рицини та арахісу можуть представляти інтерес для імуноморфологів. Результати досліджень можуть бути використані при написанні підручників і монографій з анатомії, гістології, імунології, неонатології та педіатрії, акушерства та гінекології тощо, а також в практичних і лекційних курсах вказаних вище дисциплін медичних вузів та інститутів удосконалення лікарів. Після пренатальної дії гормону й антигенів спостерігаються зміни темпів і термінів морфогенезу імунних органів, зокрема, тимусу щурів, що проявляється зміною співвідношення коркової та мозкової речовин тимусу та субпопуляцій клітин тимусу в ранньому постнатальному періоді. Порушення формування тимусу може стати підґрунтям для розвитку аутоімунних, алергічних та інфекційних захворювань у дітей раннього віку. Основні положення та висновки дисертаційної роботи використовуються у навчальному процесі та при проведенні наукових досліджень на кафедрі клінічної анатомії і оперативної хірургії ВДЗНУ «Українська медична стоматологічна академія» (затв. 07.11.2017), кафедрі морфології медичного інституту Сумського державного університету (затв. 16.11.2017), на кафедрі гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету (затв. 06.10.2017), кафедрі анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету (затв. 13.11.2017), кафедрі анатомії людини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (затв. 20.11.2017).

Дисертант, спільно зі співавторами, брав участь у розробці й апробації нового способу моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів (Пат. на корисну модель Україна, МПК G09B 23/28, A61K 38/22, A61P 37/02. № u201606118), що забезпечить отримання більш точних експериментальних даних, і дозволить більш

точно та достовірно аналізувати закономірності змін будови органів та асоційованої з ними лімфоїдної тканини у відповідь на пренатальний гормональний вплив.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є самостійно завершеною науковою працею. Автор самостійно здійснив патентний пошук та аналіз літературних джерел. Здобувачем виконано експеримент із внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину, дексаметазону, виведення експериментальних тварин із експерименту, проведено описове макро- та мікроскопічне, морфометричне, органометричне, гістологічне, гістохімічне, лектингістохімічне, імуногістохімічне дослідження та статистичну обробку отриманих результатів, фотодокументацію. Спільно з науковим керівником проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані основні положення та висновки роботи. Автором написані всі розділи дисертації та автореферат, оформлено наукові публікації (використано фактичний матеріал, отриманий автором у процесі виконання роботи).

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень були представлені на Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я», Запоріжжя – 2015»; VI конгресі анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України, Запоріжжя – 2015; Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я», Полтава – 2016; Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017», Запоріжжя – 2017»; 86 науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині», Івано-Франківськ – 2017; Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я», Запоріжжя – 2017; Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я», Полтава – 2017; Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні наукові інновації», Київ – 2017; 71 міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017», Мінськ, Беларусь – 2017; III міжнародній науково-практичній конференції

«Медико-фармацевтичний форум – 2017», Київ – 2017; Международной научно-практической конференции «Приоритеты современной науки», Киев 2017; Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ), Запоріжжя, 2018.

Апробація дисертаційної роботи відбулася 12 лютого 2019 р. на спільному засіданні Запорізького осередку Українського товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів та кафедр нормальної фізіології, анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, патологічної анатомії і судової медицини з основами права, мікробіології, вірусології та імунології, патологічної фізіології, гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць (з них 6 – без співавторів), у тому числі 6 статей у наукових фахових виданнях, з них 4 у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз, 8 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій, 1 патент на корисну модель № 112288.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 210 сторінках, складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку літератури з 242 джерел (з яких 119 написані кирилицею, 123 латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 74 рисунками та 42 таблицями.

# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО БУДОВУ ТА МОРФОГЕНЕЗ ТИМУСУ

### 1.1 Сучасні уявлення про будову тимусу

Тимус являє собою єдиний орган імунної системи, що піддається швидкій віковій інволюції. Більшість досліджень тимусу присвячено імунологічним аспектам, однак важливими та досі недостатньо вивченими залишаються питання щодо особливостей зміни морфології тимусу, клітинного складу, міграційних властивостей лімфоцитів, рецепторного профілю клітин мікрооточення та антиген-презентуючих клітин, структурно-функціональних змін епітеліального компоненту органу залежно від впливу різних несприятливих чинників, нових фармакологічних препаратів, та за умови зміненого нейро-ендокринного стану у матерів.

Складнощі морфологічного вивчення тимусу обумовлені його реактивністю в залежності від віку, інфекційних захворювань, інтоксикацій, стресового впливу [11]. Для більш цілісного вивчення морфології тимусу необхідно враховувати вплив перерахованих факторів на структуру органу. При цьому, основним маркером імунних порушень є морфологічні дефекти тимусу, що виникають зокрема в дитячому віці – періоді його найбільшої функціональної активності [19, 60]. Незважаючи на те, що багато робіт присвячено вивченню наслідків антигенного впливу [37, 45, 129, 157, 168], недостатньо уваги приділялось ролі сапрофітної флори, а саме стафілококу, який за певних умов може потрапляти до організму плода, вносячи зміни у становлення імунної системи плода. Також у доступній літературі зустрічається достатня кількість досліджень впливу кортикостероїдних гормонів на розвиток імунної системи [54, 75, 140, 180, 221], але майже відсутні дані щодо структурно-функціональних змін тимусу, після введення дексаметазону, який нині широко використовується в протоколах з надання медичної допомоги в акушерстві [55].

Слід зазначити, що зміни маси, об'єму та питомої щільності відображають ступінь функціональної активності тимусу й опосередковано дозволяють судити про

процеси, що відбуваються в органі. Тимус новонароджених має максимальну відносну масу та розміри [227], а найбільшої абсолютної маси досягає до моменту статевого дозрівання [32, 135]. Об'єм і маса тимусу дещо збільшуються у перші місяці життя, а потім прогресивно знижуються протягом усього життя за рахунок заміщення паренхіми тимусу сполучною тканиною [24, 134]. Таким чином, вже з періоду раннього дитинства в тимусі людини відзначається тенденція до збільшення стромального компоненту органу. Зниження маси тимусу в ранньому післяпологовому періоді в нормі свідчить про міграцію лімфоцитів у периферичні лімфоїдні органи [35], а її збільшення, відповідно до концепції професора М.А. Волошина, може свідчити про розвиток вісцеромегалії [27, 105].

Тимус у людини розташований позаду рукоятки та тіла грудини, частіше складається з двох асиметричних часток, з'єднаних пухкою сполучною тканиною. Зовні тимус покритий тонкою сполучно-тканинною капсулою. Від капсули всередину органа відходять перегородки, що розділяють паренхіму тимусу на часточки різного розміру [52]. Тимічні часточки новонародженої дитини багатокутні з закругленими краями, у ранньому дитячому віці набуваючи овальної форми [88].

У щурів тимус має аналогічне розташування та структуру, але, на відміну від людей, до моменту народження розподіл паренхіми на часточки не завершений [86, 159]. Починаючи з раннього постнатального періоду, в тимусі також відзначається тенденція до збільшення частки стромати органу [16].

Тимус є паренхіматозним органом, в якому розрізняють коркову та мозкову речовину. Коркову речовину поділяють на субкапсулярну зону, внутрішню кору та кортико-мозкову зону. Від капсули, всередину кори відходять міжчасточкові перегородки, які поділяють коркову речовину на часточки. Мозкова речовина тимусу не поділяється на часточки. Співвідношення між корковою та мозковою речовиною варіює залежно від фізіологічного стану, а на гістологічних зрізах залежить від орієнтації тимусу під час приготування препаратів [78]. Тому існує методична рекомендація виготовлення парафінових блоків з препаратів тимусу [90].

Для кожної зони характерний певний клітинний склад. У субкапсулярній зоні проліферують і починають дозрівати попередники Т-лімфоцитів. У цій морфо-



функціональній зоні містяться незрілі двічі-негативні  $CD4^- CD8^- CD3^-$  тимоцити [128]. Функцією власне внутрішньої кори, а саме клітин мікрооточення, є створення умов для диференціювання незрілих двічі-позитивних тимоцитів, що надходять із субкапсулярної зони [124, 176, 202]. Кортико-медулярна зона є воротами тимусу, через які залоза сполучається з кровоносною [12, 170] та лімфатичною системами [17]. В межах кортико-медулярної зони за участі медулярних епітеліоцитів і дендритних клітин відбувається негативна селекція, а надалі – міграція Т-лімфоцитів на периферію [72, 118, 123]. Мікрооточення мозкової речовини забезпечує повне дозрівання Т-лімфоцитів. У мозковій речовині містяться зрілі моно-позитивні тимоцити перед виходом на периферію [33].

За клітинним складом тимус є лімфоепітеліальним органом. Він має багатокomпонентну структуру, яка включає епітеліальну мережу, лімфоцити та сполучнотканинну строму. Сполучнотканинна строма утворює капсулу, міжчасточкові перегородки та периваскулярний простір, в якому знаходяться макрофаги, тучні клітини, нейтрофіли, фібробласти, сполучнотканинні волокна. Паренхімою є ділянки тимусу, обмежені епітеліальними клітинами та базальною мембраною. Епітеліальні та сполучнотканинні елементи тимусу мають місцеве походження – походять з двох тяжів багатощарового епітелію третього-четвертого зябрових карманів, в які надалі виростає мезенхіма з кровоносними судинами, поділяючи орган на часточки [85, 150]. Подальше становлення епітеліальних клітин йде під контролем каскаду диференційованих факторів (Noxa 3, Pax 1, Pax 9, Eya 1, Six 1, Foxp 1 і Gcm 2), що експресуються в глотковій ентодермі. В цей період на розвиток епітеліальних клітин також впливають продукти генів Fgf (Fibroblast growth factors), що остаточно визначає диференціювання в певний тип епітеліальних клітин [108, 200, 228, 229]. Тимоцити, макрофаги, дендритні та тучні клітини походять з клітин-попередників, які потрапляють у тимус із кісткового мозку [111, 116, 160]. Заселення епітеліальної закладки відбувається на 7-8 тиждень антенатального періоду у людей, та на 14-16 день вагітності у щурів, разом з формуванням кровоносного русла цього органу [32, 109, 237].

Усередині епітеліального ретикулуму відбуваються основні події, пов'язані з диференціюванням і дозріванням Т-лімфоцитів. Відомо, що регуляція функцій тимусу здійснюється великою кількістю різних сигнальних молекул, що виділяються клітинами мікрооточення поміж яких біогенні аміни, нейропептиди, цитокіни й інші біологічно активні речовини [97, 113, 121]. Також, ряд авторів пов'язує ослаблення клітинного імунітету та вікову інволюцію тимусу [215] з рівнем функціональної активності та секрецією гуморальних факторів клітинами мікрооточення [18, 142, 149, 167].

Ступінь васкуляризації у пренатальному періоді визначає нормальний органогенез тимусу, а в постнатальному періоді обумовлює адекватне функціонування, як лімфоїдного органу [170, 173]. Таким чином, ступінь васкуляризації органу побічно визначає ступінь функціональної активності тимусу. Судини мікроциркуляторного русла визначаються на периферії коркової речовини, в кортико-медулярній зоні та у мозковій речовині. Ряд дослідників відзначають, що протягом раннього постнатального життя лабораторних шурів, функціональний стан судин мікроциркуляторного русла динамічно змінюється, що очевидно визначається циклічною міграцією лімфоцитів у периферичні лімфоїдні органи [32, 110].

Найбільша кількість функціонуючих судин відзначається у тимусі шурів у мозковій речовині та на кортико-медулярній межі. Причому серед судин мікроциркуляторного русла переважають гемокапіляри, що зустрічаються в мозковій речовині й у корі практично в однаковій кількості [53, 109]. Науковці вважають, що це можна пояснити функціональною напругою процесів внутрішньотимічного диференціювання та міграції Т-лімфоцитів, що відбуваються в корковій речовині [74, 115, 143].

У паренхімі лімфатичні судини розташовані поблизу кровоносних судин у кортико-медулярній зоні та навколо тілець Гассалья мозкової речовини [14]. Вони продовжуються в еферентні лімфатичні судини міжчасточкових перегородок. Стінки лімфатичних судин тимусу складаються з тонкого шару ендотелію, при цьому базальна мембрана переривчаста або відсутня, а у просвіті судин виявляються лімфоцити. У корковій речовині лімфатичні судини відсутні [98]. Таке

розташування, очевидно, пов'язано зі створенням антигеннезалежного середовища для кортикальних тимоцитів, рециркулюючим пулом лімфоцитів мозкової речовини та кортико-медулярної зони та резорбцією детриту з тілець Гассала [34, 175, 194].

## 1.2 Особливості тимічного мікрооточення в ранньому постнатальному періоді

Ключовим для розвитку імунокомпетентних Т-лімфоцитів є формування необхідного клітинного та гуморального мікрооточення в тимусі [48, 189]. Як відзначалося вище, паренхіму органу формують епітеліоретикулоцити, дендритні клітини, макрофаги, фібробласти та позаклітинний матрикс [24]. Їх основною функцією є формування матриксу для диференціювання та проліферації лімфоцитів. Для забезпечення проліферації в паренхимі тимусу формуються асоціації з тимоцитів та одним з типів клітин мікрооточення [40, 136]. Описано три основних типи такого роду асоціацій: лімфоцитарно-епітеліальні, лімфоцитарно-макрофагальні, розташовані переважно в глибоких шарах коркової речовини, та лімфоцитарно-дендритноклітинні, що локалізуються на межі коркової та мозкової речовини [58, 117, 137].

Основне місце в реалізації функції тимусу відводиться епітеліальній тканині. Морфологічно епітеліоретикулоцити є клітинами трикутної та полігональної форми, які обмежені базальною мембраною по периферії часточки [126]. Вони утворюють тривимірний каркас, беруть участь у формуванні гемато-тимічного бар'єру, синтезують і презентують тканино-специфічні антигени, секретують ряд біологічно-активних речовин, формуючи клітинну основу специфічного мікрооточення, що регулює процеси проліферації та диференціювання попередників Т-лімфоцитів, руйнування та взаємодії лімфоцитів, передачі антигенного стимулу [199, 206].

Окремо виділяють епітеліальні клітини кіркової зони зірчастої форми, які містять у своїй цитоплазмі лімфоцити (феномен емперіоплезису), так звані «клітини-няньки» (nurse cells – TNC). Відростки цитоплазми клітин-няньок прилягають до інших лімфоцитів, утворюючи комплекси з тимоцитами для формування адекватного мікрооточення для подальшого їх диференціювання. При

*in vitro* культивуванні в цитоскелеті TNC відзначається великий вміст цитокератинів і віментину, а в цитоплазмі визначаються тонофіламенти, властиві епітелію [69, 151, 165, 196]. На думку ряду авторів TNC – це багатоклітинні комплекси утворені епітеліальними клітинами [122, 137]. Існує думка, що клітини-няньки можуть брати участь в процесуванні антигену та утворенні білків MHC-II комплексу, фагоцитувати піддані апоптозу тимоцити [141, 166, 174]. Вони можуть локалізуватися в усіх морфо-функціональних зонах тимусу. Примітно, що поряд з апоптозними тимоцитами, в комплексі клітин зазвичай присутні 1-2 інтактних зрілих тимоцита [137, 179].

Основні функції епітеліоретикулоцитів тимусу ґрунтуються на контактних взаємодіях з попередниками Т-лімфоцитів. Група мембранних молекул – інтегринів, селектинів, кадгеринів (LFA-1, ICAM-2, ICAM-3, рецепторів сімейства L- та E-селектинів тощо) забезпечує міжклітинну адгезію між епітеліоретикулоцитами та лімфоїдними клітинами тимусу. Контакти між епітеліоретикулоцитами та лімфоїдними клітинами важливі для передачі ростових і диференційовочних сигналів, для здійснення селекції та передачі антигенного стимулу [42, 49, 130].

Епітеліоретикулоцити тимусу на своїй поверхні експресують антигени головного комплексу гістосумісності, секретують цитокіни та гормони [178, 188]. На їхній поверхні секретується IL-7, який є фактором виживання та росту тимоцитів, що розвиваються. Експресія молекул MHC-II необхідна для здійснення диференціювання та селекції клонів Т-клітин. Ці молекули спочатку експресуються на епітеліальних клітинах мозкового шару, а потім коркового [208, 226]. Примітно, що в залежності від концентрації факторів росту, що синтезуються та виділяються, епітеліоретикулоцити тимусу здатні надавати стимулюючий [181], або апоптогенний ефект на тимоцити [193, 195]. Епітеліоретикулоцити тимусу пов'язують з позитивною селекцією тимоцитів, проте молекулярні основи взаємодії двічі-негативних тимоцитів і кортикальних епітеліоретикулоцитів висвітлені неоднозначно [106, 113, 233].

Епітеліоретикулоцити тимусу також секретують ендогенний лектин – галектин-1, який, зв'язуючись з олігосахаридними лігандами клітинної мембрани

тимоцитів і лімфобластів, опосередковує адгезію незрілих тимоцитів до епітеліальних клітин тимусу [133, 146]. Кінцевим залишком галектина-1 є N-ацетил-D-глюкозамін, який, в свою чергу, специфічний для лектину зав'язі пшениці [1, 15]. У літературі зустрічаються роботи, присвячені вивченню розподілу WGA<sup>+</sup>-рецепторів епітеліальних клітин тимусу [31, 39, 119], але разом з тим, не досліджено інтенсивність накопичення залишків N-ацетил-D-глюкозаміну на епітеліоретикулоцитах після внутрішньоплідного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону в ранньому післянатальному періоді.

Епітеліоретикулоцити синтезують нейрамінову (сіалову) кислоту, що змінює ступінь сіалювання поверхні T-лімфоцитів протягом внутрішньотимічного диференціювання [77, 131]. Сіалова кислота, зосереджена всередині цитоплазми епітеліоретикулоцитів мозкової речовини, дозволяє виявляти ці клітини за допомогою лектину зав'язі пшениці. Таким чином, WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцити коркової речовини та субкапсулярної зони тимусу містять переважно кінцеві залишки N-ацетилглюкозаміну, та в меншій кількості кінцеві залишки нейрамінової (сіалової) кислоти, а WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцити мозкової речовини – переважно кінцеві залишки нейрамінової (сіалової) кислоти [39, 132].

Збільшення накопичення бензидинової мітки до лектинів зав'язі пшениці в корковій речовині свідчить про активацію процесів внутрішньотимічного диференціювання (позитивної селекції тимоцитів), а накопичення бензидинової мітки в цитоплазмі епітеліоретикулоцитів мозкової речовини відображає активацію кінцевих етапів диференціювання та процесів підготовки тимоцитів до еміграції на периферію [39, 77].

У цитоплазмі епітеліальних клітин тимусу синтезуються цитокератин-проміжні філаменти цитоскелету, які є фундаментальними маркерами епітеліального диференціювання, і якість збірки цих філаментів впливає на механічну стабільність і цілісність епітелію [209, 224]. Вони умовно розділені на 2 групи: низько- (40-56,5 кДа) та високомолекулярні (53-68 кДа) форми, кислі та нейтрально-основні. Зазвичай, в епітеліальній клітині, в залежності від типу

епітелію, умов зростання, стадії гістогенезу та ступеня диференціювання клітини, її мікрооточення міститься від двох до десяти різних цитокератинів [70, 196].

Так само як і медулярні епітеліальні клітини, епітеліоцити субкапсулярної зони експресують мембранну молекулу TE4, цитокератини 5/14, 8/18, 4/13, 10/11, 17, 19, гангліозид A2B5, антиген Thy-1 [151, 165].

Логінова Н.П., Четвертних В.А. (2014 р.) відзначають, що механізми порушення функціонування виличкової залози супроводжуються не тільки загибеллю лімфоїдного компонента тимусу, а й порушенням архітекtonіки епітеліальної стромы за рахунок зниження експресії цитокератинів. Це, в свою чергу, впливає на якість розвитку лімфоцитів на етапі їх антигеннезалежного диференціювання, тому незрілість епітеліального компонента призводить до порушення продукції цитокінів [145, 164].

У тимусі людини та щурів до епітеліальних структур також відносять епітеліальні каналці та тимічні тільця.

Тільця Гассаля розташовуються у мозковій речовині тимусу й являють собою концентричні скупчення довгастих і веретеноподібних епітеліальних клітин з великим ядром. Клітини, які формують тільця, відрізняються тим, що їх ядро ущільнюється та фрагментується, в цитоплазмі присутні зруйновані органели та вакуолі, що, на думку ряду авторів, є ознакою деструкції епітеліальних клітин [14, 212]. Також у літературі зустрічаються дані, що свідчать про активну секреторну функцію цих утворень і їх вплив на процес диференціювання тимоцитів [84, 172, 189, 204, 211].

Епітеліальні каналці локалізуються переважно в апікальних відділах тимусу й утворені одношаровим, однорядним епітелієм [32, 34]. В межах часточки тимусу каналці розташовані в кортико-медулярній зоні з переходом у коркову та мозкову речовину або міжчасточкові перегородки. Особливості локалізації каналців відрізняють їх від тілець Гассаля, які можуть розташовуватися виключно в мозковій речовині [14, 32]. Певна анатомічна локалізація каналців у тимусі може бути наслідком їхньої генетичної детермінації в органі, а їх постійне виявлення в тимусі

новонароджених уможлиблює припускати їх активну участь у реалізації його функції [32, 123, 222].

У літературі зустрічаються дані про епітеліальні каналці в тимусі плодів і дітей людини одночасно з тимічними тільцями в нормі та при розвитку імунодефіциту, гострих респіраторних вірусних інфекцій, лейкозі. [14, 43, 56, 63, 74, 94, 102].

Дендритні клітини, головним чином, діють як антигенпрезентуючі клітини, являючись одними з ключових чинників процесу проліферації, диференціювання та селекції лімфоцитів у тимусі, впливають на формування імунологічної толерантності та первинної імунної відповіді [103, 153, 171]. Вони зустрічаються в невеликих кількостях, головним чином, в області кортико-медулярної зони та в мозковій речовині тимусу. Це великі клітини (20-30 мкм) з блідою цитоплазмою та багатьма тонкими відростками, які оточують інші клітини, головним чином тимоцити. Їх цитоплазма містить добре розвинений комплекс Гольджі, тубуловидні структури та гранули різного розміру з однорідним вмістом, що оточені мембраною. Ядро дендритних клітин зазвичай займає ексцентричне положення з характерним конденсованими перинуклеарним хроматином і містить добре помітне ядрце. Характерна морфологія дендритних клітин, відсутність фаголізосом відрізняють їх від макрофагів. [112, 155, 185].

Дендритні клітини вважаються професійними клітинами мігрантами, здатними до зміни локалізації протягом життєвого циклу. Процеси диференціювання та дозрівання дендритних клітин тісно пов'язані з конкретною локалізацією їх в організмі [191]. Дендритні клітини людини на різних стадіях диференціювання та дозрівання мають характерний фенотип і локалізацію: в периферичній крові, в епідермісі (клітини Лангерганса), в дермі (дермальні), в інтерстиціальній тканині внутрішніх органів (інтерстиціальні), в слизових оболонках шлунково-кишкового тракту й органів дихання, в лімфоїдній тканині центральних і периферичних імунних органів [161, 218, 225]. Всі дендритні клітини людини є лейкоцитами, що мають кістковомозкове походження із загальної гемопоетичної стовбурової клітини. Виділяють дві субпопуляції дендритних клітин,

що мають різні фенотипи, функціональні особливості й особливості розвитку: плазмацитоїдні та мієлоїдні [187, 190, 234]. Мієлоїдні CD123<sup>-</sup> CD11c<sup>+</sup> (близько 20% популяції всіх дендритних клітин тимусу) мають мієлоїдне походження та типову клітинну морфологію з численними, вуалеподібними цитоплазматичними виступами. Плазмацитоїдні CD123<sup>+</sup> CD11c<sup>-</sup> ДК (до 80% всієї популяції тимічних дендритних клітин) мають лімфоїдне походження та по своїй морфології дуже схожі на плазматичні клітини [83, 154, 217].

Функціональне значення дендритних клітин тимусу полягає в стимуляції морфогенезу лімфоцитів і здатності формувати імунну відповідь проти патогенних мікроорганізмів [158, 205]. На поверхні мієлоїдних дендритних клітин представлені кілька груп рецепторів для зв'язування патоген-асоційованих молекулярних патернів: Toll-like рецептори (TLRs1-6/CD281, TLR7, TLR8/CD288, TLR10, Myd88, IL-7R- $\alpha$ , IL-10 та ін.), рецептори лектинів С-типу (DEC-205 (CD205), Langerin/CD207, DC-SIGN (CD209), Dectin-1, Dectin-2, Mincle, BDCA-2 та ін.), макрофагальний маннозозв'язуючий рецептор (MMR/CD206) [182, 186, 219, 223]. Мієлоїдні дендритні клітини тимусу забезпечують негативну селекцію та формування центральної ауто толерантності за рахунок синтезу IL-12. [155]. На відміну від мієлоїдних, плазмацитоїдні дендритні клітини характеризуються низьким рівнем експресії рецепторів до IgG Fc $\gamma$  R2 (CD32). Лімфоїдні (плазмацитоїдні) дендритні клітини в тимусі, як і поза ним, секретують IFN $\alpha$ , проте роль цього цитокіну точно не встановлена [144, 152]. Рецептори сімейства С-лектинів є специфічними для вуглеводних залишків  $\beta$ -глюканів,  $\alpha$ -D-манози, N-ацетилглюкозаміну [148]. Маркером, здатним виявляти вуглеводний залишок  $\alpha$ -D-манози є лектин сочевиці (LCA), що дозволяє використовувати його для виявлення дендритних клітин, оскільки він міститься в цитоплазматичній мембрані та цитоплазмі даних клітин [1, 38].

У останні десятиріччя спостерігається підвищення інтересу дослідників до дендритних клітин тимусу [144, 163, 185, 205, 218], тому вивчення особливостей їх морфо-функціонального стану внаслідок впливу стафілококового антигену та дексаметазону у пренатальному періоді є актуальним.



За даними Куш О. Г., Волошина М. А. (2010), ключову роль у процесах морфогенезу відіграють вуглеводні залишки, що входять до складу глікопротеїдів рецепторів клітин і забезпечують міжклітинні та клітинно-матриксні взаємодії, в тому числі імунокомпетентних клітин. Зміна вуглеводного компоненту мембранного та цитоплазматичного рецепторного апарату клітин може призвести до незворотних морфо-функціональних порушень [67, 162].

Тучні клітини у тимусі локалізуються на периферії часточки в сполучнотканинних перегородках («субкапсулярні» тучні клітини) і у внутрішній кортикальній зоні по ходу кровоносних судин («парамедулярні» тучні клітини) [82]. Група «субкапсулярних» тучних клітин більш численна та лабільна у порівнянні з «парамедулярними». Серед групи «субкапсулярних» тучних клітин виявляється більше дегранульованих форм.

Тучні клітини регулюють тканинний гомеостаз, а за рахунок свого периваскулярного положення та синтезу медіаторів впливають на тонус і проникність судин [57]. Дегранульовані форми тучних клітин виділяють гістамін, який викликає міграцію макрофагів, проліферацію ендотеліоцитів і лімфоцитів, сприяє взаємодії колагену з фібронектином і ламініном [203]. До того ж, функція тучних клітин полягає в накопиченні в екстрацелюлярному матриксі гіалуронової кислоти, яка полегшує внутрішньотимічну міграцію лімфоцитів [32]. Підвищений вміст тучних клітин і велика кількість їх дегранульованих форм пов'язані з незакінченим ангиогенезом у тимусі новонароджених щурів, і з розвитком фізіологічного набряку тканини органу, розширенням периваскулярних лімфатичних судин, що полегшує вихід тимоцитів із тимусу на периферію. [239].

Тимоцити утворюють найбільш численну популяцію клітин органу. [32]. Попередники тимоцитів проникають у тимус через капілярне русло кортико-медулярної зони [88]. Найменш зрілі тимоцити розташовані в субкапсулярній зоні органу. Попередник Т-лімфоциту перетворюється на великий лімфоцит, який має високу проліферативну активність. Після мітотичного поділу, новоутворені  $CD4^- CD8^- CD3^-$  лімфоїдні клітини, переважно малі лімфоцити, переміщуються у власне коркову речовину. Вони слабо проліферують, але продовжують

диференціюватися.  $CD4^+ CD8^+ CD3^+$  тимоцити складають найбільш численну групу лімфоцитів і розташовуються у глибоких відділах кори [198, 207].

Кортикальні тимоцити особливо чутливі до індукції апоптозу у зв'язку зі слабкою експресією антиапоптотичних факторів. Зокрема, Ярилін А.А. (2012) зазначає, що вони гинуть при дії глюкокортикоїдів (кортизончутливі тимоцити) [118]. З коркової речовини тимусу частина лімфоцитів надходить до мозкової речовини. Причому, у корі лімфоцитів значно більше, ніж у мозковій речовині [32]. У тимоцитах, що отримали сигнали до подальшого розвитку від епітеліальних клітин, посилюється експресія антиапоптотичних факторів. У мозковій речовині тимусу зосереджені зрілі  $CD4^+ CD8^- CD3^+$  та  $CD4^- CD8^+ CD3^+$  тимоцити. Terszowski G., Muller S.M., Bleul C.C. et al. (2006) на підставі комплексного дослідження тимусу мишей встановили, що основним місцем еміграції лімфоцитів з тимусу є периваскулярні простори кортико-медулярної межі та мозкової речовини, що збігається з думкою Яриліна А.А. (2012). Примітно, що міграція дозріваючих тимоцитів всередині тимусу визначається як градієнтом хемокінів, що секретуються стромальними клітинами, так і наявністю на поверхні тимоцитів відповідних рецепторів [136, 226]. Лімфоцити на поверхневій мембрані експресують ряд глюкокон'югатів, що дозволяє використовувати лектини для виявлення властивостей лімфоцитів [79, 87]. Використовуючи лектингістохімічний метод автори довели, що міграції сприяють рецептори вуглеводної природи, а саме залишки  $\beta$ -D-галактози в тому числі й екрановані сіаловою кислотою [36, 68, 240]. Разом з тим об'єктом дослідження до сьогодення не були процеси міграції та морфофункціональний стан лімфоцитів після введення стафілококового анатоксину та дексаметазону.

Маркером, здатним виявляти вуглеводний залишок  $\beta$ -D-галактози є лектин арахісу (PNA). Рецептори до лектину арахісу виявляються на функціонально незрілих лімфоцитах та відображають адгезивні властивості лімфоцитів. Мороз Г.А. (2013) в своїх дослідженнях підкреслює, що лімфоцити поверхневих шарів кори тимусу щурів експресують на цитолемі більшу кількість галактозоамінокон'югатів, ніж лімфоцити мозкової речовини. Також було виявлено, що рівень експресії

залишків  $\beta$ -D-галактози є вищим у щурів ювенільного віку у порівнянні зі зрілими щурами [77].

Лектин рицини (RCA) є специфічним до  $\beta$ -D-галактози, екранованою сіаловою кислотою. Сіалокон'югати, що є рецепторами лектинів рицини, обумовлюють міграційну активність лімфоцитів [68]. Найбільші міграційні можливості мають зрілі  $CD4^+ CD8^- CD3^+$  та  $CD4^- CD8^+ CD3^+$  лімфоцити кортико-медулярної зони [109].

### 1.3. Реактивність тимусу після народження на дію різноманітних чинників

Протягом онтогенезу людини існують тісні взаємини між змінами будови тимусу й активністю надниркових залоз [37]. Морфо-функціональний стан тимусу після народження, який бере участь у підтримці адекватного Т-клітинного імунітету, залежить від тривалості антенатальної активації гіпофізарно-надниркової системи у новонароджених. У подальшому житті, певна роль у розвитку гострої інволюції тимусу належить стресовим станам [235], які також реалізують реактивні зрушення у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі, що призводять до збільшення вмісту кортикостероїдів у крові [142]. Таким чином, за умови тривалого безперервного впливу на організм, тимус відповідає на стресорну [99], фізичну [18, 41, 79] та хімічну [127, 236] стимуляцію акцидентальною інволюцією, при якій відбувається зниження маси органу за рахунок зменшення кількості тимоцитів у корковій речовині, що в кінці кінців призводить до незворотної атрофії органу [213].

Стресові негативні фактори, що впливають на організм під час вагітності впливають і на морфогенез тимусу потомства, що виражається у зниженні показників проліферативної активності, посиленні клітинної загибелі, появи мікроциркуляторних і диспластичних змін [65, 169]. Всі ці фактори впливають на функціонування тимусу шляхом зниження відносного об'єму кори на тлі тенденції до збільшення відносного об'єму мозкової речовини та збільшення відносного об'єму та кількості тілець Гассалья [14, 211].

Структурна перебудова зачіпає як коркову, так і мозкову речовину тимусу [189]. Патогенез розвитку інволюції тимусу неоднозначний, проте, на думку

Wilson S., Mirelle D. (2014), основною причиною є дисфункція взаємодії у системі гіпофіз-наднирники-тимус. При цьому, дендритні клітини є сполучною ланкою імунної й ендокринної систем оскільки мають здатність секретувати імунорегулюючі фактори [185]. І, відповідно, змінюється функціональна активність антигенпрезентуючих клітин і клітин моноцитарно-макрофагального походження в усіх морфо-функціональних зонах тимусу, що може бути механізмом формування аутоімунних станів і алергії [120, 166, 226].

У ряді досліджень доведено, що під впливом несприятливих факторів будь-якої етіології, в тимусі розвиваються морфологічні зміни, фази яких повторюють фази стрес-реакції [20, 50, 76, 167].

У фазі напруги виникає апоптоз незрілих кортизончутливих Т-лімфоцитів, одночасно відзначається фагоцитоз макрофагами лімфоцитів та продуктів їх загибелі, в результаті чого виникає картина "зоряного неба" в корковій речовині [97, 141]. Situm K. et al. (2015) в своїх дослідженнях доводять, що при введенні експериментальним тваринам у кров глюкокортикоїдів спостерігається спустошення, делімфатизація коркової речовини тимусу та відсутність структурних змін мозкової речовини органу. Після введення глюкокортикоїдів тваринам не відзначається ознак міграції Т-лімфоцитів із тимусу на периферію [180, 221]. Деструктивні зміни, що розвиваються в тимоцитах після введення глюкокортикоїдних гормонів, виникають також і як результат додаткової несприятливої зміни умов їх мікрооточення, тобто первинною мішенню є внутрішньотимічні комплекси клітин [136, 140]. Ці дані підтверджуються більш високою стійкістю тимоцитів, розташованих поза епітеліальних клітин. Доведено, що зниження гормонопродукуючої та цитокінової функцій епітеліоретикулоцитів, що супроводжується їх структурними змінами, реалізується у вигляді імунодефіцитних станів [13, 124]. Це й обумовлює зміну структури популяції Т-лімфоцитів, порушуючи їх здатність до активації під впливом антигенних та інших стимулів [202]. Tan J. et al. (2016), Логінова Н. П. та ін. (2014 р.) відзначають, що механізми порушення функціонування тимусу супроводжуються не тільки загибеллю лімфоїдного компонента органу, а й порушенням архітекtonіки

епітеліальної стромы, що відображає початкові ознаки епітеліо-мезенхімальної трансформації, проявляючись репресією молекул міжклітинної адгезії та зниженням експресії епітеліальних маркерів – цитокератинів 5 і 8. Це, в свою чергу, впливає на якість розвитку лімфоцитів на етапі їх антигеннезалежного диференціювання, тому незрілість епітеліального компонента призводить до порушення продукції цитокінів [136, 160]. Ця думка підтверджується дослідженнями Торбек В. Е., Юріної Н. А. (2000), Venugopalan S. K. (2016), які також вказують на ультраструктурні зміни епітеліальних клітин при дисбалансі гормонів у системі «мати-плацента-плід».

У фазі резистентності під впливом глюкокортикоїдів посилюється проліферація лімфобластів у субкапсулярній зоні кори, еміграція зрілих і наївних Т-лімфоцитів у кров [125], а також зростає продукція тимічних гормонів епітеліоретикулоцитами [188]. Крім того, особливий інтерес представляє відносно велика кількість попередників СК5/14<sup>+</sup>-епітеліоцитів, що зустрічаються в корковій речовині під час регенерації тимусу [151]. Схожі результати досліджень наводять Р. Пеана et al. (2008), наголошуючи, що проліферуючі кортикальні епітеліальні клітини є СК5/14<sup>+</sup>, спостерігаючи 20–30-ти кратне збільшення їх кількості, а ділянки епітеліоцитів з СК8/18<sup>+</sup>-експресією, були дещо зменшені.

У фазі виснаження в результаті апоптозу й еміграції з органу тимоцитів коркова речовина часточок запусіває, гормональна функція епітелію різко падає, що безсумнівно, приведе до порушення їх функції щодо забезпечення організму Т-клітинним ресурсом і становлення адаптивного імунітету у дітей [44, 80].

Загибель клітин шляхом апоптозу запускається збільшенням рівня глюкокортикоїдів у крові, а також вмістом гістаміну та серотоніну в тимоцитах [206, 230]. Таким чином, передбачається, що стрес-індукована активація коркової речовини надниркових залоз сприяє розвитку гіпоплазії лімфоїдної тканини тимусу [142].

З іншого боку, хронічний стресовий фактор помірної інтенсивності призводить до збільшення проліферативного потенціалу, а, відповідно, і до збільшення кількості бластних форм лімфоцитів [99]. Збільшення кількості лімфобластів у власне корковій речовині та великих лімфоцитів у субкапсулярній

зоні по ряду досліджень є проявом аутоімунної реакції [166, 226]. У літературі висвітлені питання хронічних стресових впливів, при цьому, встановлено, що глюкокортикоїди індукують інволюцію тимусу без ознак подальшої регенерації [97, 221].

Однак, в даний час, існують протиріччя у розумінні як спрямованості спровокованих стресом імунних порушень, так і у механізмах їх формування. Значна кількість досліджень [42, 56, 62, 180, 195] демонструє імуносупресивну дію хронічного стресу на організм людини й експериментальних тварин, але тим не менш, у ряді робіт показана його здатність потенціювати імунну відповідь [54, 99, 139, 156]. Також зустрічаються дані, які не підтверджують факт, що зменшення маси тимусу корелює зі збільшенням рівня кортикостероїдів у крові [184, 197]. Адреналектомія та гіпофізектомія не скасовують процесів інволюції тимусу [125, 142]. При цьому не виключена можливість збільшення локального синтезу глюкокортикоїдів у тимусі, що є важливим фактором регуляції диференціювання тимоцитів [230, 239]. Відомо, що епітеліальні клітини тимусу мають набір ферментів, необхідних для синтезу кортикостерону та продукують гормон, що викликає апоптоз у тимоцитах [176, 188]. Якщо локальний синтез глюкокортикоїдних гормонів ні в кого не викликає сумніву, то його роль у регуляції апоптозу тимоцитів є предметом дискусій. Автори [203] розробляють оригінальну ідею про те, що кортикостероїди, які продукуються стромальними клітинами тимусу, здатні блокувати апоптоз незрілих тимоцитів і сприяти їх виживанню. Також, автори [222] виявили, що додавання дексаметазону *in vitro* підсилює експресію  $\alpha$ -ланцюга рецептора IL-7 й активує деякі антиапоптозні гени в Т-лімфоцитах. Таким чином, вплив цих гормонів на апоптоз тимоцитів не можна оцінювати однозначно. Як посилення, так і зниження продукції та рецепції кортикостероїдів має велике значення в розвитку інволюції тимусу.

Також було доведено, що у кінці періоду гестації відбувається фізіологічне збільшення рівня кортикостероїдів у плодів, що відіграє критичну й унікальну роль у підготовці до пологів, що виражається у запуску ферментативного каскаду, від

якого залежить виживання після народження [184, 197]. Тому, в клініці ризик передчасних пологів є показанням для застосування глюкокортикоїдів [55, 75].

Однак, згідно з альтернативними дослідженнями Романенко Т. Г. (2003), Varas A. (2000) були опубліковані результати, які показали, що при невиношуванні вагітності призначення глюкокортикоїдів не покращує прогнозу вагітності. Для підтвердження цього висновку, зустрічаються дані про внутрішньоутробний вплив глюкокортикоїдів на перебіг вагітності у різних тварин. Situm K. et al. (2015) встановили, що внутрішньоутробне застосування преднізолону призводить до значного зменшення розмірів плодів, викиднів, резорбції зародків. У досліджах на мишах було виявлено, що вони дуже чутливі до внутрішньоутробної дії глюкокортикоїдів [181, 183]. Були виявлені такі порушення як внутрішньоутробна смерть, нежиттєздатність плоду та тератогенні впливи – вовча паща та заяча губа. За Latta K. et al. (1999) плоди щурів більш стійкі та можуть розвиватися до терміну пологів незважаючи на щоденне введення дефлазакорту. Однак розміри новонароджених щурів є меншими за норму, ріст їх уповільнений, а смерть настає раніше, крім того, порушення розвитку тим більше виражені, чим менший термін вагітності та чим більша доза.

Саме тому, окремої уваги потребує вивчення питання впливу глюкокортикоїдів на формування імунної системи під час вагітності, бо це несе не тільки одномоментні наслідки для матері та плоду – народження дітей з низькою масою тіла та тератогенний ефект, але і відстрочені – вплив на захворюваність у дорослому віці внаслідок високого тимоцитолітичного ефекту глюкокортикоїдів.

Морфоімуногенез – це результат складної взаємодії клітин-попередників і незрілих тимоцитів із різними структурними компонентами стромы, що формують мікрооточення для лімфоцитів [30]. Тимус реактивно відповідає на різного роду несприятливі впливи [59, 74]. Вроджені дизембріогенії, спадкові захворювання, медикаментозний вплив на організм матері, плоду та новонародженого – неповний перелік несприятливих факторів, які змінюють функціонування фетоплацентарної системи, що в кінцевому рахунку призводить до зміни морфології тимусу. Внаслідок цього підвищується можливість трансплацентарного проникнення не

тільки патогенних вірусно-бактеріальних збудників, а й опортуністичної флори, тобто виникають умови для масової антигенної стимуляції плоду [199, 242].

Імунна система плоду розвивається та функціонує в складних умовах. З одного боку, вона підтримує внутрішній гомеостаз плода, а з іншого, піддаючись антигенному впливу з боку материнського організму, повинна швидко адаптуватися та реагувати на цей вплив [120, 168]. Однак, навіть відносно слабкий вплив екзогенних факторів, які викликають структурні зміни в органах на ембріональному етапі розвитку [28], призводить до довготривалих, а іноді і постійних порушень нейроендокринних і нейрохімічних механізмів регуляції імунної системи [117, 216]. Саме тому необхідно враховувати зростаючу кількість зовнішніх чинників, що негативно впливають на плід, що розвивається, у першу чергу, це фармакологічні препарати, хронічні запальні й інфекційні захворювання, які можуть супроводжувати вагітність жінки [75, 104, 242].

Вважається, що провідною ланкою в розвитку імунopatологічних станів, а також дезадаптаційного синдрому у новонароджених і дітей першого року життя є порушення дозрівання та диференціювання структур тимусу [95].

В основі порушення формування та дозрівання імунної системи плода лежить її пригнічення внаслідок надмірної антигенної стимуляції [89, 129] та іншими чужорідними агентами [92], які надходять від матері, що супроводжується надходженням великої кількості імунологічно незрілих лімфоцитів на периферію та викликає зміни в органогенезі різної тривалості та може бути основою для розвитку патології в дорослому віці [23, 110] та лежить в основі концепції професора М.А. Волошина «Лімфоцит – фактор морфогенезу» [35].

Інфекція є причиною 25-40 % передчасних пологів. Мікробне інфікування амніотичної рідини виявляється у 12,8 % жінок з передчасними пологами з непошкодженими навколоплідними оболонками, й у 32,4 % жінок з передчасним розривом плодових оболонок [63]. Першими по частоті виявлення є мікоплазми та *Ureoplasma urealyticum*. Також виявляються *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Fusibacterium species* і *Gardnerella vaginalis*, сапрофітні стафілококи – *S. arlettae*, *S. saprophyticus*, *S. succinus*, *S. xylosus* [104].



Існує думка, що неонатальна захворюваність є продовженням внутрішньоутробного запального процесу, який отримав назву синдром запальної відповіді плода (СЗВП). Плоди, які постраждали від цього синдрому, мають клінічні та лабораторні ознаки системного запалення [177]. Одним із клінічних проявів СЗВП є розвиток вісцеромегалії [27, 30]. Тимомегалія, як окремий випадок вісцеромегалії, достовірно частіше розвивається у дітей, матері яких під час вагітності мали хронічні вогнища інфекції (30 %), вагітність яких протікала з токсікозом (31 %), матері, які під час вагітності перенесли будь-яке інфекційне захворювання або загострення хронічного запального процесу (17 %) [105]. Тимомегалію слід розглядати як фактор ризику розвитку різної патології [201, 214], в тому числі онкологічного характеру, а стійко збільшений тимус – як предиктор виникнення в дитячому віці захворювань найширшого спектра [11, 23, 193]. Отже, у дітей із тимомегалією внутрішньоутробно мав місце несприятливий вплив багатьох факторів, антигенна сенсibiliзація організму, що може позначатися на становленні та дозріванні імунної системи [138, 157].

Морфологічні зміни, що виникають під дією як анте- так і постнатальних негативних факторів мають загальні ознаки впливу на лімфоїдну тканину тимусу. Зокрема, в літературі описані зміни морфології тимусу при алкогольній інтоксикації матерів [93, 210], ендокринних та інфекційних патологіях у вагітних [37, 104, 129, 147], дії гравітаційних навантажень [79] і гіпертермії [18, 41], імуносупресивній терапії [44, 172].

Відзначається збільшення чисельної щільності всіх лімфоїдних клітинних елементів у зонах тимусу, особливо у внутрішній корі тимусу [45]. В усіх структурно-функціональних зонах високий рівень вмісту зрілих лімфоцитів. Також змінюється співвідношення між клітинами, що формують мікрооточення: епітеліоретикулоцитами, макрофагами, тучними клітинами, тільцями Гассала. Таким чином, виникає структурна перебудова органу, як реакція на імунізацію [51, 89] та патологічні впливи [210].

Ряд авторів відзначає, що в тимусі плодів після антенатального впливу несприятливих факторів, незважаючи на достатню, а іноді і збільшену кількість

тілець Гассалья, відсутні явища кератозу та кальцифікації, що відповідає стадії формування тілець, у той час як у нормі до моменту народження дитини вони повинні бути повністю сформованими. [14, 160]. З огляду на роль тілець Гассалья, як подразника для ретикулоепітеліального каркасу тимусу, їх незрілість, у свою чергу, також призводить до порушення строків дозрівання, проліферації та диференціації тимоцитів.

Таким чином, зміни морфології, функцій і реактивності тимусу в постнатальному періоді у відповідь на дію антигенів і гормонів досліджувалися багатьма авторами. Однак, при всій широті вивчення реактивності тимусу, питання впливу в пренатальному періоді стафілококового анатоксину та гормону дексаметазону на морфогенез, будову та подальшу реалізацію функцій цього органу в організмі потребує подальшого вивчення.

Важливо визначити особливості морфогенезу тимусу протягом першого місяця постнатального життя в нормі та після пренатальної дії антигену та гормону, а саме: встановити співвідношення морфо-функціональних зон тимусу та динаміку клітинного складу у субкапсулярній зоні, внутрішній корі та мозковій речовині, описати розподіл рецепторів до залишків  $\alpha$ -D-манози,  $\beta$ -D-галактози, N-ацетил-D-глюкозаміну в тимусі, визначити вміст WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів і LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин, дослідити вміст CK5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів і розподіл рецепторів до цитокератинів 5/14 в епітеліальних клітинах тимусу.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн та об'єкт дослідження

Робота була виконана на 192 білих лабораторних щурах лінії Вістар. Об'єктом дослідження був тимус щурів з 1-ї по 30-у добу після народження. Досліджуваних тварин розділяли на 4 групи. Перша група (Int) – інтактні тварини. Вагітним самкам другої групи (Dex) на 18-у добу вагітності моделювався внутрішньоутробний гормональний вплив, шляхом введення плодам 0,05 мл розчину глюкокортикостероїду, в якості якого був використаний офіційний 0,4 % розчин дексаметазону у розведенні 1:40 [96, 101]. Тваринам третьої групи (SA) на 18-у добу після запліднення моделювався вплив антигенів за методикою М. А. Волошина зі співавторами, шляхом введення плодам 0,05 мл розчину антигену, в якості якого був використаний стафілококовий анатоксин (SA) очищений рідкий (10-14 одиниць зв'язування у 1 мл, розведений у 10 разів) [30,100]. Четверта група (K) – контрольні щури, яким вводили фізіологічний розчин у еквівалентному об'ємі. Розподіл лабораторних тварин за термінами спостереження представлено в таблиці 2.1.

Щурів отримано з віварію ПП «Біомодельсервіс» ІФТ АМН України, ветеринарні свідоцтва: РД-00 № 198565 від 08. 04. 2011 р., РД-00 № 226344 від 21.09.2011, РД-00 № 227203 від 04.04.2012, КІ-33 № 042560 від 17.09.2014. Лабораторних тварин містили в віварії ЗДМУ в умовах природного освітлення, в акрилових клітках об'ємом 300 см<sup>3</sup>, при вільному доступі до їжі та води, по 4-5 особин в одній клітці, а після 14-ї доби вагітності – по одній особині в клітці, відповідно до рекомендацій Кожем'якіна Ю.М., 2002.

Датований термін вагітності встановлювали методом вагінальних мазків. Для моделювання внутрішньоутробного впливу глюкокортикоїдного гормону використовували дексаметазон, у дозі 3,36 мг/кг, що еквівалентно 0,2 мг/кг для людини та використовується при ризику невиношування вагітності в акушерстві [55]. Для цього на 18-у добу після запліднення, в асептичних умовах, плодам

крізьматково, крізьоболонково, підшкірно, в міжлопаткову зону вводили 0,05 мл розчину дексаметазону у розведенні 1:40. Розрахунок дози проводився за використанням експериментальних і літературних даних [55, 96, 101].

Внутрішньоутробний антигенний вплив моделювався за використанням стафілококового анатоксину, з огляду на те, що бактеріоносійство сапрофітних видів стафілококу є одним із найпоширеніших серед вагітних жінок. Введення анатоксину та фізіологічного розчину здійснювали в стандартизованих умовах: дотримуючись правил асептики й антисептики, кожному плоду в міжлопаткову ділянку, шляхом крізьматкової, крізьоболонкової ін'єкції в кількості 0,05 мл, підшкірно, вводили відповідний розчин [100]. Доза для введення була вибрана спираючись на експериментальні дані, отримані М. А. Волошиним зі співавторами [27, 28, 30, 100].

Таблиця 2.1 – Розподіл тварин по групах і термінах спостереження

Доба/ група тварин	Int	SA	Dex	K
	Кількість тварин у групі спостережень			
1-а	6	6	6	6
2-а	6	6	6	6
3-я	6	6	6	6
5-а	6	6	6	6
9-а	5	6	6	6
14-а	7	6	6	6
21-а	6	7	6	5
30-а	6	7	6	5
Всього	48	50	48	46
Загальна кількість	192			

Вилучення тимусу здійснювалось з урахуванням добових коливань клітинної популяції лімфоїдних органів [32, 81], з 13<sup>00</sup> по 14<sup>00</sup> на 1-у, 2-у, 3-ю 5-у, 9-у, 14-у, 21-у та 30-у добу після народження.

При роботі з експериментальними тваринами керувалися «Європейською конвенцією з захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних

та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986р.), положеннями «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених указом МОЗ України №753 від 12 серпня 1997р., а також «Спільними етичними принципами експериментів над тваринами», затвердженими на I Національному конгресі з біоетики (Київ, 2001р.) та Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Закон від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV, редакція від 09 грудня 2015 р., підстава 766-19).

## 2.2. Методи дослідження

Таблиця 2.2 – Методи дослідження, що були використані для вивчення морфофункціонального стану тимусу щурів у постнатальному періоді

№	Методи дослідження	Структури, які вивчали; способи забарвлення
1	2	3
1	Макроскопічний, органометричний	Вимірювання маси тіла, куприково-тім'яної відстані, абсолютної та відносної маси тимусу
2	Гістологічний	Забарвлення ШЙК з дофарбуванням гематоксиліном Ерліха (оглядова мікроскопія)
3	Морфометричний	Визначення площі та клітинного складу морфофункціональних зон тимусу (програма аналізу графічних зображень AxioVision Rel. 4.8)
4	Гістохімічне визначення рецепторів до лектину рицини (RCA)	Пряма реакція з кон'югатом RCA-HRP
		Інкубація з кон'югатом RCA-HRP у присутності лактози
5	Гістохімічне визначення рецепторів до лектину арахісу (PNA)	Пряма реакція з кон'югатом PNA-HRP
		Інкубація з кон'югатом PNA-HRP у присутності лактози
6	Гістохімічне визначення рецепторів до лектину сочевиці (LCA)	Пряма реакція з кон'югатом LCA-HRP
		Інкубація з кон'югатом LCA-HRP у присутності лактози
7	Гістохімічне визначення рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA)	Пряма реакція з кон'югатом WGA-HRP
		Інкубація з кон'югатом WGA-HRP у присутності лактози

## Продовження таблиці 2.2

1	2	3
8	Імуністохімічне визначення експресії цитокератину 5	Моноклональні анти-цитокератинові мишині антитіла із асцитичної рідини до цитокератину 5
9	Імуністохімічне визначення експресії цитокератину 14	Моноклональні анти-цитокератинові мишині антитіла із асцитичної рідини до цитокератину 14
10	Обробка результатів	Програма «Statistica for Windows 13» (TIBCO Software Inc., №JPZ804I382130ARCN10J).

### 2.2.1 Органометричний метод

Новонароджених щурів зважували на аптечних вагах, масу тіла вимірювали в грамах. Тім'яно-куприкову відстань у новонароджених тварин вимірювали лінійкою з ціною поділки в 1 мм. Тимус зважували на торсіонних вагах ВТ-500 з граничним навантаженням 500 мг та точністю  $\pm 1$  мг, вираховували його відносну масу у відсотках до маси тварини.

### 2.2.2 Гістологічний та морфометричний методи

Для гістологічного дослідження, тимус щурів фіксували в рідині Буена при кімнатній температурі протягом 24-х годин. Надалі, фіксовані шматочки протягом доби промивали у проточній воді. Після промивання шматочки зневоднювали в висхідній батареї  $40^{\circ}$ ,  $50^{\circ}$ ,  $60^{\circ}$ ,  $70^{\circ}$ ,  $80^{\circ}$ ,  $90^{\circ}$ ,  $96^{\circ}$ ,  $100^{\circ}$  етилового спирту, розчинах  $100^{\circ}$  етанол+хлороформ 2:1,  $100^{\circ}$  етанол+хлороформ 1:1,  $100^{\circ}$  етанол+хлороформ 1:2; хлороформі, розчинах хлороформ+парафін 1:1 (при  $t = +37^{\circ}\text{C}$ ), парафіні (при  $t = +56^{\circ}\text{C}$ ). Надалі шматочки заливали у блоки сумішшю парафіну, воску та каучуку (20:1:1). Рецепти приготування розчинів взяті з посібників R. Lillie (1974), Пірс (1962), Авцин А.П., Струков А.І., Фукс Б.Б. (1971). У блоці тимуси орієнтували апікальною частиною до площини зрізу, з блоку виготовляли 40-50 серійних зрізів товщиною 4 мкм на ротаційному мікротомі Microm HM-340E (Thermo Scientific,

Німеччина). Для оглядового морфометричного дослідження попередньо підготовлених серійних зрізів використовували забарвлення ШЙК за загальноприйнятими методиками, з дофарбуванням ядер гематоксиліном Ерліха [90]. Морфометричне дослідження та мікрофотографування досліджуваних об'єктів проводили за допомогою мікроскопа Primo Star з відеосистемою AxioCam 105 color (Carl Zeiss, Німеччина) при збільшенні x100, x400 та x1000 разів. У зрізах тимусу при збільшенні мікроскопа (x100, x400) вивчали відносну площу, яку займають субкапсулярна зона, внутрішня кора, корково-мозкова зона та мозкова речовина. Підрахунок відносної площі компонентів тимусу проводили за допомогою програми аналізу графічних зображень AxioVision Rel. 4.8. При імерсійному збільшенні мікроскопа (x1000) підраховували абсолютну та відносну кількість клітин морфо-функціональних зон тимусу (малі, середні та великі лімфоцити, лімфобласти, клітин, які мітотично поділяються, лімфоцити, що гинуть, епітеліоретикулоцити). Підрахунок клітин морфо-функціональних зон тимусу здійснювали за допомогою комп'ютерної програми ImageJ на умовній одиниці площі з перерахунком отриманих даних на 1500 мкм<sup>2</sup>.

### 2.2.3 Лектингістохімічний метод

Вивчення розподілу рецепторів до лектинів проводили з використанням стандартних наборів лектинів НВК «Лектинотест» (м. Львів). Для ідентифікації вуглеводних залишків  $\beta$ -D-галактози, що виявляють PNA<sup>+</sup>-лімфоцити, використовували лектин арахісу (PNA); залишків  $\beta$ -D-галактози, екранованою сіаловою кислотою, що виявляють RCA<sup>+</sup>-лімфоцити, застосовували лектин рицини (RCA); залишків N-ацетилглюкозаміну, що виявляють WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцити, використовували лектин зародків пшениці (WGA); залишків  $\alpha$ -D-манози, що виявляють LCA<sup>+</sup>-дендритні клітини, застосовували лектин сочевиці (LCA) [29]. Для цього попередньо підготовлені серійні гістологічні зрізи депарафінували в ксилолі, проводили через розчини 96<sup>0</sup> етанолу, метанол+перекис водню 1:9, та здійснювали регідrataцію у низхідних концентраціях етанолу 60<sup>0</sup>, 30<sup>0</sup>, відмивали у забуференому

фосфатом фізіологічному розчині, з подальшою інкубацією з розчином відповідного лектину в розведенні 1:50 протягом 45-и хвилин у вологій камері ( $t = +37^{\circ}\text{C}$ ). Після відмивання надлишку розчину відповідного лектину в забуференому фосфатом фізіологічному розчині, зрізи інкубували протягом 15-и хвилин у вологій камері ( $t = +37^{\circ}\text{C}$ ) з розчином 3,3-діамінобензидину, для візуалізації місць зв'язування лектинів з рецепторами. Надалі зрізи від надлишку 3,3-діамінобензидину промивали у  $40^{\circ}$  етиловому спирті, та зневоднювали у  $100^{\circ}$  етанолі та ксилолі, після чого заключали у бальзам. Контроль специфічності реакції здійснювали шляхом інкубування зрізів у 1 % розчині  $\text{H}_2\text{O}_4$  протягом 30-и хвилин у вологій камері [71]. Підготовлені таким чином гістологічні зрізи аналізували та фотографували за допомогою мікроскопа Primo Star з відеосистемою AxioCam 105 color (Carl Zeiss, Німеччина) та програми аналізу графічних зображень AxioVision Rel. 4.8 на умовній одиниці площі  $1500 \text{ мкм}^2$  при імерсійному збільшенні мікроскопа ( $\times 1000$ ). Вміст рецепторів до лектинів оцінювався напівкількісним методом (від + до +++). Інтенсивність відкладення бензидинової мітки оцінювали таким чином: +++ – сильна реакція (коричневий колір), ++ – помірна реакція (жовто-коричневий колір), + – слабка реакція (світло-коричневий колір), 0 – відсутність реакції. Проміжні відтінки кольорів оцінювались відповідно: ++/+++, +/+++, тощо. Морфометричний облік клітин, що мають на своїй поверхні пігментну бензидинову мітку – кон'югатів лектина сочевиці (LCA) та кон'югатів лектина зародків пшениці (WGA) здійснювали за допомогою комп'ютерної програми ImageJ на стандартизованій площі фотоцифрового зображення  $1500 \text{ мкм}^2$ .

#### 2.2.4 Імуногістохімічний метод

Для вивчення розподілу рецепторів до цитокератинів 5 та 14 використовували стандартні набори моноклональних анти-цитокератинових мишиних антитіл 5 та 14 із асцитичної рідини (№C7785 та №C8791 відповідно), виробництва Sigma-Aldrich (St. Louis, USA). Комплекси первинне антитіло-цитокератиновий рецептор виявляли за допомогою системи візуалізації «Мишина ABC система зафарбування



ImmunoCruz™: sc-2017», виробництва Santa Cruz Biotechnology (California, USA), що вміщує наступні реагенти: нормальну блокуючу сироватку, біотинильоване вторинне антитіло, авідін і біотинильовану пероксидазу хрону, концентрат пероксидазного субстрату, 3,3-діамінобензидин і концентрат субстратного буферу, з яких надалі були приготовані робочі розчини [238]. Ця методика проводилася відповідно до протоколу набору та включала кілька етапів. Спочатку попередньо підготовлені гістологічні зрізи депарафінували у ксилолі, та проводили регідrataцію у низхідних концентраціях етилового спирту 100<sup>0</sup>, 96<sup>0</sup> та дистильованій воді. Другим етапом було температурне демаскування рецепторів, для чого зрізи поміщали у підігрітий (t= +37<sup>0</sup>C) забуферений фосфатом фізіологічний розчин і нагрівали протягом 20-и хвилин у вологій камері (t= +95<sup>0</sup>C), після чого охолоджували 20 хвилин при кімнатній температурі, з подальшим промиванням у дистильованій воді тричі. Надалі зрізи поміщали на 10 хвилин у TRIS-буфер, далі на 20 хвилин у 3 % розчин перекису водню з наступним промиванням у дистильованій воді тричі та подальшим поміщенням у TRIS-буфер на 15 хвилин. Третій етап цілком проводився при температурі 37<sup>0</sup>C у вологій камері. Зрізи інкубувалися протягом 5-и хвилин у розчині 0,5 % перекису водню+забуференого фосфатом фізіологічного розчину для зниження активності ендогенної пероксидази, з подальшим промиванням у забуференому фосфатом фізіологічному розчині двічі по 5 хвилин. Надалі зрізи інкубувалися протягом 1-ї години в розчині 1,5 % блокуючої сироватки+забуференого фосфатом фізіологічного розчину для попередження неспецифічного зафарбування, надлишки розчину були видалені. Далі гістологічні зрізи інкубували з моноклональними антитілами до цитокератинів 5 та 14 у концентрації 3 мкг/мл протягом 30-и хвилин з додаванням розчину 1,5 % блокуючої сироватки+забуференого фосфатом фізіологічного розчину. Після промивання у забуференому фосфатом фізіологічному розчині тричі по 5 хвилин, інкубували 30 хвилин з біотинильованим вторинним антитілом у концентрації 1 мкг/мл. Надалі відмивали у забуференому фосфатом фізіологічному розчині тричі по 5 хвилин, та інкубували протягом 30-и хвилин з розчином авідіну+біотинильованої пероксидази хрону(1:1)+забуференого фосфатом фізіологічного розчину. Потім промивали у

забуференому фосфатом фізіологічному розчині тричі по 5 хвилин, та інкубували 5 хвилин з водним розчином субстратного буферу+діамінобензидину+пероксидазного субстрату (5:1:1). Після чого зрізи відмивали від надлишків хромогену в дистильованій воді протягом 5-и хвилин та зневоднювали у 95<sup>0</sup>, 100<sup>0</sup> етанолі та тричі в ксилолі, після чого заключали у бальзам. Підготовлені таким чином гістологічні зрізи аналізували та фотографували за допомогою мікроскопа Primo Star з відеосистемою AxioCam 105 color (Carl Zeiss, Німеччина) та програми аналізу графічних зображень AxioVision Rel. 4.8 на умовній одиниці площі 1500 мкм<sup>2</sup> при імерсійному збільшенні мікроскопа (x1000). Вміст рецепторів до цитокератинів 5 та 14 у цитоплазмі епітеліальних клітин оцінювався напівкількісним методом (від + до +++). Інтенсивність накопичення бензидинової мітки оцінювали таким чином: +++ – сильна реакція (коричневий колір), ++ – помірна реакція (жовто-коричневий колір), + – слабка реакція (світло-коричневий колір), 0 – відсутність реакції. Розрахунок площі імунопозитивного матеріалу до цитокератинів 5 та 14 зроблено з використанням програми аналізу зображень Image J на стандартизованій площі фотоцифрового зображення 1500 мкм<sup>2</sup>.

### 2.2.5 Статистичний метод

Статистичну обробку отриманих числових результатів проводили на персональному комп'ютері з операційною системою Windows 7 з використанням ліцензійної програми «Statistica for Windows 13» (TIBCO Software Inc., №JPZ804I382130ARCN10J) за допомогою методів варіаційної статистики [73]. Дані представлялись у вигляді  $M \pm m$  (середнє арифметичне та стандартна помилка середнього). Достовірність відмінності між незалежними вибірками значень оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента. Достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Матеріали викладені в даному розділі оприлюднені в науковій публікації [101].

### РОЗДІЛ 3

## ДИНАМІКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ І КЛІТИННОГО СКЛАДУ ТИМУСУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ДЕКСАМЕТАЗОНУ

Морфометричні показники тимусу новонароджених щурів після введення в пренатальному періоді дексаметазону представлені в цьому розділі у вигляді динаміки абсолютної та відносної маси тимусу, відносної площі субкапсулярної зони, коркової речовини, кортико-медулярної зони та мозкової речовини, а також відносної кількості лімфоцитів різних розмірів і епітеліальних клітин стромы тимусу. Зміни морфометричних показників відображають функціональну активність тимусу та дозволяють судити про процеси, що відбуваються в органі.

Введення фізіологічного розчину (контрольна група тварин) не викликало достовірних змін у порівнянні з інтактною групою.

На 1-у добу після народження абсолютна маса тимусу становить  $11,30 \pm 1,75$  мг в Int групі,  $10,87 \pm 1,24$  мг у Dex групі щурів,  $11,0 \pm 1,41$  мг у К групі. Відносна маса тимусу також значуще не відрізняється поміж групами – Int група –  $0,23 \pm 0,04$  %, Dex група –  $0,22 \pm 0,01$  %, К група –  $0,22 \pm 0,02$  %.

У тимусі Dex щурів виявлені відмінності в будові часточок у порівнянні з Int групою. Відмічається значне зменшення коркової речовини, а в окремих часточках межа між корковою та мозковою речовиною практично не визначалася (рис. 3.1). Коркова речовина більш світла, лімфоцити розташовані менш щільно, а в деяких часточках спостерігалася картина «спустошеного тимусу» (рис. 3.2). Показник КМ співвідношення в Int (1,75) і К щурів (1,88) достовірно перевищував відповідний показник (1,12) у Dex щурів. У групі Int ( $63,02 \pm 3,37$  %) і К ( $64,2 \pm 3,20$  %) тварин відносна площа коркової речовини достовірно вище, ніж у Dex групі тварин ( $51,22 \pm 3,79$  %). В межах коркової речовини відносна площа субкапсулярної зони Int ( $7,62 \pm 0,80$  %), К ( $6,95 \pm 0,79$  %) і Dex ( $9,53 \pm 1,92$  %) груп значуще не відрізняються поміж собою. Відносна площа внутрішньої кори в групі Int ( $36,53 \pm 2,08$  %) і К

( $37,85 \pm 1,54$  %) щурів достовірно вища, ніж аналогічний показник у групі Dex тварин ( $20,13 \pm 1,68$  %). Відносна площа кортико-медулярної зони в Int ( $18,87 \pm 1,61$  %), Dex ( $21,57 \pm 1,38$  %) і К ( $19,45 \pm 1,71$  %) групах значуще не відрізняються поміж собою. Частка мозкової речовини тимусу в Int ( $36,45 \pm 3,42$  %) і К ( $35,33 \pm 3,24$  %) групах достовірно нижча, ніж у групі щурів, яким вводили дексаметазон ( $48,62 \pm 3,66$  %).

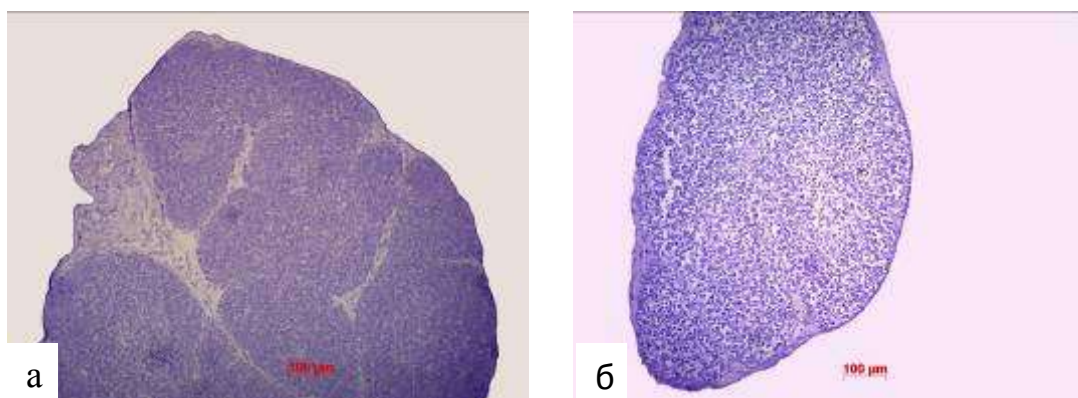


Рисунок 3.1 – Тимус щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 1-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб.  $\times 100$ .

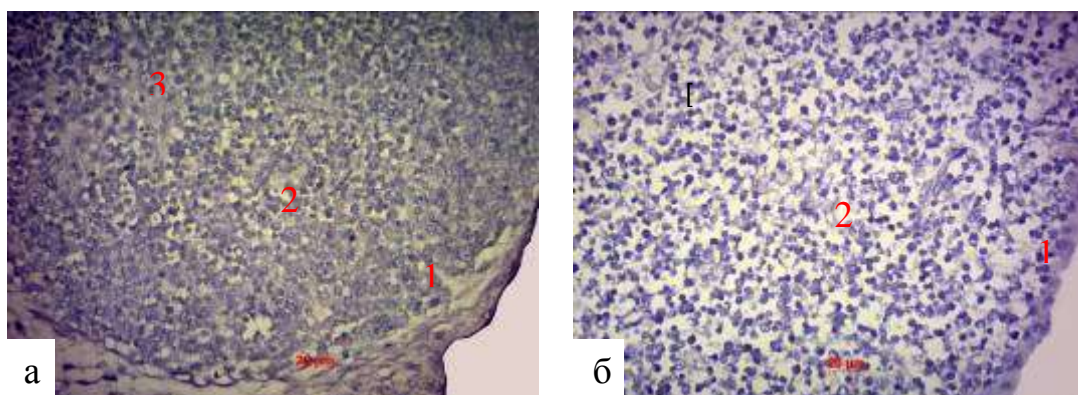


Рисунок 3.2 – Морфо-функціональні зони тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 1-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб.  $\times 400$ . 1 – субкапсулярна зона, 2 – внутрішня кора, 3 – мозкова речовина.

Найбільшу частку клітин у морфо-функціональних зонах тимусу Int, К і Dex груп складають малі лімфоцити. У субкапсулярній зоні Int групи їх частка становить  $50,06 \pm 1,31$  %, у внутрішній корі –  $74,00 \pm 1,45$  %, а в мозковій речовині –  $46,95 \pm 1,25$  %, що практично не відрізняється від показників К тварин (табл. 3.5, 3.6, 3.7). При цьому в групі Dex тварин частка малих лімфоцитів значно нижча ( $p < 0,05$ ),

ніж у групах порівняння – в субкапсулярній зоні –  $31,43 \pm 1,61$  %, у внутрішній корі –  $40,01 \pm 5,56$  %, а в мозковій речовині –  $28,75 \pm 4,25$  %, (табл. 3.5, 3.6, 3.7, рис. 3.3, 3.4).

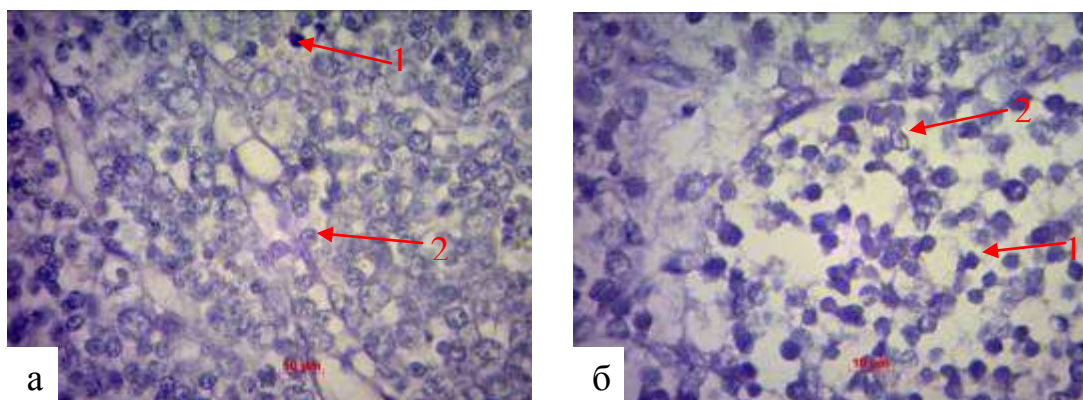


Рисунок 3.3 – Мозкова речовина тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 1-а доба життя. Забарвлення ШЙК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб.  $\times 1000$ . 1 – апоптозуючий лімфоцит, 2 – малий лімфоцит.

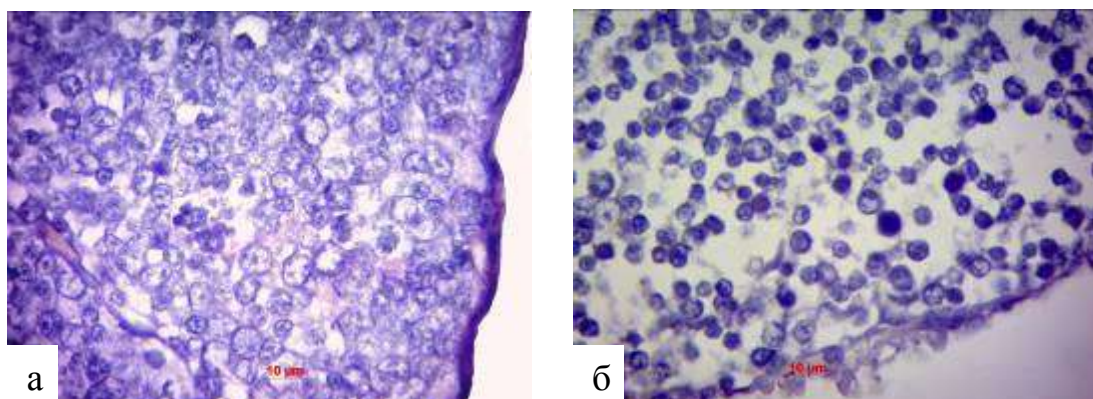


Рисунок 3.4 – Кора тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 1-а доба життя. Забарвлення ШЙК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб.  $\times 1000$ .

Кількість середніх лімфоцитів у мозковій речовині в Int тварин ( $21,93 \pm 0,70$  %) вище, ніж в інших морфо-функціональних зонах тимусу (субкапсулярна зона –  $14,46 \pm 1,04$  %, внутрішня кора –  $8,27 \pm 1,02$  %), причому значущих відмінностей між К і Int групами не виявлено (табл. 3.5, 3.6, 3.7). У Dex групі частка середніх лімфоцитів субкапсулярної зони ( $11,02 \pm 1,31$  %), внутрішньої кори ( $5,75 \pm 0,74$  %) та мозкової речовини ( $12,22 \pm 0,51$  %) достовірно нижча, ніж в Int і К групах (табл. 3.5, 3.6, 3.7, див. рис. 3.3, 3.4). Відносна кількість великих лімфоцитів у тимусі у Int тварин більш висока в субкапсулярній зоні ( $7,61 \pm 0,61$  %), ніж у внутрішній корі

( $2,07 \pm 0,36$  %) та мозковій речовині ( $3,55 \pm 0,32$  %). У Dex тварин цієї закономірності не спостерігається, частка великих лімфоцитів практично однакова в усіх морфофункціональних зонах і є достовірно нижчою, ніж у груп порівняння (табл. 3.5, 3.6, 3.7, див. рис. 3.3, 3.4).

Таблиця 3.1 – Динаміка абсолютної маси тимусу

Доба	Абсолютна маса тимусу, мг		
	Int	К	Dex
1-а	$11,30 \pm 1,75$	$11,0 \pm 1,41$	$10,87 \pm 1,24$
2 -а	$12,50 \pm 2,27$	$13,25 \pm 2,50$	$12,16 \pm 2,31$
3 -а	$17,62 \pm 2,42$	$19,00 \pm 2,44$	$16,33 \pm 2,73$
5 -а	$32,00 \pm 2,64$	$28,67 \pm 2,08$	$28,14 \pm 3,93$
9 -а	$49,84 \pm 8,63$	$47,23 \pm 2,86$	$27,67 \pm 4,32^*$
14 -а	$64,00 \pm 3,57$	$66,83 \pm 2,04$	$36,90 \pm 4,33^*$
21 -а	$91,75 \pm 7,33$	$89,00 \pm 3,91$	$63,6 \pm 12,58^*$
30 -а	$194,50 \pm 29,65$	$201,75 \pm 10,24$	$105,87 \pm 11,58^*$

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Таблиця 3.2 – Динаміка відносної маси тимусу

Доба	Відносна маса тимусу, %		
	Int	К	Dex
1-а	$0,23 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,01$
2 -а	$0,23 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,03$
3 -а	$0,24 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,02$
5 -а	$0,27 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,05$	$0,29 \pm 0,04$
9 -а	$0,30 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,03$
14 -а	$0,38 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,04^*$
21 -а	$0,41 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,03^*$
30 -а	$0,43 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,02^*$

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Найбільш висока відносна кількість лімфоцитів у тимусі тварин Int групи також виявлена в субкапсулярній зоні ( $4,56 \pm 0,51$  %), у внутрішній корі та мозковій речовині їх кількість трохи нижча (табл. 3.5, 3.6, 3.7). У Dex групі частка

лімфобластів субкапсулярної зони достовірно нижча, ніж у Int тварин, при цьому їх кількість у внутрішній корі та мозковій речовині практично не відрізняється від показників груп порівняння (табл. 3.5, 3.6, 3.7). В усіх морфо-функціональних зонах тимусу Int і К груп не виявлено статистично значущої різниці в кількості лімфоцитів, що гинуть (табл. 3.5, 3.6, 3.7). Однак у Dex групі відносна кількість лімфоцитів, які гинуть, у субкапсулярній зоні ( $25,71 \pm 12,34$  %), внутрішній корі ( $28,34 \pm 10,58$  %) та мозковій речовині ( $23,12 \pm 7,92$  %) практично в 10 разів перевищує відповідні показники в Int і К групах (табл. 3.5, 3.6, 3.7). В Int групі тварин частка клітин з фігурами мітозу у субкапсулярній зоні становить  $4,56 \pm 0,52$  %, а у внутрішній корі ( $3,23 \pm 0,22$  %) та мозковій речовині ( $2,17 \pm 0,34$  %) вона трохи нижча (табл. 3.5, 3.6, 3.7). При цьому, в експериментальній групі частка мітозів у субкапсулярній зоні ( $7,35\% \pm 0,63$  %), внутрішній корі ( $7,64\% \pm 0,36$  %) в середньому в 2 рази перевищує показник груп порівняння (табл. 3.5, 3.6, 3.7). У мозковій речовині тимусів тварин експериментальної групи частка мітозів ( $0,94 \pm 0,22$  %), навпаки, достовірно нижча, ніж у групах порівняння (табл. 3.7).

В Int групі відносна кількість епітеліальних клітин субкапсулярної зони становить  $9,74 \pm 1,01$  %, внутрішньої корі –  $6,83 \pm 0,72$  %, а мозкової речовини –  $21,44 \pm 0,68$  %, показники К групи практично не відрізняються від вищевказаних значень (табл. 3.5, 3.6, 3.7). Однак у тимусі Dex тварин частка епітеліальних клітин достовірно вища в усіх морфо-функціональних зонах, ніж у групах порівняння (табл. 3.5, 3.6, 3.7).

На 2-у добу після народження абсолютна та відносна маси тимусу незначно збільшуються в усіх досліджуваних групах (див. табл. 3.1, 3.2). У всіх досліджуваних групах КМ співвідношення практично не змінюється в порівнянні з 1-ю добою. При цьому, в Dex групі зберігається достовірно нижчий показник КМ співвідношення, ніж у групах порівняння (табл. 3.3). Відносна площа коркової речовини також не змінюється в усіх досліджуваних групах, при цьому в Dex групі зберігається достовірно менша площа ( $52,49 \pm 2,76$  %) в порівнянні з Int ( $61,88 \pm 3,52$  %) і К ( $60,39 \pm 3,30$  %) групами. У Int ( $5,77 \pm 0,64$  %) і К ( $5,15 \pm 0,87$  %) групах виявлено незначне зниження відносної площі субкапсулярної зони.

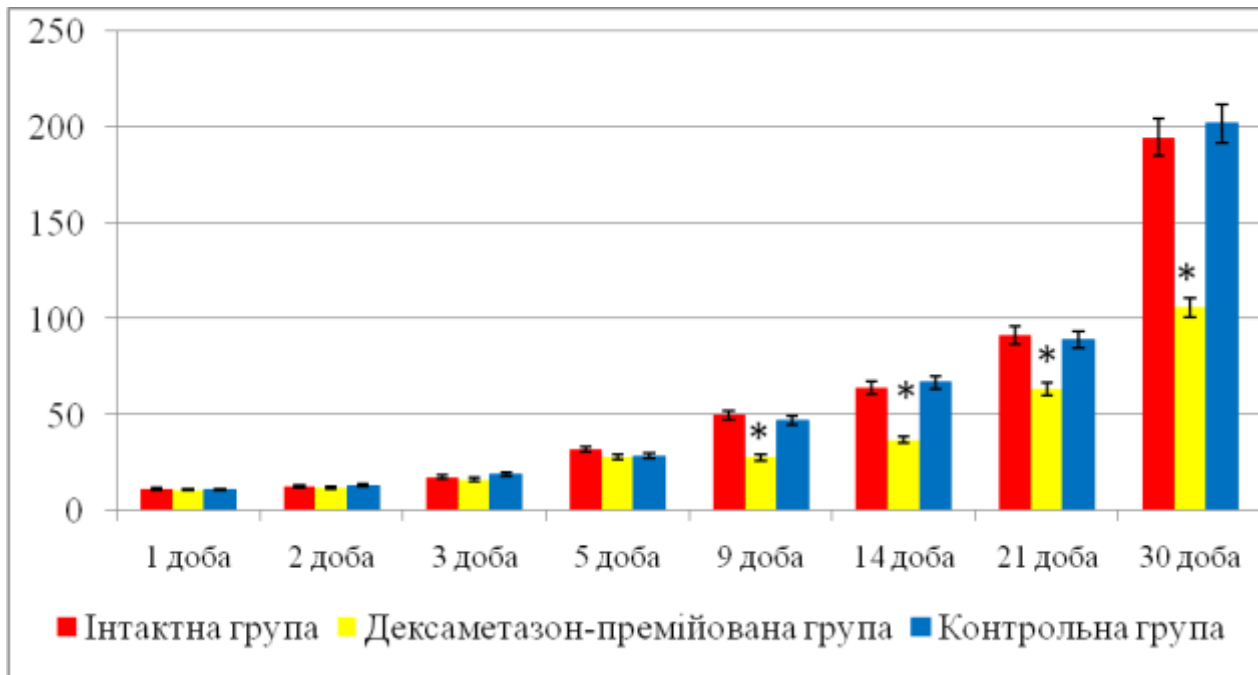


Рисунок 3.5 – Динаміка абсолютної маси тимусу щурів у постнатальному періоді з 1-ї по 30-у добу життя.

Примітка: \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

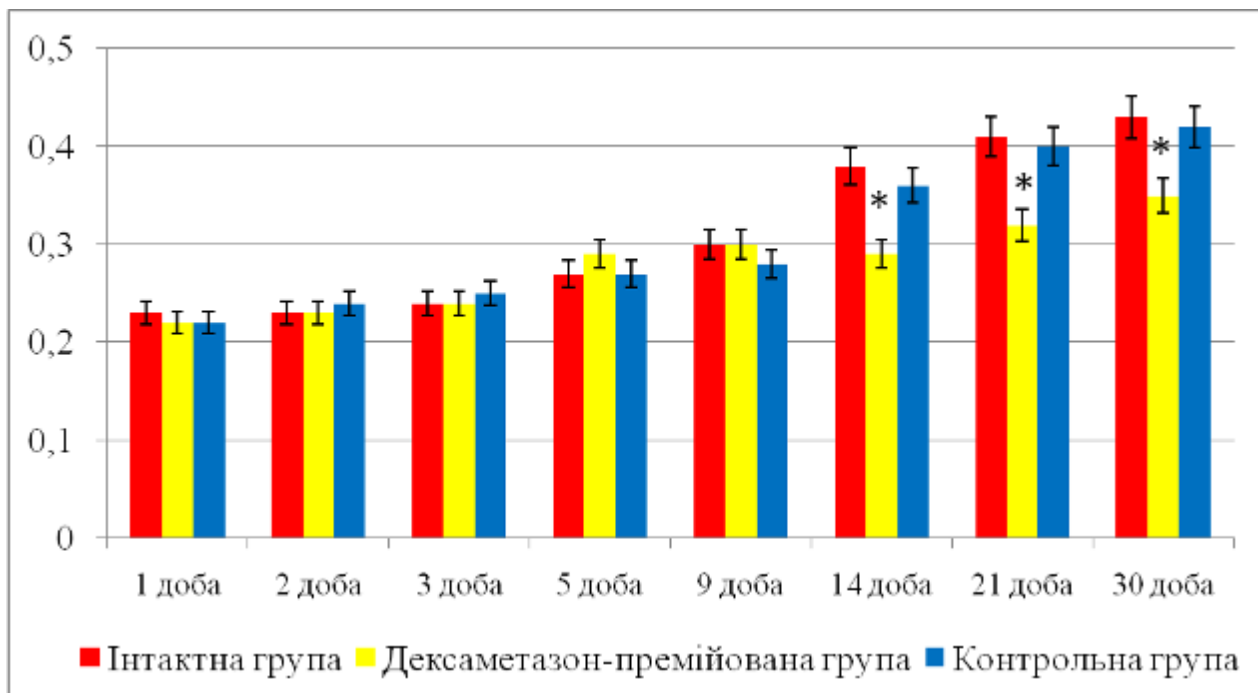


Рисунок 3.6 – Динаміка відносної маси тимусу щурів у постнатальному періоді з 1-ї по 30-у добу життя.

Примітка: \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .



Таблиця 3.3 – Динаміка відносної площі коркової та мозкової речовини тимусу після пренатального впливу дексаметазону

Доба	Група	Відносна площа, %		Корково-мозкове співвідношення
		Мозкова р-на	Коркова р-на	
1-а	Int	36,45±3,42 %	63,02±3,37 %	1,75
	Dex	48,62±3,66 %*	51,22±3,79 %*	1,12*
	К	35,33±3,24 %	64,2±3,20 %	1,88
2-а	Int	37,72±3,44 %	61,88±3,52 %	1,69
	Dex	47,21±2,63 %*	52,49±2,76 %*	1,15*
	К	39,23±3,19 %	60,39±3,30 %	1,58
3-а	Int	29,43±2,64 %	70,15±2,57 %	2,40
	Dex	50,83±5,17 %*	48,95±5,08 %*	0,98*
	К	28,55±3,91 %	71,20±3,90 %	2,55
5-а	Int	26,17±2,88 %	73,51±2,83 %	2,85
	Dex	49,12±4,46 %*	50,59±4,4 %*	1,04*
	К	27,06±3,58 %	72,65±3,57 %	2,74
9-а	Int	29,69±3,72 %	70,03±3,69 %	2,38
	Dex	42,54±3,18 %*	57,24±3,21 %*	1,44*
	К	28,34±2,27 %	71,35±2,33 %	2,52
14-а	Int	28,99±2,93 %	71,11±2,99 %	2,49
	Dex	36,20±2,74 %*	64,19±2,73 %*	1,79
	К	28,68±1,73 %	71,05±1,71 %	2,48
21-а	Int	25,48±3,09 %	74,24±3,10 %	2,97
	Dex	28,67±1,66 %	71,11±1,66 %	2,49
	К	24,83±2,39 %	74,89±2,39 %	3,05
30-а	Int	23,59±3,24 %	76,16±3,24 %	3,29
	Dex	28,19±2,57 %	71,56±2,57 %*	2,56
	К	25,40±2,31 %	74,32±2,30 %	2,95

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Однак у Dex групі частка субкапсулярної зони практично не змінилася в порівнянні з 1-ю добою і є достовірно більшою, ніж у групах порівняння (табл. 3.4, рис. 3.7). Відносна площа внутрішньої кори в усіх досліджуваних групах не змінюється в порівнянні з новонародженими щурами (табл. 3.4). При цьому, в Dex групі частка внутрішньої кори залишається меншою ( $21,52 \pm 1,6$  %,  $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (табл. 3.4). Відносна площа кортико-медулярної зони в усіх групах мало змінюється у порівнянні з попередньою добою (табл. 3.4). Однак, у Dex

групі щурів, виявлена достовірно більша відносна площа КМ зони ( $22,36 \pm 1,75$  %) у порівнянні з Int групою ( $19,42 \pm 0,96$  %). Частка мозкової речовини також практично не змінюється у всіх групах у порівнянні з 1-ю добою, а в Dex групі тварин залишається значуще більшою ( $47,21 \pm 2,63$  %) в порівнянні з Int ( $37,72 \pm 3,44$  %) і К ( $39,23 \pm 3,19$  %) групами.

Таблиця 3.4 – Динаміка відносної площі морфо-функціональних зон коркової речовини тимусу після пренатального впливу дексаметазону

Доба	Група	Відносна площа, (%)		
		Субкапсулярна зона	Внутрішня кора	Кортико-медулярна зона
1-а	Int	$7,62 \pm 0,80$ %	$36,53 \pm 2,08$ %	$18,87 \pm 1,61$ %
	Dex	$9,53 \pm 1,92$ %	$20,13 \pm 1,68$ %*	$21,57 \pm 1,38$ %*
	К	$6,95 \pm 0,79$ %	$37,85 \pm 1,54$ %	$19,45 \pm 1,71$ %
2-а	Int	$5,77 \pm 0,64$ %	$36,83 \pm 2,06$ %	$19,42 \pm 0,96$ %
	Dex	$8,61 \pm 0,83$ %*	$21,52 \pm 1,6$ %*	$22,36 \pm 1,75$ %*
	К	$5,15 \pm 0,87$ %	$35,18 \pm 1,71$ %	$20,06 \pm 1,41$ %
3-а	Int	$4,57 \pm 0,83$ %	$49,99 \pm 2,31$ %	$17,59 \pm 1,46$ %
	Dex	$7,35 \pm 0,82$ %*	$22,18 \pm 1,51$ %*	$19,42 \pm 1,35$ %
	К	$4,89 \pm 0,62$ %	$48,05 \pm 1,82$ %	$18,26 \pm 1,31$ %
5-а	Int	$6,87 \pm 0,74$ %	$53,96 \pm 2,58$ %	$12,68 \pm 1,62$ %
	Dex	$6,89 \pm 0,79$ %	$26,54 \pm 1,33$ %*	$17,16 \pm 1,14$ %*
	К	$7,05 \pm 1,13$ %	$54,01 \pm 1,67$ %	$11,59 \pm 1,34$ %
9-а	Int	$5,98 \pm 0,85$ %	$51,67 \pm 2,65$ %	$13,38 \pm 1,55$ %
	Dex	$5,96 \pm 0,64$ %	$36,78 \pm 2,19$ %*	$14,50 \pm 1,56$ %
	К	$6,12 \pm 0,84$ %	$52,38 \pm 2,17$ %	$12,85 \pm 1,51$ %
14-а	Int	$5,21 \pm 0,81$ %	$54,40 \pm 3,08$ %	$11,49 \pm 1,26$ %
	Dex	$6,13 \pm 1,01$ %	$43,27 \pm 3,34$ %*	$14,81 \pm 1,61$ %*
	К	$4,78 \pm 0,59$ %	$54,95 \pm 1,57$ %	$11,32 \pm 1,44$ %
21-а	Int	$6,28 \pm 0,96$ %	$53,38 \pm 2,14$ %	$14,58 \pm 1,39$ %
	Dex	$5,76 \pm 0,63$ %	$49,89 \pm 3,30$ %*	$15,46 \pm 1,42$ %
	К	$5,86 \pm 0,74$ %	$56,32 \pm 1,55$ %	$12,72 \pm 1,00$ %
30-а	Int	$5,25 \pm 0,96$ %	$58,69 \pm 2,41$ %	$12,21 \pm 1,18$ %
	Dex	$4,98 \pm 0,96$ %	$51,96 \pm 2,86$ %*	$15,61 \pm 1,46$ %*
	К	$5,45 \pm 0,67$ %	$57,39 \pm 1,42$ %	$11,48 \pm 1,24$ %

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Таблиця 3.5 – Вміст клітин (%) у субкапсулярній зоні тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Група	Лімфоцити						Епітеліо-ретикулоцити	Інші
		Малі	Середні	Великі	Бласти	Гинучі	Мітози		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1-a	Int	50,06± 1,31	14,46± 1,04	7,61± 0,61	4,56± 0,51	1,90± 0,67	4,56± 0,52	9,74±1,01	7,11± 1,03
	Dex	31,43± 1,61*	11,02± 1,31*	2,45± 0,32*	1,63± 0,35*	25,71 ±12,3 4*	7,35± 0,63*	13,06±1,38*	7,35± 1,21
	K	48,84± 1,37	13,56± 1,13	9,71± 0,47	3,08± 0,46	2,31± 0,34	5,08± 0,47	10,48±0,83	6,93± 1,34
2-a	Int	42,04± 1,26	21,56± 1,08	9,31± 0,54	2,22± 0,24	3,43± 0,69	4,96± 0,47	10,91±0,72	5,57± 1,45
	Dex	29,17± 1,37*	10,42± 1,15*	7,50± 0,57*	4,58± 0,84*	17,50 ±8,64 *	10,42 ±1,12 *	12,50±1,17	7,92± 1,38
	K	43,13± 1,07	20,67± 1,12	8,95± 0,52	2,76± 0,31	3,29± 0,28	4,89± 0,43	10,91±0,65	5,39± 0,89
3-a	Int	43,40± 1,23	21,22± 1,34	9,13± 0,31	2,24± 0,23	2,54± 0,57	5,17± 0,21	11,65±0,67	4,65± 0,61
	Dex	27,41± 1,54*	12,36± 1,13*	9,65± 1,24	5,02± 0,97*	11,97 ±5,46 *	10,04 ±0,93 *	11,20±1,27	12,36 ±3,18 *
	K	43,70± 1,08	19,49± 1,27	9,81± 0,27	2,66± 0,41	2,91± 0,29	4,72± 0,47	12,47±1,04	4,24± 1,01
5-a	Int	39,13± 1,27	20,66± 1,35	7,95± 0,47	3,45± 0,42	3,75± 0,31	5,91± 0,37	14,28±0,57	4,86± 0,67
	Dex	27,66± 1,56*	11,45± 1,30*	8,01± 0,81	5,44± 0,41*	15,64 ±6,34 *	7,76± 0,69*	12,59±1,12	11,45 ±2,79 *
	K	40,03± 1,38	17,61± 1,07	9,02± 0,33	4,66± 0,31	3,20± 0,67	5,53± 0,54	14,70±0,56	5,24± 0,78
9-a	Int	44,80± 1,25	14,19± 1,04	10,35 ±0,89	1,95± 0,27	2,72± 0,74	4,52± 0,58	15,64±1,09	5,83± 0,57
	Dex	30,30± 1,81*	11,81± 1,08*	10,67 ±1,17	5,97± 0,47*	14,37 ±4,37 *	5,55± 0,48	13,66±1,32	7,68± 1,19*
	K	49,84± 1,65	13,26± 1,17	9,62± 0,71	1,60± 0,38	4,07± 0,47	3,93± 0,51	14,38±0,97	3,28± 0,38
14-a	Int	49,87± 1,36	12,59± 1,13	6,21± 0,79	4,86± 0,52	2,17± 0,67	2,34± 0,54	14,27±0,45	7,70± 0,83

## Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14- a	Dex	36,38± 1,94*	11,56± 0,97	8,98± 1,27*	6,32±0 ,94*	10,76 ±5,32 *	3,84± 0,59	13,61±1,52	8,54± 1,21
	K	50,26± 1,26	13,82± 0,98	6,32± 0,53	3,68±0 ,42	2,89± 0,92	2,37± 0,42	12,89±0,81	7,76± 1,04
21- a	Int	49,01± 1,17	11,05± 1,05	3,68± 0,37	1,84±0 ,31	3,35± 0,41	2,97± 0,47	16,57±0,71	10,62 ±1,05
	Dex	41,16± 1,48*	14,02± 1,14*	8,03± 0,58*	5,11±0 ,49*	11,24 ±4,62 *	3,07± 0,23	10,37±1,19*	7,01± 1,12*
	K	49,47± 1,31	10,96± 0,86	4,57± 0,47	2,28±0 ,24	4,72± 0,53	2,74± 0,68	16,29±0,63	10,35 ±1,02
30- a	Int	50,78± 1,05	12,11± 0,77	5,88± 0,78	3,93±0 ,52	4,42± 0,39	2,29± 0,41	14,90±0,53	5,70± 0,95
	Dex	43,78± 1,67*	12,44± 0,97	7,58± 0,86	4,71±0 ,37	9,20± 2,78*	2,94± 0,42	10,30±1,34*	9,05± 0,87*
	K	50,35± 1,21	12,80± 0,91	6,75± 0,51	3,23±0 ,37	3,94± 0,62	2,11± 0,32	13,92±1,06	6,89± 0,85

Примітка: Int – інтактна група, K – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

В Int і K групах відносна кількість малих лімфоцитів коркової речовини знижується в порівнянні з 1-ю добою, причому найбільш інтенсивно в субкапсулярній зоні тимусу, а в мозковій речовині незначно підвищується (див. табл. 3.5, табл. 3.6, 3.7). У Dex групі спостерігаються аналогічні зміни частки малих лімфоцитів, але зміни носять менш виражений характер, при цьому зберігається більш низьке ( $p < 0,05$ ) значення в порівнянні з Int і K групами (див. табл. 3.5, табл. 3.6, 3.7). Частка середніх лімфоцитів у тимусі тварин Int групи збільшується в порівнянні з 1-ю добою в корковій речовині, а в мозковій залишається практично без змін (див. табл. 3.5, табл. 3.6, 3.7). В Dex групі відносна кількість середніх лімфоцитів субкапсулярної зони практично не змінюється в порівнянні з 1-ю добою, зберігаючись достовірно меншою, ніж у групах порівняння, а у внутрішній корі та мозковій речовині їх частка збільшується, але не досягає значень Int і K груп (див. табл. 3.5, табл. 3.6, 3.7).

Таблиця 3.6 – Вміст клітин (%) у внутрішній корі тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Група	Лімфоцити						Епітеліо-ретикулоцити	Інші
		Малі	Середні	Великі	Бласти	Гинучі	Мітози		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1-a	Int	74,00± 1,45	8,27±1, 02	2,07± 0,36	0,99± 0,21	2,60± 0,24	3,23± 0,22	6,83±0,72	2,01± 0,36
	Dex	40,01± 5,56*	5,75±0, 74	1,47± 0,21*	1,21± 0,41	28,34 ±10,5 8*	7,64± 0,36*	10,06±0,91*	5,53± 1,02*
	K	72,91± 1,28	8,81±0, 93	1,92± 0,24	0,68± 0,34	2,70± 0,40	3,09± 0,45	6,54±0,62	3,37± 0,78
2-a	Int	70,08± 1,42	13,82± 1,01	2,41± 0,21	0,58± 0,28	2,15± 0,41	2,60± 0,52	6,02±1,14	2,35± 0,45
	Dex	39,59± 5,11*	11,71± 1,20	2,63± 0,39	1,74± 0,33*	19,36 ±5,65 *	8,83± 2,10*	12,96±2,07*	3,19± 0,65
	K	67,72± 1,25	12,95± 1,14	2,85± 0,24	0,67± 0,26	2,52± 0,87	2,79± 0,35	6,95±0,65	3,55± 0,68
3-a	Int	70,35± 1,14	11,03± 0,85	1,04± 0,21	0,18± 0,21	3,61± 0,31	3,29± 0,53	7,86±0,75	2,64± 0,54
	Dex	36,91± 6,12*	12,57± 0,83	6,13± 1,59*	2,71± 0,84*	12,29 ±4,71 *	10,57 ±1,85 *	11,60±1,35*	7,22± 0,68*
	K	67,52± 1,08	12,23± 0,74	1,35± 0,36	0,42± 0,22	3,45± 0,64	3,50± 0,46	8,64±0,94	2,18± 0,39
5-a	Int	67,77± 1,47	12,37± 0,64	0,42± 0,29	0,14± 0,23	3,96± 0,47	3,80± 0,51	8,73±1,02	2,80± 0,61
	Dex	41,11± 6,01*	11,18± 0,72	3,60± 0,82*	2,31± 1,05*	13,95 ±5,18 *	9,29± 1,12*	12,49±1,34*	6,07± 0,53*
	K	66,84± 1,32	11,75± 0,94	0,62± 0,32	0,29± 0,27	3,23± 0,69	3,71± 0,73	10,14±0,93	3,42± 0,57
9-a	Int	71,12± 1,11	10,65± 0,77	2,47± 0,27	0,17± 0,22	2,12± 0,75	2,78± 0,64	9,52±0,67	1,18± 0,35
	Dex	40,38± 4,95*	13,55± 1,03*	6,30± 1,75*	2,63± 1,12*	16,20 ±4,37 *	6,21± 0,95*	11,98±1,08*	2,74± 0,31*
	K	72,25± 1,44	10,09± 0,84	1,99± 0,43	0	2,33± 1,02	3,01± 0,78	8,78±0,75	1,54± 0,47

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14- a	Int	71,78± 1,34	10,24± 0,76	1,96± 0,41	0	2,52± 0,42	2,67± 0,65	8,00±0,77	2,83± 0,79
	Dex	51,61± 5,15*	10,81± 0,65	3,98± 0,76*	2,00± 0,98*	12,66 ±4,33 *	4,17± 1,02	11,12±0,92*	3,65± 0,45
	K	72,05± 1,49	9,68±0, 59	1,66± 0,42	0,23± 0,35	2,35± 0,51	2,44± 0,64	8,70±0,44	2,89± 0,48
21- a	Int	73,80± 1,26	7,51±0, 73	1,43± 0,44	0,11± 0,26	2,37± 0,53	2,68± 0,45	9,43±0,65	2,67± 0,39
	Dex	60,78± 4,78*	11,00± 0,84*	3,00± 0,94*	1,09± 0,64*	9,96± 2,48*	2,52± 0,73	8,52±0,68	3,13± 0,33
	K	73,58± 1,12	8,04±0, 67	1,27± 0,37	0	2,52± 0,75	2,84± 0,46	8,86±0,62	2,89± 0,64
30- a	Int	74,28± 0,83	8,33±0, 62	0,95± 0,39	0	2,26± 0,42	2,44± 0,54	8,91±0,58	2,84± 0,71
	Dex	63,89± 4,45*	10,67± 1,12*	2,39± 0,64*	0,44± 0,45	10,11 ±2,41 *	2,40± 0,49	6,95±1,12*	3,15± 0,49
	K	74,07± 1,05	6,89±0, 74	1,22± 0,42	0,14± 0,10	2,44± 0,84	2,67± 0,51	9,31±0,55	2,21± 0,41

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Частка великих лімфоцитів субкапсулярної зони в усіх досліджуваних групах має тенденцію до зростання в порівнянні з 1-ю добою, причому найбільш виражене підвищення їх кількості спостерігається в Dex групі (див. табл. 3.5). У порівнянні з Int і К групами, на 2-у добу частка великих лімфоцитів субкапсулярної зони в Dex групі достовірно нижча. Кількість великих лімфоцитів внутрішньої кори практично не змінюється в Int і К групах, а в Dex групі збільшується, досягаючи значень груп порівняння (див. табл. 3.6). У мозковій речовині частка великих лімфоцитів незначно знижується в Int і К групах, а в Dex групі практично не змінюється (табл. 3.7). Кількість лімфобластів коркової речовини в Int і К групах незначно зменшується в порівнянні з 1-ю добою, а в експериментальній групі – навпаки, збільшується, причому найбільш інтенсивно в субкапсулярній зоні коркової речовини (див. табл. 3.5, 3.6).

Таблиця 3.7 – Вміст клітин (%) у мозковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доб а	Гру па	Лімфоцити						Епітеліо-ретикулоци ти	Інші
		Малі	Середні	Велик і	Бласт и	Гинуч і	Мітоз и		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1-a	Int	46,95± 1,25	21,93± 0,70	3,55± 0,32	1,08± 0,35	0	2,17± 0,34	21,44±0,68	2,88± 0,25
	Dex	28,75± 4,25*	12,22± 0,51*	2,24± 0,28*	0,68± 0,35	23,12 ±7,92 *	0,94± 0,22*	28,24±1,24*	3,82± 0,36*
	K	46,26± 1,37	21,27± 0,88	4,17± 0,39	0,72± 0,24	1,72± 0,39	1,81± 0,38	21,14±0,72	2,92± 0,33
2-a	Int	47,26± 1,32	20,29± 0,82	2,62± 0,25	0,39± 0,20	2,84± 0,48	3,44± 0,29	20,81±0,71	2,35± 0,29
	Dex	31,89± 3,31*	14,96± 0,44*	2,30± 0,30	0,33± 0,21	19,62 ±7,62 *	2,10± 0,24	25,50±0,82*	3,29± 0,35*
	K	46,91± 1,27	20,92± 0,57	3,66± 0,35	0	2,74± 0,39	2,55± 0,31	21,11±0,63	2,12± 0,27
3-a	Int	51,95± 1,40	20,87± 0,63	1,63± 0,25	0,20± 0,22	1,92± 0,51	4,40± 0,38	16,89±0,50	2,15± 0,24
	Dex	44,32± 2,84*	18,11± 0,58*	1,31± 0,27	0	10,71 ±4,60 *	4,57± 0,32	18,02±0,67	2,96± 0,31*
	K	52,87± 1,43	20,06± 0,89	2,13± 0,29	0,25± 0,20	1,79± 0,42	4,64± 0,41	16,33±0,63	1,93± 0,32
5-a	Int	54,55± 1,38	18,90± 0,77	0,74± 0,27	0	3,96± 0,47	5,61± 0,49	13,32±0,71	2,92± 0,32
	Dex	42,07± 2,92*	18,95± 0,73	1,16± 0,26	0,26± 0,24	13,09 ±5,45 *	8,47± 1,15*	12,85±0,59	3,16± 0,29
	K	54,13± 1,41	17,87± 0,92	1,12± 0,21	0,52± 0,26	3,41± 0,41	5,10± 0,54	14,03±0,68	3,82± 0,34
9-a	Int	53,03± 1,29	16,81± 0,83	0,76± 0,25	0	3,63± 0,43	5,62± 0,51	16,06±0,66	4,09± 0,48
	Dex	48,40± 2,23*	15,98± 0,77	1,39± 0,33	0	5,80± 2,31	9,56± 1,42*	14,60±0,55	4,28± 0,42
	K	53,89± 1,32	16,74± 0,92	1,35± 0,31	0,33± 0,20	3,40± 0,54	5,29± 0,47	15,49±0,61	3,50± 0,41
14-a	Int	51,89± 1,16	17,94± 0,83	1,94± 0,24	0,75± 0,24	3,56± 0,51	3,44± 0,31	16,88±0,67	3,62± 0,43

## Продовження таблиці 3.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14- a	Dex	51,62± 1,58	15,48± 0,81*	2,46± 0,41	0,68± 0,31	6,13± 1,98*	5,84± 0,67*	14,17±0,53*	3,61± 0,38
	K	51,70± 1,08	18,09± 0,90	1,74± 0,33	0,60± 0,30	3,74± 0,34	3,04± 0,32	17,47±0,62	3,63± 0,47
21- a	Int	51,34± 1,14	19,53± 0,92	3,74± 0,38	0	3,20± 0,37	3,59± 0,37	16,60±0,75	2,00± 0,26
	Dex	51,46± 1,34	17,98± 0,86	3,84± 0,35	0	4,27± 1,02	3,73± 0,34	16,10±0,67	2,62± 0,31*
	K	52,60± 1,03	18,84± 0,96	3,15± 0,32	0,54± 0,32	3,27± 0,40	2,85± 0,32	16,78±0,72	1,96± 0,28
30- a	Int	51,97± 1,41	21,83± 0,82	1,98± 0,27	0,57± 0,27	1,70± 0,38	2,69± 0,30	16,57±0,76	2,69± 0,37
	Dex	51,71± 1,38	21,03± 0,87	1,93± 0,28	0,50± 0,37	2,85± 0,79	2,62± 0,29	16,21±0,69	3,14± 0,36
	K	51,22± 1,22	22,11± 0,91	2,10± 0,33	1,10± 0,53	1,97± 0,43	2,83± 0,36	15,83±0,67	2,85± 0,33

Примітка: Int – інтактна група, K – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

На 2-у добу після народження частка лімфобластів коркової речовини в Dex групі достовірно перевищує показник у групах порівняння. У мозковій речовині частка лімфобластів у всіх групах знижується в порівнянні з 1-ю добою (див. табл. 3.7). Частка лімфоцитів, що гинуть, в Int і K групах практично не відрізняється від показників 1-ї доби в усіх морфо-функціональних зонах тимусу (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). У Dex групі відносна кількість лімфоцитів, які гинуть, знижується в порівнянні з 1-ю добою в усіх морфо-функціональних зонах тимусу, проте їх частка залишається значно вищою, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Кількість клітин з фігурами мітозу в корковій та мозковій речовині у тварин Int і K груп змінюється незначно в порівнянні з попередньою добою (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). В Dex групі частка мітозів зростає як у корковій, так і в мозковій речовині тимусу, при цьому їх рівень залишається достовірно більшим у корковій речовині ніж у групах порівняння (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Частка епітеліальних клітин субкапсулярної зони всіх досліджуваних груп змінюється незначно, в порівнянні з



1-ю добою (див. табл. 3.5). У внутрішній корі та мозковій речовині відносна кількість епітеліоретикулоцитів в Int і К групах практично не відрізняється від показника попередньої доби, проте в експериментальній групі їх частка збільшилася у внутрішній корі та незначно зменшилася в мозковій речовині, але при цьому в обох зонах залишається більшою ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 3.6, 3.7).

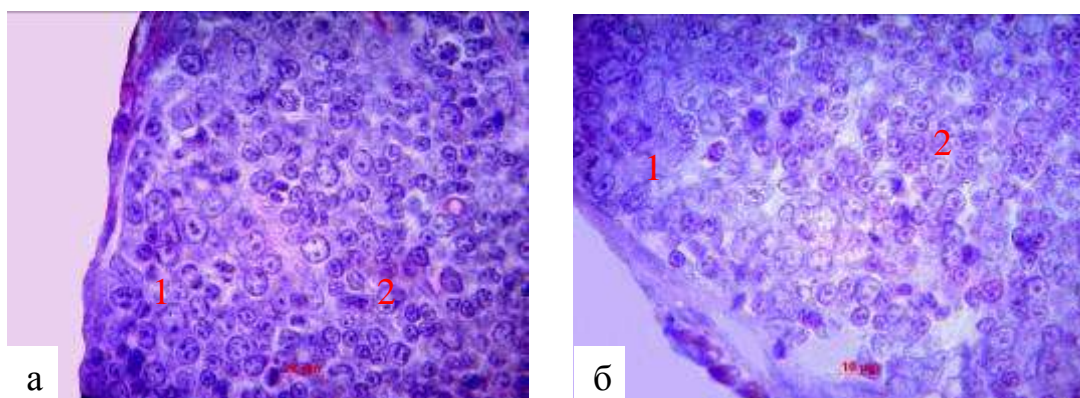


Рисунок 3.7 – Зони коркової речовини тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 2-а доба життя. Забарвлення ШЙК з дофарбуванням ядер гематоксилином. Зб. x1000. 1 – субкапсулярна зона, 2 – внутрішня кора.

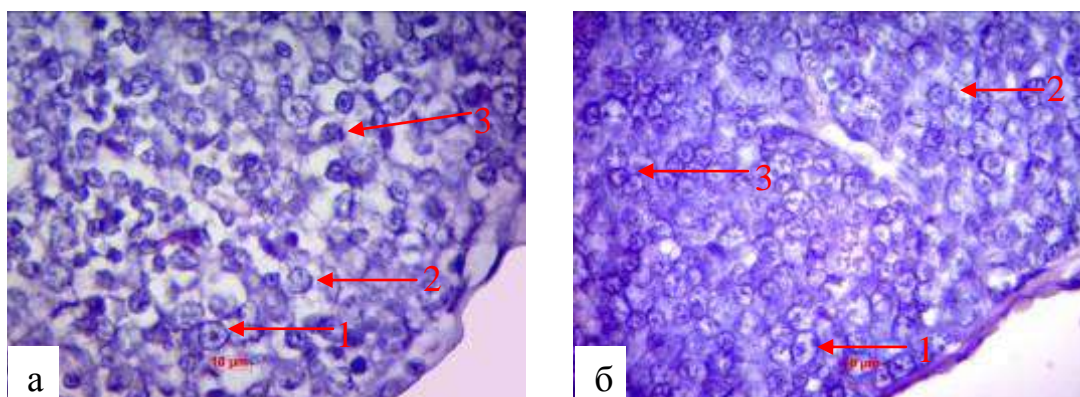


Рисунок 3.8 – Коркова речовина тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 3-я доба життя. Забарвлення ШЙК з дофарбуванням ядер гематоксилином. Зб. x1000. 1 – великий лімфоцит, 2 – середній лімфоцит, 3 – малий лімфоцит.

На 3-ю добу після народження абсолютна маса тимусу продовжує збільшуватися, причому найбільш інтенсивно в Int і К групах тварин (див. табл. 3.1). Відносна маса тимусу в усіх досліджуваних групах залишається колишньою порівняно з попередньою добою (див. табл. 3.2). В Int і К групах КМ співвідношення збільшується в 1,5 рази в порівнянні з 2-ю добою, а в Dex групі –

навпаки, незначно знижується (див. табл. 3.3). При цьому, в Dex групі КМ співвідношення практично в 2,5 рази менше ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 3.3). Відносна площа коркової речовини збільшується в Int і К групах, і незначно зменшується в Dex у порівнянні з 2-ю добою (див. табл. 3.3, див. рис. 3.8). При цьому, в експериментальній групі цей показник зберігається меншим ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння. Частка субкапсулярної зони в усіх досліджуваних групах значимо не відрізняється від показників 2-ї доби, при цьому показник Dex групи зберігається значуще більшим у порівнянні з Int і К групами (див. табл. 3.4). Відносна площа внутрішньої кори в групах порівняння збільшується практично в 1,5 рази в порівнянні з попередньою добою, а в Dex групі залишається на колишньому рівні, зберігаючись значно меншою, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.4). Частка КМ зони має тенденцію до незначного зменшення в усіх групах тварин (див. табл. 3.4). Відносна площа мозкової речовини в Int і К груп щурів знижується у порівнянні з 2-ю добою, а у Dex тварин, навпаки, незначно зростає, зберігаючись більшою ( $p < 0,05$ ), ніж у груп порівняння (див. табл. 3.3).

В Int і К тварин частка малих лімфоцитів субкапсулярної зони та внутрішньої кори практично не змінюється, а в мозковій речовині збільшується в порівнянні з попереднім терміном (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). У Dex групі їх відносна кількість у корковій речовині тимусу незначно зменшується, а в мозковій речовині – збільшується в порівнянні з 2-ю добою, проте їх кількість у всіх зонах тимусу залишається достовірно меншою, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7).

Частка середніх і великих лімфоцитів субкапсулярної зони в усіх групах тварин змінюється незначно (див. табл. 3.5). При цьому, в Dex групі частка середніх лімфоцитів субкапсулярної зони залишається достовірно меншою, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.5). В Int і К групах частка середніх і великих лімфоцитів внутрішньої кори та мозкової речовини незначно змінюється (див. табл. 3.6, 3.7). У експериментальних тварин відносна кількість середніх лімфоцитів внутрішньої кори не змінюється, а великих – різко збільшується в порівнянні з 2-ю добою, причому зростання великих лімфоцитів статистично достовірно в порівнянні з інтактною та контрольною групами (див. табл. 3.6).

У мозковій речовині тимусу Dex групи частка середніх лімфоцитів збільшується, а великих – практично не змінюється, при цьому кількість середніх лімфоцитів достовірно вища, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.7). Відносна кількість лімфобластів коркової та мозкової речовини в Int і К групах практично не змінюється (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). При цьому, в Dex групі в корковій речовині їх кількість збільшується, а в мозковій – не змінюється в порівнянні з 2-ю добою (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Причому, частка лімфобластів коркової речовини тимусу Dex групи тварин достовірно більша, ніж у тварин Int і К груп (див. табл. 3.5, 3.6).

Частка лімфоцитів, що гинуть, у корковій і мозковій речовині Int групи змінюється незначно, тоді як у Dex групі їх частка зберігає тенденцію до вираженого зниження в усіх зонах тимусу в порівнянні з попереднім терміном спостереження (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Однак, незважаючи на зменшення кількості лімфоцитів, які гинуть, у тимусі тварин Dex групи їх частка залишається достовірно більшою, ніж в Int і К групах (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7).

У порівнянні з 2-ю добою, кількість тимоцитів, з фігурами мітозу, в корковій речовині практично не змінюється, а в мозковій речовині незначно збільшується як у Int, так і у Dex тварин (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Однак, в експериментальній групі кількість мітозів у корковій речовині залишається практично в 2 рази більшою ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 3.5, 3.6). У порівнянні з 2-ю добою, частка епітеліальних клітин субкапсулярної зони не змінюється в усіх досліджуваних групах (див. табл. 3.5). У внутрішній корі Int і К груп відносна кількість епітеліоретикулоцитів має тенденцію до зростання, а в Dex групі практично не змінюється в порівнянні з попередньою добою (див. табл. 3.6). При цьому, у експериментальних тварин частка епітеліоцитів у внутрішній корі тимусу залишається достовірно більшою, ніж в Int і К групах. У мозковій речовині в усіх групах відносна кількість епітеліальних клітин має тенденцію до різкого зниження в порівнянні з 2-ю добою (див. табл. 3.7).

На 5-у добу після народження як абсолютна, так і відносна маси тимусу щурів у всіх досліджуваних групах зберігають тенденцію до зростання, причому значущих відмінностей між групами не виявлено (див. табл. 3.1, 3.2). У групі Int і К тварин

КМ співвідношення продовжує збільшуватися, а у Dex тварин залишається колишнім порівняно з 3-ю добою. При цьому, в Dex групі щурів КМ співвідношення, як і в попередній термін спостереження, є значно меншим ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 3.3, рис. 3.9). Відносна площа коркової речовини в усіх групах зберігає тенденцію до помірною збільшення, але в Dex групі залишається значуще меншою ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 3.3).

Відносна площа субкапсулярної зони в Int і К групах збільшується в порівнянні з 3-ю добою, а у експериментальній групі не змінюється (див. табл. 3.3). Таким чином, до 5-ї доби відносна площа субкапсулярної зони в Dex групі досягає значень груп порівняння. Відносна площа внутрішньої кори помірно збільшується в усіх груп щурів у порівнянні з попередньою добою, але у Dex щурів зберігається на більш низькому ( $p < 0,05$ ) рівні, ніж у Int і К тварин (див. табл. 3.4). Відносна площа кортико-медулярної зони знижується в усіх груп щурів, причому більш інтенсивно у Int і К щурів, а в Dex групі залишається більшою ( $p < 0,05$ ), ніж у груп порівняння (див. табл. 3.4). Частка мозкової речовини має тенденцію до зменшення у Int і К щурів, а в Dex групі практично залишається незмінною в порівнянні з 3-ю добою (див. табл. 3.3). При цьому, показник експериментальних щурів є нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж у груп порівняння (див. табл. 3.3).

У групі Int і К тварин частка малих лімфоцитів коркової речовини незначно зменшується, а в мозковій речовині збільшується в порівнянні з 3-ю добою (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). В Dex групі кількість малих лімфоцитів практично не змінюється в корковій і мозковій речовині, проте в порівнянні з Int і К тваринами їх частка залишається меншою ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). У порівнянні з 3-ю добою, частка середніх лімфоцитів коркової та мозкової речовини тимусу змінюється незначно в усіх досліджуваних групах (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). При цьому, в субкапсулярній зоні Dex тварин частка середніх лімфоцитів залишається достовірно меншою, ніж у груп порівняння (див. табл. 3.5). В усіх досліджуваних групах кількість великих лімфоцитів усіх морфо-функціональних зон тимусу має тенденцію до зниження в порівнянні з 3-ю добою (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Однак, частка великих лімфоцитів внутрішньої кори тимусу Dex групи тварин на 5-ту добу

залишається достовірно більшою, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.6). Кількість лімфобластів субкапсулярної зони в усіх досліджуваних групах має тенденцію до незначного зростання, а у внутрішній корі та мозковій речовині – практично незмінна в порівнянні з попередньою добою, при цьому в експериментальній групі їх частка в обох зонах коркової речовини залишається більшою ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 3.5, 3.6).

Частка лімфоцитів, що гинуть, коркової та мозкової речовини в усіх досліджуваних групах зростає, причому більш інтенсивно це виражено в субкапсулярній зоні (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). У Dex групі частка тимоцитів, які гинуть, у всіх морфо-функціональних зонах тимусу продовжує залишатися значно ( $p < 0,05$ ) більшою, ніж в Int і К групах (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). В інтактній і контрольній групах частка мітозів у корковій і мозковій речовині практично не змінюється в порівнянні з 3-ю добою, в Dex групі тварин у корковій речовині – зменшується, а в мозковій речовині, навпаки, збільшується (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Однак, незважаючи на зниження частки клітин, з фігурами мітозу, в корковій речовині тимусу Dex групи, число мітозів залишається достовірно більшим у всіх морфо-функціональних зонах, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.5, 3.6). Відносна кількість епітеліальних клітин збільшується в корковій і зменшується в мозковій речовині тимусу всіх досліджуваних груп (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). При цьому, у внутрішній корі експериментальної групи тварин їх частка залишається вищою ( $p < 0,05$ ), у порівнянні з Int і К групами (див. табл. 3.6).

На 9-у добу після народження абсолютна маса тимусу в Int ( $49,84 \pm 8,63$  мг) і К групах ( $47,23 \pm 2,86$  мг) збільшується порівняно з 5-ю добою, а в Dex групі абсолютна маса тимусу залишається колишньою ( $27,67 \pm 4,32$  мг) і є достовірно меншою, ніж у групах порівняння. Відносна маса тимусу в усіх досліджуваних групах незначно зростає в порівнянні з попередньою добою без значних відмінностей поміж групами (див. табл. 3.2).

У Int тварин збільшуються розміри часточок і зростає в них щільність розташування лімфоцитів. КМ співвідношення у тимусі в Int і К групах незначно зменшується, а в Dex, навпаки, збільшується в порівнянні з попередньою добою, але

зберігається значуще ( $p < 0,05$ ) меншим, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.3). Відносна площа коркової речовини тимусів у Int і К тварин залишається колишньою, а в Dex групі щурів, яким пренатально вводився дексаметазон збільшується у порівнянні з 5-ю добою, але при цьому, показник залишається значуще ( $p < 0,05$ ) меншим, ніж у групах порівняння. (див. табл. 3.3, рис. 3.10).

Частка субкапсулярної зони в усіх групах практично не змінюється в порівнянні з 5-ю добою (див. табл. 3.3). Відносна площа внутрішньої кори тимусів Int і К щурів залишається колишньою, а в Dex групі збільшується практично в 1,5 рази у порівнянні з попередньою добою, але незважаючи на збільшення площі, показник залишається нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж у груп порівняння (див. табл. 3.4). КМ зона у тварин Int і К груп залишається колишньою, а у Dex щурів зменшується в порівнянні з 5-ю добою (див. табл. 3.4). Відносна площа мозкової речовини у Int та К щурів незначно збільшується, а у Dex, навпаки, знижується, зберігаючи при цьому велику ( $p < 0,05$ ) різницю в порівнянні з групами Int і К щурів (див. табл. 3.3).

В Int і К групах частка малих лімфоцитів коркової речовини збільшується, а в мозковій речовині практично не змінюється в порівнянні з 5-ю добою (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). У субкапсулярній зоні та мозковій речовині тимусу Dex групи тварин частка малих лімфоцитів також збільшується, при цьому залишаючись достовірно меншою, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.5). Частка середніх лімфоцитів коркової та мозкової речовини у Int і К груп зменшується, причому більш інтенсивно в субкапсулярній зоні (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Частка середніх лімфоцитів коркової речовини у Dex групи практично не змінюється, а в мозковій речовині незначно знижується в порівнянні з 5-ю добою (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). При цьому, в субкапсулярній зоні їх кількість достовірно менша, а у внутрішній корі – достовірно більша, ніж відповідні показники в групах порівняння (див. табл. 3.5, 3.6). Кількість великих лімфоцитів коркової речовини збільшується, а в мозковій речовині змінюється незначно в усіх досліджуваних групах (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). При цьому, у внутрішній корі тимусу тварин Dex групи частка великих лімфоцитів залишається більшою ( $p < 0,05$ ), ніж в Int і К групах (див. табл. 3.6, рис. 3.11). Частка

лімфобластів коркової речовини в Int і К тварин має тенденцію до зниження, більш виражену в субкапсулярній зоні (див. табл. 3.5, 3.6).

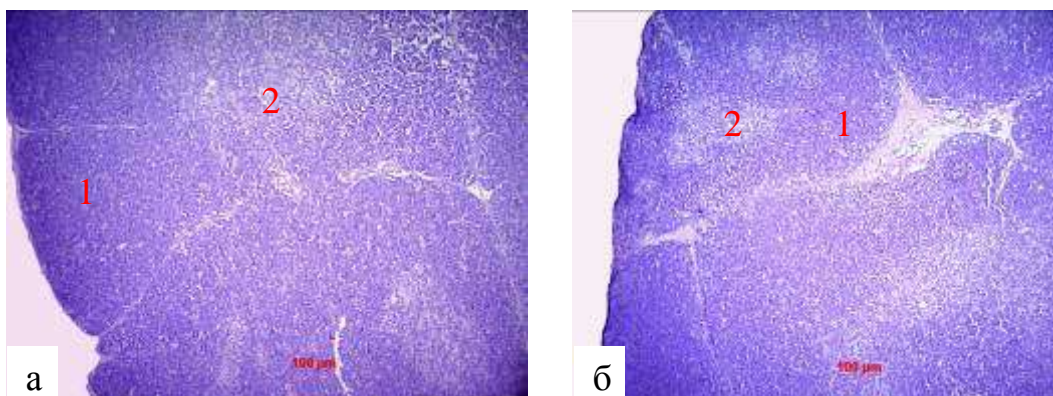


Рисунок 3.9 – Тимус щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 5-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксилином. Зб. x100.  
1 – коркова речовина, 2 – мозкова речовина.

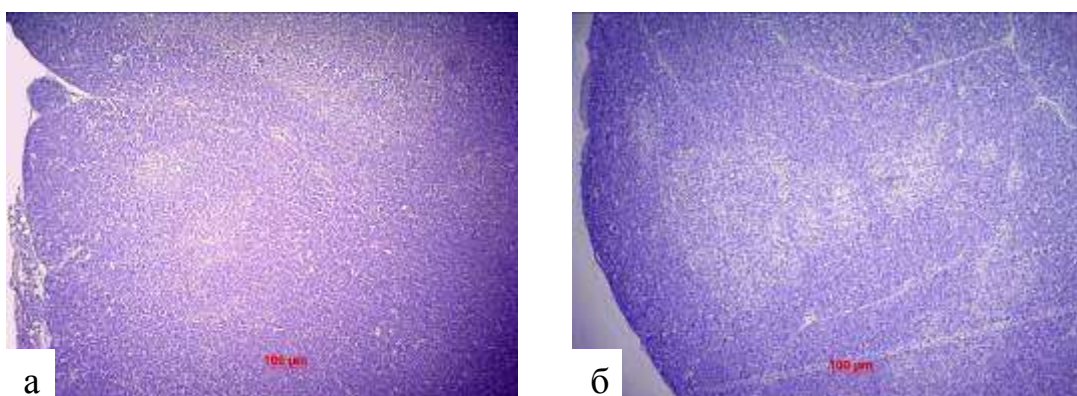


Рисунок 3.10 – Морфо-функціональні зони тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 9-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксилином. Зб. x100.

Кількість лімфобластів у тимусі у Dex групи, навпаки, збільшується, в порівнянні з 5-ю добою, причому ця закономірність більш виражена в субкапсулярній зоні тимусу (див. табл. 3.5, 3.6, рис. 3.11). Їх частка в тимусі тварин Dex групи залишається достовірно більшою ( $p < 0,05$ ), ніж в Int і К групах (див. табл. 3.5, 3.6). У мозковій речовині лімфобласти практично відсутні в усіх досліджуваних групах (див. табл. 3.7). У корковій речовині частка лімфоцитів, які гинуть, практично не змінюється в порівнянні з попереднім терміном спостереження в усіх досліджуваних групах (див. табл. 3.5, 3.6). При цьому, в Dex групі кількість

лімфоцитів, що гинуть, у корковій речовині тимусу залишається значно більшою, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.5, 3.6). В мозковій речовині тимусу тварин Int і К груп частка лімфоцитів, які гинуть, практично не змінюється, а в Dex групі значно зменшується в порівнянні з 5-ю добою життя.

Кількість мітозів у корковій речовині має тенденцію до зниження, а в мозковій речовині – навпаки, незначно збільшується в усіх досліджуваних групах (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). У внутрішній корі та мозковій речовині тварин Dex групи частка мітозів зберігається більш високою ( $p < 0,05$ ), ніж у щурів Int і К груп (див. табл. 3.6, 3.7). Відносна кількість епітеліальних клітин у корковій речовині тимусу практично не змінюється, а в мозковій речовині незначно збільшується в порівнянні з 5-ю добою в усіх досліджуваних групах тварин (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). У внутрішній корі тимусу експериментальної групи щурів частка епітеліоретикулоцитів залишається більшою ( $p < 0,05$ ), ніж в інтактній і контрольній групах (див. табл. 3.6).

На 14-у добу після народження в Int і К групах абсолютна маса тимусу зберігає тенденцію до зростання, в той час як у тварин Dex групи цей показник практично не змінюється, залишаючись меншим ( $36,90 \pm 4,33$  мг,  $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння. Відносна маса Int і К тварин також зростає пропорційно збільшенню абсолютної маси тимусу (див. табл. 3.1). При цьому в Dex групі відносна маса залишається на рівні 9-ї доби та становить  $0,29 \pm 0,04$  %, що значно менше, ніж у групах порівняння. В усіх групах щурів КМ співвідношення має тенденцію до помірного зростання в порівнянні з 9-ю добою (див. табл. 3.3).

Відносна площа коркової речовини тимусу Int і К груп щурів залишається колишньою, а в Dex групі має тенденцію до збільшення, але так і не досягає значень ( $p < 0,05$ ) груп порівняння (див. табл. 3.3, див. рис. 3.12). Відносна площа субкапсулярної зони в усіх групах має подібні значення і не змінюється з 9-ї доби постнатального життя (див. табл. 3.4). Відносна площа внутрішньої кори збільшується в усіх групах щурів, але в Dex залишається меншою ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.4). Частка КМ зони в групах порівняння має тенденцію до помірного зниження, а в експериментальній групі цей показник значуще не змінюється в порівнянні з 9-ю добою, залишаючись більшим ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння



(див. табл. 3.4). Відносна площа мозкової речовини в тимусі всіх груп зменшується в порівнянні з попередніми термінами, але в Dex групі цей показник є достовірно вищим (див. табл. 3.3, рис. 3.12).

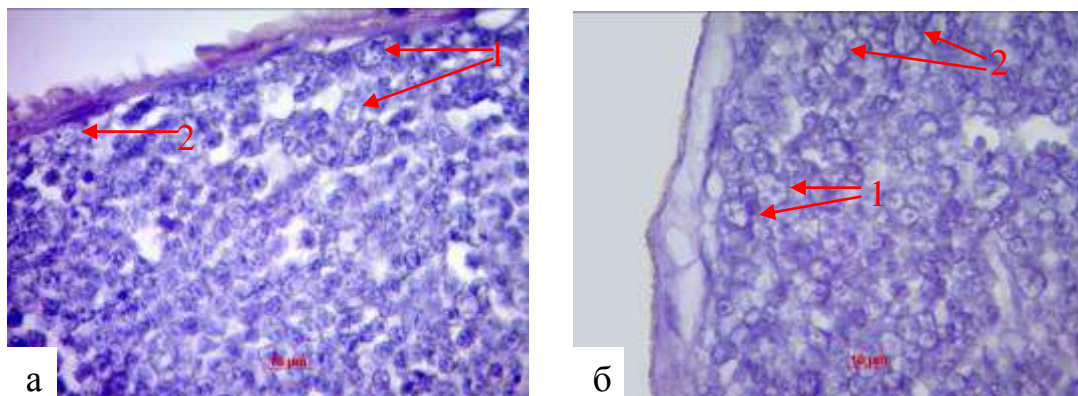


Рисунок 3.11 – Тимус щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 9-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. x1000.  
1 – лімфобласт, 2 – великий лімфоцит.

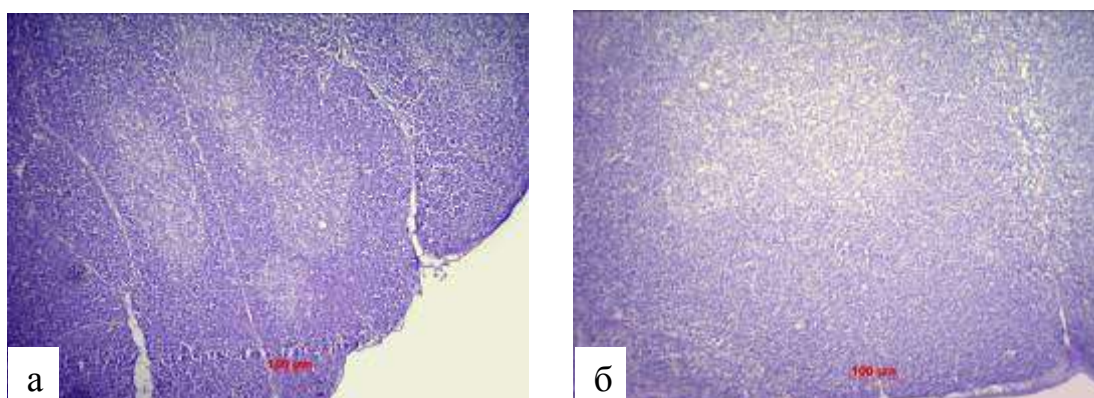


Рисунок 3.12 – Коркова та мозкова речовина тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 14-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. x100.

В Int і К групах частка малих лімфоцитів субкапсулярної зони збільшується, а у внутрішній корі та мозковій речовині практично не змінюється порівняно з попереднім терміном (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). У Dex групі кількість малих лімфоцитів усіх морфо-функціональних зон тимусу значно збільшилася в порівнянні з 9-ю добою, проте не дивлячись на зростання кількості клітин, в корковій речовині показник залишається достовірно меншим, ніж в групах порівняння (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7, рис. 3.13). Частка середніх лімфоцитів у корковій речовині змінюється

незначно в усіх досліджуваних групах, а показник Dex групи практично досяг значень Int групи (див. табл. 3.5, 3.6, рис. 3.13). У мозковій речовині Int і К груп частка середніх лімфоцитів, навпаки, має тенденцію до збільшення, тоді як у Dex групі цей показник не змінюється в порівнянні з 9-ю добою життя, і є достовірно меншим, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.7). Частка великих лімфоцитів коркової речовини зменшується, а мозкової речовини навпаки, збільшується в усіх досліджуваних групах, причому найбільш інтенсивні зміни спостерігаються в Dex групі (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Незважаючи на інтенсивне зниження кількості великих лімфоцитів у корковій речовині у Dex тварин, їх кількість залишається більшою ( $p < 0,05$ ), ніж в Int і К групах (див. табл. 3.5, 3.6). Відносна кількість лімфобластів субкапсулярної зони збільшується, а у внутрішній корі – практично не змінюється у Int і К тварин (див. табл. 3.5, 3.6). У Dex групі частка лімфобластів коркової речовини практично не змінюється в порівнянні з 9-ю добою, проте зберігається достовірно більшою, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.5, 3.6). У мозковій речовині всіх досліджуваних груп з'являється незначна кількість лімфобластів (див. табл. 3.7).

Кількість лімфоцитів, що гинуть, у корковій та мозковій речовині тимусу Int і К групи тварин не змінюється, в Dex групі щурів у корковій речовині цей показник продовжує інтенсивно зменшуватися, а в мозковій, навпаки, збільшуватися в порівнянні з 9-ю добою (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Однак, незважаючи на зменшення частки лімфоцитів, які гинуть, у корковій речовині тимусу Dex групи, їх кількість залишається більш високою ( $p < 0,05$ ) в усіх зонах тимусу, ніж у Int і К щурів (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Частка епітеліальних клітин коркової речовини практично не змінюється в порівнянні з 9-ю добою в усіх досліджуваних групах щурів (див. табл. 3.5, 3.6). Але у внутрішній корі тимусу Dex групи їх кількість залишається більш високою ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 3.5, 3.6). У мозковій речовині спостерігається інша картина: у тварин Int і К груп відносна кількість епітеліальних клітин незначно збільшується, а в тимусі Dex щурів не змінюється у порівнянні з 9-ю добою (див. табл. 3.7). При цьому в Dex групі частка епітеліоретикулоцитів є меншою ( $p < 0,05$ ), ніж у груп порівняння (див. табл. 3.7).

На 21-у добу після народження в усіх групах абсолютна маса зберігає тенденцію до збільшення, однак у Dex групі інтенсивність приросту абсолютної маси відстає від груп порівняння, зберігаючи при цьому менші ( $p < 0,05$ ) значення (див. табл. 3.1). Відносна маса тимусу в Int, Dex і К групах тварин практично не змінюється в порівнянні з 14-ю добою, й у експериментальній зберігається значуще менший показник (див. табл. 3.2).

У всіх досліджуваних групах КМ співвідношення зростає, однак у Dex групі не досягає рівня груп порівняння (див. табл. 3.3). Виявлено збільшення відносної площі коркової речовини в тимусі всіх груп, причому показник Dex групи практично досяг значення груп порівняння (див. табл. 3.3, рис. 3.14). Відносна площа субкапсулярної зони в усіх групах змінюється динамічно в порівнянні з попередніми термінами, але без значних відмінностей (див. табл. 3.4). Частка внутрішньої кори продовжує збільшуватися в усіх групах тварин у порівнянні з 14-ю добою, при чому найбільш інтенсивно у тварин Dex групи, але так і не досягаючи ( $p < 0,05$ ) показника Int і К щурів (див. табл. 3.4). Відносна площа КМ зони в інтактній і контрольній групах незначно зменшується (див. табл. 3.4). При цьому, в експериментальній групі виявлено тенденцію до помірною збільшення ( $p < 0,05$ ) частки КМ зони (див. табл. 3.4). Відносна площа мозкової речовини в усіх групах щурів зберігає тенденцію до зменшення (див. табл. 3.3, рис. 3.14).

В Int і К групах кількість малих лімфоцитів коркової речовини має тенденцію до незначного збільшення, при цьому в Dex групі зростання має більш виражений характер у порівнянні з попереднім терміном спостереження (див. табл. 3.5, 3.6). Незважаючи на зростання частки малих лімфоцитів у корковій речовині тимусу, показник залишається меншим, ніж у Int і К щурів (див. табл. 3.5, 3.6). У мозковій речовині частка малих лімфоцитів усіх досліджуваних груп практично не змінюється (див. табл. 3.7). Частка середніх, великих лімфоцитів і лімфобластів коркової речовини має тенденцію до незначного зниження в Int і К групах щурів (див. табл. 3.5, 3.6). Кількість середніх, великих лімфоцитів і лімфобластів коркової речовини в Dex групі практично не змінилася в порівнянні з 14-ю добою (див. табл. 3.5, 3.6). Однак, їх кількість як у субкапсулярній зоні, так і у внутрішній корі тимусу

достовірно більша, ніж відповідні показники Int і К тварин (див. табл. 3.5, 3.6). Частка середніх і великих лімфоцитів мозкової речовини, навпаки, має тенденцію до зростання в усіх досліджуваних групах у порівнянні з 14-ю добою (див. табл. 3.7).

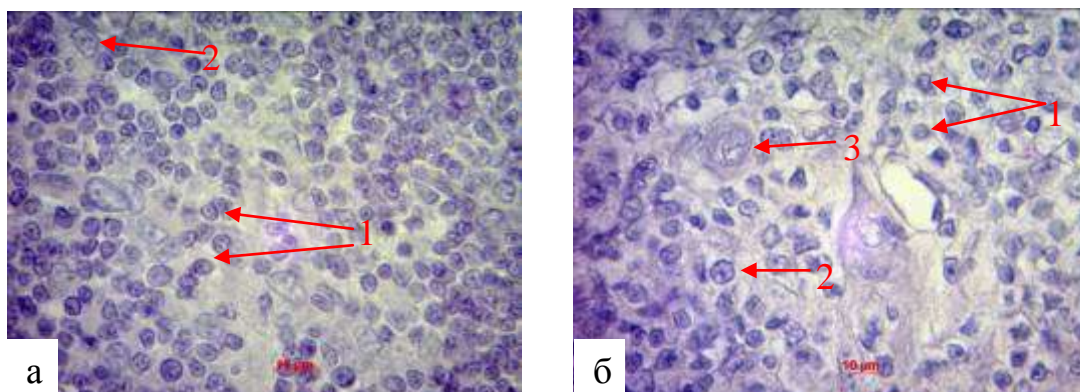


Рисунок 3.13 – Мозкова речовина тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 14-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. x1000. 1 – малий лімфоцит, 2 – середній лімфоцит, 3 – тільце Гассаля.

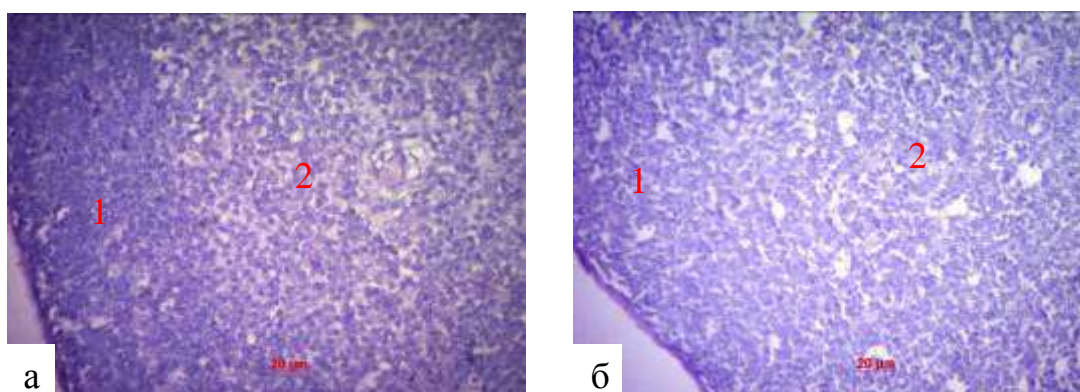


Рисунок 3.14 – Щільність розташування лімфоцитів у корковій і мозковій речовині тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 21-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. x400. 1 – коркова речовина, 2 – мозкова речовина.

Відносна кількість лімфоцитів, які гинуть, у корковій і мозковій речовині тимусів Int і К груп змінюється незначно в порівнянні з 14-ю добою (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). При цьому, в експериментальній групі зберігається стійка тенденція до зниження числа лімфоцитів, що гинуть, у всіх зонах тимусу, в порівнянні з попередніми термінами спостереження, проте частка лімфоцитів, які гинуть, у корковій речовині залишається достовірно більшою, ніж у групах порівняння (див.

табл. 3.5, 3.6, 3.7, рис. 3.15). Частка лімфоцитів з фігурами мітозу в корковій речовині тимусу практично не змінилася в порівнянні з 14-ю добою в усіх досліджуваних групах (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Відносна кількість епітеліоретикулоцитів коркової речовини Int і К груп збільшується, а в Dex – знижується в порівнянні з 14-ю добою (див. табл. 3.5, 3.6). При цьому в мозковій речовині частка епітеліальних клітин у всіх досліджуваних групах змінюється незначно в порівнянні з попереднім терміном спостереження (див. табл. 3.7).

На 30-у добу після народження абсолютна маса тимусу в усіх групах продовжує збільшуватися (див. табл. 3.1). При цьому, у тварин Dex групи абсолютна маса тимусу практично в 2 рази менша ( $p < 0,05$ ), ніж в Int і К групах. Відносна маса тимусу в Int, Dex і К групах мало змінюється в порівнянні з 21-ю добою (див. табл. 3.2). Однак, у групі щурів після введення дексаметазону відносна маса зберігає значуще меншу частку, ніж у групах порівняння.

КМ співвідношення в усіх групах практично не змінюється в порівнянні з 21-ю добою (див. табл. 3.3). Відносна площа коркової речовини в усіх групах залишається на тому ж рівні, що і в попередній досліджуваній термін, при цьому показник Dex групи так і не досягає ( $p < 0,05$ ) значень груп порівняння (див. табл. 3.3). Частка субкапсулярної зони незначно зменшується в усіх групах у порівнянні з 21-ю добою, причому показник Dex групи практично не відрізняється від показника груп порівняння (див. табл. 3.3). Відносна площа внутрішньої кори збільшується в тимусі тварин Int і К груп, а у щурів Dex групи залишається на колишньому рівні, не досягаючи значень груп порівняння ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 3.4). Частка КМ зони в тимусі у групах порівняння зменшується, а в експериментальній групі не змінюється в порівнянні з 21-ю добою, залишаючись достовірно більшою, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.4).

В Int і К групах кількість малих і середніх лімфоцитів усіх морфофункціональних зон тимусу практично не змінюється в порівнянні з 21-ю добою (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). У Dex тварин частка малих лімфоцитів у корковій речовині зберігає тенденцію до зростання, а кількість середніх лімфоцитів коркової та мозкової речовини змінюється незначно (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). При цьому, частка

малих лімфоцитів як субкапсулярної зони, так і внутрішньої кори у Dex тварин залишається достовірно меншою, ніж у Int і К груп щурів (див. табл. 3.5, 3.6).

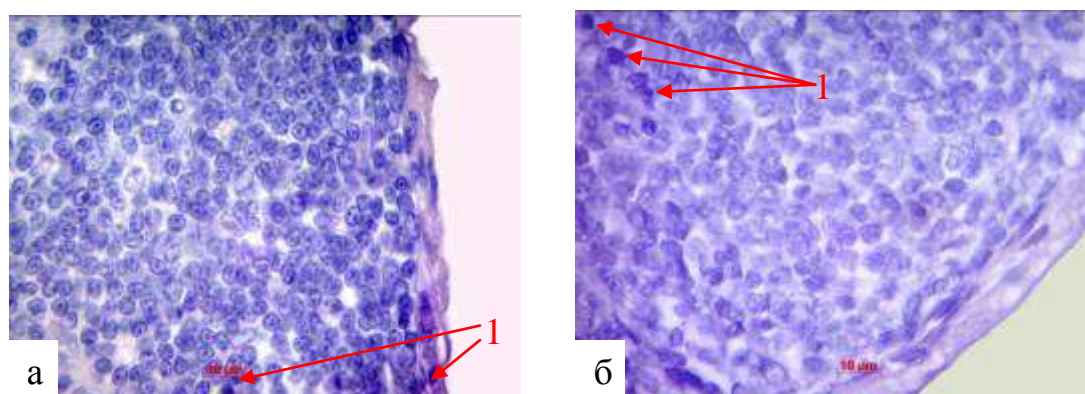


Рисунок 3.15 – Кора тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 21-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксилином. Зб. x1000. 1 – апоптозуючий лімфоцит.

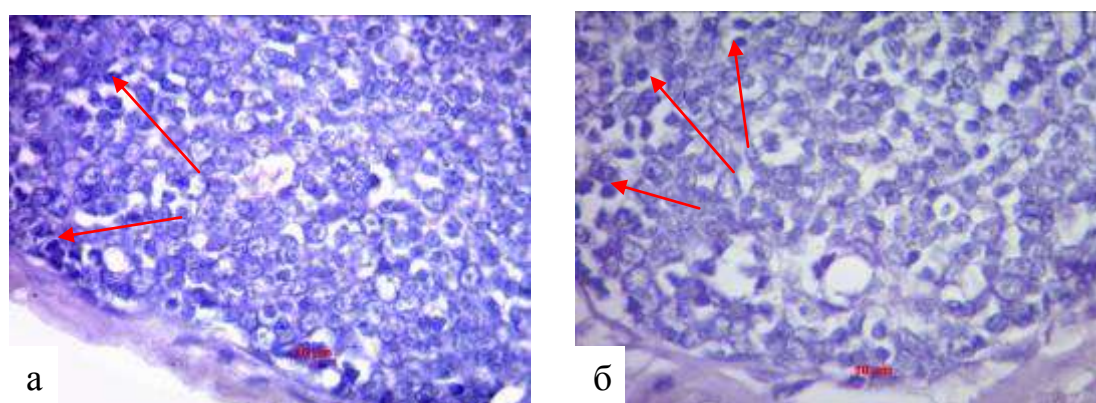


Рисунок 3.16 – Лімфоцити, що гинуть у тимусі щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 30-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксилином. Зб. x1000.

У субкапсулярній зоні тимусу Int і К щурів частка великих лімфоцитів і лімфобластів незначно збільшується, а у Dex тварин практично не змінюється у порівнянні з 21-ю добою (див. табл. 3.5). У внутрішній корі та мозковій речовині в усіх досліджуваних групах, навпаки, частка великих лімфоцитів має тенденцію до незначного зменшення, а кількість лімфобластів практично не змінюється в порівнянні з попереднім терміном (див. табл. 3.6, 3.7). При цьому кількість великих лімфоцитів внутрішньої кори у Dex тварин залишається достовірно більшою, ніж у групах порівняння (див. табл. 3.6).

Кількість лімфоцитів коркової речовини, що гинуть, практично не змінюється, а в мозковій речовині незначно зменшується в усіх досліджуваних групах у порівнянні з 21-ю добою (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Однак, у тварин Dex групи частка лімфоцитів, які гинуть, у корковій речовині залишається більшою ( $p < 0,05$ ), ніж в Int і K групах (див. табл. 3.5, 3.6, див. рис. 3.16). Частка мітозів у корковій речовині змінюється незначно, а в мозковій речовині знижується у порівнянні з попереднім терміном спостереження в усіх досліджуваних групах (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). Відносна кількість епітеліальних клітин в Int, K і Dex групах практично не змінюється в усіх зонах тимусу, при порівнянні з попередньою добою (див. табл. 3.5, 3.6, 3.7). При цьому, у Dex тварин їх частка в корковій речовині достовірно нижча, ніж у Int і K щурів (див. табл. 3.5, 3.6).

Таким чином, у Dex щурів виявляється достовірне зменшення абсолютної маси тимусу починаючи з 9-ї доби постнатального періоду, а відносної маси органу – з 14-ї доби життя, порівняно з нормою (див. рис. 3.5, 3.6).

У тварин Int і K груп спостерігається хвилеподібна зміна відносної площі морфо-функціональних зон тимусу, пов'язана з процесами іміграції попередників тимоцитів до органу та виходом зрілих Т-лімфоцитів на периферію. Встановлено, що внутрішньоутробне введення дексаметазону в терапевтичних дозах плодам приводить до порушення співвідношення кора/мозкова речовина у перші два тижні після народження та диспропорції у становленні морфо-функціональних зон кори протягом всього періоду спостереження. Антенатальний вплив глюкокортикоїдного гормону викликає достовірне збільшення відносної площі субкапсулярної зони на 2-у та 3-ю добу життя та кортико-медулярної зони на 1-у, 2-у, 5-у добу, та з 14-ї доби та до кінця періоду спостереження. У тварин Dex групи відносна площа внутрішньої кори є достовірно меншою впродовж місяця після народження. Відновлення площі внутрішньої кори та коркової речовини в цілому починається на 2 доби пізніше, та до 30-ї доби так і не досягає рівня щурів Int і K груп. Відносна площа мозкової речовини в тимусі Dex тварин достовірно перевищує норму до третього тижня постнатального життя.

Після пренатального введення дексаметазону в усіх морфо-функціональних зонах кори виявлено достовірне зменшення частки малих лімфоцитів впродовж всього терміну спостереження, що пов'язано з вираженим тимоцитолітичним ефектом глюкокортикоїдних гормонів і співвідноситься з високим рівнем лімфоцитів, що гинуть, це також знаходить підтвердження у ряді робіт [136, 137, 190, 197, 205]. Відносна кількість лімфоцитів середнього діаметру у Dex щурів змінюється неоднозначно: в субкапсулярній зоні відмічається зменшення їх кількості до 9-ї доби включно, а у внутрішній корі, навпроти, їх кількість достовірно перевищує показники інтактної групи з 9-ї до 30-ї доби, за виключенням 14-ї доби. Виявлено компенсаторне збільшення вмісту великих лімфоцитів і лімфобластів у всіх морфо-функціональних зонах кори майже впродовж всього періоду спостереження, та кількості клітин з фігурами мітозу до 14-ї доби постнатального життя, порівняно з Int групою. В Dex групі тварин спостерігається збільшення частки епітеліоретикулоцитів протягом перших двох тижнів з наступним їх зменшенням до кінця терміну спостереження.

У мозковій речовині виявлено менш виражені зміни після пренатального введення гормону: зменшення відносної кількості малих лімфоцитів і збільшення лімфоцитів, що гинуть спостерігається до 9-ї доби включно, зменшення частки середніх – до 3-ї доби включно, а лімфоцитів великого діаметру – на 1-у та після 4-ї доби постнатального життя, що відображає процеси внутрішньотимічної міграції лімфоцитів різного діаметру, та підтверджує дані про більшу стійкість лімфоцитів мозкової речовини до впливу глюкокортикоїдів [106, 136, 137, 206]. Компенсаторне збільшення кількості лімфоцитів, що мітотично поділяються прослідковується з 5-ї до 14-ї доби, у порівнянні з Int групою. У Dex щурів спостерігається збільшення відносної кількості епітеліальних клітин на 1-у, 2-у та 30-у добу життя.

Матеріали, викладені в даному розділі, оприлюднені в наукових працях автора [3, 5, 6, 7, 25, 26].



## РОЗДІЛ 4

### ДИНАМІКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ І КЛІТИННОГО СКЛАДУ ТИМУСУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІЇ СТАФІЛОКОКОВОГО АНАТОКСИНУ

Зміни морфометричних показників тимусу відображають його функціональну активність і дозволяють судити про процеси, що відбуваються в органі. В цьому розділі представлені морфометричні показники тимусу новонароджених щурів після введення в пренатальному періоді стафілококового анатоксину у вигляді динаміки абсолютної та відносної маси тимусу, відносної площі субкапсулярної зони, коркової речовини, кортико-медулярної зони та мозкової речовини, а також відносної кількості лімфоцитів різних розмірів та епітеліретiculoцитів стріми тимусу.

Введення фізіологічного розчину (контрольна група тварин) не викликало достовірних змін у порівнянні з інтактною групою тварин.

При вивченні гістологічних препаратів тимусу білих щурів після внутрішньоутробного впливу стафілококового анатоксину були виявлені наступні зміни в структурі органу.

На 1-у добу після народження абсолютна маса тимусу складає у Int тварин  $11,30 \pm 1,75$  мг, у SA –  $11,60 \pm 2,07$  мг, а у К –  $11,0 \pm 1,414$  мг. Відносна маса органу у Int ( $0,23 \pm 0,04$  %), SA ( $0,24 \pm 0,04$  %) та К ( $0,22 \pm 0,02$  %) тварин також істотно не відрізняється поміж групами. Показник корково-мозкового (КМ) співвідношення в Int і К групах склав 1,75 та 1,88 відповідно, при цьому КМ співвідношення SA щурів (1,59) значуще не відрізнялося від груп Int і К щурів. У групі Int ( $63,02 \pm 3,37$  %) і К ( $64,2 \pm 3,20$  %) тварин відносна площа коркової речовини також практично не відрізнялася від показника групи SA тварин ( $61,18 \pm 1,58$  %). В межах коркової речовини, відносна площа субкапсулярної зони у SA щурів ( $10,68 \pm 1,35$  %) була достовірно вище, ніж в Int ( $7,62 \pm 0,80$  %) і К ( $6,95 \pm 0,79$  %) групах (рис. 4.1). Відносна площа внутрішньої кори у SA тварин ( $31,03 \pm 1,95$  %) вище ( $p < 0,05$ ), ніж аналогічний показник у групах Int ( $36,53 \pm 2,08$  %) і К ( $37,85 \pm 1,54$  %) щурів (рис. 4.1).

Відносна площа кортико-медулярної зони в Int ( $18,87 \pm 1,61$  %), SA ( $18,52 \pm 1,47$  %) та К ( $19,45 \pm 1,71$  %) групах істотно не відрізняється поміж групами. Частка мозкової речовини тимусу в Int ( $36,45 \pm 3,42$  %), SA ( $38,48 \pm 1,52$  %) та К ( $35,33 \pm 3,24$  %) групах також практично не відрізнялася між групами (рис. 4.2).

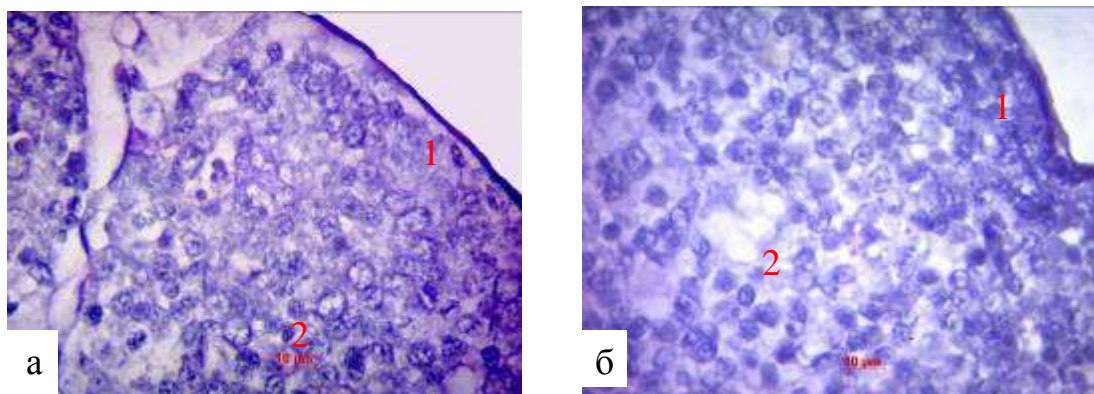


Рисунок 4.1 – Кортика речовина тимусу щура а) інтактної групи, б) антигенпреміюваного на 1-у добу життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб.  $\times 1000$ . 1 – субкапсулярна зона, 2 – внутрішня кора.

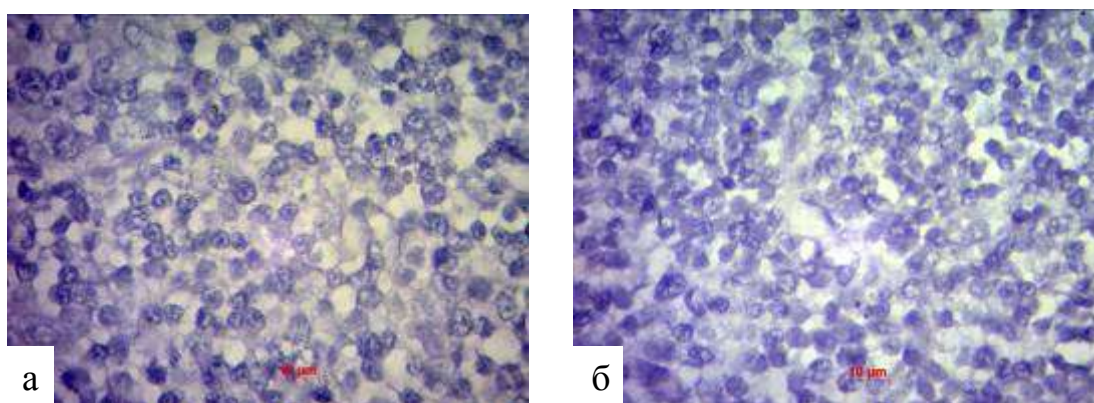


Рисунок 4.2 – Мозкова речовина тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення антигену. 1-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб.  $\times 1000$ .

В морфо-функціональних зонах тимусу всіх груп тварин, найбільшу частку складає популяція малих лімфоцитів. На їх долю в субкапсулярній зоні Int тварин припадає  $50,06 \pm 1,31$  %, внутрішній корі –  $74,00 \pm 1,45$  %, а в мозковій речовині –  $46,95 \pm 1,25$  %. Частка малих лімфоцитів К групи практично не відрізняється від Int групи (табл. 4.5, 4.6, 4.7). Примітно, що цей показник у всіх морфо-функціональних зонах тимусу SA тварин достовірно нижче (табл. 4.5, 4.6, 4.7). На долю середніх

лімфоцитів у субкапсулярній зоні Int групи тварин припадає  $14,46 \pm 1,04$  %, у мозковій речовині –  $21,93 \pm 0,70$  %, при цьому, у внутрішній корі вони розташовані найменш щільно –  $8,27 \pm 1,02$  %, значущих відмінностей між K і SA групами не спостерігається (табл. 4.5, 4.6, 4.7). Великі лімфоцити та лімфобласти частіше зустрічаються в субкапсулярній зоні в усіх досліджуваних групах (табл. 4.5, 4.6, 4.7).

Таблиця 4.1 – Динаміка абсолютної маси тимусу

Доба	Абсолютна маса тимусу, мг		
	Int	K	SA
1-а	$11,30 \pm 1,75$	$11,0 \pm 1,41$	$11,60 \pm 2,07$
2 -а	$12,50 \pm 2,27$	$13,25 \pm 2,50$	$13,83 \pm 2,31$
3 -я	$17,62 \pm 2,42$	$19,00 \pm 2,44$	$19,67 \pm 2,33$
5 -а	$32,00 \pm 2,64$	$28,67 \pm 2,08$	$36,20 \pm 1,92$
9 -а	$49,84 \pm 8,63$	$47,23 \pm 2,86$	$63,20 \pm 3,34^*$
14 -а	$64,00 \pm 3,57$	$66,83 \pm 2,04$	$72,00 \pm 5,95^*$
21 -а	$91,75 \pm 7,33$	$89,00 \pm 3,91$	$115,40 \pm 5,94^*$
30 -а	$194,50 \pm 29,65$	$201,75 \pm 10,24$	$232,20 \pm 10,08^*$

Примітка: Int – інтактна група, K – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4.2 – Динаміка відносної маси тимусу

Доба	Відносна маса тимусу, %		
	Int	K	SA
1-а	$0,23 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,04$
2 -а	$0,23 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,03$
3 -я	$0,24 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,02$
5 -а	$0,27 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,05$	$0,31 \pm 0,03$
9 -а	$0,30 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,03^*$
14 -а	$0,38 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,02^*$
21 -а	$0,41 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,03^*$
30 -а	$0,43 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,04^*$

Примітка: Int – інтактна група, K – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

У внутрішній корі тимусу Int тварин вміст великих лімфоцитів становить  $2,07 \pm 0,36$  %, а лімфобластів –  $0,99 \pm 0,21$  %. Показники K групи щурів практично не

відрізняються від Int, проте в тимусі експериментальних тварин кількість досліджуваних клітин достовірно вище (табл. 4.6). У мозковій речовині частка великих лімфоцитів у Int групі становить  $3,55 \pm 0,32$  %, їх кількість у К тварин практично ідентична, проте в SA групі кількість великих лімфоцитів нижча ( $2,70 \pm 0,24$  %,  $p < 0,05$ ). Кількість лімфобластів мозкової речовини в усіх досліджуваних групах тварин істотно не відрізняється (табл. 4.7).

Таблиця 4.3 – Динаміка відносної площі коркової та мозкової речовини тимусу

Доба	Група	Відносна площа, %		Корково-мозкове співвідношення
		Мозкова р-на	Коркова р-на	
1-а	Int	$36,45 \pm 3,42$ %	$63,02 \pm 3,37$ %	1,75
	SA	$38,48 \pm 1,52$ %	$61,18 \pm 1,58$ %	1,59
	К	$35,33 \pm 3,24$ %	$64,2 \pm 3,20$ %	1,88
2-а	Int	$37,72 \pm 3,44$ %	$61,88 \pm 3,52$ %	1,69
	SA	$41,88 \pm 3,13$ %	$57,81 \pm 3,19$ %	1,39
	К	$39,23 \pm 3,19$ %	$60,39 \pm 3,30$ %	1,58
3-я	Int	$29,43 \pm 2,64$ %	$70,15 \pm 2,57$ %	2,40
	SA	$36,18 \pm 1,87$ %*	$63,57 \pm 1,89$ %	1,76
	К	$28,55 \pm 3,91$ %	$71,20 \pm 3,90$ %	2,55
5-а	Int	$26,17 \pm 2,88$ %	$73,51 \pm 2,83$ %	2,85
	SA	$31,85 \pm 1,70$ %*	$67,90 \pm 1,66$ %*	2,14
	К	$27,06 \pm 3,58$ %	$72,65 \pm 3,57$ %	2,74
9-а	Int	$29,69 \pm 3,72$ %	$70,03 \pm 3,69$ %	2,38
	SA	$36,43 \pm 2,79$ %*	$63,23 \pm 2,78$ %*	1,75
	К	$28,34 \pm 2,27$ %	$71,35 \pm 2,33$ %	2,52
14-а	Int	$28,99 \pm 2,93$ %	$71,11 \pm 2,99$ %	2,49
	SA	$33,99 \pm 2,69$ %	$65,69 \pm 2,84$ %	1,95
	К	$28,68 \pm 1,73$ %	$71,05 \pm 1,71$ %	2,48
21-а	Int	$25,48 \pm 3,09$ %	$74,24 \pm 3,10$ %	2,97
	SA	$32,33 \pm 3,15$ %*	$67,36 \pm 3,18$ %	2,11
	К	$24,83 \pm 2,39$ %	$74,89 \pm 2,39$ %	3,05
30-а	Int	$23,59 \pm 3,24$ %	$76,16 \pm 3,24$ %	3,29
	SA	$31,25 \pm 2,74$ %*	$68,42 \pm 2,79$ %*	2,21
	К	$25,40 \pm 2,31$ %	$74,32 \pm 2,30$ %	2,95

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4.4 – Динаміка відносних площ морфо-функціональних зон коркової речовини тимусу

Доба	Група	Відносна площа, %		
		Субкапсулярна зона	Внутрішня кора	Кортико-медулярна зона
1-а	Int	7,62±0,80 %	36,53±2,08 %	18,87±1,61 %
	SA	10,68±1,35 %*	31,03±1,95 %*	18,52±1,47 %
	К	6,95±0,79 %	37,85±1,54 %	19,45±1,71 %
2-а	Int	5,77±0,64 %	36,83±2,06 %	19,42±0,96 %
	SA	10,05±1,26 %*	29,42±1,66 %*	18,66±1,09 %
	К	5,15±0,87 %	35,18±1,71 %	20,06±1,41 %
3-я	Int	4,57±0,83 %	49,99±2,31 %	17,59±1,46 %
	SA	8,87±1,26 %*	37,62±1,66 %*	16,97±1,12 %
	К	4,89±0,62 %	48,05±1,82 %	18,26±1,31 %
5-а	Int	6,87±0,74 %	53,96±2,58 %	12,68±1,62 %
	SA	6,35±0,76 %	49,29±2,08 %	13,11±1,29 %
	К	7,05±1,13 %	54,01±1,67 %	11,59±1,34 %
9-а	Int	5,98±0,85 %	51,67±2,65 %	13,38±1,55 %
	SA	6,12±0,96 %	47,00±1,69 %	10,49±0,95 %*
	К	6,12±0,84 %	52,38±2,17 %	12,85±1,51 %
14-а	Int	5,21±0,81 %	54,40±3,08 %	11,49±1,26 %
	SA	4,96±0,81 %	48,38±1,84 %*	12,35±1,37 %
	К	4,78±0,59 %	54,95±1,57 %	11,32±1,44 %
21-а	Int	6,28±0,96 %	53,38±2,14 %	14,58±1,39 %
	SA	5,69±0,67 %	47,81±1,41 %*	13,87±1,59 %
	К	5,86±0,74 %	56,32±1,55 %	12,72±1,00 %
30-а	Int	5,25±0,96 %	58,69±2,41 %	12,21±1,18 %
	SA	5,27±0,65 %	51,37±2,12 %*	11,78±1,37 %
	К	5,45±0,67 %	57,39±1,42 %	11,48±1,24 %

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Частка гинучих лімфоцитів у субкапсулярній зоні Int групи складає  $1,90 \pm 0,67$  %, а у SA тварин їх відносна кількість складає  $3,40 \pm 0,58$  % ( $p < 0,05$ ), що практично в 2 рази перевищує показники груп порівняння. Кількість гинучих лімфоцитів у внутрішній корі та в мозковій речовині практично не відрізняється поміж досліджуваними групами (табл. 4.6, 4.7).

У Int тварин відносна кількість мітозів субкапсулярної зони складає  $4,56 \pm 0,52$  %, що достовірно нижче аналогічного показника ( $7,84 \pm 0,74$  %) SA групи.

У внутрішній корі кількість мітозів Int групи також достовірно нижча ( $3,23 \pm 0,22$  %), ніж у SA тварин ( $6,87 \pm 0,34$  %). У мозковій речовині відмічається аналогічна картина: частка мітозів у тимусі Int групи тварин становить  $2,17 \pm 0,34$  %, тоді як у SA групі кількість мітозів достовірно вища ( $4,73 \pm 0,52$  %). У Int і К групах спостерігається менша відносна кількість епітеліоцитів у всіх досліджуваних зонах, тоді як у SA тварин вона складає у внутрішній корі  $8,91 \pm 0,64$  %, а в мозковій речовині  $22,96 \pm 0,65$  %, різниця достовірна (табл. 4.5, 4.6, 4.7).

Таблиця 4.5 – Вміст клітин (%) у субкапсулярній зоні тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Група	Лімфоцити						Епітеліо-ретикулоцити	Інші
		Малі	Середні	Великі	Бласти	Гинучі	Мітоз		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1-а	Int	$50,06 \pm 1,31$	$14,46 \pm 1,04$	$7,61 \pm 0,61$	$4,56 \pm 0,51$	$1,90 \pm 0,67$	$4,56 \pm 0,52$	$9,74 \pm 1,01$	$7,11 \pm 1,03$
	SA	$48,07 \pm 1,22$	$13,23 \pm 1,17$	$7,84 \pm 0,56$	$4,29 \pm 0,38$	$3,40 \pm 0,58^*$	$7,84 \pm 0,74^*$	$11,57 \pm 0,92$	$3,77 \pm 0,96^*$
	К	$48,84 \pm 1,37$	$13,56 \pm 1,13$	$9,71 \pm 0,47$	$3,08 \pm 0,46$	$2,31 \pm 0,34$	$5,08 \pm 0,47$	$10,48 \pm 0,83$	$6,93 \pm 1,34$
2-а	Int	$42,04 \pm 1,26\%$	$21,56 \pm 1,08$	$9,31 \pm 0,54$	$2,22 \pm 0,24$	$3,43 \pm 0,69$	$4,96 \pm 0,47$	$10,91 \pm 0,72$	$5,57 \pm 1,45$
	SA	$45,43 \pm 1,14^*$	$16,58 \pm 1,37^*$	$8,75 \pm 0,42$	$2,61 \pm 0,42$	$4,18 \pm 0,37$	$6,27 \pm 0,51^*$	$11,23 \pm 1,05$	$4,96 \pm 0,67$
	К	$43,13 \pm 1,07$	$20,67 \pm 1,12$	$8,95 \pm 0,52$	$2,76 \pm 0,31$	$3,29 \pm 0,28$	$4,89 \pm 0,43$	$10,91 \pm 0,65$	$5,39 \pm 0,89$
3-я	Int	$43,40 \pm 1,23$	$21,22 \pm 1,34$	$9,13 \pm 0,31$	$2,24 \pm 0,23$	$2,54 \pm 0,57$	$5,17 \pm 0,21$	$11,65 \pm 0,67$	$4,65 \pm 0,61$
	SA	$47,23 \pm 1,41^*$	$15,98 \pm 1,43^*$	$8,59 \pm 0,34$	$2,03 \pm 0,21$	$3,70 \pm 0,32^*$	$5,37 \pm 0,26$	$12,22 \pm 0,58$	$4,89 \pm 0,82$
	К	$43,70 \pm 1,08$	$19,49 \pm 1,27$	$9,81 \pm 0,27$	$2,66 \pm 0,41$	$2,91 \pm 0,29$	$4,72 \pm 0,47$	$12,47 \pm 1,04$	$4,24 \pm 1,01$
5-а	Int	$39,13 \pm 1,27$	$20,66 \pm 1,35$	$7,95 \pm 0,47$	$3,45 \pm 0,42$	$3,75 \pm 0,31$	$5,91 \pm 0,37$	$14,28 \pm 0,57$	$4,86 \pm 0,67$
	SA	$47,14 \pm 1,53^*$	$14,38 \pm 1,21^*$	$4,35 \pm 0,52^*$	$3,57 \pm 0,35$	$5,35 \pm 0,45^*$	$6,82 \pm 0,48^*$	$12,71 \pm 0,75^*$	$5,68 \pm 0,85$
	К	$40,03 \pm 1,38$	$17,61 \pm 1,07$	$9,02 \pm 0,33$	$4,66 \pm 0,31$	$3,20 \pm 0,67$	$5,53 \pm 0,54$	$14,70 \pm 0,56$	$5,24 \pm 0,78$

## Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9-a	Int	44,80± 1,25	14,19± 1,04	10,35± 0,89	1,95± 0,27	2,72± 0,74	4,52± 0,58	15,64± 1,09	5,83± 0,57
	SA	46,49± 1,47	11,51± 1,09*	7,69±0, 66*	3,01± 0,59*	3,68± 0,64	6,56± 0,49*	15,38± 0,52	5,69± 0,63
	K	49,84± 1,65	13,26± 1,17	9,62±0, 71	1,60± 0,38	4,07± 0,47	3,93± 0,51	14,38± 0,97	3,28± 0,38
14-a	Int	49,87± 1,36	12,59± 1,13	6,21±0, 79	4,86± 0,52	2,17± 0,67	2,34± 0,54	14,27± 0,45	7,70± 0,83
	SA	52,60± 1,57	15,08± 1,05	4,32±0, 51*	2,39± 0,26*	3,77± 0,75	3,35± 0,35*	12,41± 1,07	6,07± 0,98
	K	50,26± 1,26	13,82± 0,98	6,32±0, 53	3,68± 0,42	2,89± 0,92	2,37± 0,42	12,89± 0,81	7,76± 1,04
21-a	Int	49,01± 1,17	11,05± 1,05	3,68±0, 37	1,84± 0,31	3,35± 0,41	2,97± 0,47	16,57± 0,71	10,62 ±1,05
	SA	53,12± 1,62*	10,62± 0,82	5,55±0, 49*	1,71± 0,21	4,79± 0,66	2,85± 0,51	15,97± 0,88	5,38± 0,91*
	K	49,47± 1,31	10,96± 0,86	4,57±0, 47	2,28± 0,24	4,72± 0,53	2,74± 0,68	16,29± 0,63	10,35 ±1,02
30-a	Int	50,78± 1,05	12,11± 0,77	5,88±0, 78	3,93± 0,52	4,42± 0,39	2,29± 0,41	14,90± 0,53	5,70± 0,95
	SA	53,64± 1,11*	10,11± 0,85*	6,02±0, 43	3,64± 0,41	4,66± 0,96	2,61± 0,57	16,48± 0,67*	2,84± 0,56*
	K	50,35± 1,21	12,80± 0,91	6,75±0, 51	3,23± 0,37	3,94± 0,62	2,11± 0,32	13,92± 1,06	6,89± 0,85

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

На 2-у добу після народження в усіх досліджуваних групах абсолютна маса тимусу незначно збільшується у порівнянні з 1-ю добою після народження (див. табл. 4.1). При цьому, відносна маса тимусу в Int і К групах залишається на попередньому рівні, а в SA групі незначно збільшується (див. табл. 4.2). В усіх досліджуваних групах КМ співвідношення практично не змінюється у порівнянні з 1-ю добою (див. табл. 4.3). Відносна площа коркової речовини також не змінюється в усіх досліджуваних групах (див. табл. 4.3, рис. 4.5). У Int і К групах виявлено незначне зменшення площі субкапсулярної зони (див. табл. 4.4). При цьому в групі

SA щурів частка субкапсулярної зони залишається попередньою та достовірно більшою, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.4). Відносна площа внутрішньої кори в усіх досліджуваних групах не змінюється в порівнянні з новонародженими щурами (див. табл. 4.2). При цьому, в SA групі частка внутрішньої кори залишається достовірно меншою, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.4). Показник відносної площі кортико-медулярної зони та мозкової речовини в усіх групах мало змінюється у порівнянні з попередньою добою (див. табл. 4.3, 4.4, рис. 4.5).

Таблиця 4.6 – Вміст клітин (%) у внутрішній корі тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Група	Лімфоцити						Епітеліо-ретикулоцити	Інші
		Малі	Середні	Великі	Бласти	Гинучі	Мітоз		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1-а	Int	74,00±1,45	8,27±1,02	2,07±0,36	0,99±0,21	2,60±0,24	3,23±0,22	6,83±0,72	2,01±0,36
	SA	65,52±1,12*	9,01±1,21	3,80±0,29*	1,90±0,39*	2,27±0,31	6,87±0,34*	8,91±0,64*	1,73±0,62
	К	72,91±1,28	8,81±0,93	1,92±0,24	0,68±0,34	2,70±0,40	3,09±0,45	6,54±0,62	3,37±0,78
2-а	Int	70,08±1,42	13,82±1,01	2,41±0,21	0,58±0,28	2,15±0,41	2,60±0,52	6,02±1,14	2,35±0,45
	SA	67,07±1,59	10,16±1,22*	3,34±0,42*	1,14±0,29	2,59±0,57	4,07±0,76*	9,35±0,78*	2,29±0,31
	К	67,72±1,25	12,95±1,14	2,85±0,24	0,67±0,26	2,52±0,87	2,79±0,35	6,95±0,65	3,55±0,68
3-я	Int	70,35±1,14	11,03±0,85	1,04±0,21	0,18±0,21	3,61±0,31	3,29±0,53	7,86±0,75	2,64±0,54
	SA	64,87±1,25*	8,81±0,61*	1,38±0,45	0,80±0,34	4,96±0,55*	4,47±0,38*	12,30±1,09*	2,41±0,43
	К	67,52±1,08	12,23±0,74	1,35±0,36	0,42±0,22	3,45±0,64	3,50±0,46	8,64±0,94	2,18±0,39
5-а	Int	67,77±1,47	12,37±0,64	0,42±0,29	0,14±0,23	3,96±0,47	3,80±0,51	8,73±1,02	2,80±0,61
	SA	67,96±1,32	9,07±0,79*	1,13±0,45	0,51±0,41	4,12±0,53	3,78±0,68	9,87±0,85	3,55±0,73
	К	66,84±1,32	11,75±0,94	0,62±0,32	0,29±0,27	3,23±0,69	3,71±0,73	10,14±0,93	3,42±0,57



Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9-a	Int	71,12± 1,11	10,65± 0,77	2,47± 0,27	0,17± 0,22	2,12± 0,75	2,78± 0,64	9,52±0,67	1,18± 0,35
	SA	71,96± 1,28	8,02±0, 72*	1,30± 0,42	0,35± 0,19	2,56± 1,05	3,69± 0,54	10,96±0,86	1,16± 0,31
	K	72,25± 1,44	10,09± 0,84	1,99± 0,43	0,00	2,33± 1,02	3,01± 0,78	8,78±0,75	1,54± 0,47
14-a	Int	71,78± 1,34	10,24± 0,76	1,96± 0,41	0,00	2,52± 0,42	2,67± 0,65	8,00±0,77	2,83± 0,79
	SA	73,30± 1,55	10,21± 0,63	1,10± 0,38	0,24± 0,34	2,98± 0,34	3,15± 0,89	7,34±0,53	1,68± 0,65
	K	72,05± 1,49	9,68±0, 59	1,66± 0,42	0,23± 0,35	2,35± 0,51	2,44± 0,64	8,70±0,44	2,89± 0,48
21-a	Int	73,80± 1,26	7,51±0, 73	1,43± 0,44	0,11± 0,26	2,37± 0,53	2,68± 0,45	9,43±0,65	2,67± 0,39
	SA	75,12± 1,01	5,87±0, 53*	2,11± 0,61	0,21± 0,31	2,00± 0,62	2,75± 0,35	10,18±0,52	1,75± 0,27*
	K	73,58± 1,12	8,04±0, 67	1,27± 0,37	0,00	2,52± 0,75	2,84± 0,46	8,86±0,62	2,89± 0,64
30-a	Int	74,28± 0,83	8,33±0, 62	0,95± 0,39	0,00	2,26± 0,42	2,44± 0,54	8,91±0,58	2,84± 0,71
	SA	76,10± 0,92*	7,07±0, 65	0,57± 0,37	0,13± 0,20	1,80± 0,47	2,59± 0,34	10,15±0,65	1,59± 0,37
	K	74,07± 1,05	6,89±0, 74	1,22± 0,42	0,14± 0,10	2,44± 0,84	2,67± 0,51	9,31±0,55	2,21± 0,41

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

У субкапсулярній зоні тимусу в усіх групах тварин частка малих лімфоцитів зменшується, проте в SA групі зменшення відбувається менш інтенсивно, так, що частка малих лімфоцитів стає достовірно більшою ( $45,43 \pm 1,14$  %), ніж у групах порівняння (див. табл. 4.5). Частка малих лімфоцитів внутрішньої кори в Int і К групах також зменшується в порівнянні з 1-ю добою, тоді як в SA групі їх кількість, навпроти, незначно збільшується (див. табл. 4.6). У мозковій речовині вміст малих лімфоцитів у всіх групах незначно змінюється в порівнянні з 1-ю добою, проте в SA групі їх кількість стає достовірно меншою ( $40,35 \pm 1,11$  %) (табл. 4.7). В усіх

досліджуваних групах тварин частка середніх лімфоцитів у субкапсулярній зоні та внутрішній корі в досліджуваних термінах збільшується в порівнянні з 1-ю добою. Однак на 2-у добу в субкапсулярній зоні та внутрішній корі в SA групі цей показник нижче, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.5, 4.6). У той же час, кількість середніх лімфоцитів мозкової речовини в усіх групах, навпроти, зменшується в порівнянні з 1-ю добою, причому в SA групі кількість середніх лімфоцитів стає достовірно більшою, ніж у групах порівняння (табл. 4.7). На 2-у добу в групах Int і К тварин відносна кількість великих лімфоцитів субкапсулярної зони та внутрішньої кори збільшується (див. табл. 4.5, 4.6). В SA групі картина декілька відрізняється – на 2-у добу в субкапсулярній зоні кількість великих лімфоцитів також збільшується, а у внутрішній корі, навпроти – зменшується. Примітно, що незважаючи на зменшення їх відносної кількості у внутрішній корі, показник залишається більшим ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 4.5, 4.6). У мозковій речовині в усіх досліджуваних групах кількість великих лімфоцитів зменшується (табл. 4.7). Кількість лімфобластів у всіх морфо-функціональних зонах тимусу зменшується в порівнянні з 1-ю добою в усіх досліджуваних групах, причому на 2-у добу значущих відмінностей не виявлено.

Таблиця 4.7 – Вміст клітин (%) у мозковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Група	Лімфоцити						Епітеліо-ретикулоцити	Інші
		Малі	Середні	Великі	Бласти	Гинучі	Мітоз		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1-a	Int	46,95± 1,25	21,93± 0,70	3,55± 0,32	1,08± 0,35	0	2,17± 0,34	21,44±0,68	2,88± 0,25
	SA	41,44± 1,05*	23,32± 0,75	2,70± 0,24*	0,46± 0,28	1,93± 0,45	4,73± 0,52*	22,96±0,65 *	2,47± 0,31
	К	46,26± 1,37	21,27± 0,88	4,17± 0,39	0,72± 0,24	1,72± 0,39	1,81± 0,38	21,14±0,72	2,92± 0,33
2-a	Int	47,26± 1,32	20,29± 0,82	2,62± 0,25	0,39± 0,20	2,84± 0,48	3,44± 0,29	20,81±0,71	2,35± 0,29
	SA	40,35± 1,11*	22,23± 0,70*	2,19± 0,26	0,50± 0,21	3,38± 0,42	5,96± 0,61*	22,82±0,81 *	2,58± 0,30

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2-а	К	46,91± 1,27	20,92± 0,57	3,66± 0,35	0	2,74± 0,39	2,55± 0,31	21,11±0,63	2,12± 0,27
3-я	Int	51,95± 1,40	20,87± 0,63	1,63± 0,25	0,20± 0,22	1,92± 0,51	4,40± 0,38	16,89±0,50	2,15± 0,24
	SA	46,77± 1,22*	22,36± 0,81*	1,23± 0,21	0,46± 0,25	2,51± 0,46	6,19± 0,68*	17,86±0,45 *	2,61± 0,37
	К	52,87± 1,43	20,06± 0,89	2,13± 0,29	0,25± 0,20	1,79± 0,42	4,64± 0,41	16,33±0,63	1,93± 0,32
5-а	Int	54,55± 1,38	18,90± 0,77	0,74± 0,27	0	3,96± 0,47	5,61± 0,49	13,32±0,71	2,92± 0,32
	SA	50,15± 1,29*	20,05± 0,85	0,63± 0,23	0,26± 0,21	3,16± 0,38	6,55± 0,72	17,44±0,54 *	1,76± 0,27*
	К	54,13± 1,41	17,87± 0,92	1,12± 0,21	0,52± 0,26	3,41± 0,41	5,10± 0,54	14,03±0,68	3,82± 0,34
9-а	Int	53,03± 1,29	16,81± 0,83	0,76± 0,25	0	3,63± 0,43	5,62± 0,51	16,06±0,66	4,09± 0,48
	SA	50,96± 1,26*	17,39± 0,79	0,32± 0,22	0,17± 0,29	3,39± 0,34	7,67± 0,64*	17,39±0,54 *	2,72± 0,36*
	К	53,89± 1,32	16,74± 0,92	1,35± 0,31	0,33± 0,20	3,40± 0,54	5,29± 0,47	15,49±0,61	3,50± 0,41
14-а	Int	51,89± 1,16	17,94± 0,83	1,94± 0,24	0,75± 0,24	3,56± 0,51	3,44± 0,31	16,88±0,67	3,61± 0,43
	SA	53,43± 1,24	18,11± 0,75	0,99± 0,21*	0	3,21± 0,28	4,11± 0,35*	18,32±0,74	1,82± 0,35*
	К	51,70± 1,08	18,09± 0,90	1,74± 0,33	0,60± 0,30	3,74± 0,34	3,04± 0,32	17,47±0,62	3,61± 0,47
21-а	Int	51,34± 1,14	19,53± 0,92	3,74± 0,38	0	3,20± 0,37	3,59± 0,37	16,60±0,75	2,00± 0,26
	SA	53,02± 1,28	18,95± 0,84	1,50± 0,21*	0,22± 0,28	3,20± 0,46	3,39± 0,31	18,03±0,79	2,02± 0,24
	К	52,60± 1,03	18,84± 0,96	3,15± 0,32	0,54± 0,32	3,27± 0,40	2,85± 0,32	16,78±0,72	1,96± 0,28
30-а	Int	51,97± 1,41	21,83± 0,82	1,98± 0,27	0,57± 0,27	1,70± 0,38	2,69± 0,30	16,57±0,76	2,69± 0,37
	SA	55,03± 1,11*	19,05± 0,76*	1,22± 0,25*	0,25± 0,34	1,58± 0,51	2,79± 0,34	18,17±0,74 *	1,90± 0,29*
	К	51,22± 1,22	22,11± 0,91	2,10± 0,33	1,10± 0,53	1,97± 0,43	2,83± 0,36	15,83±0,67	2,85± 0,33

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

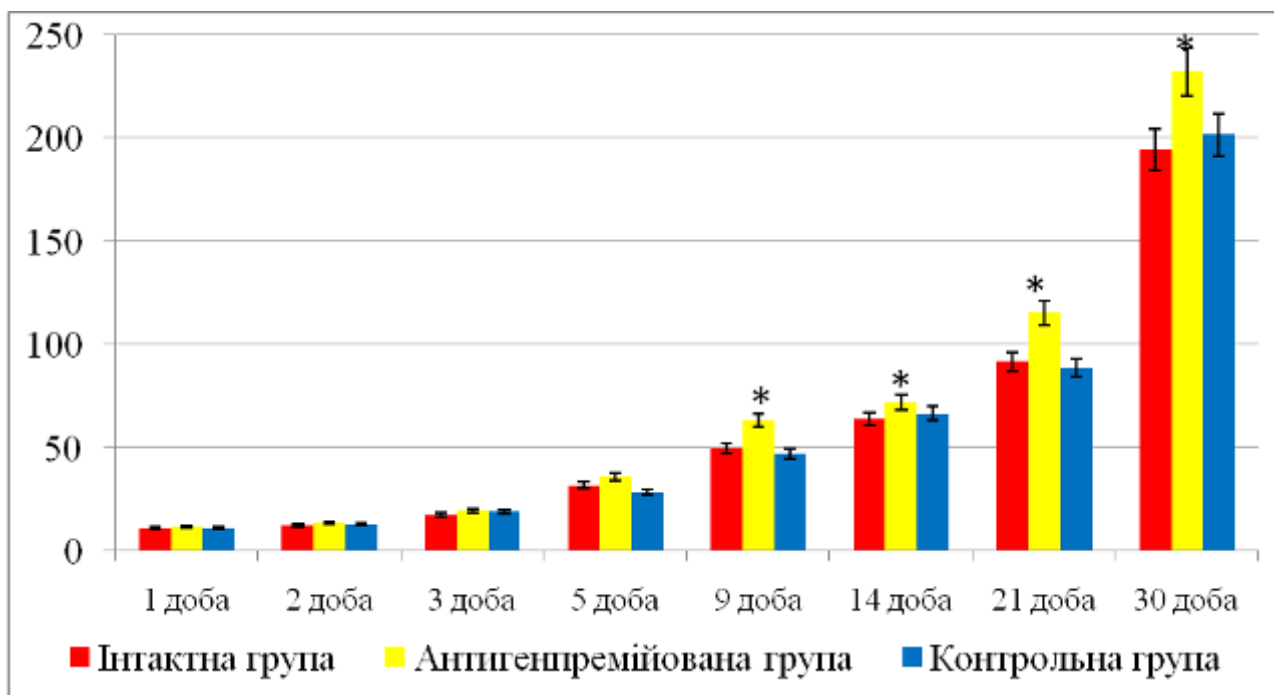


Рисунок 4.3 – Динаміка абсолютної маси тимусу щурів у постнатальному періоді з 1-ї по 30-у добу життя.

Примітка: \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

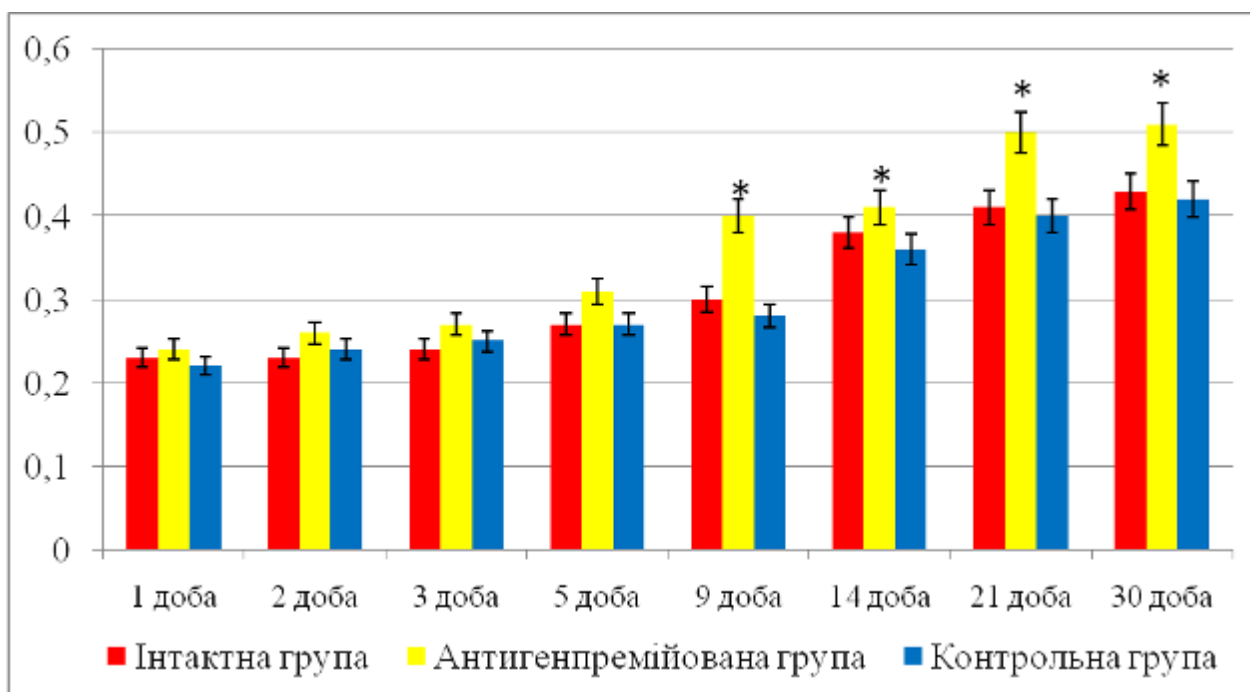


Рисунок 4.4 – Динаміка відносної маси тимусу щурів у постнатальному періоді з 1-ї по 30-у добу життя.

Примітка: \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

В усіх досліджуваних групах на 2-у добу частка гинучих лімфоцитів має тенденцію до збільшення як у корі, так і в мозковій речовині, однак значущих відмінностей між досліджуваними групами не виявлено (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Кількість мітозів у субкапсулярній зоні та внутрішній корі в Int, K і SA групах має тенденцію до зменшення в порівнянні з 1-ю добою. Однак, в SA групі частка клітин, що мітотично поділяються у субкапсулярній зоні та внутрішній корі залишається достовірно більшою, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.5, 4.6). У мозковій речовині тимусів Int, K і SA тварин, навпроти, кількість мітозів збільшується в порівнянні з 1-ю добою, причому в SA групі виявлено більш високий рівень мітозів ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 4.7). Відносна кількість епітеліоретикулоцитів у Int, K і SA тварин змінюється незначно порівняно з 1-ю добою в усіх морфо-функціональних зонах (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Однак, в SA групі на 2-у добу у внутрішній корі та в мозковій речовині цей показник достовірно вище порівняно з групами порівняння (див. табл. 4.6, 4.7).

На 3-ю добу після народження абсолютна маса тимусу збільшується в 1,5 рази в порівнянні з 1-ю добою в усіх досліджуваних групах (див. табл. 4.1). В інтактній, експериментальній і контрольній групах відносна маса органу практично не змінюється у порівнянні з попередньою добою (див. табл. 4.2). В Int і K групах КМ співвідношення збільшується в 1,5 рази у порівнянні з 2-ю добою, а в SA групі КМ співвідношення збільшилося не так інтенсивно (див. табл. 4.3, рис. 4.6). При цьому, в SA групі КМ співвідношення практично в 1,5 рази менше ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 4.3). Відносна площа коркової речовини збільшується в Int, SA та K групах порівняно з 2-ю добою (див. табл. 4.3). При цьому, виявлено, що в SA групі цей показник менше ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння. Частка субкапсулярної зони в усіх досліджуваних групах істотно не відрізняється від показників 2-ї доби, при цьому показник SA групи зберігається значно більшим порівняно з Int і K групами (див. табл. 4.4). Частка внутрішньої кори у групах порівняння збільшується практично в 1,5 рази в порівнянні з попередньою добою, при цьому в групі SA щурів також збільшується, але менш інтенсивно, зберігаючись значно меншою ніж у групах порівняння (див. табл. 4.4). Відносні площі КМ зони та

мозкової речовини мають тенденцію до незначного зменшення в усіх групах тварин (див. табл. 4.4). Але при цьому, в SA групі частка мозкової речовини істотно більша, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.3).

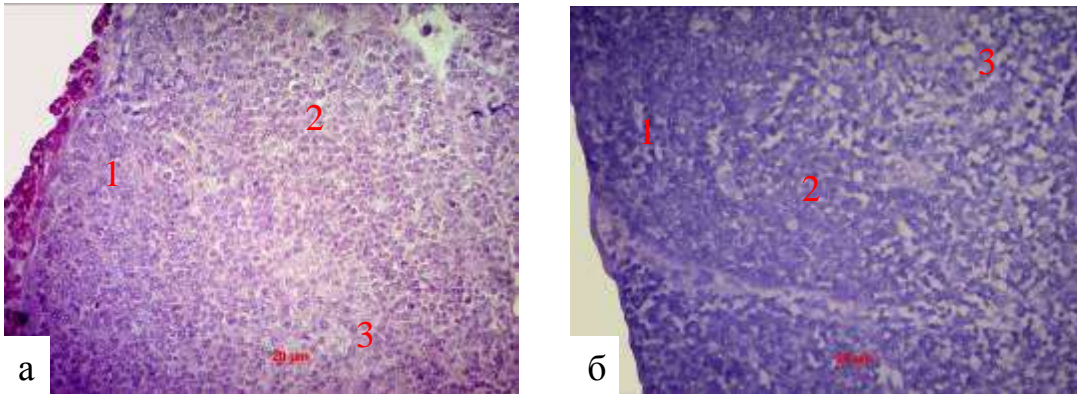


Рисунок 4.5 – Морфо-функціональні зони тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення стафілококового анатоксину. 2-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. х400. 1 – субкапсулярна зона, 2 – внутрішня кора, 3 – мозкова речовина.

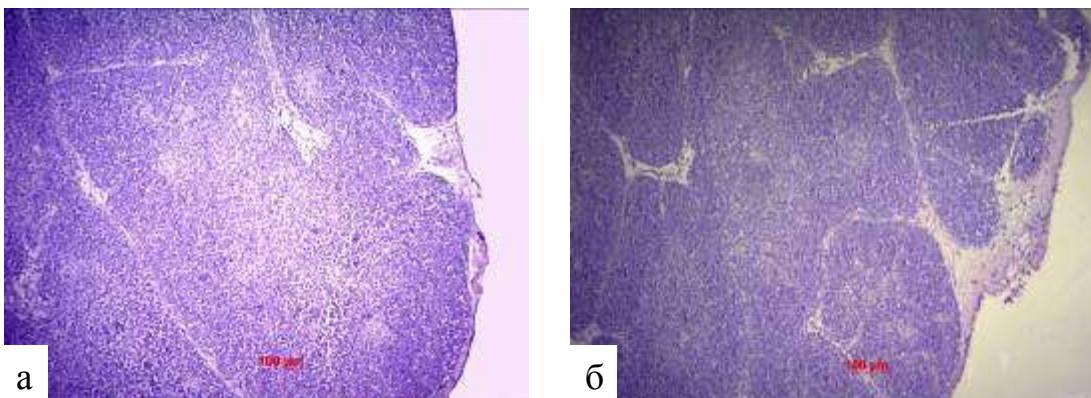


Рисунок 4.6 – Тимус щура а) інтактної групи, б) після введення антигену. 3-я доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. х100.

В Int, К і SA групах кількість малих лімфоцитів субкапсулярної зони та мозкової речовини збільшується, а у внутрішній корі – практично не змінюється в порівнянні з 2-ю добою. В субкапсулярній зоні тимусів SA тварин частка малих лімфоцитів достовірно вище, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.5). У внутрішній корі та мозковій речовині їх кількість менша ( $p < 0,05$ ), ніж у Int і К групах (див. табл. 4.6, 4.7, рис. 4.7). Кількість середніх лімфоцитів у тимусах Int, К і SA груп зменшується в усіх морфо-функціональних зонах у порівнянні з попереднім

досліджуваним терміном (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). При цьому, в тимусі SA щурів частка середніх лімфоцитів субкапсулярної зони та внутрішньої кори достовірно менша, а в мозковій речовині – навпаки, достовірно більша, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7, рис. 4.7). Частка великих лімфоцитів і лімфобластів субкапсулярної зони до 3-ї доби змінюється незначно в усіх досліджуваних групах (див. табл. 4.5). При цьому у внутрішній корі та в мозковій речовині тимусу Int, K і SA груп чисельність великих лімфоцитів і лімфобластів має тенденцію до зниження порівняно з 2-ю добою, причому значної різниці між групами не виявлено (див. табл. 4.6, 4.7).

Кількість гинучих лімфоцитів субкапсулярної зони та мозкової речовини в усіх досліджуваних групах має тенденцію до зниження, а у внутрішній корі – збільшується в порівнянні з 2-ю добою після народження (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Примітно, що на 3-ю добу в SA групі виявлено більш високий ( $p < 0,05$ ) показник гинучих лімфоцитів субкапсулярної зони та внутрішньої кори тимусу у порівнянні з Int і K групами щурів. У всіх морфо-функціональних зонах тимусу в Int, K і SA групах кількість мітозів на 3-ю добу зростає у порівнянні з попередньою добою (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). На 3-ю добу в SA групі виявлено більша ( $p < 0,05$ ) кількість мітотично поділяючихся клітин внутрішньої кори та мозкової речовини, ніж у групах порівняння. В усіх досліджуваних групах кількість епітеліоретикулоцитів субкапсулярної зони та внутрішньої кори збільшується, а в мозковій речовині, навпроти, знижується в порівнянні з 2-ю добою після народження (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Незважаючи на різну динаміку змін, на 3-ю добу в експериментальній групі в усіх морфо-функціональних зонах тимусу відносна кількість епітеліальних клітин значно вище, ніж у групах порівняння.

На 5-у добу після народження в усіх досліджуваних групах тварин абсолютна маса тимусу збільшується в 3 рази у порівнянні з 1-ю добою після народження (див. табл. 4.1). Відносна маса тимусу в Int, SA та K групах також збільшується, причому найбільш інтенсивно в SA групі (див. табл. 4.2). У групі Int, SA і K тварин КМ співвідношення продовжує збільшуватися в порівнянні з 3-ю добою. При цьому, у

SA групі КМ співвідношення залишається значно меншим ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 4.3).

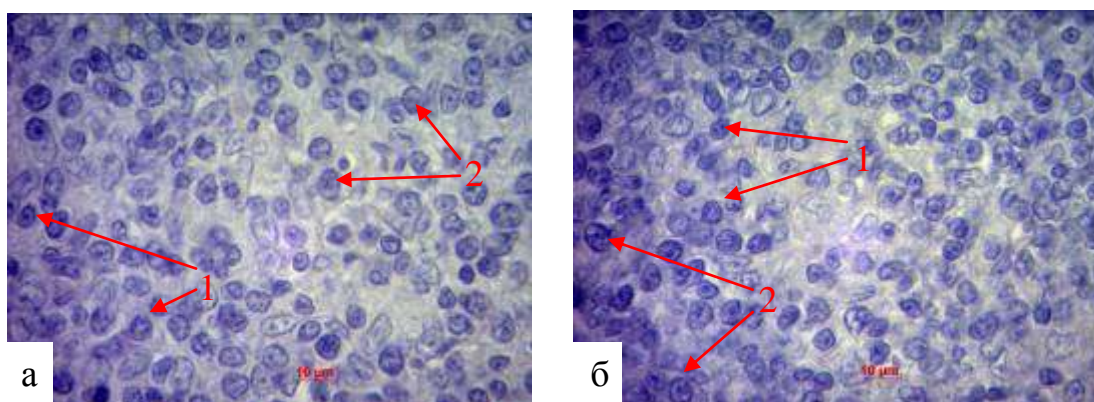


Рисунок 4.7 – Мозкова речовина тимусу щура а) інтактної групи, б) антигенпремійованого на 3-ю добу життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксином. Зб. x1000. 1 – малий лімфоцит, 2 – середній лімфоцит.

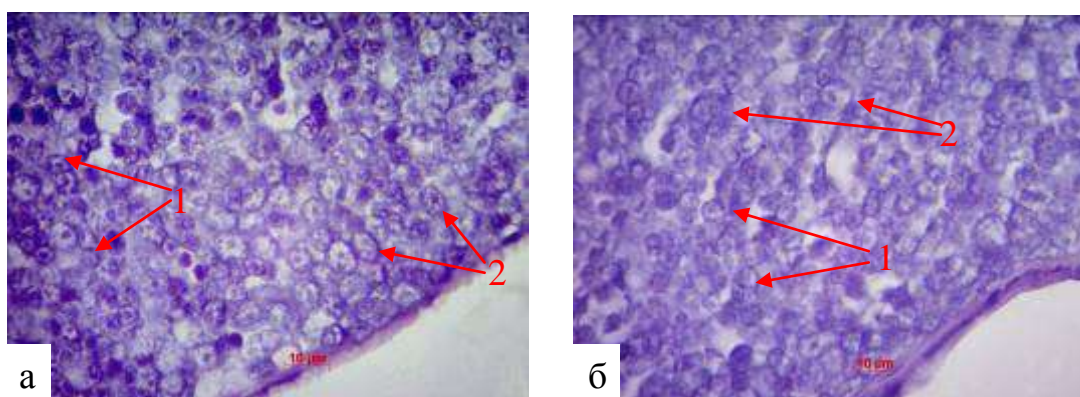


Рисунок 4.8 – Коркова речовина тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення антигену. 5-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксином. Зб. x1000. 1 – малий лімфоцит, 2 – середній лімфоцит.

Відносна площа коркової речовини в усіх групах зберігає тенденцію до помірного збільшення, але в SA групі залишається значно меншою ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 4.3). Відносна площа субкапсулярної зони в Int і K групах збільшується у порівнянні з 3-ю добою, а в SA групі, навпроти, знижується, досягаючи значень груп порівняння (див. табл. 4.4). Відносна площа внутрішньої кори помірно збільшується в усіх групах щурів порівняно з попередньою добою, при цьому значуще не розрізняючись поміж групами (див. табл. 4.4). Відносна площа, зайнята кортико-медулярною зоною, знижується в усіх групах щурів



порівняно з 3-ю добою (див. табл. 4.4). Частка мозкової речовини має тенденцію до зменшення в Int, SA та K щурів (див. табл. 4.3). При цьому показник SA щурів є достовірно вищим, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.3).

В Int і K групах частка малих лімфоцитів коркової речовини має тенденцію до зменшення, а в мозковій речовині до зростання кількості клітин порівняно з попередніми строками спостереження (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). В SA групі частка малих лімфоцитів субкапсулярної зони практично не змінюється, а у внутрішній корі та в мозковій речовині збільшується (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7, див. рис. 4.8). При цьому, на 5-у добу виявлено таку картину: у субкапсулярній зоні частка малих лімфоцитів достовірно вища, а в мозковій речовині достовірно нижча, ніж у групах порівняння. Частка середніх лімфоцитів у всіх групах як у корковій, так і в мозковій речовині динамічно змінюється, але значуще не відрізняється від попередніх термінів спостереження (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). В SA групі на 5-у добу відносна кількість середніх лімфоцитів субкапсулярної зони та внутрішньої кори нижче ( $p < 0,05$ ), ніж у Int і K групах (див. рис. 4.8). Кількість великих лімфоцитів і лімфобластів у всіх трьох морфо-функціональних зонах тимусу істотно не змінюється поміж групами порівняно з попереднім строком (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7).

Кількість гинучих лімфоцитів коркової та мозкової речовини має тенденцію до незначного збільшення на 5-у добу в усіх групах (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). При цьому, в SA групі частка гинучих лімфоцитів субкапсулярної зони вища ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 4.5). Частка клітин, що мітотично поділяються в субкапсулярній зоні в Int, K і SA групах до 5-ї доби зберігає тенденцію до зростання, причому в SA групі частка мітозів найбільш висока ( $p < 0,05$ ), ніж у інших групах (див. табл. 4.5). У внутрішній корі та мозковій речовині кількість мітозів в досліджуваних групах практично не відрізняється від попередніх термінів спостереження (див. табл. 4.6, 4.7). Кількість епітеліальних клітин субкапсулярної зони та внутрішньої кори в усіх досліджуваних групах зростає в порівнянні з 3-ю добою після народження, проте в субкапсулярній зоні SA групи цей показник нижче, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.5, 4.6). У мозковій речовині частка епітеліоретикулоцитів в Int і K групах зберігає тенденцію до зниження в порівнянні

з 3-ю добою після народження, а в SA групі практично не змінюється (див. табл. 4.7). Однак, в експериментальній групі їх кількість достовірно вище, ніж у інтактній і контрольній групах.

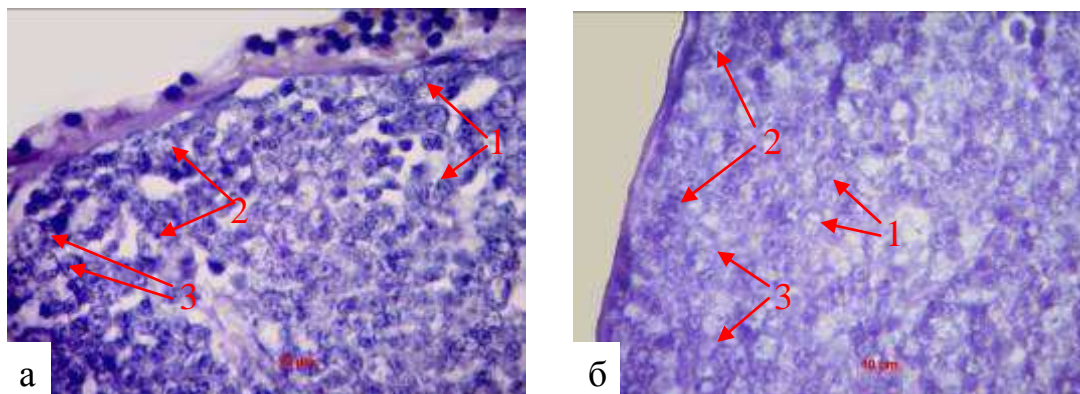


Рисунок 4.9 – Коркова речовина тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення стафілококового анатоксину. 9-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. x1000. 1 – середній лімфоцит, 2 – великий лімфоцит, 3 – лімфобласт.

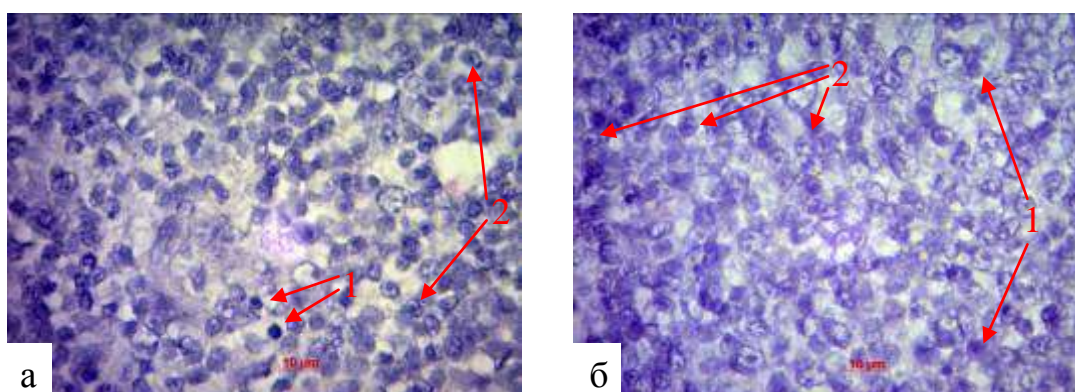


Рисунок 4.10 – Мозкова речовина тимусу щура а) інтактної групи, б) антигенпреміюваного. 9-а доба життя. Забарвлення ШІК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. x1000. 1 – апоптозуючий лімфоцит, 2 – лімфоцит з фігурами мітозу.

На 9-у добу після народження як абсолютна, так і відносна маса тимусу зберігає тенденцію до зростання в усіх досліджуваних групах у порівнянні з попередніми досліджуваними термінами. Однак, найбільш інтенсивне збільшення ( $p < 0,05$ ) абсолютної та відносної маси органу відзначається в групі щурів, яким вводили стафілококовий анатоксин (див. табл. 4.1, 4.2). КМ співвідношення в усіх групах незначно зменшується, але у щурів SA групи зберігається значно ( $p < 0,05$ )

меншим, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.3). Відносна площа коркової речовини у Int, SA та К щурів практично не змінюється, але показник SA групи залишається значуще ( $p < 0,05$ ) меншим, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.3). Частка субкапсулярної зони та внутрішньої кори в усіх групах залишається сталою порівняно з 5-ю добою (див. табл. 4.4). КМ зона в Int і К групах істотно не змінюється, а у SA щурів зменшується в порівнянні з 5-ю добою (див. табл. 4.3). Відносна площа мозкової речовини в усіх досліджуваних груп тварин незначно збільшується, зберігаючи при цьому достовірно більшу площу в SA групі у порівнянні з групами порівняння (див. табл. 4.3).

Частка малих лімфоцитів у морфо-функціональних зонах тимусу в Int, К і SA групах незначно збільшується в порівнянні з 5-ю добою (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Однак у мозковій речовині тимусу щурів SA групи показник зберігається достовірно нижчим, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.7). Кількість середніх лімфоцитів як у коровій речовині, так і в мозковій у всіх досліджуваних групах зберігає тенденцію до зниження у порівнянні з попереднім досліджуваним терміном (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). На 9-у добу життя експериментальних щурів у субкапсулярній зоні та внутрішній корі кількість середніх лімфоцитів значно нижче, ніж в Int і К групах (див. табл. 4.5, 4.6, див. рис. 4.9). У субкапсулярній зоні кількість великих лімфоцитів у всіх досліджуваних групах вище, ніж у попередньому терміні, а кількість лімфобластів – навпроти, нижче (див. табл. 4.5). Причому в SA групі щурів і великих лімфоцитів, і лімфобластів достовірно більше, ніж у групах порівняння (див. рис. 4.9). У внутрішній корі та в мозковій речовині в усіх досліджуваних групах динаміка великих лімфоцитів і лімфобластів змінюється незначно (див. табл. 4.5, 4.6).

Частка гинучих лімфоцитів у морфо-функціональних зонах тимусу Int, К і SA груп незначно знижується, без істотних відмінностей між групами (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7, див. рис. 4.10). У порівнянні з попереднім терміном спостереження, кількість клітин, що мітотично поділяються у Int і К групах незначно зменшується в усіх зонах тимусу, а в SA групі залишається практично на тому ж рівні у корковій речовині та незначно збільшується в мозковій речовині (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). При

цьому у SA щурів кількість мітозів значно більше в субкапсулярній зоні та в мозковій речовині, порівняно з Int і К групами (див. рис. 4.10).

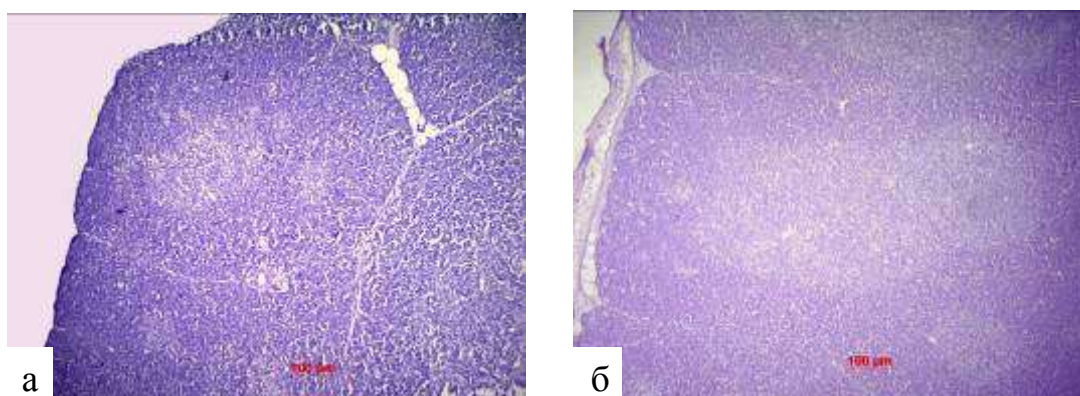


Рисунок 4.11 – Коркова та мозкова речовина тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення антигену. 14-а доба життя. Забарвлення ШЙК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. x100.

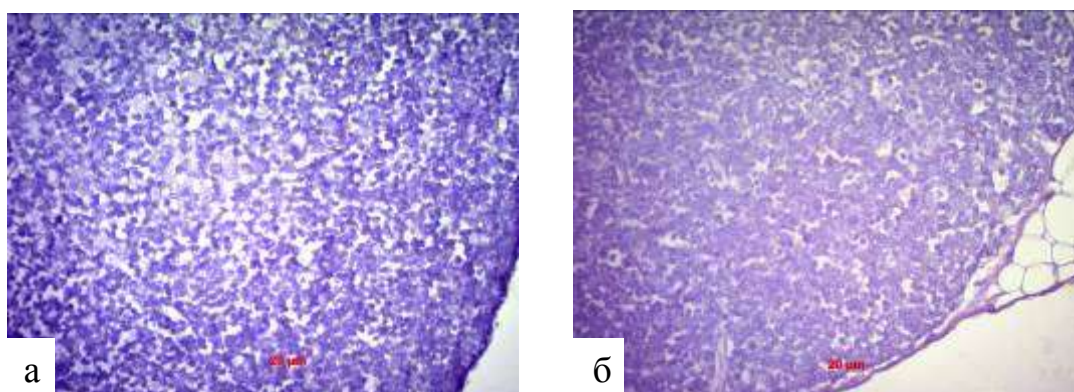


Рисунок 4.12 – Морфо-функціональні зони тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення стафілококового анатоксину. 14-а доба життя. Забарвлення ШЙК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. x400.

На 14-у добу після народження в Int, SA та К групах тварин зберігається тенденція до зростання абсолютної та відносної маси тимусу (див. табл. 4.1, 4.2). Однак показник абсолютної та відносної маси тимусу SA тварин залишається достовірно більшим, ніж відповідний показник груп порівняння (див. табл. 4.1, 4.2). В усіх групах щурів КМ співвідношення має тенденцію до помірного зростання порівняно з 9-ю добою (див. табл. 4.3). Відносна площа коркової речовини тимусу Int, SA та К щурів залишається на попередньому рівні, при цьому в SA групі показник досягає значень груп порівняння (див. табл. 4.3, див. рис. 4.11). Частка

субкапсулярної зони в усіх досліджуваних групах має схожі показники та практично не змінюється з 9-ї доби постнатального життя (див. табл. 4.4). Відносна площа внутрішньої кори збільшується в усіх групах щурів, але в SA групі залишається меншою ( $p < 0,05$ ), порівняно з Int і К групами (див. табл. 4.4, див. рис. 4.12). Частка КМ зони в групах порівняння має тенденцію до помірною зниження, а в SA групі, навпроти, незначно збільшується у порівнянні з 9-ю добою (див. табл. 4.4). Відносна площа мозкової речовини в тимусі всіх груп зменшується у порівнянні з попередніми досліджуваними термінами, але в SA групі цей показник досягає значень груп порівняння (див. табл. 4.3, див. рис. 4.11).

У досліджуваних групах процент малих і середніх лімфоцитів у всіх морфофункціональних зонах тимусу змінюється незначно порівняно з 9-ю добою (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Частка великих лімфоцитів субкапсулярної зони та внутрішньої кори в усіх групах зменшується, а мозковій речовині, навпроти, збільшується у порівнянні з попереднім терміном (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). При цьому, в SA групі зменшення кількості великих лімфоцитів субкапсулярної зони та мозкової речовини є достовірним по відношенню до Int і К груп. Кількість лімфобластів у всіх групах зростає в субкапсулярній зоні, а в інших зонах тимусу змінюється незначно (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Причому у SA групі щурів кількість їх у субкапсулярній зоні також достовірно нижча, ніж у групах порівняння.

Кількість гинучих лімфоцитів в Int, К і SA групах значуще не відрізняється від показників 9-ї доби і, в цілому, поміж групами практично не різняться (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Частка тимоцитів, що мітотично поділяються в усіх зонах тимусу на 14-у добу значно не відрізняється від попереднього періоду спостереження поміж групами, але зберігає тенденцію до повільного зниження (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Однак, у SA групі частка мітозів субкапсулярної зони та мозкової речовини залишається достовірно більшою, ніж у Int і К групах. Кількість епітеліальних клітин у корковій речовині в усіх досліджуваних групах тварин зберігає тенденцію до зниження, тоді як у мозковій речовині їх кількість збільшилася у порівнянні з 9-ю добою спостереження (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7).

На 21-у добу після народження абсолютна маса тимусу збільшується в 1,5 рази у порівнянні з 14-ю добою в усіх групах тварин (див. табл. 4.1). При цьому абсолютна маса органу в SA групі складає  $115,40 \pm 5,94$  мг, що на 22 % вище, ніж відповідний показник Int групи тварин. Відносна маса тимусу Int і К груп залишається попередньою, а в SA групі збільшується до  $0,50 \pm 0,03$  %, що достовірно вище, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.2). В усіх групах КМ співвідношення зростає, однак у SA групі показник залишається меншим, ніж значення груп порівняння (див. табл. 4.3). Виявлено незначне розширення відносної площі коркової речовини в тимусі всіх груп, причому показник SA тварин практично досягає значення груп порівняння (див. табл. 4.3). Відносна площа субкапсулярної зони в усіх групах має тенденцію до зростання в порівнянні з попередніми термінами (див. табл. 4.4). Частка внутрішньої кори збільшується в усіх досліджуваних групах у порівнянні з 14-ю добою, але в SA групі не досягає ( $p < 0,05$ ) рівня груп порівняння (див. табл. 4.4). Частка КМ зони в Int і К групах незначно збільшується, а в SA групі тварин залишається на попередньому рівні (див. табл. 4.4). Відносна площа мозкової речовини тимусу в Int і К групах щурів зберігає тенденцію до зменшення, а в SA групі залишається на попередньому рівні, перевищуючи ( $p < 0,05$ ) при цьому показники груп порівняння (див. табл. 4.3).

В Int і К групах частка малих лімфоцитів у порівнянні з 14-ю добою залишається на попередньому рівні як у корковій, так і в мозковій речовині тимусу (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). При цьому, в субкапсулярній зоні тимусу щурів SA групи цей показник збільшується в порівнянні з попередньою добою та достовірно перевищує показники груп порівняння (див. табл. 4.5). Відносна кількість середніх лімфоцитів у всіх групах знижується в порівнянні з 14-ю добою в субкапсулярній зоні та внутрішній корі тимусу (див. табл. 4.5, 4.6). При цьому, у внутрішній корі тимусу щурів SA групи частка середніх лімфоцитів достовірно нижча, ніж в Int і К групах (див. табл. 4.6, рис. 4.13). Кількість середніх лімфоцитів мозкової речовини практично не відрізняється від показника 14-ї доби, поміж групами порівняння також не виявлено різниці (див. табл. 4.7). Частка великих лімфоцитів коркової речовини в Int і К групах має тенденцію до зниження, а в SA групі їх кількість,

навпроти, збільшується в порівнянні з попереднім терміном спостереження (див. табл. 4.5, 4.6). При цьому, на 21-у добу в субкапсулярній зоні тимусу SA щурів частка великих лімфоцитів достовірно більша, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.5, рис. 4.13). У мозковій речовині всіх груп щурів частка великих лімфоцитів збільшується в порівнянні з 14-ю добою спостережень, однак у SA групі цей показник достовірно нижче, ніж у Int і К тварин (див. табл. 4.7). Кількість лімфобластів субкапсулярної зони в усіх групах тварин має тенденцію до різкого зниження, а у внутрішній корі та мозковій речовині змінюється незначно (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7).

Кількість гинучих лімфоцитів коркової та мозкової речовини в Int, К і SA групах істотно не відрізняється поміж собою та від попереднього терміну спостереження (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Відносна кількість мітозів у всіх досліджуваних групах практично не змінюється в порівнянні з 14-ю добою життя, поміж групами значущих відмінностей не виявлено (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7).

Кількість епітеліальних клітин коркової речовини тимусу має тенденцію до зростання в усіх групах у порівнянні з 14-ю добою, а в мозковій речовині їх кількість практично не відрізняється від попереднього терміну (див. табл. 4.7).

На 30-у добу після народження абсолютна маса тимусу в усіх групах тварин збільшується практично в 2 рази у порівнянні з 21-ю добою (див. табл. 4.1). У SA групі абсолютна маса на 16 % вище ( $p < 0,05$ ) відповідного показника Int і К груп. Відносна маса органу в Int, SA та К групах залишається попередньою, при цьому в групі антигенпреміюваних щурів відносна маса тимусу залишається більш високою ( $p < 0,05$ ), ніж у групах порівняння (див. табл. 4.2). КМ співвідношення та частка коркової речовини в усіх групах залишається попередньою (див. табл. 4.3). При цьому відносна площа коркової речовини в SA групі так і не досягає ( $p < 0,05$ ) значень груп порівняння (див. табл. 4.3, рис. 4.14). Відносна площа субкапсулярної зони незначно знижується в усіх групах у порівнянні з 21-ю добою, причому показник SA групи досягає значень груп порівняння (див. табл. 4.4).

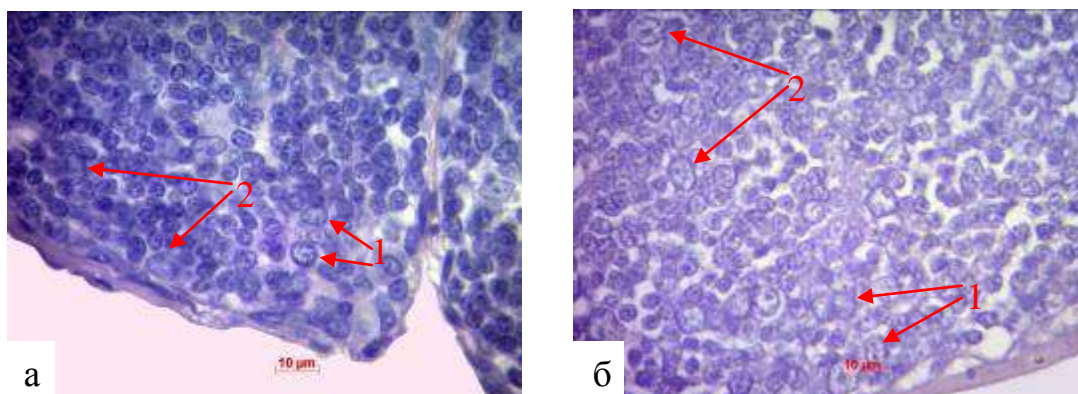


Рисунок 4.13 – Коркова речовина тимусу щура а) інтактної групи, б) антиген премійованого на 21-у добу життя. Забарвлення ШЙК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. x1000. 1 – середній лімфоцит, 2 – великий лімфоцит.

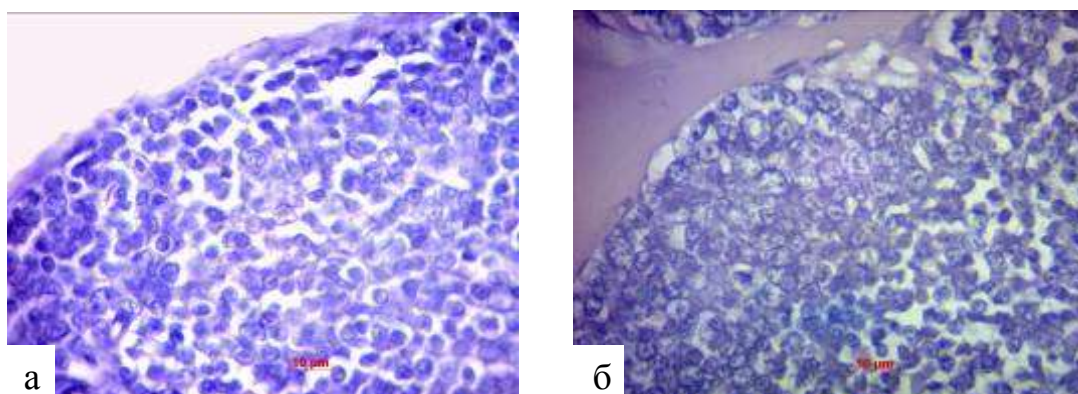


Рисунок 4.14 – Клітинний склад коркової речовини тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення стафілококового анатоксину. 30-а доба життя. Забарвлення ШЙК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. x1000.

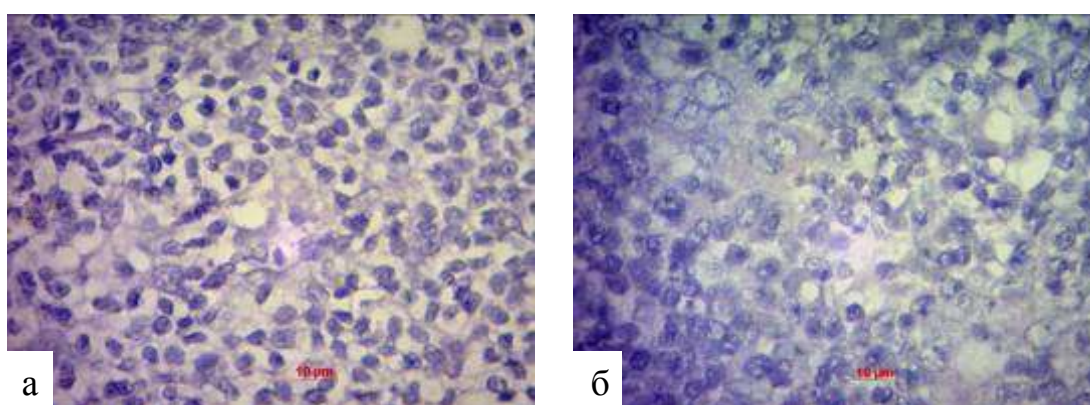


Рисунок 4.15 – Клітинний склад мозкової речовини тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення антигену. 30-а доба життя. Забарвлення ШЙК з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. x1000.

Відносна площа внутрішньої кори розширюється у щурів Int, SA та K груп, але при цьому показник SA групи не досягає значень груп порівняння ( $p < 0,05$ ) (див.



табл. 4.4). Частка КМ зони та мозкової речовини в усіх групах щурів зменшується. При цьому, в SA групі відносна площа мозкової речовини значуще ( $p < 0,05$ ) перевищує аналогічний показник груп порівняння (див. табл. 4.3, 4.4, див. рис. 4.15).

Частка малих лімфоцитів в Int і К групах у всіх зонах тимусу змінюється незначно порівняно з попередньою добою (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). При цьому, в SA групі виявлено статистично значущу закономірність до збільшення малих лімфоцитів у порівнянні з 21-ю добою, при цьому до кінця 1 місяця життя їх кількість достовірно більша, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Кількість середніх лімфоцитів у всіх досліджуваних групах незначно зростає в усіх зонах тимусу, однак у субкапсулярній зоні та мозковій речовині SA групи їх кількість достовірно менша, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Кількість великих лімфоцитів у всіх морфо-функціональних зонах тимусу досліджуваних груп у порівнянні з 21-ю добою змінюється неоднозначно: у субкапсулярній зоні їх частка збільшується, причому найбільш значуще у щурів Int і К груп, у внутрішній корі практично не змінюється, а в мозковій речовині – знижується, причому більш інтенсивно в тимусі Int і К груп тварин (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Кількість лімфобластів у субкапсулярній зоні тимусу Int, К і SA груп збільшується в порівнянні з попереднім терміном спостереження, однак значуще не відрізняється поміж групами, а у внутрішній корі та мозковій речовині їх кількість практично не змінюється (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7).

Частка гинучих лімфоцитів у тимусі в усіх досліджуваних групах змінюється незначно до кінця 30-ї доби (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Кількість клітин що мітотично поділяються, як у корковій так і в мозковій речовині практично не відрізняється поміж групами у порівнянні з 21-ю добою (див. табл. 4.5, 4.6, 4.7). Частка епітеліальних клітин у субкапсулярній зоні Int і К груп стає меншою порівняно з попереднім терміном, а в SA групі – навпаки, стає більшою (див. табл. 4.5). Причому їх кількість у тимусі SA тварин є достовірно більшою, ніж у групах порівняння (див. табл. 4.5). Кількість епітеліоретикулоцитів внутрішньої корі та мозкової речовини у всіх досліджуваних групах практично не відрізняється порівняно з 21-ю добою (див. табл. 4.6, 4.7). На 30-у добу частка епітеліальних

клітин мозкової речовини в SA групі достовірно вище аналогічного показника Int і К груп (див. табл. 4.7).

Таким чином, у нормі спостерігається лінійний ріст показників абсолютної та відносної маси тимусу до 30-ї доби життя. Після пренатального введення стафілококового анатоксину прослідковується тенденція до збільшення абсолютної та відносної маси тимусу у щурів на 1 – 5-у добу після народження, а достовірне збільшення цих показників відмічається після 9-ї доби та до кінця періоду спостереження порівнюючи з Int і К групами (див. рис. 4.3, 4.4).

Відносна площа морфо-функціональних зон тимусу у тварин Int і К груп динамічно змінюється впродовж першого місяця постнатального періоду в залежності від функціонального стану органу. Встановлено, що у SA тварин спостерігається збільшення відносної площі субкапсулярної зони до 3-ї доби життя, а площа внутрішньої кори, навпаки, є достовірно меншою на 5 – 9-у та 30-у добу після народження. Площа коркової речовини в цілому також достовірно менша за норму до 3-ї доби та починаючи з другого тижня постнатального періоду, і навпаки, показник відносної площі медулярної зони достовірно вищий з 3-ї по 9-у добу та з третього тижня життя у порівнянні з Int і К щурами. До кінця періоду спостереження виявлені диспропорції площ морфо-функціональних зон тимусу в експерименті так і не нівелюються.

Після введення стафілококового анатоксину в антенатальному періоді виявлено достовірне збільшення відносної кількості малих лімфоцитів у субкапсулярній зоні до 5-ї та після 21-ї доби, а у внутрішній корі на 30-у добу після народження. При цьому, у SA тварин спостерігається достовірне зменшення вищезазначеного показника на 1-у та 3-ю добу постнатального періоду у власне корковій речовині та протягом 1-ї – 9-ї доби у мозковій. Частка лімфоцитів середнього діаметру в тимусі щурів SA групи є достовірно меншою з 2-ї до 9-ї доби та наприкінці періоду спостереження у субкапсулярній зоні та у внутрішній корі, а в мозковій речовині, навпаки, визначається збільшення їх відносної кількості на 2-у та 3-ю добу життя. Відносна кількість великих лімфоцитів у різних морфо-функціональних зонах тимусу SA групи практично не відрізняється від норми, за

виключенням субкапсулярної зони на 5-14-у добу після народження, коли відзначається зменшення їх кількості, та власне коркової та мозкової речовини, де виявлено збільшення цього показника на 1-2-у добу, порівняно з Int і К групами. Спостерігається збільшення частки лімфоцитів, що гинуть в субкапсулярній зоні на 1-у та з 3-ї по 5-у добу, а у власне корковій зоні на 3-ю добу постнатального періоду порівняно зі щурами Int і К груп. У SA групі виявлено збільшення відносної кількості клітин з фігурами мітозу протягом двох тижнів, за виключенням 3-ї доби, в субкапсулярній зоні, до 3-ї доби у внутрішній корі включно, та протягом 9-и діб, за виключенням 5-ї, у мозковій речовині. Встановлено збільшення частки епітеліоретикулоцитів протягом перших 3-х діб у корковій, та 9-и діб у мозковій речовині, порівняно з Int і К тваринами.

Зазначені вище особливості клітинного складу морфо-функціональних зон тимусу експериментальної групи тварин напевне відображають прискорення процесів проліферації та дозрівання тимоцитів і більш раннього виходу на периферію імунокомпетентних клітин.

Результати досліджень, наведені в даному розділі, висвітлені в наукових публікаціях автора [4, 9, 10, 25].

## РОЗДІЛ 5

### РОЗПОДІЛ ГЛЮКОКОН'ЮГАТИВ В МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗОНАХ ТИМУСУ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ДЕКСАМЕТАЗОНУ В АНТЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Для виявлення властивостей клітин тимусу після введення дексаметазону у пренатальному періоді використовують лектингістохімічний метод дослідження, оскільки на їх поверхневій мембрані експресується ряд специфічних рецепторів вуглеводної природи – глюкокон'югатів. Одним із маркерів для виявлення дендритних клітин є вуглеводний залишок  $\alpha$ -D-манози (лектин сочевиці, LCA). Стан епітеліальної мережі тимусу вивчали з урахуванням розподілу WGA<sup>+</sup>-рецепторів, які є специфічними до лектину зав'язі пшениці (вуглеводний залишок N-ацетил-D-глюкозамін). Лімфоцити, що експресують залишки  $\beta$ -D-галактози, екранованою сіаловою кислотою (RCA), проявляють більші міграційні можливості. На функціонально незрілих лімфоцитах у більшій мірі експресуються рецептори до лектину арахісу (PNA, вуглеводний залишок  $\beta$ -D-галактози).

#### 5.1. Розподіл рецепторів до лектину сочевиці (LCA)

На 1-у добу після народження LCA<sup>+</sup>-клітини мають розміри 17-25 мкм, неправильної полігональної або трикутної форми з 3-6 локаціями виходу відростків. Ядра розташовані ексцентрично, світлі, мають округлу або овоїдну форму. Частинки бензидину нашаровуються на поверхні цитоплазматичної мембрани, в самій цитоплазмі утворюють дрібнопетлистий сітчастий малюнок. Дендритні клітини, що несуть рецептори до  $\alpha$ -D-манози, локалізуються переважно на кортико-медулярній зоні, іноді утворюючи групи або ланцюжок з декількох поруч розташованих клітин, за рахунок контакту між своїми відростками. У мозковій речовині тимусу їх кількість незначна, розташовані вони більш хаотично. Ця закономірність розташування LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин характерна як для груп інтактних і контрольних тварин, так і для експериментальної групи (рис. 5.1).

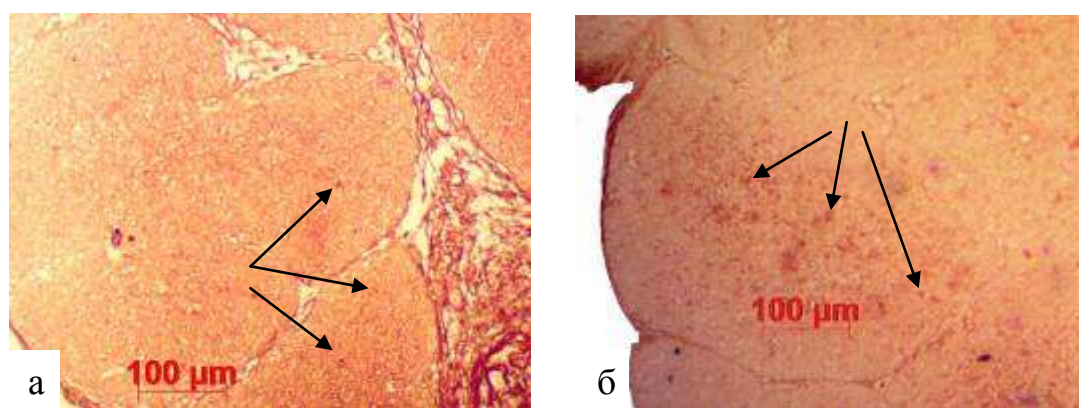


Рисунок 5.1 – Розподіл LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин у кортико-медулярній зоні тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 1-а доба постнатального періоду. Зб. x100.

Таблиця 5.1 – Динаміка вмісту LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин у тимусі щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	Dex	К
1-а	3,92±0,51	3,41±0,49	4,07±0,44
2-а	2,60±0,49	2,56±0,50	2,43±0,51
3-я	2,61±0,49	2,53±0,50	2,37±0,49
5-а	1,89±0,31	2,86±0,34*	1,73±0,50
9-а	2,36±0,48	3,02±0,29*	2,27±0,45
14-а	2,08±0,28	2,91±0,28*	2,13±0,33
21-а	2,07±0,26	2,48±0,50	1,96±0,19
30-а	1,93±0,24	2,35±0,48	2,06±0,24

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

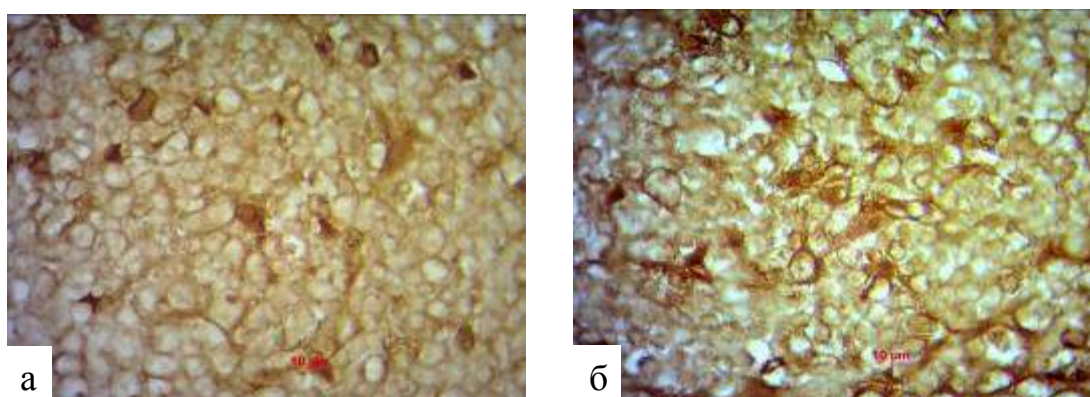


Рисунок 5.2 – Інтенсивність експресії рецепторів до лектину сочевиці дендритними клітинами кортико-медулярної зони тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 1-а доба постнатального періоду. Зб. x1000.

Таблиця 5.2 – Розподіл рецепторів до лектину сочевиці (LCA) в тимусі щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	Dex	К
1-а	++	+++	++
2-а	+++	+++	+++
3-я	++	++	++
5-а	+	+++	+
9-а	+	+++	+
14-а	+++	+++	+++
21-а	++	++	++
30-а	+	+	+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону.

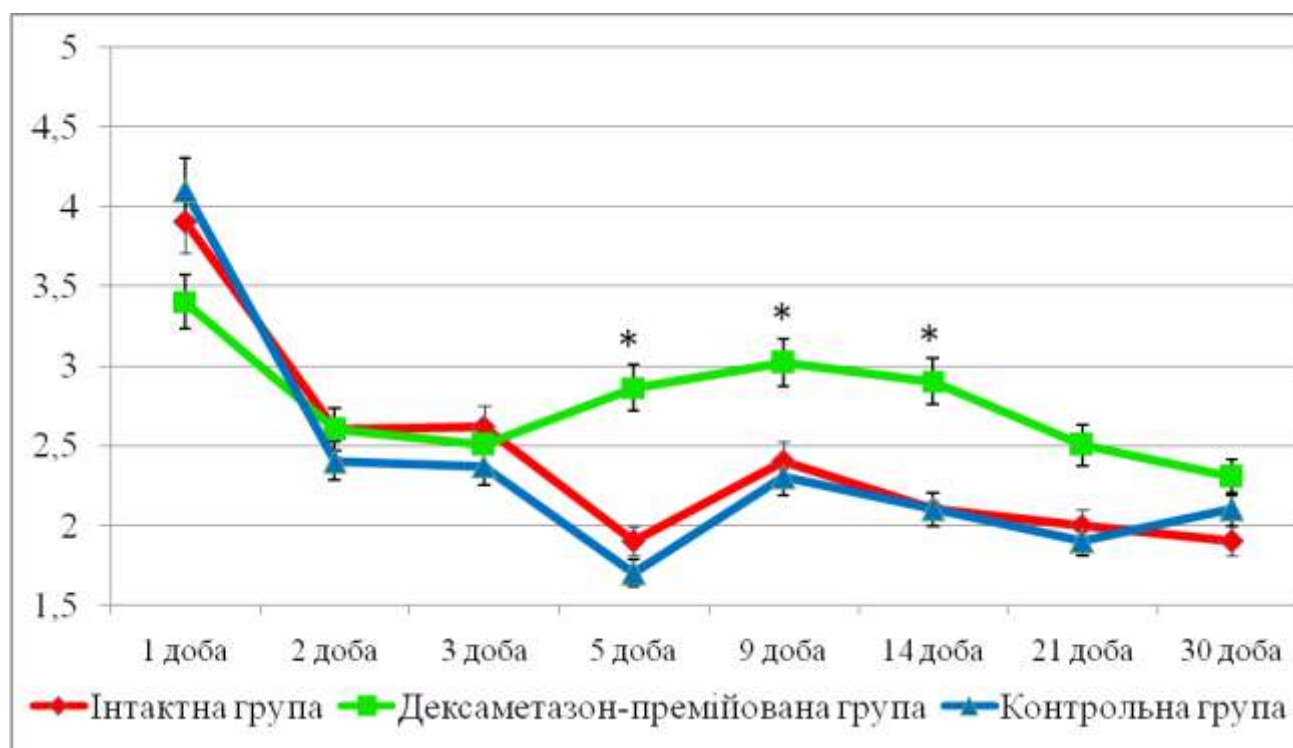


Рисунок 5.3 – Динаміка вмісту LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин у тимусі щурів у постнатальному періоді з 1-ї по 30-у добу життя.

Примітка: \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Введення фізіологічного розчину К групі тварин не викликало достовірних змін у тимусі в порівнянні з Int групою в усіх досліджуваних термінах. У тварин Int групи щільність розподілу рецепторів до лектину сочевиці на поверхні та в

цитоплазмі дендритних клітин менша (++) , ніж у тварин Dex групи (+++/++) (див. рис. 5.2).

У всіх досліджуваних групах щурів виявляється максимальний вміст LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин на умовній одиниці площі. При цьому, значущих відмінностей у вмісті LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин між групами не виявлено: тварини Int групи – 3,92±0,65 клітини, Dex тварини – 3,41±0,49 клітини, тварини К групи – 4,07±0,53 клітини на умовну одиницю площі.

На 2-у добу після народження в усіх досліджуваних групах виявлена виражена (+++) інтенсивність розподілу залишків α-D-манози, що є рецептором до лектину сочевиці. Також відзначається тенденція до зниження кількості LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин у порівнянні з новонародженими щурами, як в Int (2,58±0,45), так і в Dex групі (2,53±0,68). При цьому, значущих відмінностей у розподілі бензидинової мітки до лектину сочевиці на цитолемі та в цитоплазмі дендритних клітин між досліджуваними групами не виявлено.

На 3-ю добу після народження визначається помірна (++) інтенсивність накопичення бензидинової мітки до LCA в Int, Dex і К групах. У порівнянні з 2-ю добою, в усіх досліджуваних групах тварин вміст LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин зберігається на колишньому рівні. Причому вміст LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин та їх взаємне розташування залишається практично ідентичним у всіх групах тварин (див. табл. 5.1, див. рис. 5.3).

На 5-у добу після народження в Int групі реєструється низька щільність (+) розподілу рецепторів лектину сочевиці, а в Dex групі, навпаки, виявлено високу (+++) інтенсивність накопичення залишків до α-D-манози (рис. 5.4). В Int і К групах кількість LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин різко знижується у порівнянні з попереднім терміном спостереження (див. табл. 5.1). Однак у Dex групі вміст LCA<sup>+</sup>-клітин, навпаки, збільшується у порівнянні з 3-ю добою, достовірно перевищуючи відповідний показник групи Int тварин (див. табл. 5.1., рис. 5.5).

На 9-у добу після народження в Int групі інтенсивність розподілу рецепторів до лектинів сочевиці зберігається на низькому рівні (+), тоді як у Dex групі щільність розподілу рецепторів є значно високою (+++). В Int, Dex і К групах

кількість дендритних клітин з  $LCA^+$ -позитивною цитоплазмою незначно збільшується в порівнянні з попереднім терміном спостереження (див. табл. 5.1). Однак, у Dex групі кількість  $LCA^+$ -дендритних клітин зберігається більшою ( $3,13 \pm 0,27$ ,  $p < 0,05$ ), ніж у групі Int щурів.

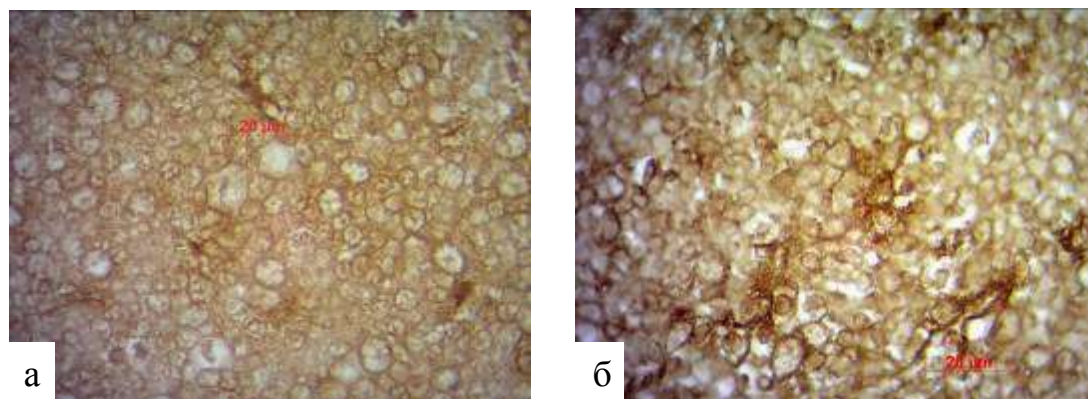


Рисунок 5.4 – Інтенсивність накопичення залишків  $\alpha$ -D-манози дендритними клітинами кортико-медулярної зони тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 5-а доба постнатального періоду. Зб.  $\times 1000$ .

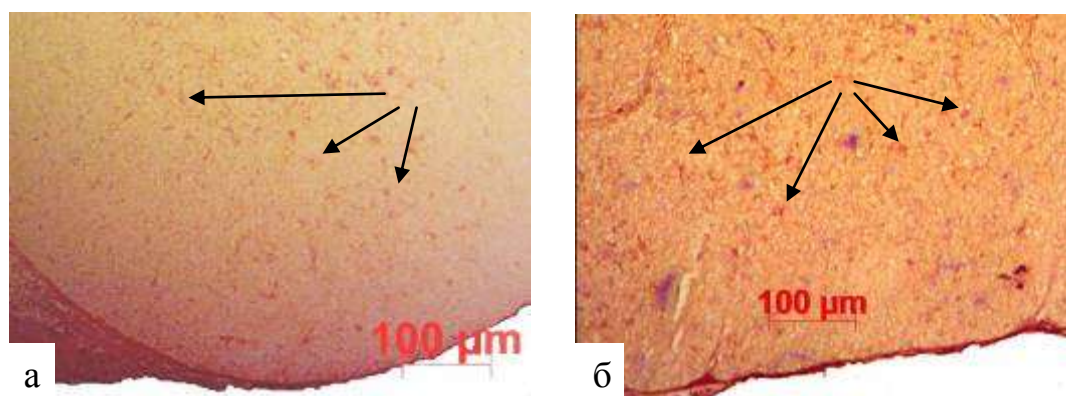


Рисунок 5.5 – Щільність розподілу  $LCA^+$ -дендритних клітин у кортико-медулярній зоні тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 5-а доба після народження. Зб.  $\times 100$ .

На 14-у добу після народження виявлено високу (+++) щільність розподілу рецепторів до лектину сочевиці в усіх групах. Вміст  $LCA^+$ -дендритних клітин поступово знижується в усіх групах тварин. При цьому, в Dex групі їх кількість залишається достовірно більшою, ніж в Int і К групах (див. табл. 5.1).

На третьому тижні після народження в цитоплазмі та на мембрані дендритних клітин експресується помірна (++) кількість рецепторів до лектинів сочевиці в усіх



досліджуваних групах. При цьому, вміст LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин у тимусі Int і K щурів залишається на колишньому рівні, як і їх топографія, тоді як в Dex групі досліджувані клітини зустрічаються рідше, ніж у попередній термін спостереження (див. табл. 5.1). Значущих відмінностей між групами щурів не виявлено.

На 30-у добу постнатального життя кількість рецепторів до лектину сочевиці на мембрані дендритних клітин знижується в порівнянні з 21-ю добою та виявляється слабка (+) інтенсивність накопичення бензидинової мітки, як у Dex групі, так і в групах порівняння. Вміст LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин незначно знижується в усіх досліджуваних групах (див. табл. 5.1, див. рис. 5.3). В Dex групі зберігається тенденція до збільшення чисельності LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин.

Таким чином, інтенсивність відкладення бензидинової мітки до  $\alpha$ -D-манози та кількість LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин у щурів Int групи хвилеподібно змінюється протягом першого місяця постнатального життя. Визначено, що після введення дексаметазону в антенатальному періоді кількість дендритних клітин достовірно більша з 5-ї по 14-у добу життя, а інтенсивність експресії рецепторів до лектину сочевиці більш виражена на 1-у та з 5-ї по 9-у добу, порівняно з тваринами Int групи (див. рис. 5.3). Виявлені особливості відображають відставання у термінах проходження інтенсивної негативної селекції незрілих лімфоцитів і масового заселення периферичних лімфоїдних органів у тварин експериментальної групи.

## 5.2 Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA)

Введення фізіологічного розчину K групі тварин не викликало достовірних змін у тимусі в порівнянні з Int групою в усіх досліджуваних термінах.

На 1-у добу після народження бензидинова мітка до лектину зародків пшениці виявляється в цитоплазмі та на клітинній мембрані епітеліальних клітин тимусу. WGA<sup>+</sup>-епітеліальні клітини мають розміри 27-40 мкм, їх відростки формують дрібно та крупнопетлисту мережу. Епітеліальні клітини з N-ацетил-D-глюкозаміновим рецептором локалізуються як в корковій, так і в мозковій речовині тимусу, однак частіше виявляються саме в мозковій речовині тимусу (рис. 5.6, 5.7).

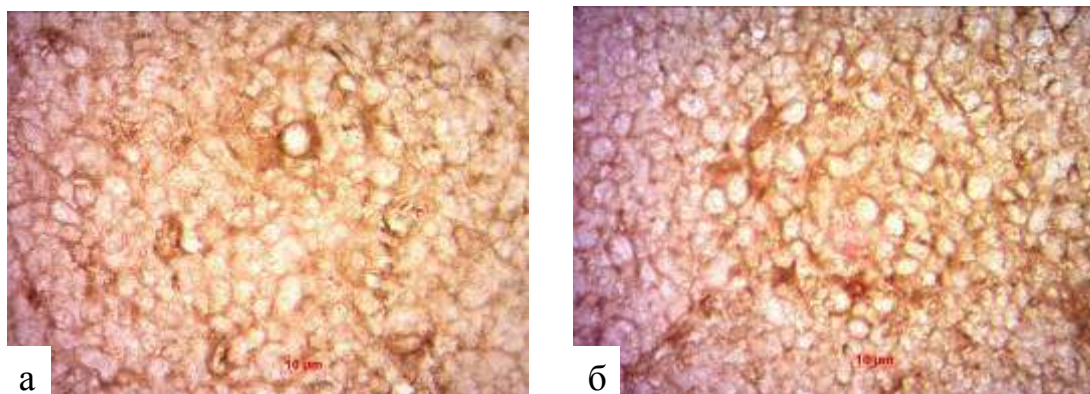


Рисунок 5.6 – Стан мережі WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин в а) корковій речовині, б) кортико-медулярній зоні тимусу щура інтактної групи на 1-у добу після народження. Зб. x1000.

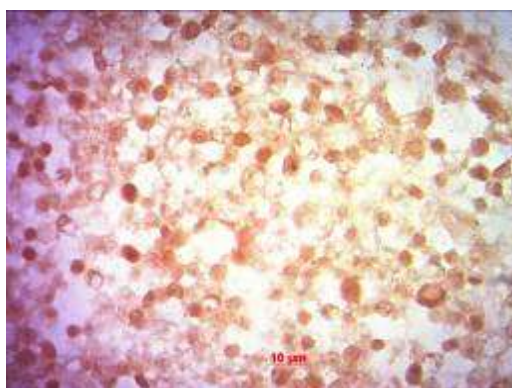


Рисунок 5.7 – Стан мережі WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у мозковій речовині тимусу щура після введення дексаметазону. 1-а доба постнатального періоду. Зб. x1000.

Таблиця 5.3 – Динаміка вмісту WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин коркової речовини в тимусі щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	Dex	К
1-а	1,5±0,51	1,27±0,35	1,25±0,53
2-а	1,76±0,42	1,53±0,50	1,57±0,50
3-я	2,41±0,50	2,20±0,41	2,20±0,41
5-а	3,17±0,38	3,15±0,49	2,69±0,48
9-а	3,76±0,42	4,03±0,19	3,42±0,50
14-а	2,71±0,46	3,17±0,39	2,53±0,50
21-а	3,85±0,35	3,50±0,50	3,35±0,48
30-а	3,54±0,31	2,86±0,35*	3,40±0,50

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

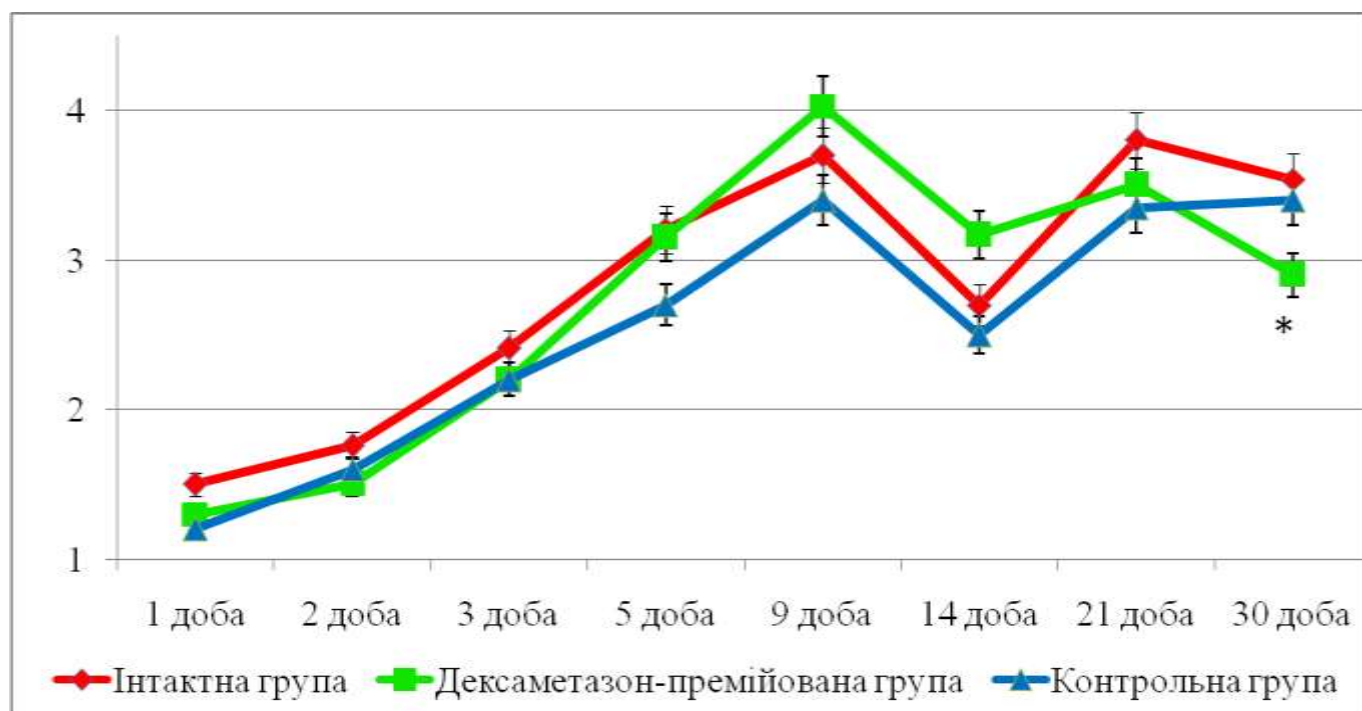


Рисунок 5.8 – Динаміка вмісту WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин коркової речовини в тимусі щурів у постнатальному періоді з 1-ї по 30-у добу життя.

Примітка: \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Таблиця 5.4 – Динаміка вмісту WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин мозкової речовини в тимусі щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	Dex	К
1-а	2,20±0,41	2,73±0,48	2,12±0,33
2-а	2,35±0,48	3,14±0,35	2,25±0,44
3-я	3,66±0,48	3,22±0,42	3,37±0,49
5-а	5,34±0,48	4,73±0,44	4,91±0,28
9-а	4,48±0,50	4,62±0,49	4,79±0,41
14-а	5,15±0,35	3,90±0,30*	4,65±0,49
21-а	4,84±0,36	4,45±0,56	5,03±0,17
30-а	4,13±0,35	3,86±0,35	4,36±0,49

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Щільність розподілу рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну в корковій речовині у Int і К щурів визначається на помірному (++) , а в Dex групі – на високому рівні (+++). У мозковій речовині інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектинів зародків пшениці є дуже високою (+++) в усіх досліджуваних групах. У новонароджених щурів усіх досліджуваних груп вміст WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин в

корковій речовині тимусу мінімальний (Int –  $1,5 \pm 0,51$ , Dex –  $1,27 \pm 0,35$  ( $p < 0,05$ ), К –  $1,25 \pm 0,53$ ). У мозковій речовині тимусу кількість WGA<sup>+</sup>-клітин становить в Int групі –  $2,20 \pm 0,41$ , у Dex групі –  $2,73 \pm 0,48$  ( $p < 0,05$ ), у К групі –  $2,12 \pm 0,33$ .

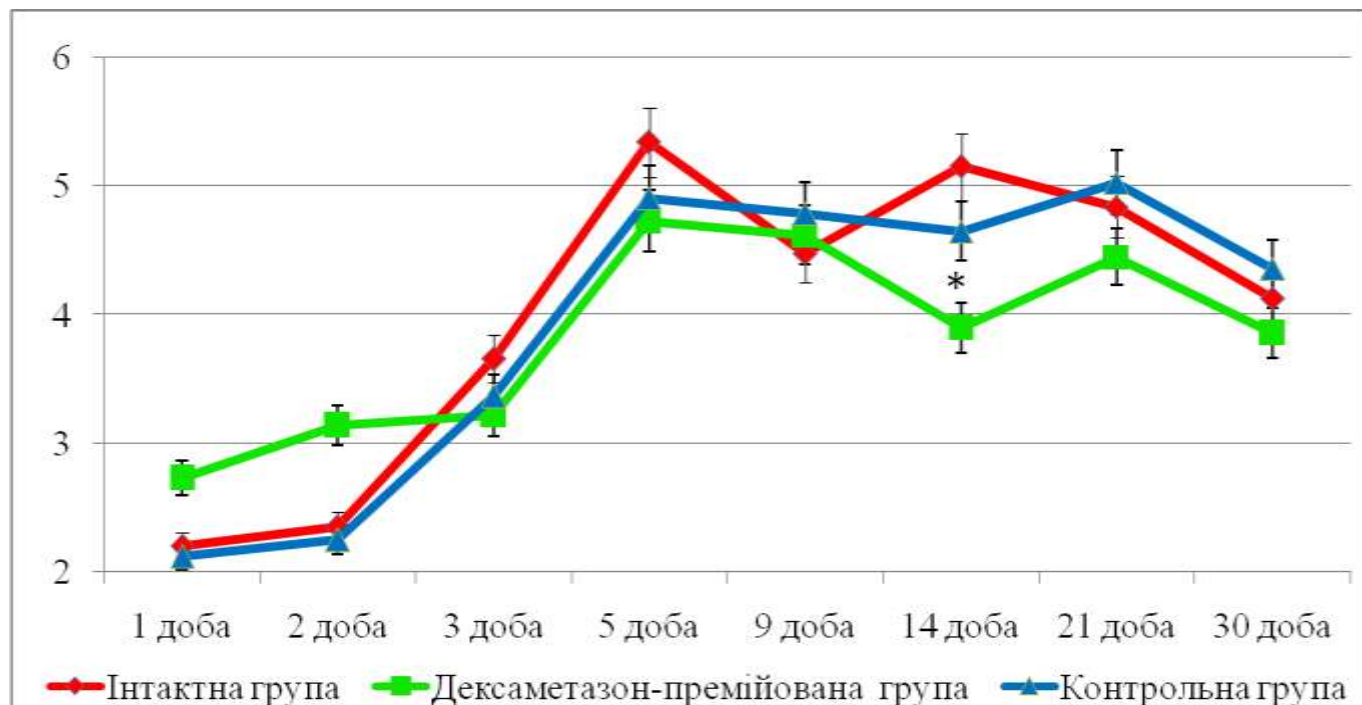


Рисунок 5.9 – Динаміка вмісту WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин мозкової речовини в тимусі щурів у постнатальному періоді з 1-ї по 30-у добу життя.

Примітка: \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Таблиця 5.5 – Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA) в корковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	Dex	К
1-а	++	+++	++
2-а	++	+++	++
3-я	++	+++	++
5-а	++	++	++
9-а	+	++	+
14-а	++	++	++
21-а	+	+	+
30-а	+	++	+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону.

На 2-у добу після народження у корковій речовині зберігається помірна (++) щільність розподілу рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну в Int групі та висока (+++) в Dex групі. В усіх досліджуваних групах інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину WGA в мозковій речовині зберігається на високому рівні (+++). Вміст WGA<sup>+</sup>-епітеліоцитів коркової та мозкової речовини тимусу в усіх досліджуваних групах не змінюється у порівнянні з попереднім терміном (див. табл. 5.3, 5.4).

Таблиця 5.6 – Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA) в мозковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	Dex	К
1-а	+++	+++	+++
2-а	+++	+++	+++
3-я	++	+++	++
5-а	++	++	++
9-а	+++	+++	+++
14-а	+++	+++	+++
21-а	++	+++	++
30-а	+	++	+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону.

На 3-ю добу після народження в Int і К групах визначається помірна (++) інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину WGA у корковій і мозковій речовині тимусу. В Dex групі тварин реєструється висока (+++) щільність рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну в обох морфо-функціональних зонах тимусу (рис. 5.10). В усіх досліджуваних групах коркової та мозкової речовини тимусу відзначається збільшення кількості WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів (див. табл. 5.3, 5.4, рис. 5.11).

На 5-у добу після народження в обох морфо-функціональних зонах тимусу реєструється помірна (++) щільність розподілу рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну в Int і Dex групах. У корковій і мозковій речовині тимусу всіх досліджуваних груп зберігається тенденція до зростання вмісту WGA<sup>+</sup>-клітин у порівнянні з 3-ю добою постнатального періоду (див. табл. 5,3, 5.4).

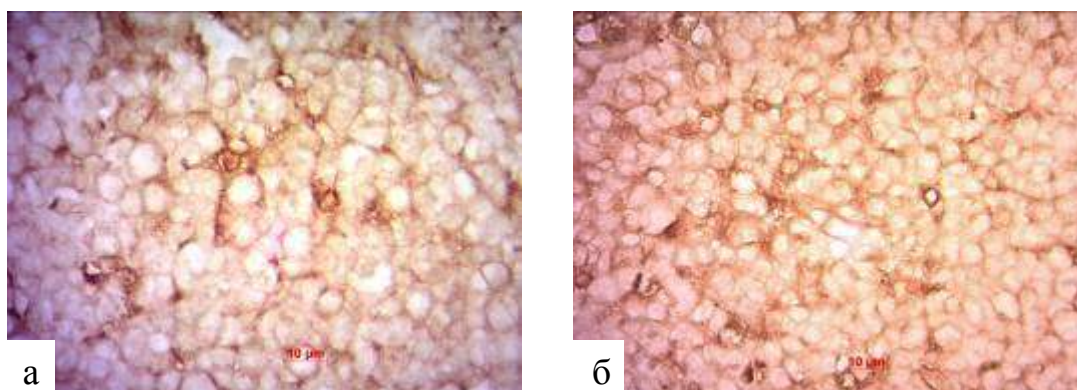


Рисунок 5.10 – Інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину зародків пшениці в епітеліальних клітинах тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 3-я доба після народження. Зб. х 900.

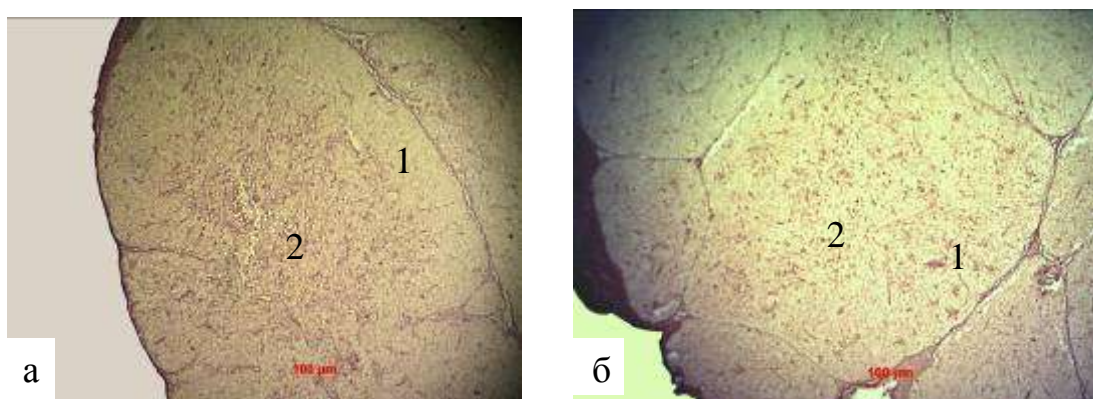


Рисунок 5.11 – Розподіл  $WGA^+$ -епітеліоретикулоцитів у морфо-функціональних зонах тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 3-я доба життя. Зб. х100. 1 – коркова речовина, 2 – мозкова речовина.

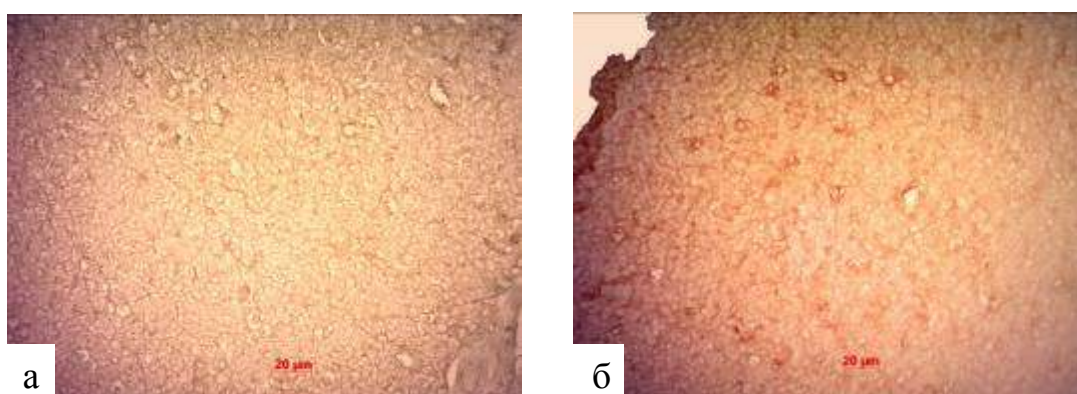


Рисунок 5.12 – Інтенсивність експресії рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну  $WGA^+$ -епітеліоретикулоцитами тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 30-а доба життя. Зб. х400.

Причому, в обох морфо-функціональних зонах кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин Dex групи практично порівнюється з показниками Int групи (див. табл. 5.3, 5.4).

На 9-у добу після народження в корковій речовині реєструється слабка (+) інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину WGA в Int групі та помірна (++) в Dex групі. У мозковій речовині щільність розподілу рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну є дуже високою (++++) в усіх групах тварин. У корковій речовині тимусу вміст WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин незначно збільшується в усіх досліджуваних групах у порівнянні з 5-ю добою після народження. В мозковій речовині кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів у всіх досліджуваних групах залишається на колишньому рівні. При цьому, відмінності у вмісті WGA<sup>+</sup>-клітин коркової та мозкової речовини тимусу між досліджуваними групами нівелюються (див. табл. 5.3, 5.4).

На 14-у добу після народження в усіх досліджуваних групах у корковій речовині тимусу визначається помірна (++) , а в мозковій речовині – висока (++++) щільність розподілу рецепторів до лектину зародків пшениці на поверхневій мембрані епітеліальних клітин. У корковій речовині у порівнянні з попереднім досліджуваним терміном відзначається зниження вмісту WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у всіх досліджуваних групах (див. табл. 5.3). При цьому, значущих відмінностей між Int, Dex і К групами не виявлено. Кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів мозкової речовини в Int групі залишається практично на тому ж рівні, а в Dex групі знижується у порівнянні з 9-ю добою. При цьому, в експериментальній групі кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин мозкової речовини значуще менше, ніж в інтактній групі (див. табл. 5.4).

Через 21-у добу після народження інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину зародків пшениці в корковій речовині знижується в усіх досліджуваних групах і визначається на слабкому (+) рівні. У мозковій речовині Int групи також виявляється зниження щільності розподілу рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну, виявлена помірна (++) експресія. У мозковій речовині Dex групи на мембрані епітеліоцитів визначається висока (++++) експресія рецепторів до лектину зародків пшениці. Кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у корковій і

мозковій речовині Int, Dex і К груп практично не змінюється в порівнянні з попередньою добою. При цьому, достовірні відмінності між групами нівелюються (див. табл. 5.3, 5.4).

На 30-у добу постнатального життя в корковій і мозковій речовині тимусу тварин Int групи визначається слабка (+) експресія, а в Dex групі – помірна (++) експресія рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну на цитолемі епітеліальних клітин (див. рис. 5.12). Вміст WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у корковій і мозковій речовині всіх досліджуваних груп має тенденцію до зниження у порівнянні з 21-ю добою (див. табл. 5.3, 5.4). Причому, в корковій речовині Dex групи виявляється значуще менша ( $p < 0,05$ ) кількість WGA<sup>+</sup>-клітин, ніж в Int групі (див. табл. 5.3).

Таким чином, частка WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин поступово збільшується протягом 5 діб після народження залишаючись у подальшому майже однаковою в усіх морфо-функціональних зонах тимусу щурів Int групи. Спостерігається помірний (++) і високий (+++) рівень експресії WGA<sup>+</sup>-рецепторів епітеліоретикулоцитами коркової та мозкової речовини, відповідно, у щурів Int групи, зменшуючись до слабого рівня (+) з 21-ї доби життя. Виявлено, що пренатальний гормональний вплив приводить до достовірного зменшення їх кількості після другого тижня життя. Також відмічається високий рівень експресії (+++) рецепторів до лектину зародків пшениці у перші 3-и доби, та на 9-у та 30-у добу після народження у корковій речовині (див. рис. 5.8), та на 3-ю та з 21-ї доби у мозковій речовині (див. рис. 5.9). Виявлені зміни найвірогідніше відображають дистрофічні дексаметазон-опосередковані зміни у клітинах мікрооточення на тлі компенсаторного підвищення їх функціональної активності.

### **5.3 Розподіл рецепторів до лектину рицини (RCA)**

На 1-у добу після народження рецептори до лектину RCA експресуються в низькій (+) кількості в цитоплазмі та декілька в більшій – на цитолемі лімфоцитів коркової речовини Int, Dex і К груп. Інтенсивність розподілу рецепторів до лектину рицини (RCA), що є специфічним до  $\beta$ -D-галактози, екранованою сіловою



кислотою, в мозковій речовині тимусу вище та реєструється на помірному (++) рівні.

На 2-у добу після народження в корковій речовині тимусу Int групи виявлена помірна (++) , а в Dex групі тварин – низька (+) експресія  $\beta$ -D-галактозокон'югатів на поверхневій мембрані лімфоцитів. У мозковій речовині в усіх досліджуваних групах збільшується (+++) кількість рецепторів до лектину рицини.

Таблиця 5.7 – Розподіл рецепторів до лектину рицини (RCA) в корковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	Dex	К
1-а	+	+	+
2-а	++	+	++
3-я	+	++/+	+
5-а	+	+	+
9-а	+	+	+
14-а	+	+	+
21-а	+	+	+
30-а	+	+	+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону.

Таблиця 5.8 – Розподіл рецепторів до лектину рицини (RCA) в мозковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	Dex	К
1-а	++	++	++
2-а	+++	+++	+++
3-я	++	++	++
5-а	++	++	++
9-а	++/+	++/+	++/+
14-а	++/+	++	++/+
21-а	++/+	++	++/+
30-а	++/+	++	++/+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону.

На 3-ю добу постнатального періоду в корковій речовині тимусу Int групи знижується кількість рецепторів до лектину рицини (RCA) та реєструється низький

ступінь експресії (+). В Dex групі виявлена слабка (++/+) інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину рицини в корковій речовині. У мозковій речовині тимусу всіх досліджуваних груп знижується щільність рецепторів до  $\beta$ -D-галактозокон'югатів і виявляється помірна експресія (++) (рис. 5.13).

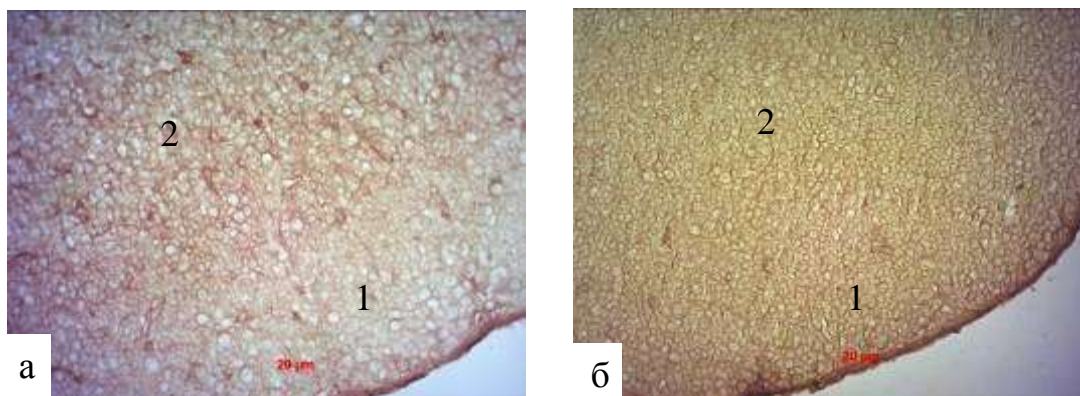


Рисунок 5.13 – Інтенсивність експресії рецепторів до  $\beta$ -D-галактозокон'югатів лімфоцитами тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 3-я доба постнатального періоду. Зб. x400. 1 – коркова речовина, 2 – мозкова речовина.

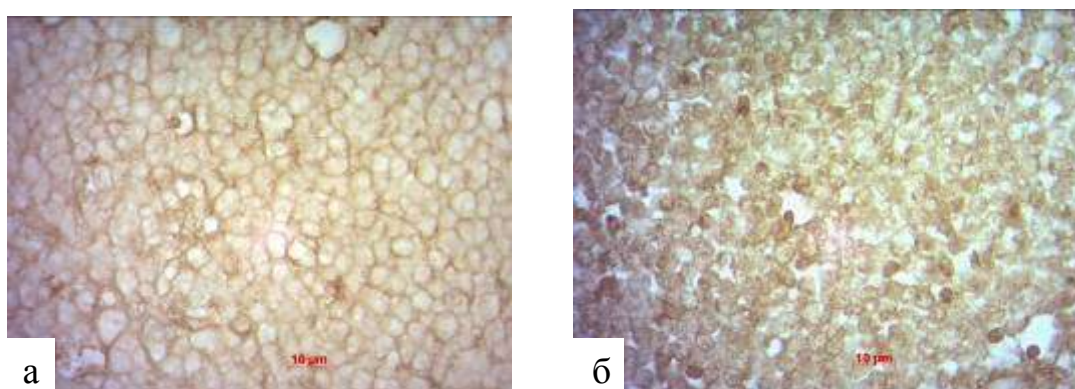


Рисунок 5.14 – Щільність розподілу рецепторів до залишків  $\beta$ -D-галактози у мозковій речовині тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 30-а доба після народження. Зб. x1000.

На 5-у добу після народження щільність розподілу рецепторів до лектину рицини (RCA) в корковій речовині всіх досліджуваних груп залишається на колишньому рівні (+). Рецептори до залишків  $\beta$ -D-галактози в мозковій речовині тимусу експресуються в помірній (++) кількості в усіх досліджуваних групах.

На 9-у добу після народження інтенсивність забарвлення RCA<sup>+</sup>-структур у корковій речовині Int, Dex і К групи не змінюється (+) та між групами не

відрізняється. У мозковій речовині Int і Dex груп кількість рецепторів до лектину рицини дещо знижується та реєструється на невисокому рівні (++/+).

На другий тиждень постнатального життя кількість рецепторів до лектину рицини (RCA) в корковій речовині не змінюється та реєструється на слабкому (+) рівні в усіх досліджуваних групах. У мозковій речовині тимусу інтенсивність накопичення бензидинової мітки реєструється на помірному рівні в Int і Dex групах, проте в інтактній групі щурів інтенсивність фарбування структур трохи нижче (++/+), ніж в експериментальній групі (++).

На 21-у добу після народження інтенсивність забарвлення RCA<sup>+</sup>-лімфоцитів коркової речовини в усіх досліджуваних групах визначається на слабкому рівні (+). У мозковій речовині щільність розподілу рецепторів до лектину рицини залишається на колишньому рівні в усіх досліджуваних групах.

На 30-у добу після народження щільність розподілу рецепторів до  $\beta$ -D-галактозокон'югатів у корковій речовині тимусу реєструється на слабкому рівні (+) у всіх групах тварин. У мозковій речовині щільність розподілу RCA<sup>+</sup>-рецепторів залишається на колишньому рівні (++/+) в Int і в Dex групі (++) (див. рис. 5.14).

Таким чином, у щурів Int групи в корковій речовині спостерігається слабка (+), а у мозковій – помірна (++) інтенсивність експресії рецепторів до лектину рицини впродовж всього терміну спостереження, помірно зменшуючись з 9-ї доби спостереження. У Dex тварин у корковій речовині виявляється слабка інтенсивність (+) експресії рецепторів до лектину рицини, а в мозковій речовині спостерігається незначне збільшення (++) експресії рецепторів до  $\beta$ -D-галактози з другого тижня після народження.

#### **5.4 Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA)**

На 1-у добу після народження в корковій і мозковій речовині тимусу Int групи відзначається помірна (++) експресія рецепторів до лектину арахісу (PNA). При цьому в Dex групі кількість рецепторів до даного лектину нижче (+ в корковій речовині, + в мозковій речовині) (рис. 5.15).

На 2-у добу постнатального життя інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину арахісу в Int групі дещо знижується (++/+), як у корковій, так і в мозковій речовині тимусу. У корковій і мозковій речовині тимусу Dex групи ступінь експресії рецепторів до лектину арахісу залишається без змін (+) (рис. 5.16, 5.17).

На 3-ю добу постнатального життя в корковій речовині всіх досліджуваних груп знижується щільність розподілу рецепторів до  $\beta$ -D-галактози, визначається низька (+) інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину арахісу в інтактній групі, в експериментальній групі цей показник дещо вищий (++/+). У мозковій речовині тимусу вміст PNA<sup>+</sup>-структур виявляється на невисокому рівні (++/+) в усіх досліджуваних групах.

На 5-у добу після народження експресія рецепторів до лектину арахісу в корковій речовині незначно збільшується в усіх групах тварин, при цьому в групі Int тварин їх кількість дещо нижче (++/+), ніж у групі Dex тварин (++) . У мозковій речовині тимусу визначається слабка (+) експресія рецепторів до лектину арахісу (PNA) в усіх групах тварин.

Таблиця 5.9 – Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA) в корковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	Dex	К
1-а	++	+	++
2-а	++/+	+	++/+
3-я	+	++/+	+
5-а	++/+	++	++/+
9-а	++/+	++	++/+
14-а	+	++/+	+
21-а	+	+	+
30-а	++/+	++/+	++/+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону.

На 9-у добу після народження в корковій речовині тимусу інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину арахісу залишається на колишньому

рівні в Int (++/+) та в Dex групі (++). У мозковій речовині зникають відмінності в щільності розподілу рецепторів до  $\beta$ -D-галактози (+) між групами (рис. 5.18, 5.19).



Рисунок 5.15 – Інтенсивність експресії рецепторів до лектину арахісу у тимусі щура інтактної групи на 1-у добу після народження. Зб. x400. 1 – коркова речовина, 2 – мозкова речовина.

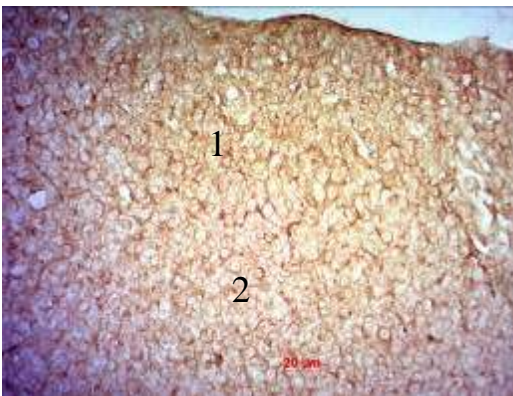


Рисунок 5.16 – Інтенсивність експресії рецепторів до  $\beta$ -D-галактози у тимусі щура інтактної групи 2-а доба постнатального періоду. Зб. x400. 1 – коркова речовина, 2 – мозкова речовина.



Рисунок 5.17 – Інтенсивність експресії рецепторів до  $\beta$ -D-галактози у тимусі щура після введення дексаметазону. 2-а доба постнатального періоду. Зб. x400. 1 – коркова речовина, 2 – мозкова речовина.



Рисунок 5.18 – Інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину арахісу у корковій речовині тимусу щура інтактної групи 9-а доба життя. Зб. x400.

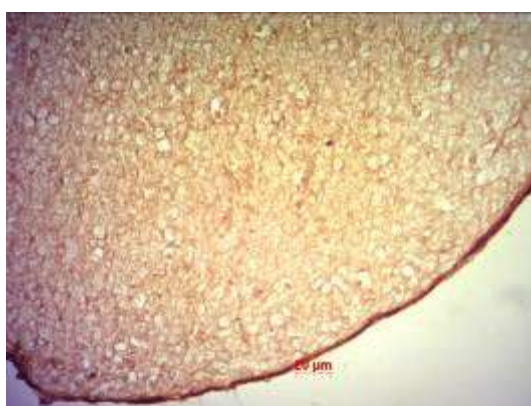


Рисунок 5.19 – Інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину арахісу у корковій речовині тимусу щура після введення гормону. 9-а доба життя. Зб. x400.

Таблиця 5.10 – Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA) в мозковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	Dex	К
1-а	++	+	++
2-а	++/+	+	++/+
3-я	++/+	++/+	++/+
5-а	+	+	+
9-а	+	+	+
14-а	++/+	+	++/+
21-а	+	+	+
30-а	+	+	+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону.

На 14-у добу після народження в корковій речовині відзначається зниження щільності розподілу рецепторів до лектину арахісу (PNA) в усіх групах, при цьому в Int групі виявлена слабка (+), а в Dex групі більш інтенсивна (++/+) експресія рецепторів до  $\beta$ -D-галактозокон'югатів. У мозковій речовині тимусу Int і К тварин відзначається збільшення (++/+) інтенсивності експресії рецепторів до  $\beta$ -D-галактози, а в Dex групі цей показник залишається на колишньому рівні (+).

На 21-у добу після народження в обох морфо-функціональних зонах тимусу зникають відмінності в щільності розподілу рецепторів до лектину арахісу між групами. При цьому інтенсивність накопичення бензидинової мітки в PNA<sup>+</sup>-лімфоцитах виявляється на низькому (+) рівні в усіх досліджуваних групах.

На 30-у добу після народження в корковій речовині тимусу відзначається збільшення експресії рецепторів до залишків  $\beta$ -D-галактози в Int і Dex групах, інтенсивність даного показника реєструється на невисокому рівні (++/+). У мозковій речовині щільність розподілу рецепторів до лектину арахісу залишається на колишньому рівні (+) та між групами не відрізняється.

Таким чином, у тварин Int групи інтенсивність експресії рецепторів до лектину арахісу має хвилеподібний характер протягом всього періоду спостереження. Визначено, що після введення дексаметазону на 18-у добу вагітності у корковій речовині збільшується інтенсивність експресії рецепторів до  $\beta$ -D-галактози до 14-ї доби після народження, за винятком 1-ї доби, коли спостерігається зменшення, а в мозковій речовині зменшується до 2-ї доби життя. Ці відмінності характеризують поступове збільшення незрілих форм лімфоцитів, як компенсаторну реакцію після гормон-індукованого апоптозу тимоцитів.

Результати наведених у даному розділі досліджень представлені в науковій публікації автора [21].

## РОЗДІЛ 6

### РОЗПОДІЛ ГЛЮКОКОН'ЮГАТИВ В МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗОНАХ ТИМУСУ ПІСЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВПЛИВУ СТАФІЛОКОКОВОГО АНАТОКСИНУ

Для виявлення властивостей клітин тимусу після введення стафілококового анатоксину у пренатальному періоді використовують лектингістохімічний метод дослідження. Одним із маркерів для виявлення дендритних клітин є вуглеводний залишок  $\alpha$ -D-манози (лектин сочевиці, LCA). Стан епітеліоцитів тимусу вивчали з огляду на розподіл WGA<sup>+</sup>-рецепторів, що є специфічними до лектину зав'язі пшениці (залишок N-ацетил-D-глюкозаміну). Лімфоцити, що експресують залишки  $\beta$ -D-галактози, екранованою сіаловою кислотою (RCA), проявляють більші міграційні можливості. На функціонально незрілих лімфоцитах у більшій мірі експресуються рецептори до лектину арахісу (PNA, залишок  $\beta$ -D-галактози).

#### 6.1. Розподіл рецепторів до лектину сочевиці (LCA)

На 1-у добу після народження при лектингістохімічному дослідженні встановлено, що бензидинова мітка до лектинів сочевиці розподілена на цитолемі та в цитоплазмі дендритних клітин. Дендритні клітини, що несуть рецептори до  $\alpha$ -D-манози локалізуються переважно на кортико-медулярній межі та в мозковій речовині тимусу, іноді утворюючи групи з кількох поруч розташованих клітин. Ця закономірність розташування LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин характерна для всіх досліджуваних груп щурів. LCA<sup>+</sup>-клітини мають розміри 17-25 мкм, неправильну полігональну або трикутну форму з довгими тонкими відростками. Ядра розташовані ексцентрично та мають округлу або овоїдну форму.

Введення фізіологічного розчину К групі тварин не викликало достовірних змін у тимусі в порівнянні з Int групою в усіх досліджуваних термінах.

В Int групі виявляється помірна (++) , а в SA групі – яскраво виражена (+++) інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину сочевиці в цитоплазмі



дендритних клітин. У всіх досліджуваних групах щурів виявляється максимальний вміст  $LCA^+$ -дендритних клітин на умовній одиниці площі. При цьому, виявлено, що в SA групі вміст  $LCA^+$ -дендритних клітин вище ( $4,97 \pm 0,38$ ,  $p < 0,05$ ), ніж в Int групі ( $3,92 \pm 0,51$ ) (рис. 6.1).

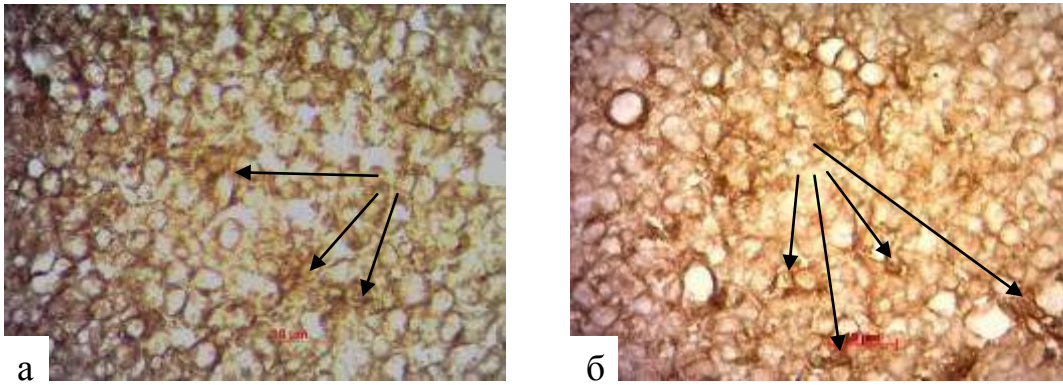


Рисунок 6.1 – Щільність розподілу  $LCA^+$ -дендритних клітин у кортико-медулярній зоні тимусу щура а) інтактної групи, б) антигенпреміюваного на 1-у добу після народження. Зб.  $\times 1000$ .

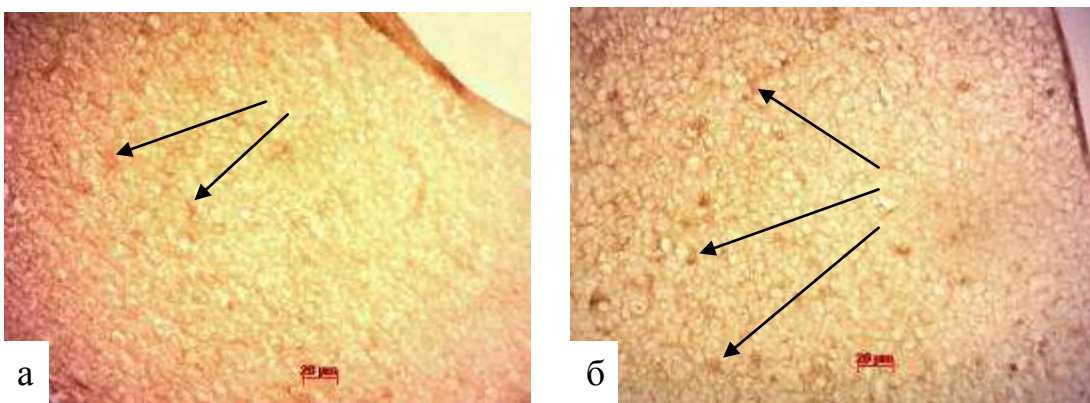


Рисунок 6.2 – Розподіл  $LCA^+$ -дендритних клітин у кортико-медулярній зоні тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення стафілококового анатоксину. 3-я доба постнатального періоду. Зб.  $\times 400$ .

На 2-у добу після народження в усіх досліджуваних групах виявляється виражена (+++) інтенсивність розподілу внутрішньо-цитоплазматичних залишків  $\alpha$ -D-манози, які є рецептором для лектину сочевиці (LCA). Також відзначається тенденція до зниження кількості  $LCA^+$ -дендритних клітин як в Int ( $2,60 \pm 0,49$ ), так і в SA групі ( $4,13 \pm 0,34$ ) щурів. Причому вміст  $LCA^+$ -дендритних клітин у SA групі щурів значуще вище ( $p < 0,05$ ), ніж відповідний показник в Int групі щурів.

Таблиця 6.1 – Динаміка вмісту LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин у тимусі щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	SA	К
1-а	3,92±0,51	4,97±0,38*	4,07±0,44
2-а	2,60±0,49	4,13±0,34*	2,43±0,51
3-я	2,61±0,49	3,56±0,56*	2,37±0,49
5-а	1,89±0,31	1,97±0,36	1,73±0,50
9-а	2,36±0,48	2,47±0,50	2,27±0,45
14-а	2,08±0,28	2,29±0,46	2,13±0,33
21-а	2,07±0,26	2,18±0,39	1,96±0,19
30-а	1,93±0,24	2,03±0,17	2,06±0,24

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Таблиця 6.2 – Розподіл рецепторів до лектину сочевиці (LCA) в тимусі щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	SA	К
1-а	++	+++	++
2-а	+++	+++	+++
3-я	++	+++	++
5-а	+	++	+
9-а	+	+++	+
14-а	+++	+++	+++
21-а	++	++	++
30-а	+	++/+	+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину.

На 3-ю добу після народження визначається помірна (++) інтенсивність накопичення бензидинової мітки до LCA в Int і К групах та сильна реакція (+++) в SA групі. У порівнянні з попередньою добою, в Int групі вміст LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин зберігається на колишньому рівні, а в SA групі незначно знижується до  $3,56 \pm 0,56$  клітин на умовну одиницю площі (див. табл. 6.1, див. рис. 6.2).

Незважаючи на зниження кількості клітин, які мають рецептори до  $\alpha$ -D-манози, їх вміст у експериментальній групі щурів залишається значуще більшим ( $p < 0,05$ ), ніж у групах інтактних і контрольних тварин.

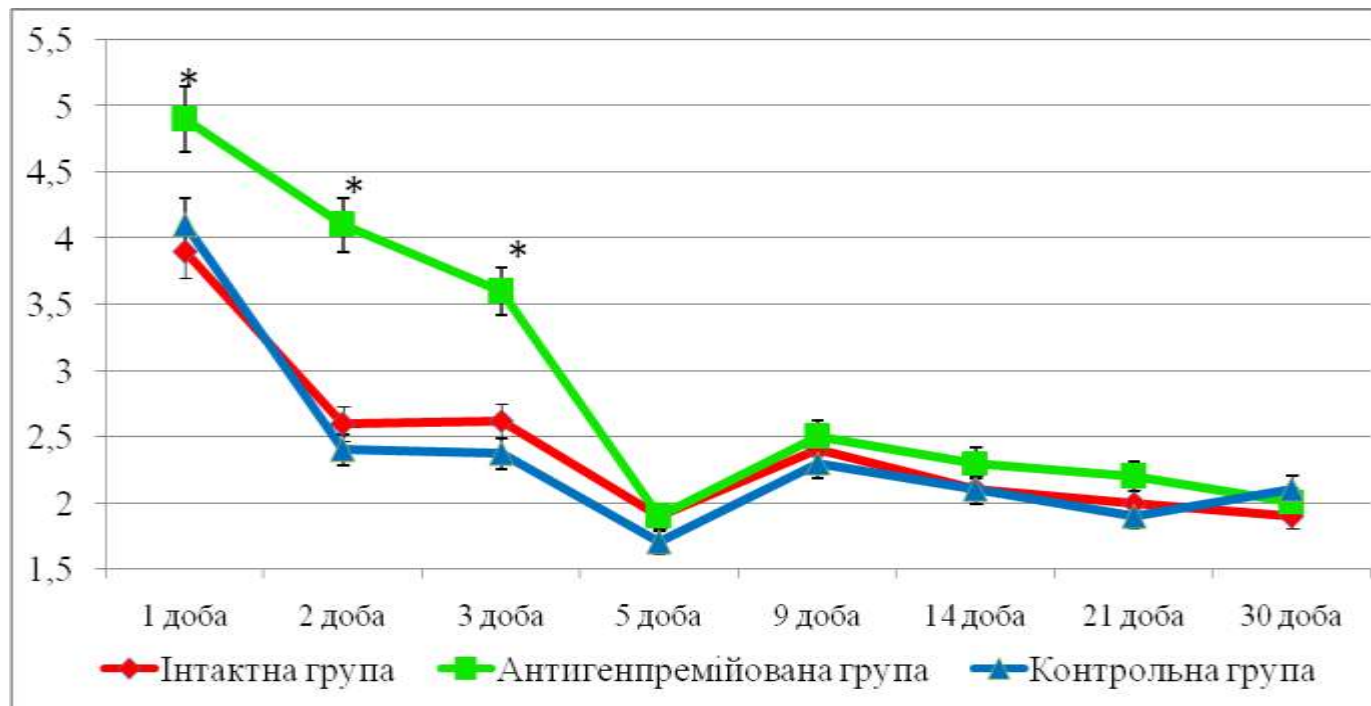


Рисунок 6.3 – Динаміка вмісту  $LCA^+$ -дендритних клітин у тимусі щурів у постнатальному періоді з 1-ї по 30-у добу життя.

Примітка: \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

На 5-у добу після народження в Int і К групах реєструється низька (+) питома щільність розподілу рецепторів лектину сочевиці, а в SA групі виявлена помірна (++) щільність розподілу залишків до  $\alpha$ -D-манози. В Int ( $1,89 \pm 0,31$ ), SA ( $1,97 \pm 0,36$ ) та К ( $1,73 \pm 0,50$ ) групах кількість  $LCA^+$ -дендритних клітин різко знижується у порівнянні з попереднім терміном спостереження.

На 9-у добу після народження в Int і К групах інтенсивність розподілу рецепторів до лектинів сочевиці зберігається на слабкому (+) рівні, а в SA групі кількість рецепторів є високою (+++). В усіх досліджуваних групах щурів кількість дендритних клітин із  $LCA^+$ -позитивною цитоплазмою незначно збільшується у порівнянні з попереднім терміном спостереження (див. табл. 6.1). Значущих відмінностей між досліджуваними групами не було виявлено.

На другий тиждень після народження виявлено високу (+++) щільність розподілу рецепторів до лектинів сочевиці в усіх групах тварин. Зустрічальність LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин залишається на колишньому рівні в усіх групах тварин (див. табл. 6.1).

На 21-у добу після народження експресується помірна (++) кількість рецепторів до лектинів сочевиці на мембрані дендритних клітин у всіх досліджуваних групах. При цьому, вміст LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин у тимусі всіх досліджуваних груп щурів не змінюється у порівнянні з попереднім терміном спостереження, різниця показників між групами нівелюється (див. табл. 6.1).

На 30-у добу постнатального життя кількість рецепторів до  $\alpha$ -D-манози на мембрані дендритних клітин дещо знижується в порівнянні з 21-ю добою та виявляється слабка (+) інтенсивність накопичення бензидинової мітки в Int групі та помірна (++) в SA групі. Зустрічальність LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин практично не змінюється в усіх досліджуваних групах у порівнянні з попереднім терміном спостереження (див. табл. 6.1).

Таким чином, розподіл рецепторів до залишків  $\alpha$ -D-манози та кількість дендритних клітин динамічно змінюється у щурів Int групи протягом усього періоду спостереження. Виявлено, що внутрішньоплідне введення стафілококового анатоксину приводить до збільшення кількості дендритних клітин протягом перших 3-х діб постнатального життя та до більш інтенсивного відкладення бензидинової мітки до рецепторів сочевиці на 1-у, 30-у та з 3-ї по 9-у добу життя в експериментальній групі тварин (див. рис. 6.3).

## 6.2. Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA)

На 1-у добу після народження бензидинова мітка до лектину зародків пшениці виявляється в цитоплазмі та на клітинній мембрані епітеліальних клітин тимусу. Епітеліальні клітини з N-ацетил-D-глюкозаміновим рецептором локалізуються як у корковій, так і в мозковій речовині тимусу, однак частіше виявляються саме в мозковій речовині тимусу. WGA<sup>+</sup>-епітеліальні клітини мають розміри 27-40 мкм.

Мають численні відростки, що формують дрібнопетлисту мережу. Щільність розподілу рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну в корковій речовині в Int і К шурів визначається на помірному (++) , а в SA групі – на високому рівні (+++). У мозковій речовині інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектинів зародків пшениці є дуже високою (+++) в усіх досліджуваних групах.

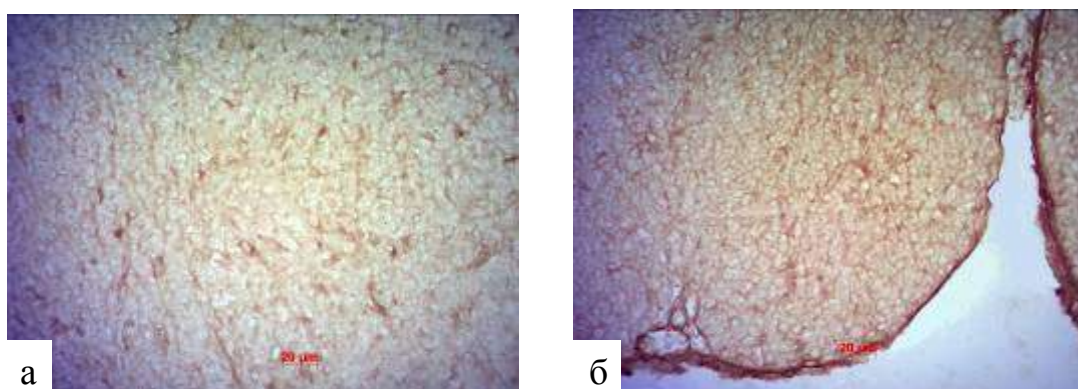


Рисунок 6.4 – Інтенсивність накопичення бензидинової мітки до N-ацетил-D-глюкозаміну в корковій речовині тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення антигену. 2-а доба після народження. Зб. х400.

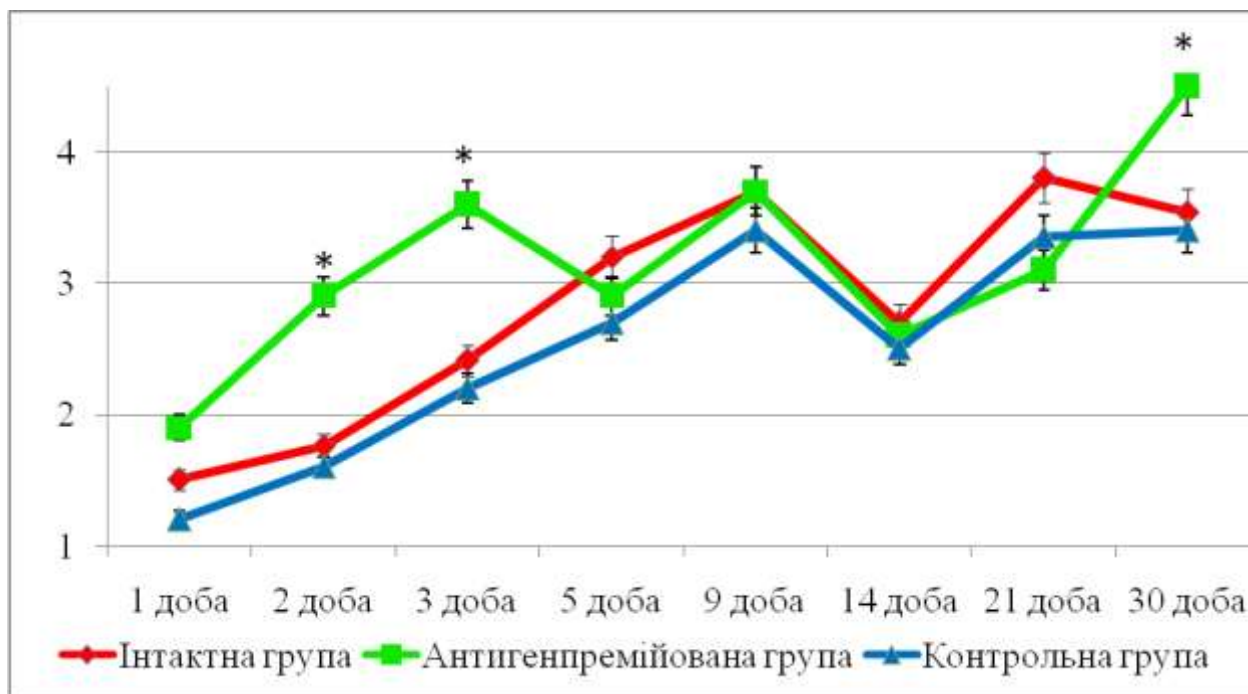


Рисунок 6.5 – Динаміка вмісту WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин коркової речовини в тимусі щурів у постнатальному періоді з 1-ї по 30-у добу життя.

Примітка: \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

У новонароджених щурів Int, SA та К груп виявляється мінімальний вміст WGA<sup>+</sup>-епітеліоцитів коркової речовини тимусу (Int – 1,5±0,51, SA – 1,95±0,20, К – 1,25±0,53). У мозковій речовині тимусу кількість WGA<sup>+</sup>-клітин становить в Int групі – 2,20±0,41, в SA групі – 3,66±0,48 (p<0,05), у К групі – 2,12±0,33. При цьому, в експериментальній групі кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліоцитів у мозковій речовині значуще вище (p<0,05), ніж в інтактній і контрольній групі.

На 2-у добу після народження в корковій речовині реєструється помірна (++) щільність розподілу рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну в Int групі та висока (+++) в SA групі (див. рис. 6.4). В усіх досліджуваних групах інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектинів WGA в мозковій речовині зберігається на високому рівні (+++). Вміст WGA<sup>+</sup>-епітеліоцитів коркової та мозкової речовини тимусу в Int групі залишається на колишньому рівні, проте в SA групі їх кількість збільшується у порівнянні з 1-ю добою (табл. 6.3, 6.4). В обох морфофункціональних зонах тимусу експериментальної групи кількість WGA<sup>+</sup>-клітин залишається вищою (p<0,05), ніж в Int і К групах (табл. 6.3, 6.4).

Таблиця 6.3 – Динаміка вмісту WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин коркової речовини в тимусі щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	SA	К
1-а	1,5±0,51	1,95±0,20	1,25±0,53
2-а	1,76±0,42	2,88±0,32*	1,57±0,50
3-я	2,41±0,50	3,65±0,48*	2,20±0,41
5-а	3,17±0,38	2,86±0,33	2,69±0,48
9-а	3,76±0,42	3,73±0,45	3,42±0,50
14-а	2,71±0,46	2,57±0,50	2,53±0,50
21-а	3,85±0,35	3,14±0,35	3,35±0,48
30-а	3,54±0,31	4,51±0,51*	3,40±0,50

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою, p<0,05.

На 3-ю добу після народження в Int і К групах визначається помірна (++) інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину WGA як у корковій, так і в мозковій речовині тимусу. В SA групі тварин реєструється висока (+++) щільність

розподілу рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну в обох зонах тимусу. В усіх досліджуваних групах у корковій речовині тимусу відзначається збільшення кількості WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів (див. табл. 6.3). В SA групі вміст WGA<sup>+</sup>-клітин в корковій речовині тимусу зберігає більш високе значення ( $3,65 \pm 0,48$ ,  $p < 0,05$ ), ніж в Int групі. В Int і К групах кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів у мозковій речовині тимусу збільшується, а в SA групі, навпаки, різко знижується, досягаючи значення Int групи (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Динаміка вмісту WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин мозкової речовини в тимусі щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	SA	К
1-а	$2,20 \pm 0,41$	$3,66 \pm 0,48^*$	$2,12 \pm 0,33$
2-а	$2,35 \pm 0,48$	$5,42 \pm 0,50^*$	$2,25 \pm 0,44$
3-я	$3,66 \pm 0,48$	$3,48 \pm 0,51$	$3,37 \pm 0,49$
5-а	$5,34 \pm 0,48$	$4,65 \pm 0,48$	$4,91 \pm 0,28$
9-а	$4,48 \pm 0,50$	$4,31 \pm 0,47$	$4,79 \pm 0,41$
14-а	$5,15 \pm 0,35$	$4,15 \pm 0,35$	$4,65 \pm 0,49$
21-а	$4,84 \pm 0,36$	$4,57 \pm 0,50$	$5,03 \pm 0,17$
30-а	$4,13 \pm 0,35$	$4,90 \pm 0,29^*$	$4,36 \pm 0,49$

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

На 5-у добу після народження в обох морфо-функціональних зонах тимусу кількість рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну реєструється на помірному (++) рівні в Int групі та на високому рівні (+++) в SA групі. У корковій і мозковій речовині тимусу Int і К груп зберігається тенденція до зростання вмісту WGA<sup>+</sup>-клітин у порівнянні з 3-ю добою постнатального періоду (див. табл. 6.3, 6.4). В SA групі кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин коркової речовини тимусу незначно знижується, а в мозковій речовині, навпаки, збільшується у порівнянні з попереднім терміном спостереження (див. табл. 6.3, 6.4). Причому, в обох морфо-функціональних зонах кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у SA групі практично порівнюється з показниками груп порівняння (див. табл. 6.3, 6.4).

Таблиця 6.5 – Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA) в корковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	SA	К
1-а	++	+++	++
2-а	++	+++	++
3-я	++	+++	++
5-а	++	+++	++
9-а	+	++	+
14-а	++	++	++
21-а	+	++	+
30-а	+	+	+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину.

Таблиця 6.6 – Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA) в мозковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	SA	К
1-а	+++	+++	+++
2-а	+++	+++	+++
3-я	++	+++	++
5-а	++	+++	++
9-а	+++	+++	+++
14-а	+++	+++	+++
21-а	++	++	++
30-а	+	++	+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину.

На 9-у добу після народження в корковій речовині реєструється слабка (+) інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектинів WGA в Int і К групі та помірна (++) в SA групі. Щільність розподілу рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну в мозковій речовині тимусу є дуже високою (+++) в усіх групах тварин. У корковій речовині тимусу вміст WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин збільшується в усіх досліджуваних групах у порівнянні з 5-ю добою після народження, причому найбільш інтенсивне збільшення виявлено в SA групі щурів (див. табл. 6.3). У мозковій речовині кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів у всіх досліджуваних групах незначно знижується (див. табл. 6.4). Причому, відмінності у



вмісті WGA<sup>+</sup>-клітин коркової та мозкової речовини тимусу між досліджуваними групами нівелюються (див. табл. 6.3, 6.4).

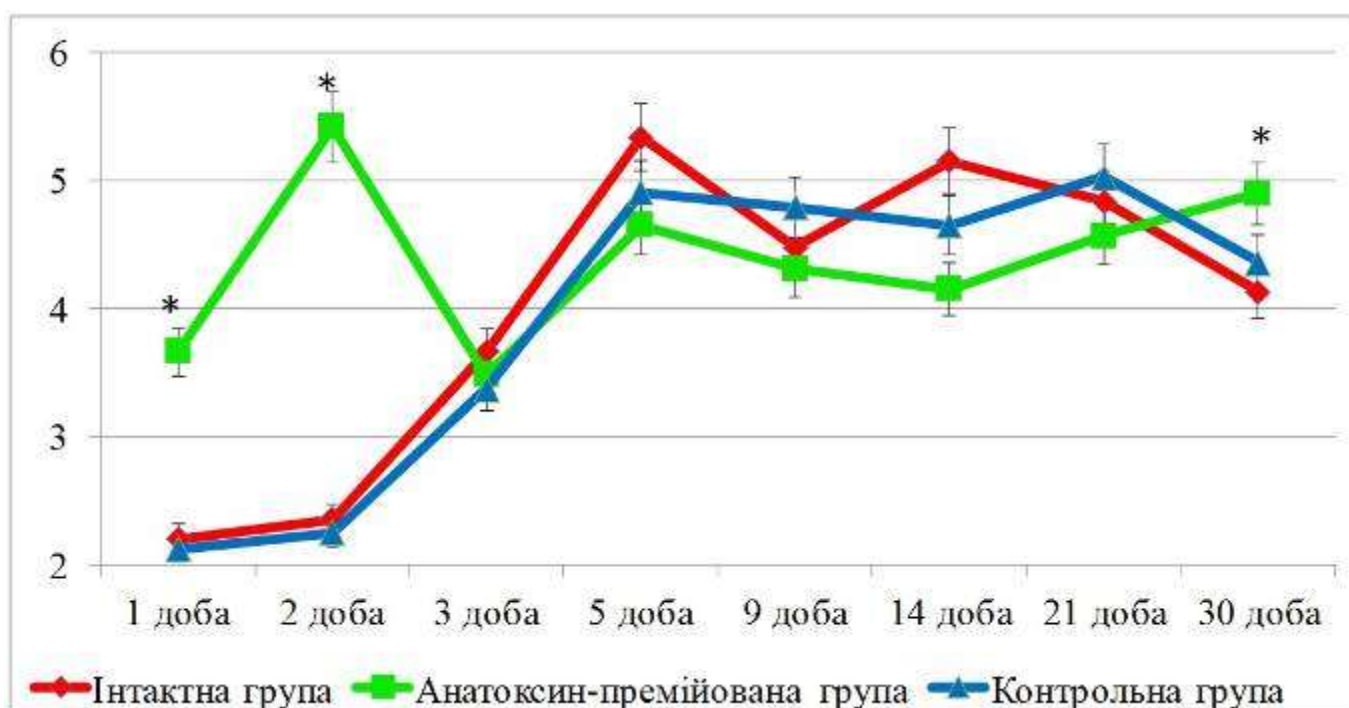


Рисунок 6.6 – Динаміка вмісту WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин мозкової речовини в тимусі щурів у постнатальному періоді з 1-ї по 30-у добу життя.

Примітка: \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .



Рисунок 6.7 – Щільність розподілу WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у мозковій речовині тимусу антигенпремійованого щура на 30-у добу життя. Зб. x400.

На другому тижні постнатального періоду в усіх досліджуваних групах у корковій речовині тимусу визначається помірна (++) , а в мозковій речовині – висока (+++) інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину зародків пшениці

на поверхневій мембрані епітеліоретикулоцитів. У корковій речовині у порівнянні з попереднім досліджуваним терміном відзначається зниження вмісту WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у всіх досліджуваних групах (див. табл. 6.3). При цьому, значущих відмінностей між Int, SA та К групами не виявлено. Кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів мозкової речовини в Int, SA та К групах залишається практично на тому ж рівні, що і в попередній термін спостереження (див. табл. 6.4).

На 21-у добу постнатального періоду в групі Int тварин інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину зародків пшениці в корковій речовині тимусу знижується та визначається на слабкому (+) рівні. У SA тварин реєструється помірна (++) щільність розподілу рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну. У мозковій речовині Int, SA та К груп на поверхневій мембрані епітеліоцитів визначається помірна (++) експресія рецепторів до лектину зародків пшениці. Кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у всіх досліджуваних групах незначно збільшується в корковій речовині, а в мозковій речовині залишається на колишньому рівні у порівнянні з попереднім терміном. При цьому, достовірні відмінності між групами нівелюються (див. табл. 6.3, 6.4).

На 30-у добу після народження в Int і К групах у корковій і мозковій речовині тимусу визначається слабка (+) експресія рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну на цитолемі епітеліальних клітин. В групі SA тварин у корковій речовині реєструється низька (+), а в мозковій речовині помірна (++) кількість WGA<sup>+</sup>-рецепторів на мембрані епітеліоретикулоцитів.

Вміст WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у корковій і мозковій речовині в Int групі має тенденцію до зниження у порівнянні з 21-ю добою, причому більш виражене зменшення кількості клітин виявлено саме в мозковій речовині тимусу (див. табл. 6.3, 6.4). При цьому, в SA групі кількість в обох зонах тимусу збільшується у порівнянні з 21-ю добою та виявляється значуще більша ( $p < 0,05$ ) їх кількість, ніж в Int групі (див. табл. 6.3, 6.4, див. рис. 6.7).

Таким чином, вміст WGA<sup>+</sup>-клітин у всіх морфо-функціональних зонах тимусу щурів Int групи поступово збільшується протягом першого тижня постнатального життя та надалі залишається майже на одному рівні. Інтенсивність експресії

рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну на мембранах епітеліоретикулоцитів у Int групи тварин незначно коливається та зменшується до слабкого рівня (+) з третього тижня постнатального періоду. Після внутрішньоплідного введення антигену спостерігається збільшення кількості WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин протягом перших 3-х і на 30-у добу життя (див. рис. 6.5, 6.6). Також виявлено більший рівень експресії рецепторів до лектину зародків пшениці впродовж перших 3-х тижнів життя у корковій речовині (за виключенням 14-ї доби) та на 3 – 5-у та 30-у добу після народження в мозковій речовині у шурів експериментальної групи.

### 6.3. Розподіл рецепторів до лектину рицини (RCA)

На 1-у добу після народження у корковій речовині тимусу Int (+), SA (++) та К (+) груп відзначається невисока експресія рецепторів до лектину рицини (RCA). Експресія рецепторів до залишків  $\beta$ -D-галактози, в мозковій речовині тимусу вище та реєструється на помітному (++) рівні в усіх досліджуваних групах.

На 2-у добу після народження в усіх досліджуваних групах тварин у корковій речовині тимусу визначається помірна (++) експресія  $\beta$ -D-галактозокон'югатів на поверхневій мембрані лімфоцитів. У мозковій речовині в Int і SA групах щільність розподілу рецепторів до лектину рицини висока (+++) та між групами не відрізняється.

На 3-ю добу постнатального періоду у корковій речовині тимусу Int групи кількість рецепторів до лектину рицини (RCA) знижується та виявляється слабка експресія (+). У корковій речовині SA групи виявлена невисока (++) інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину рицини. У мозковій речовині тимусу Int групи знижується щільність рецепторів до  $\beta$ -D-галактозокон'югатів і виявляється помірна експресія (++) . У SA тварин щільність розподілу рецепторів до лектину рицини залишається на високому (+++) рівні (рис. 6.8).

На 5-у добу після народження в Int групі щільність розподілу рецепторів до лектину рицини (RCA) в корковій речовині тимусу залишається на колишньому рівні (+). В корковій речовині SA групи рецептори до лектину рицини

експресуються в помірній кількості (++)). У мозковій речовині тимусу рецептори до  $\beta$ -D-галактозокон'югатів експресуються в помірній (++) кількості в усіх досліджуваних групах.

Таблиця 6.7 – Розподіл рецепторів до лектину рицини (RCA) в корковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	SA	К
1-а	+	++/+	+
2-а	++	+	++
3-я	+	++/+	+
5-а	+	++	+
9-а	+	+	+
14-а	+	+	+
21-а	+	+	+
30-а	+	+	+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину.

Таблиця 6.8 – Розподіл рецепторів до лектину рицини (RCA) в мозковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	SA	К
1-а	++	++	++
2-а	+++	+++	+++
3-я	++	+++	++
5-а	++	++	++
9-а	++/+	++	++/+
14-а	++/+	+	++/+
21-а	++/+	++	++/+
30-а	++/+	++	++/+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину.

На 9-у добу після народження в корковій речовині інтенсивність фарбування RCA<sup>+</sup>-структур Int і SA груп реєструється на низькому (+) рівні та між групами не відрізняється. У мозковій речовині Int групи кількість рецепторів до лектину рицини дещо знижується та реєструється на невисокому рівні (++/+), при цьому в SA групі їх кількість залишається на колишньому рівні (++)).

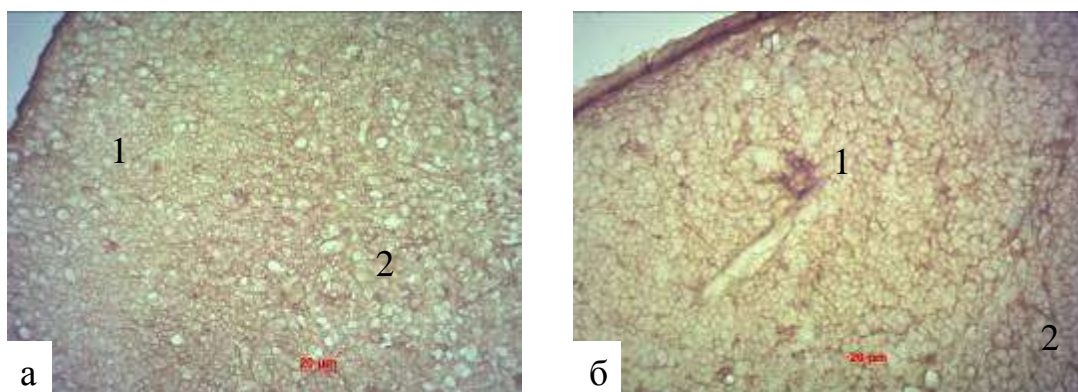


Рисунок 6.8 – Інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину рицини в тимусі щура а) інтактної групи, б) після введення стафілококового анатоксину. 3-я доба постнатального періоду. Зб. х400. 1 – коркова речовина, 2 – мозкова речовина.

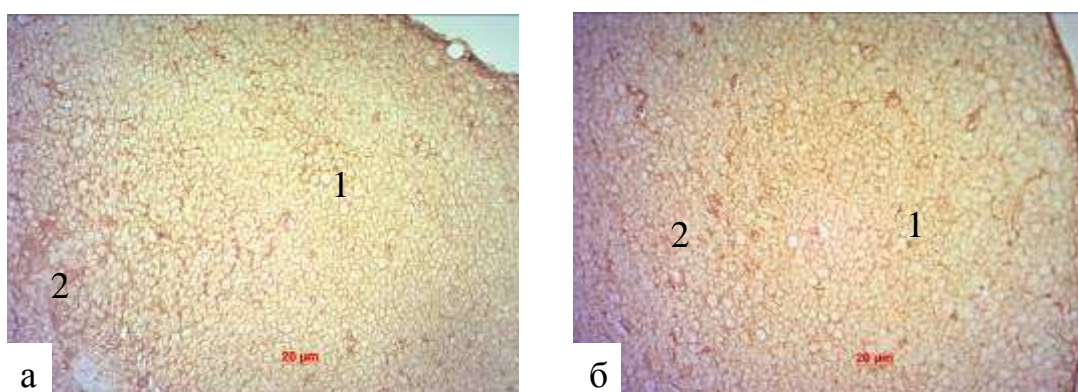


Рисунок 6.9 – Інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину рицини в тимусі щура а) інтактної групи, б) після введення антигену. 14-а доба після народження. Зб. х400. 1 – коркова речовина, 2 – мозкова речовина.

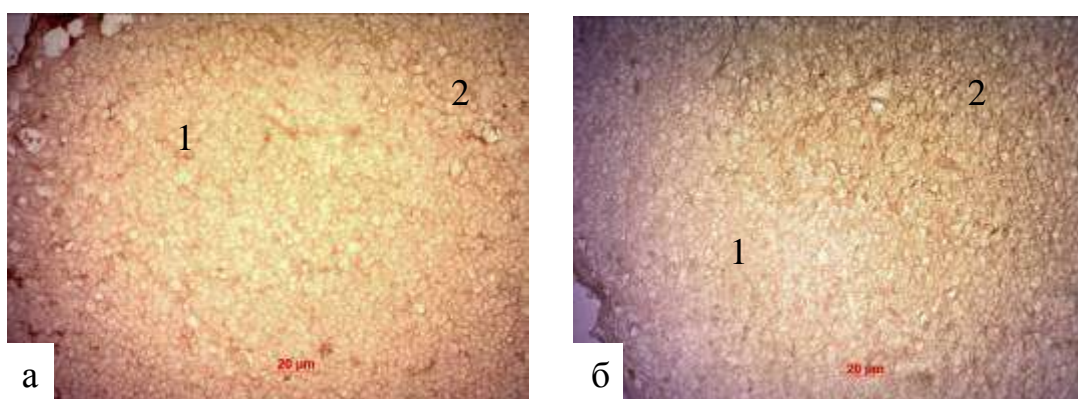


Рисунок 6.10 – Щільність розподілу  $RCA^+$ -рецепторів у тимусі щура а) інтактної групи, б) антигенпремійованого на 30-у добу життя. Зб. х400. 1 – коркова речовина, 2 – мозкова речовина.

На 14-у добу після народження інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину рицини (RCA) в корковій речовині не змінюється та реєструється на слабкому (+) рівні в усіх досліджуваних групах. У мозковій речовині тимусу в групі Int і SA щурів кількість рецепторів до  $\beta$ -D-галактози визначається на помірному рівні, проте в інтактній групі інтенсивність фарбування структур трохи вище (++/+), ніж в експериментальній групі (+) (див. рис. 6.9).

На 21-у добу після народження в усіх досліджуваних групах коркової речовини рецептори до  $\beta$ -D-галактозокон'югатів експресуються в низькій кількості (+). У мозковій речовині інтенсивність фарбування RCA<sup>+</sup>-лімфоцитів залишається на невисокому рівні в Int групі, а в SA групі збільшується та реєструється на помірному рівні (++).

На 30-у добу після народження в корковій речовині тимусу реєструється слабка експресія (+) рецепторів до лектину рицини в усіх групах тварин. Щільність розподілу RCA<sup>+</sup>-рецепторів у мозковій речовині залишається на колишньому рівні в Int (++) і в SA групі (++) (див. рис. 6.10).

Таким чином, у тварин Int групи спостерігається слабка (+) інтенсивність експресії рецепторів до  $\beta$ -D-галактозокон'югатів у корковій речовині впродовж всього терміну спостереження та помірна інтенсивність експресії (++) у мозковій з тенденцією до незначного зменшення (++/+) з 9-ї доби життя. У SA тварин у корковій речовині визначається незначне збільшення інтенсивності експресії рецепторів до лектину рицини впродовж перших 5-и діб, за виключенням 2-ї доби, коли спостерігається, навпаки, зменшення; а в мозковій речовині виявлено більшу експресію RCA<sup>+</sup>-рецепторів на 3-ю добу та з 9-ї по 30-у добу спостереження, за виключенням 14-ї доби, коли також спостерігається зменшення експресії порівняно зі щурами інтактної групи.

#### **6.4. Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA)**

На 1-у добу після народження в Int і K групах в обох морфо-функціональних зонах тимусу виявлена помірна (++) щільність розподілу рецепторів до лектину

арахісу (PNA). При цьому в SA групі інтенсивність накопичення бензидинової мітки до залишків  $\beta$ -D-галактози в корковій речовині висока (+++), а в мозковій речовині трохи нижче (++/+).

На 2-у добу після народження кількість рецепторів до лектину арахісу (PNA) в Int групі дещо знижується (++/+), як у корковій, так і в мозковій речовині. У корковій речовині тимусу SA групи також відзначається незначне зниження (++) інтенсивності даного показника, а в мозковій речовині виявляється помірна (++) експресія рецепторів до лектину арахісу (рис. 6.11, 6.12, 6.13).

Таблиця 6.9 – Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA) в корковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	SA	К
1-а	++	+++	++
2-а	++/+	++	++/+
3-я	+	+	+
5-а	++/+	+	++/+
9-а	++/+	+	++/+
14-а	+	+	+
21-а	+	+	+
30-а	++/+	+	++/+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину.

Таблиця 6.10 – Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA) в мозковій речовині тимусу щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	SA	К
1-а	++	++/+	++
2-а	++/+	++	++/+
3-я	++/+	++	++/+
5-а	+	++/+	+
9-а	+	+	+
14-а	++/+	++/+	++/+
21-а	+	+	+
30-а	+	+	+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину.

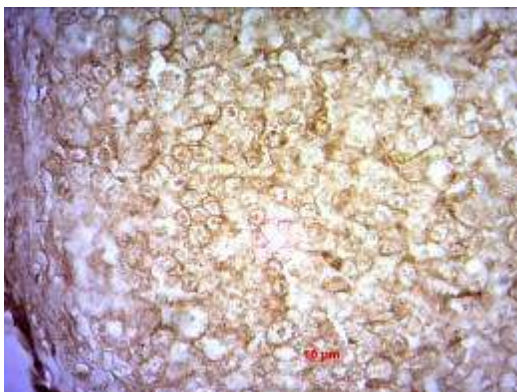


Рисунок 6.11 – Розподіл PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів у корковій речовині тимусу щура інтактної групи на 2-у добу життя. Зб. x1000.



Рисунок 6.12 – Інтенсивність експресії рецепторів до залишків  $\beta$ -D-галактози в тимусі щура інтактної групи 2-а доба після народження. Зб. x400.



Рисунок 6.13 – Інтенсивність експресії рецепторів до залишків  $\beta$ -D-галактози в тимусі щура після введення стафілококового анатоксину 2-а доба після народження. Зб. x400.

На 3-ю добу після народження в усіх групах у корковій речовині тимусу інтенсивність накопичення бензидинової мітки до залишків  $\beta$ -D-галактози знижується, визначається низька (+) щільність розподілу рецепторів до лектину



арахісу в усіх групах тварин. У мозковій речовині тимусу вміст рецепторів до лектину арахісу (PNA) є на тому ж рівні, що і в попередній термін. В Int групі інтенсивність цього показника визначається на невисокому рівні (++/+), при цьому в SA групі рецептори експресуються в помірній (++) кількості.

На 5-у добу постнатального життя щільність розподілу рецепторів до  $\beta$ -D-галактозокон'югатів у корковій речовині незначно збільшується в Int групі тварин (++/+), а в SA групі залишається сталою (+). У мозковій речовині тимусу визначається слабка (+) експресія рецепторів до лектину арахісу (PNA) в групі Int щурів, при цьому в групі SA тварин виявлена більш інтенсивна експресія рецепторів (++/+) до залишків  $\beta$ -D-галактози.

На 9-у добу після народження в корковій речовині тимусу щільність розподілу рецепторів до лектину арахісу залишається на колишньому рівні, як у групі Int (++/+), та SA щурів (+). У мозковій речовині зникають відмінності в інтенсивності фарбування PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів між групами, визначається слабка (+) експресія рецепторів.

На другий тиждень після народження відзначається зниження інтенсивності експресії рецепторів до лектинів арахісу (PNA) в корковій речовині групи Int щурів, тоді як у SA групі щурів цей показник залишається на колишньому рівні. В усіх досліджуваних групах коркової речовини тимусу визначається слабка (+) експресія рецепторів до залишків  $\beta$ -D-галактози. У мозковій речовині тимусу всіх груп тварин відзначається збільшення (++/+) щільності розподілу рецепторів до  $\beta$ -D-галактози.

На 21-у добу після народження в обох морфо-функціональних зонах тимусу нівелюються відмінності в інтенсивності експресії рецепторів до залишків  $\beta$ -D-галактози між групами. При цьому інтенсивність накопичення бензидинової мітки в PNA<sup>+</sup>-лімфоцитах визначається на низькому (+) рівні в усіх групах.

На 30-у добу після народження виявлено незначне збільшення експресії рецепторів до лектину арахісу (PNA) в корковій речовині тимусу Int групи, інтенсивність експресії визначається на невисокому рівні (++/+). При цьому, в корковій речовині SA групи тварин кількість рецепторів до лектину арахісу не змінюється (+), у порівнянні з попереднім терміном. У мозковій речовині щільність

розподілу рецепторів до лектину арахісу залишається на колишньому рівні (+) та між групами не відрізняється.

Таким чином, визначається хвилеподібне за інтенсивністю накопичення бензидинової мітки до залишків  $\beta$ -D-галактози в тимусі щурів Int групи впродовж 30 діб після народження, більш виражене у корковій речовині. Визначено, що після пренатального введення стафілококового анатоксину у корковій речовині збільшується інтенсивність експресії рецепторів до лектину арахісу протягом перших 3-х діб, і незначне зменшення щільності розподілу рецепторів до  $\beta$ -D-галактози на 5 – 9-у та 30-у добу життя. У мозковій речовині також спостерігається незначне збільшення експресії рецепторів до 5-ї доби включно, крім 1-ї доби, коли виявляється незначне зменшення. Це може відображати антиген-опосередковані зміни адгезивних властивостей лімфоцитів і процесів дозрівання та диференціації імунокомпетентних клітин.

Результати наведених у даному розділі досліджень представлені в науковій публікації автора [8].

## РОЗДІЛ 7

### ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА CK5/14<sup>+</sup>-ЕПІТЕЛІАЛЬНИХ КЛІТИН В ТИМУСІ ЩУРІВ

Епітеліоретикулоцити тимусу експресують в цитоплазмі цитокератинові поліпептиди 5 та 14, що дозволяє визначати локалізацію та виконувану функцію клітин. Крім того, позитивна експресія CK5/14 дозволяє диференціювати епітеліальні клітини в межах коркової речовини часточки тимусу.

Позитивну експресію CK5/14 спостерігали в клітинах субкапсулярної зони та клітинах, прилеглих до базальної мембрани. Епітеліальні клітини мають велике світле ядро, яке займає більшу частину цитоплазми. Відростки епітеліальних клітин контактують один з одним, формуючи так званий ретикулоепітеліальний каркас. Мережа, утворена відростками епітеліоретикулоцитів, має виражений характер у субкапсулярній зоні тимусу. У внутрішній корі CK5/14<sup>+</sup>-епітеліальні клітини своїми відростками не формують мережу, а розташовуються розрізненими групами клітин або зустрічаються поодинокі.

#### 7.1 Розподіл рецепторів після пренатального введення дексаметазону

На 1-у добу після народження в Int групі виявляється помірна (++) експресія CK5/14, а в Dex групі інтенсивність експресії нижче та визначається на низькому рівні (+). Як в Int, так і в Dex групі у новонароджених щурів площа, що займають CK5/14<sup>+</sup>-епітеліальні клітини, є максимальною (табл. 7.2). У Dex щурів площа CK5/14<sup>+</sup>-імунопозитивних клітин на 33,1 % менша ( $p < 0,05$ ), ніж в Int групі тварин (табл. 7.2, рис. 7.1).

На 2-у добу після народження в Int групі щурів CK5/14 поліпептид експресується на тому ж рівні, що і на 1-у добу після народження (табл. 7.1). В Dex групі інтенсивність експресії CK5/14 незначно збільшується (++/+) (табл. 7.1). В Int і Dex групах площа CK5/14<sup>+</sup>-епітеліальних клітин практично не змінюється у порівнянні з новонародженими щурами (табл. 7.2, 7.3). Однак, у Dex групі площа

експресії CK5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів залишається значно нижчою ( $45,39 \pm 13,84$  мкм<sup>2</sup> /  $47,77 \pm 11,31$  мкм<sup>2</sup> відповідно,  $p < 0,05$ ), ніж і групі Int щурів ( $105,63 \pm 12,54$  мкм<sup>2</sup>).

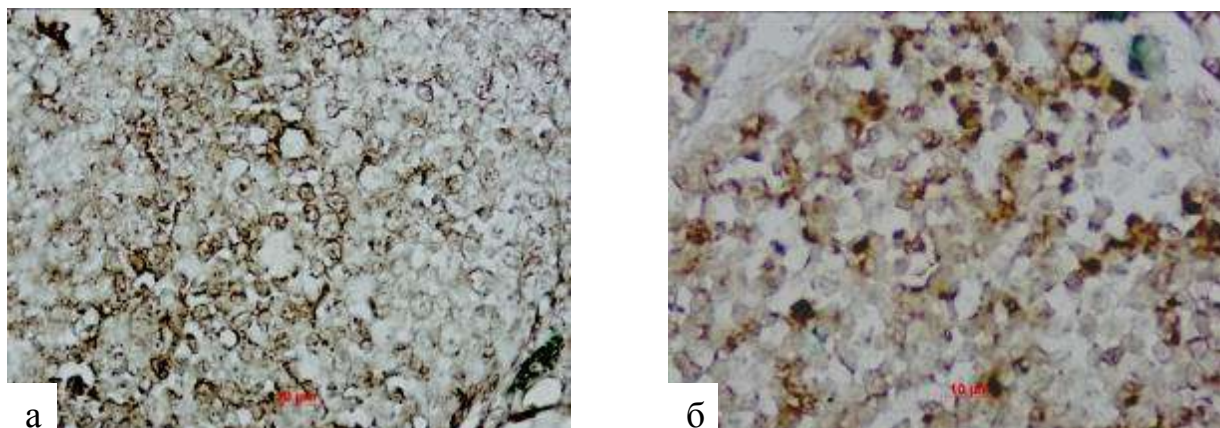


Рисунок 7.1 – Інтенсивність експресії рецепторів до CK5/14 у епітеліоретикулоцитах коркової речовини тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 1-а доба життя. Зб. x1000.

Таблиця 7.1 – Розподіл CK5/14<sup>+</sup>-епітеліальних клітин і тимусі щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	Dex	К
1-а	++	+	++
2-а	++	++/+	++
3-я	++	++/+	++
5-а	++/+	++/+	++/+
9-а	++/+	+	++/+
14-а	++/+	+	++/+
21-а	+	+	+
30-а	+	+	+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону.

На 3-ю добу постнатального періоду інтенсивність експресії CK5/14 в Int і Dex групах зберігається на колишньому рівні (див. табл. 7.1). Виявлено тенденцію до зниження площі CK5/14 в Int і Dex групах тварин (табл. 7.2, 7.3). Через 3 доби після народження ретикулоепітеліальні клітини займали  $81,67 \pm 10,90$  мкм<sup>2</sup> площі в Int

групі та  $38,92 \pm 11,67$  мкм<sup>2</sup> (СК5) /  $41,22 \pm 13,59$  мкм<sup>2</sup> (СК14) площі в Dex групі (рис. 7.2). При цьому, в Dex групі показник є достовірно нижчим, ніж в Int групі щурів.

Таблиця 7.2 – Динаміка займаної площі СК5<sup>+</sup>-епітеліальними клітинами в тимусі щурів у постнатальному періоді, мкм<sup>2</sup>

Доба	Int	Dex	К
1-а	91,45±18,47	61,24±10,42*	83,45±15,87
2-а	105,63±12,54	45,39±13,84*	75,31±16,97
3-я	81,67±10,90	38,92±11,67*	72,32±14,50
5-а	73,26±10,69	32,99±9,48*	67,26±11,88
9-а	55,08±11,40	26,22±8,55*	53,53±8,19
14-а	46,81±9,51	18,44±5,86*	50,34±10,78
21-а	40,56±10,05	14,39±4,35*	38,33±9,23
30-а	32,92±8,62	12,02±3,72*	29,05±6,06

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

Таблиця 7.3 – Динаміка займаної площі СК14<sup>+</sup>-епітеліальними клітинами в тимусі щурів у постнатальному періоді, мкм<sup>2</sup>

Доба	Int	Dex	К
1-а	81,81±15,80	57,43±11,49*	92,34±17,92
2-а	100,84±10,44	47,77±11,31*	82,81±15,75
3-я	85,23±11,95	41,22±13,59*	67,60±11,95
5-а	76,86±9,62	35,77±9,14*	64,46±11,06
9-а	53,03±9,90	28,18±8,14*	55,81±9,48
14-а	44,71±8,46	19,81±7,91*	52,55±10,17
21-а	38,49±9,23	16,69±5,79*	41,75±7,09
30-а	29,89±6,59	13,82±4,79*	32,95±8,19

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, Dex – експериментальна група після введення дексаметазону; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

На 5-у добу постнатального періоду в тимусі Int щурів виявлено незначне зниження рівня експресії СК5/14, а в Dex групі показник залишається на колишньому рівні у порівнянні з попередньою добою (див. табл. 7.1). Площа, яку займають СК5/14<sup>+</sup>-імунопозитивні клітини в Int і Dex групах практично не

змінюється у порівнянні з 3-ю добою після народження (див. табл. 7.2, 7.3). При цьому, площа, яку займають СК5/14<sup>+</sup>-епітеліальні клітини в Dex групі на 55,3 % нижче ( $p < 0,05$ ), ніж у групі Int тварин (див. табл. 7.2, 7.3).

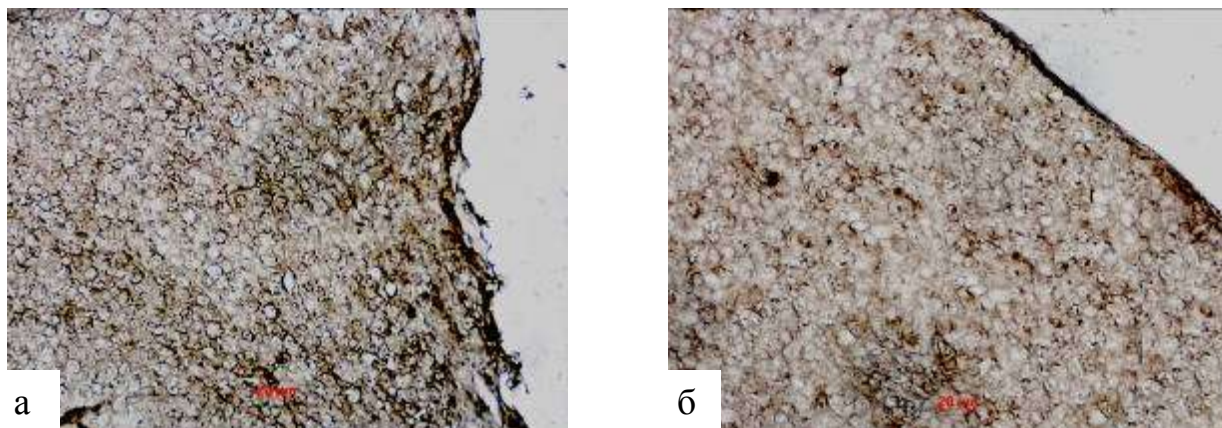


Рисунок 7.2 – Стан мережі СК5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів коркової речовини тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення гормону. 3-я доба постнатального періоду. Зб. х400.

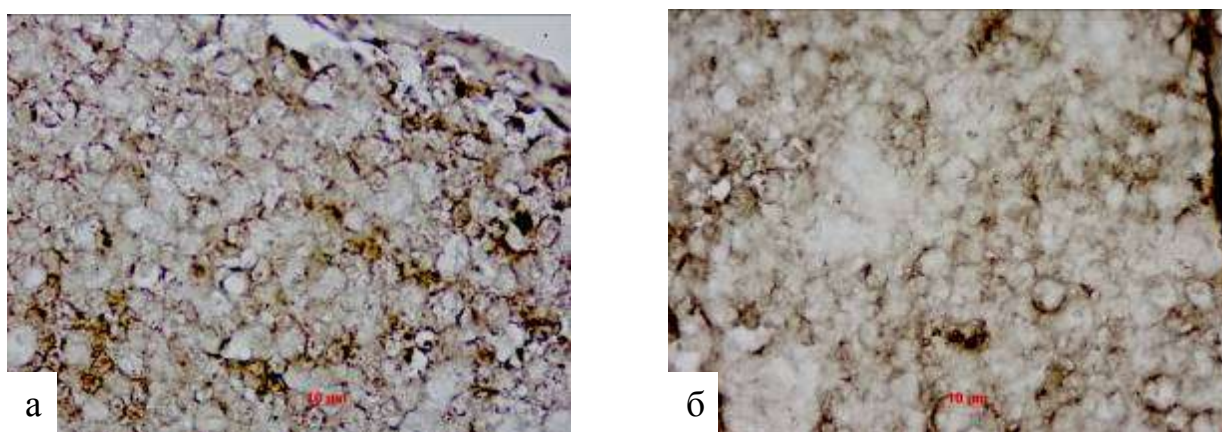


Рисунок 7.3 – Розподіл СК5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів коркової речовини тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення дексаметазону. 30-а доба після народження. Зб. х1000.

На 9-у добу після народження в Int групі виявлена невисока (++/+), а в Dex групі щурів низька (+) ступінь експресії СК5/14. В Int і Dex групі реєструється зниження площі, що займають СК5/14<sup>+</sup>-епітеліальні клітини, причому більш інтенсивне зниження виявлено в Int групі тварин (див. табл. 7.2, 7.3). Після пренатального введення дексаметазону площа СК5/14<sup>+</sup>-епітеліальних клітин

практично в 2 рази нижче ( $p < 0,05$ ), ніж відповідний показник у тварин інтактної групи (див. табл. 7.2, 7.3).

На 14-у добу після народження рівень експресії СК5/14 залишається на колишньому рівні в усіх досліджуваних групах тварин (див. табл. 7.1). В Int і Dex групах зберігається тенденція до зниження площі, що займають СК5/14<sup>+</sup>-епітеліальні клітини (див. табл. 7.2, 7.3). У Dex тварин площа СК5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів на 61,4 % менша ( $p < 0,05$ ), ніж площа у тварин Int групи (див. табл. 7.2, 7.3).

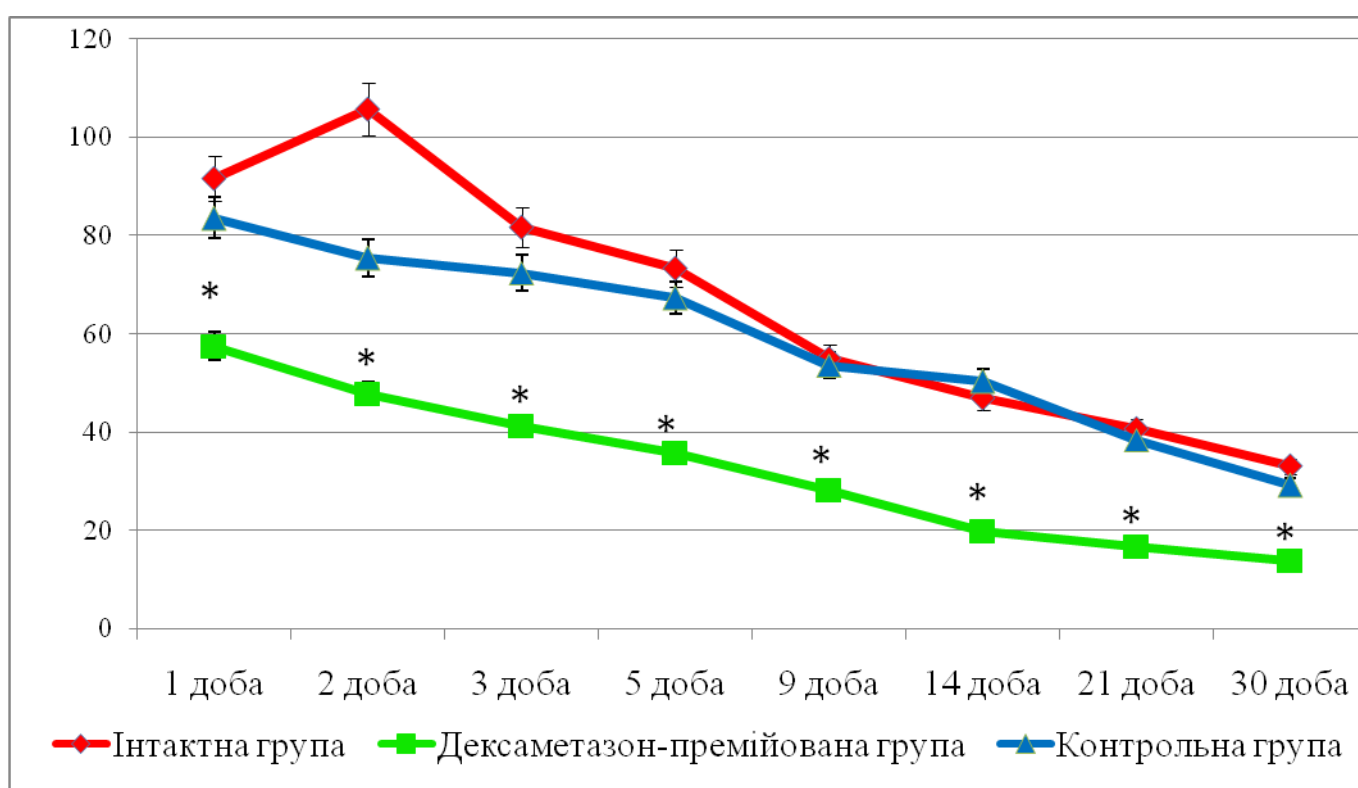


Рисунок 7.4 – Динаміка займаної площі СК5<sup>+</sup>-епітеліальними клітинами в тимусі щурів у постнатальному періоді з 1-ї по 30-у добу життя.

Примітка: \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

На 3-й тиждень постнатального періоду в Int групі щурів рівень експресії СК5/14 незначно знижується, а в Dex групі залишається на колишньому рівні. При цьому, в усіх групах виявлено низький ступінь експресії СК5/14 (див. табл. 7.1). Площа, яку займають СК5/14<sup>+</sup>-епітеліальні клітини в Int і Dex групах залишається на колишньому рівні. В Dex групі площа СК5/14 імунопозитивного фарбування

становить  $14,39 \pm 4,35$  мкм<sup>2</sup> (СК5) /  $16,69 \pm 5,79$  мкм<sup>2</sup> (СК14), що на 65 % менше ( $p < 0,05$ ), ніж у групі Int щурів (див. табл. 7.2, 7.3).

На 30-у добу після народження інтенсивність експресії СК5/14 практично не змінюється у порівнянні з попереднім досліджуваним терміном і реєструється на низькому рівні в усіх групах (див. табл. 7.1). В усіх досліджуваних групах площа, яку займають СК5/14<sup>+</sup>-епітеліальні клітини зберігає тенденцію до зниження, причому більш виражену в Int групі (див. табл. 7.2, 7.3). При цьому, в Dex групі площа СК5/14<sup>+</sup>-епітеліальних клітин на питому одиницю площі залишається нижчою на 63,5 % ( $p < 0,05$ ), ніж у групі Int щурів (див. рис. 7.3).

Таким чином, виявлено, що введення дексаметазону щурам в антенатальному періоді приводить до зменшення рівня експресії рецепторів до СК5/14 у перші три та на 9-14-у добу після народження. Також відмічається достовірне та поступальне зменшення кількості епітеліоретикулоцитів протягом всього періоду спостереження (див. рис. 7.4). Це відображає виражені гормон-викликані порушення у формуванні адекватного мікрооточення для лімфоцитів і свідчить про те, що епітеліоретикулоцити тимусу також є клітинами-мішенями для дексаметазону, та можуть опосередковувати довготривалі наслідки впливу глюкокортикоїдних гормонів на імунну систему плода.

## **7.2 Розподіл рецепторів після пренатального введення стафілококового анатоксину**

На 1-у добу після народження інтенсивність експресії СК5/14 в Int групі визначається на помірному (++) рівні, а в групі SA щурів – на високому (+++). В усіх досліджуваних групах тварин виявляється максимальна площа імунопозитивного матеріалу. Однак, в SA групі площа СК5/14<sup>+</sup>-клітин є вищою ( $145,56 \pm 17,65$  мкм<sup>2</sup> (СК5) /  $139,76 \pm 16,87$  мкм<sup>2</sup> (СК14),  $p < 0,05$ ), ніж у групі Int щурів ( $91,45 \pm 18,47$  мкм<sup>2</sup>) (рис. 7.5).

На 2-у добу після народження в Int і SA групі щурів рецептори СК5/14 експресуються на тому ж рівні, що і на 1-у добу після народження (табл. 7.4). В усіх



досліджуваних групах площа, що займають ретикулоепітеліоцити, які позитивно реагують з СК5/14 залишається практично на колишньому рівні (табл. 7.5, 7.6). При цьому, в SA групі площа експресії СК5/14 на 29,3 % вище ( $p < 0,05$ ), ніж у Int групі.

Таблиця 7.4 – Розподіл СК5/14<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у тимусі щурів у постнатальному періоді

Доба	Int	SA	К
1-а	++	+++	++
2-а	++	+++	++
3-я	++	+++/>++	++
5-а	++/+	++	++/+
9-а	++/+	++	++/+
14-а	++/+	+++/>++	++/+
21-а	+	++	+
30-а	+	++/>+	+

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину.

Таблиця 7.5 – Динаміка займаної площі СК5<sup>+</sup>-епітеліальними клітинами в тимусі щурів у постнатальному періоді, мкм<sup>2</sup>

Доба	Int	SA	К
1-а	91,45±18,47	145,56±17,65*	83,45±15,87
2-а	105,63±12,54	136,39±20,66*	75,31±16,97
3-я	81,67±10,90	119,56±16,01*	72,32±14,50
5-а	73,26±10,69	103,92±13,47*	67,26±11,88
9-а	55,08±11,40	84,27±10,74*	53,53±8,19
14-а	46,81±9,51	59,53±8,71	50,34±10,78
21-а	40,56±10,05	48,11±11,33	38,33±9,23
30-а	32,92±8,62	38,90±6,93	29,05±6,06

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

На 3-ю добу постнатального періоду ступінь експресії СК5/14 в Int групі залишається на колишньому рівні (++), а в SA групі незначно знижується (+++/>++). В усіх групах щурів виявлено незначне зниження площі СК5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів, більш виражене в Int групі щурів (див. табл. 7.5, табл. 7.6). У той же час, у SA групі зберігається достовірно більш висока площа

імунопозитивного фарбування СК5/14, на 46,7 % перевищуючи показник Int групи (рис. 7.6).

На 5-у добу після народження в Int і SA групах реєструється незначне зниження інтенсивності фарбування СК5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів тимусу (див. табл. 7.4). Площа СК5/14 імунопозитивного фарбування в Int групі залишається на колишньому рівні, а в SA групі тварин відзначається незначне зниження до  $103,92 \pm 13,47$  мкм<sup>2</sup> (СК5) /  $100,89 \pm 10,42$  мкм<sup>2</sup> (СК14) на умовну одиницю площі. В SA групі площа СК5/14<sup>+</sup>-епітеліальних клітин на 42 % вища ( $p < 0,05$ ), ніж у групі Int тварин (див. табл. 7.5, табл. 7.6).

На 9-ту добу постнатального періоду виявлена невисока (++) ступінь експресії СК5/14 в Int та помірна (++) ступінь у SA групах щурів, що майже не відрізняється від рівня експресії на 5-у добу після народження. Спостерігається зниження площі, займаної СК5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитами в Int ( $55,08 \pm 11,40$  мкм<sup>2</sup>) та SA ( $84,27 \pm 10,74$  мкм<sup>2</sup> (СК5) /  $81,26 \pm 9,69$  мкм<sup>2</sup> (СК14),  $p < 0,05$ ) групах (рис. 7.7). Причому, після пренатального введення стафілококового анатоксину площа імунопозитивного матеріалу на 52,9 % перевищує показник групи Int тварин.

Таблиця 7.6 – Динаміка займаної площі СК14<sup>+</sup>-епітеліальними клітинами в тимусі щурів у постнатальному періоді, мкм<sup>2</sup>

Доба	Int	SA	К
1-а	$81,81 \pm 15,80$	$139,76 \pm 16,87^*$	$92,34 \pm 17,92$
2-а	$100,84 \pm 10,44$	$133,70 \pm 18,97^*$	$82,81 \pm 15,75$
3-я	$85,23 \pm 11,95$	$121,25 \pm 17,97^*$	$67,60 \pm 11,95$
5-а	$76,86 \pm 9,62$	$100,89 \pm 10,42^*$	$64,46 \pm 11,06$
9-а	$53,03 \pm 9,90$	$81,26 \pm 9,69^*$	$55,81 \pm 9,48$
14-а	$44,71 \pm 8,46$	$67,19 \pm 10,42$	$52,55 \pm 10,17$
21-а	$38,49 \pm 9,23$	$51,39 \pm 13,02$	$41,75 \pm 7,09$
30-а	$29,89 \pm 6,59$	$41,22 \pm 9,53$	$32,95 \pm 8,19$

Примітка: Int – інтактна група, К – контрольна група, SA – експериментальна група після введення стафілококового анатоксину; \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

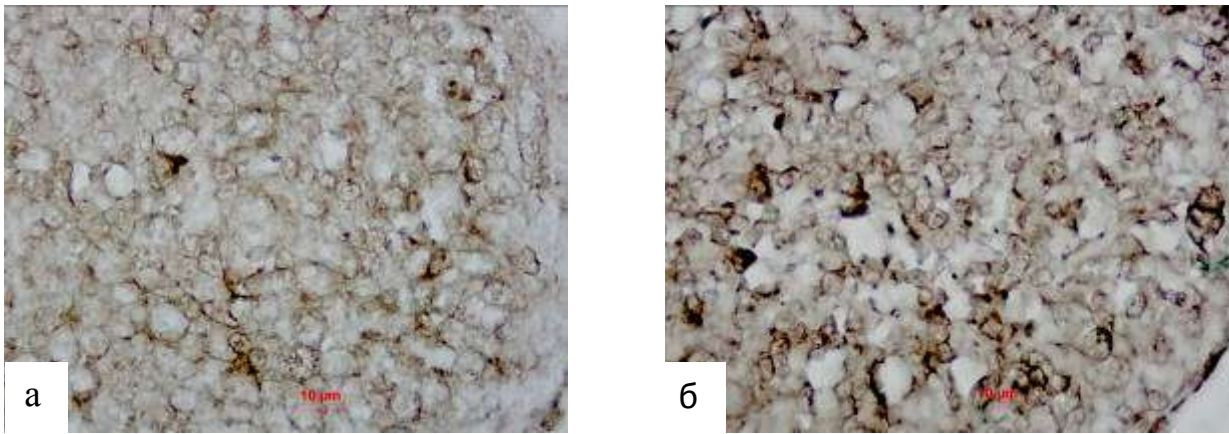


Рисунок 7.5 – Інтенсивність експресії рецепторів до СК5/14 в епітеліоретикулоцитах коркової речовини тимусу щура а) інтактної групи, б) антигенпреміюваного на 1-у добу після народження. Зб. x1000.

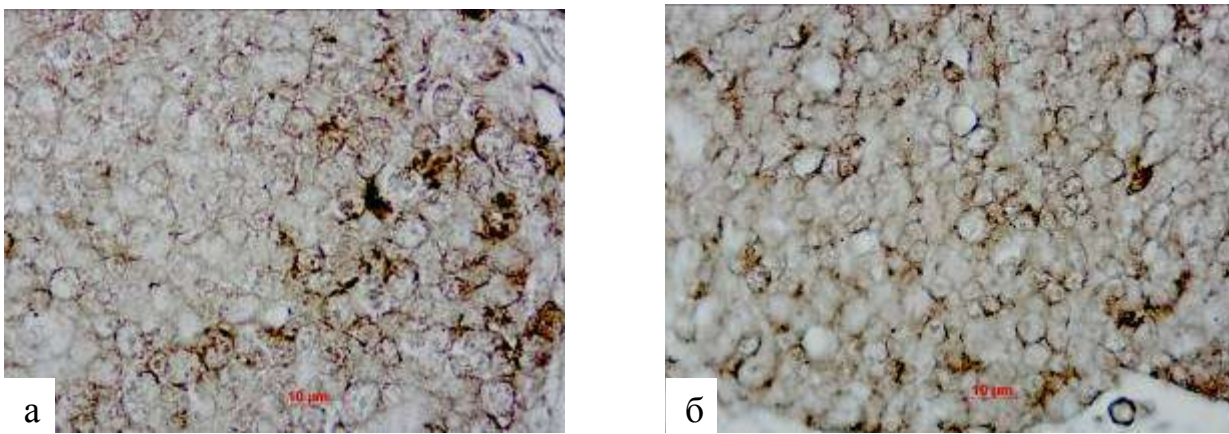


Рисунок 7.6 – Розподіл СК5/14<sup>+</sup>–епітеліоретикулоцитів коркової речовини тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення стафілококового анатоксину. 3-я доба життя. Зб. x1000.

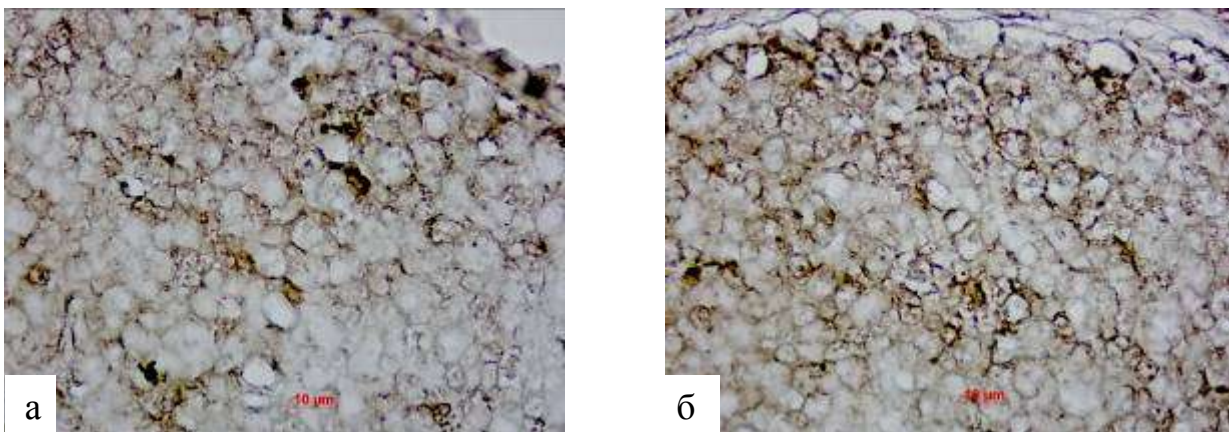


Рисунок 7.7 – Мережа СК5/14<sup>+</sup>–епітеліоцитів коркової речовини тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення антигену. 9-а доба постнатального періоду. Зб. x1000.

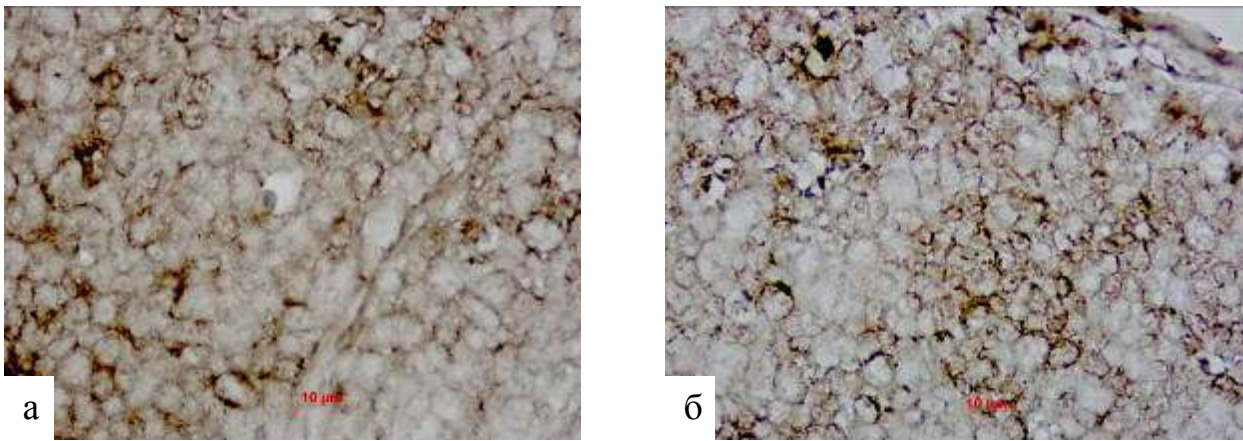


Рисунок 7.8 – Стан мережі SK5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів коркової речовини тимусу щура а) інтактної групи, б) після введення стафілококового анатоксину. 21-а доба життя. Зб. x1000

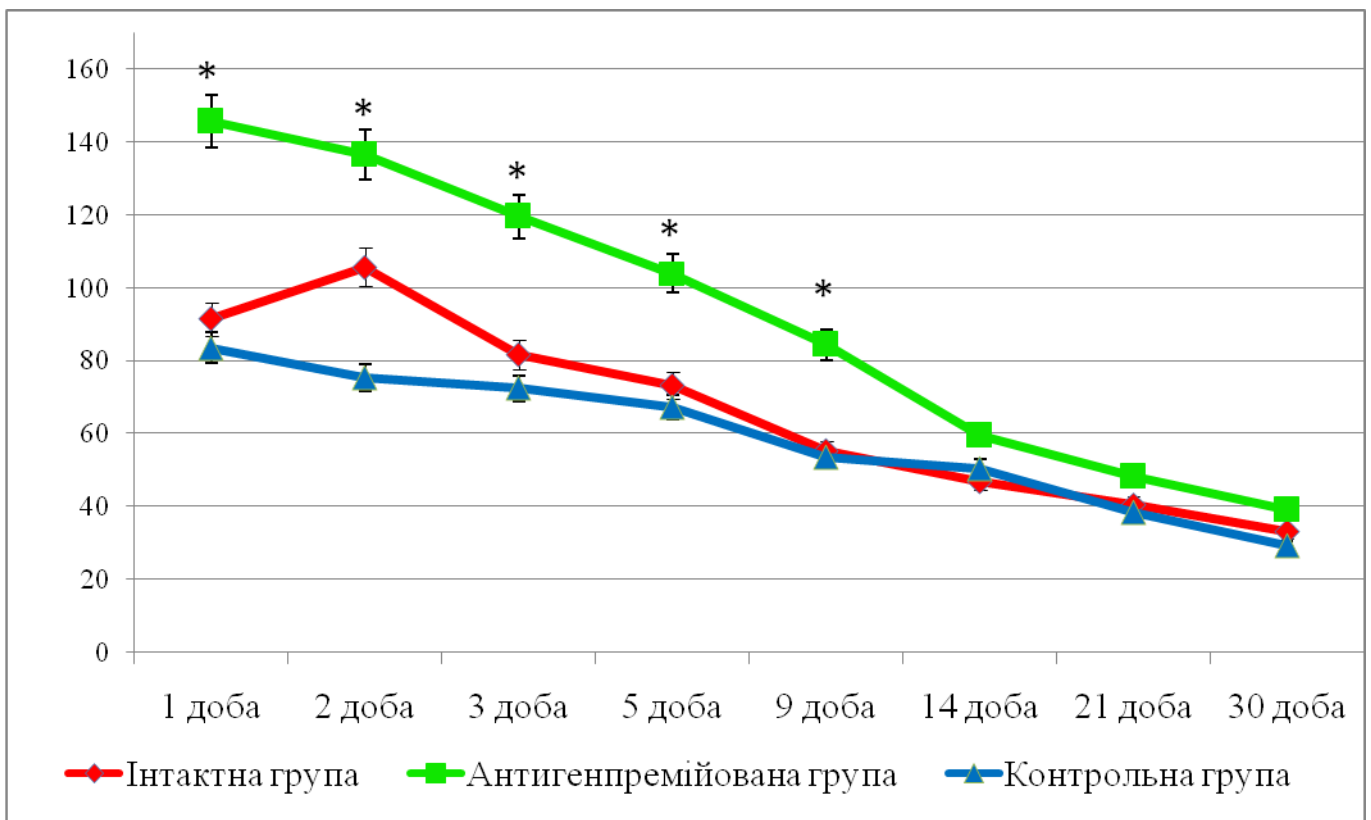


Рисунок 7.9 – Динаміка займаної площі SK5<sup>+</sup>-епітеліальними клітинами в тимусі щурів у постнатальному періоді з 1-ї по 30-у добу життя.

Примітка: \* – показники статистично достовірно відрізняються при порівнянні з інтактною групою,  $p < 0,05$ .

На 2-й тиждень постнатального періоду в Int групі інтенсивність експресії SK5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів не змінюється та реєструється на невисокому рівні (++/+), а в SA групі незначно збільшується (+++/++) у порівнянні з 9-ю добою після

народження. На 14-у добу після народження площа, яку займають CK5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцити зберігає тенденцію до зниження в усіх досліджуваних групах, при чому більш виражену в SA групі. Незважаючи на тенденцію до зниження площі CK5/14-поліпептидів цитоплазми епітеліальних клітин, у SA їх площа залишається на 27,2 % більшою, ніж в Int групі (див. табл. 7.5, 7.6).

На 21-у добу після народження знижується інтенсивність експресії CK5/14-білків у цитоплазмі епітеліальних клітин у всіх досліджуваних групах у порівнянні з попереднім терміном спостереження. В Int групі реєструється слабка (+), а в SA групі – помірна (++) ступінь експресії CK5/14. Площа експресії CK5/14 в Int групі практично не змінюється, а в SA групі знижується до  $48,11 \pm 11,33$  мкм<sup>2</sup> (CK5) /  $51,39 \pm 13,02$  мкм<sup>2</sup> (CK14) на умовну одиницю площі (див. табл. 7.5, 7.6). При цьому достовірних відмінностей між групами не виявлено (див. рис. 7.8, 7.9).

На 30-у добу постнатального періоду в Int групі експресія CK5/14 залишається на колишньому рівні (+), а в SA групі незначно знижується (++/+) у порівнянні з показниками 21-ї доби. Площа імунопозитивного матеріалу CK5/14<sup>+</sup>-епітеліальних клітин зберігає тенденцію до зниження в усіх досліджуваних групах (див. табл. 7.5, 7.6). При цьому, кількість імунопозитивного матеріалу на питому одиницю площі в SA групі ( $38,90 \pm 6,93$  мкм<sup>2</sup> /  $41,22 \pm 9,53$  мкм<sup>2</sup>, CK5/14 відповідно) практично досягає значення Int групи щурів ( $32,92 \pm 8,62$  мкм<sup>2</sup>).

Таким чином, виявлено, що введення антигену у пренатальному періоді приводить до збільшення рівня експресії рецепторів до CK5/14 впродовж всього періоду спостереження з максимумом у перші три та на 14-у добу життя. Також спостерігається достовірне збільшення вмісту епітеліоретикулоцитів у перші 9 діб постнатального періоду порівняно з Int групою. Це свідчить про інтенсифікацію процесів позитивної селекції у щурів SA групи та свідчить про більш високу функціональну активність епітеліоретикулоцитів як клітин мікрооточення.

Матеріали, викладені в даному розділі, оприлюднені в наукових працях автора [2, 22, 66].

## РОЗДІЛ 8

### ОБГОВОРЕННЯ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Тимус є єдиним сформованим до моменту народження лімфоїдним органом, зазнаючи швидкого подальшого розвитку після народження [97]. Саме тому, від його стану й активності залежить подальше становлення в дитячому віці всієї імунної системи в цілому та вираженість захисних реакцій організму впродовж життя [142]. Активно розвиваючись, тимус є дуже вразливим до дії різноманітних чинників, особливо у перинатальному періоді [19].

Аналіз літературних джерел показав, що в останні десятиріччя в більшості країн світу спостерігається ріст захворюваності на інфекційну та аутоімунно-алергічну патологію серед дитячого населення, особливо у промислових регіонах [60, 105, 114, 138, 201, 241]. Частота алергічних захворювань серед дитячого населення варіює в широких межах і реєструється на рівні від 4,4 % в Україні до 20 % у Європі та США, а в їх структурі відзначається переважання бронхіальної астми, алергічного риніту та atopічного дерматиту [60, 138, 241]. В середньому розповсюдженість всіх діагностованих алергічних захворювань у дітей промислового Запорізького регіону складає 22,43 %, при цьому в м. Запоріжжя алергічні захворювання діагностували більш ніж в 2 рази частіше, ніж у дитячій популяції з районів Запорізької області [23].

Цей факт насамперед пов'язаний із впливом великої кількості чинників на організм вагітних, серед яких і несприятливі екологічні умови проживання, в тому числі уживана їжа, й антигенне навантаження [27], і, як наслідок, прийом великої кількості фармакологічних препаратів, в тому числі самовільно. Крім того спостерігається збільшення відсотку жінок з екстрагенітальною патологією та хронічними інфекційно-запальними процесами [104], в тому числі й органів сечостатевої системи, ризиком невиношування вагітності [64], що робить актуальним вивчення морфогенезу імунної системи та тимусу зокрема.

Єдиний план будови органу у щурів і людини дозволяє використовувати тимус у якості адекватного біологічного об'єкту при вивченні дії різноманітних чинників в експерименті [159].

Одним з важливих показників функціонального стану органу є його масові параметри [16, 78]. В усіх досліджуваних групах відзначається підвищення абсолютної та відносної маси тимусу з 1-ї по 30-у добу життя. Даний факт пов'язаний з ростом організму та постнатальним розвитком імунної системи. Аналогічні результати описуються в роботах Волошина М. А., Григор'євої О. А. (2011), Savino W., Dardenne M. (2000), Іванова М. Є. (1995). При визначенні динаміки абсолютної маси тимусу були виявлені наступні закономірності: в групі тварин, яким пренатально вводили дексаметазон у кожен досліджувану добу абсолютна маса тимусу нижча, ніж у тварин інтактної групи. Починаючи з 9-ї доби та до кінця періоду спостереження в Dex групі відзначається статистично достовірна нижча абсолютна маса в порівнянні з групою Int тварин. У Dex щурів відношення маси тимусу до маси тіла також має свої особливості. Починаючи з 14-ї доби та до кінця першого місяця постнатального життя в Dex групі відзначається достовірно менша відносна маса тимусу, ніж у тварин Int групи. Таким чином, більш низька абсолютна та відносна маси тимусу у Dex тварин можуть бути пов'язані, на думку ряду авторів [221, 226], з відставанням від нормальних темпів розвитку імунної системи у новонароджених щурів через затримку у формуванні та дозріванні лімфоцитів, у період становлення первинних і вторинних лімфоїдних органів, внаслідок загибелі кортизон-чутливих лімфоцитів.

У групі тварин, яким пренатально вводився стафілококовий анатоксин, протягом всього терміну спостереження виявлено тенденцію до більш високого значення абсолютної та відносної мас тимусу, ніж у групі Int тварин. При цьому, з 9-ї доби після народження дана особливість набуває статистично значимого характеру. Таким чином, у SA групі до кінця першого місяця постнатального життя відзначається достовірно більша абсолютна та відносна маси тимусу, що узгоджується з концепцією професора М.А. Волошина про вісцеромегалію [27], та є наслідком пренатального антигенного навантаження на незрілу імунну систему плоду, супроводжуючись накопиченням великої кількості незрілих лімфоцитів у тимусі.

Паренхіма тимусу є місцем проліферації, диференціювання та становлення попередників Т-лімфоцитів в імунологічно зрілу популяцію, а тому зміна відносних

площ морфо-функціональних зон у новонароджених і щурів раннього постнатального періоду може відображати порушення вищезазначених процесів.

Нами було виявлено, що в групі Int щурів раннього постнатального періоду відносна площа субкапсулярної зони на 1-у добу є максимальною ( $7,62 \pm 0,80$  %), потім протягом декількох діб відбувається зменшення даного показника з мінімальним його значенням на 3-ю добу ( $4,57 \pm 0,83$  %) за весь період спостереження. На 5-у добу відбувається розширення субкапсулярної зони до рівня новонароджених тварин і в подальшому до кінця першого місяця постнатального життя змінюється хвилеподібно. Виявлені зміни збігаються з даними Волошина М.А., Григор'євої О.А. (2011), Owen J.J. et al. (1999) і, очевидно, пов'язані з інтенсивністю проліферативних процесів, а також наступними циклами міграції новоутворених лімфоцитів до внутрішньої кори. Внутрішня кора у новонароджених щурів Int групи займає мінімальну ( $36,53 \pm 2,08$  %) відносну площу з подальшим її збільшенням до 3-ї доби включно, після чого до кінця терміну спостереження відносна площа внутрішньої кори практично не змінюється. Виявлені зміни площі коркової речовини визначаються динамікою, перш за все, площі внутрішньої кори та співвідносяться зі зміною відносної маси тимусу щурів після народження, що пов'язано з переважною локалізацією в корковій речовині лабільного пулу лімфоцитів [202]. Кортико-мозкова зона тимусу займає максимальну відносну площу з 1-ї по 3-ю добу після народження, відображаючи напруженість процесів міграції лімфоцитів до периферичних лімфоїдних органів. До 5-ї доби відбувається зниження відносної площі кортико-медулярної зони в 1,5 рази у порівнянні з 1-ю добою, подальші коливання даного показника незначні аж до кінця першого місяця постнатального життя. У новонароджених щурів, відносна площа мозкової речовини є максимальною ( $36,4 \pm 3,42$  %), поступово зменшуючись до 5-ї доби до  $26,17 \pm 2,88$  % і, в подальшому, практично не змінюється до 30-ї доби постнатального життя.

В Dex групі відзначаються інші темпи та терміни змін відносної площі морфо-функціональних зон тимусу. Максимальний показник відносної площі субкапсулярної зони відзначається на 1-у добу, який в подальшому плавно зменшується до кінця першого місяця постнатального життя. Це може бути обумовлено вичерпанням проліферативного пулу тимоцитів, або порушенням надходження попередників



T-лімфоцитів до тимусу плодів і новонароджених у відповідь на внутрішньоутробне введення дексаметазону. При цьому, на 2-у і 3-ю добу постнатального життя, відносна площа субкапсулярної зони є достовірно більшою, ніж у групі Int тварин, що обумовлено компенсаторно-адаптаційною активацією процесів проліферації попередників T-лімфоцитів після тимоцитолітичного впливу дексаметазону на імунну систему плоду. У Dex щурів відносна площа внутрішньої кори є мінімальною на 1-у добу життя з подальшим постійним збільшенням, і до кінця 30-ї доби збільшується в 2,5 рази в порівнянні з показником новонароджених щурів. Після пренатального гормонального впливу, відносна площа внутрішньої кори є достовірно меншою впродовж першого місяця постнатального життя. Відновлення площі внутрішньої кори та коркової речовини в цілому в тимусі Dex щурів починається на 2 доби пізніше, й до 30-ї доби так і не досягає значень тварин Int групи. Зменшення відносної площі внутрішньої кори, в Dex групі свідчить про апоптоз кортизон-чутливих лімфоцитів і порушення процесів диференціювання незрілих T-лімфоцитів, що надходять із субкапсулярної зони. Найбільша відносна площа кортико-медулярної зони визначається в перші дві доби після народження, плавно знижується до 9-ї доби, надалі та до кінця першого місяця змінюючись незначно. При цьому, з 1-ї до 5-ї доби та з 14-ї по 30-у відносна площа кортико-медулярної зони є значимо більшою, ніж в Int групі тварин. Найбільша відносна площа мозкової речовини після введення гормону в пренатальному періоді відзначається в перші дев'ять діб після народження, а з другого тижня спостерігається зниження даного показника, яке зберігається до кінця першого місяця життя. При цьому, протягом перших двох тижнів, відносна площа мозкової речовини в Dex групі є достовірно більшою, ніж у тварин Int групи. Мабуть, більш високі значення відносної площі мозкової речовини у щурів після пренатального введення гормону є опосередкованими, та є наслідком зменшення площі коркової речовини.

У SA групі в перші дві доби постнатального життя відзначається найбільша відносна площа субкапсулярної зони, яка має тенденцію до зниження аж до кінця першого місяця постнатального життя. При цьому, в перші три доби постнатального життя в SA групі показник відносної площі субкапсулярної зони достовірно вищий у порівнянні з Int групою. Протягом перших п'яти діб відзначається поступове збільшення

відносної площі внутрішньої кори, а з 5-ї доби та до кінця першого місяця життя цей показник практично не змінюється. Після пренатального введення антигену спостерігається достовірно нижча відносна площа внутрішньої кори тимусу з 1-ї до 5-ї доби після народження. Мабуть, виявлене розширення субкапсулярної зони та зменшення відносної площі внутрішньої кори у SA тварин у ранньому постнатальному періоді обумовлено більш швидкою внутрішньотимічною міграцією лімфоцитів до мозкової речовини та в подальшому на периферію, та в меншій мірі посиленням проліферативної активності, тому що не спостерігається збільшення площі коркової речовини в наступний тиждень життя. Менша площа внутрішньої кори в ранньому постнатальному періоді, в результаті передчасної міграції незрілих тимоцитів, може бути основою порушення формування периферичних лімфоїдних органів. Темпи становлення відносної площі кортико-медулярної зони в групах SA тварин і Int тварин практично не відрізняються. У SA групі відзначається хвилеподібна динаміка зміни відносної площі мозкової речовини: від народження та до 2-ї доби, а також з 5-ї до 9-ї доби відзначається зростання даного показника з піком на 2-у та 9-у добу, а з 2-ї до 5-ї й з 9-ї до 30-ї доби визначається зниження даного показника. При цьому, після пренатального введення стафілококового анатоксину, відносна площа мозкової речовини є достовірно більшою з 3-ї до 9-ї доби та з 21-ї до 30-ї доби постнатального життя. Дана динаміка відображає циклічність виходу лімфоцитів до периферичних лімфоїдних органів [30, 45]. Спостережуване збільшення відносної площі мозкової речовини, за рахунок передчасної міграції великої кількості тимоцитів із кори, можна розцінювати як індукцію тимомегалії у тварин, які піддавалися впливу антигену у внутрішньоутробному періоді.

Лімфоїдна тканина, будучи основним місцем розвитку специфічних імунологічних реакцій, містить численні клітинні популяції, які беруть участь у забезпеченні генетичної сталості внутрішнього середовища організму [98]. Співвідношення різних типів клітин як лімфоїдного ряду, так і клітин мікрооточення є важливим показником функціонального стану тимусу. У ранньому постнатальному періоді відбуваються значні коливання у клітинному складі паренхіми тимусу, що супроводжується заселенням вторинних лімфоїдних органів тимоцитами. Динаміка малих лімфоцитів субкапсулярної

зони та внутрішньої кори тимусу, в цілому, обернено пропорційна та відображає поступову міграцію лімфоцитів у процесі внутрішньотимічного диференціювання. Відносна кількість малих лімфоцитів усіх морфо-функціональних зон тимусу протягом першого місяця постнатального життя змінюється хвилеподібно, проте з незначною амплітудою. В тимусі щурів раннього постнатального періоду визначається високий вміст великих лімфоцитів і лімфобластів, з максимальним значенням в перші три доби життя, що збігається з відомими даними ряду дослідників [78, 124, 202]. Частка клітин з фігурами мітозу в тимусі щурів раннього постнатального періоду є більшою в перші три доби, що узгоджується з результатами Волошина М.А., Григор'євої О.А. (2011). Причому, відносна кількість клітин, що мітотично поділяються в перший тиждень постнатального життя в 1,5 рази вища в субкапсулярній зоні тимусу, ніж у внутрішній корі та мозковій речовині, що суперечить даним Григор'євої Е.А. (2011), Іванова М.Є. (1995). Надалі, до кінця першого місяця життя, рівень клітин у фазі мітозу поступово зменшується. На високу частку лімфоцитів, що гинуть у тимусі новонароджених вказував Волошин М. А., Григор'єва О. А. (2011), Varas A. (2000). У наших дослідженнях, висока кількість гинучих лімфоцитів визначається в перші п'ять діб після народження в корковій речовині та з 2-ї до 9-ї доби в мозковій речовині. Після чого відносна кількість лімфоцитів у стадії апоптозу поступово знижується до кінця першого місяця життя. Відносна кількість ретикуло-епітеліальних клітин динамічно змінюється протягом усього терміну спостереження в усіх морфо-функціональних зонах тимусу, причому найбільша їх частка визначається в мозковій речовині органу в усі досліджувані терміни, що знаходить підтвердження в роботах Волошина М. А., Григор'євої О. А. (2011), Bodey A., et al. (2000), Hamazaki Y., et al. (2016).

На думку Волошина М.А., Чайковського Ю.Б., Куш О.Г. коркова речовина є місцем проліферації, диференціювання та становлення попередників Т-лімфоцитів в імунологічно зрілу популяцію, та зміна клітинного складу цієї зони у новонароджених може відображати порушення зазначених процесів.

Після пренатального введення дексаметазону в терапевтичній дозі плодам на 18-у добу вагітності, в тимусі щурів виникають стійкі зміни, що виражаються в достовірному зменшенні відносної кількості малих лімфоцитів протягом 30 діб після

народження в корковій речовині, та в перші 9 діб у мозковій. Відносна кількість лімфоцитів середнього діаметру у Dex щурів у субкапсулярній зоні зменшується до 9-ї доби включно, а відносна кількість великих лімфоцитів і лімфобластів є нижчою тільки в перші дві доби після народження. Протягом першого тижня життя в тимусі Dex щурів виявлена картина «спустошеного тимусу», що пояснюється великою кількістю гинучих лімфоцитів внаслідок вираженого тимоцитолітичного ефекту глюкокортикоїдних гормонів. Ця закономірність пов'язана з низькою кількістю малих лімфоцитів у відповідні терміни, та, доводить факт масованої загибелі кортизон-чутливих лімфоцитів, що повністю підтверджує дані отримані раніше [106, 213]. Таким чином, антенатальне введення дексаметазону призводить у новонароджених до делімфатизації органу, причому переважно за рахунок дозріваючого пулу лімфоцитів, що підтверджується результатами, отриманими низкою авторів при вивченні морфогенезу тимусу після введення інших глюкокортикостероїдів [180, 195, 221]. Крім того, після введення гормону в пренатальному періоді, відзначається збільшення відносної кількості епітеліоретикулоцитів внутрішньої кори протягом двох тижнів після народження, та в перші три доби життя – в мозковій речовині. З третього тижня після народження, в Dex групі відзначається достовірне зменшення частки епітеліальних клітин коркової речовини, що пояснюється впливом глюкокортикоїдного гормону на клітини мікрооточення та підтверджується тим, що зберігається висока відносна кількість гинучих лімфоцитів, що також знаходить підтвердження в ряді робіт [56, 140, 236]. При цьому, в тимусі Dex тварин спостерігається посилення мітотичної активності в перший тиждень постнатального періоду та реєструється збільшення частки великих лімфоцитів і лімфобластів до 21-ї доби життя, за рахунок яких відбувається відновлення клітинної популяції коркової речовини. У мозковій речовині збільшення частки тимоцитів із фігурами мітозів відбувається з 5-ї до 14-ї доби включно, в порівнянні зі щурами Int групи. Виявлена особливість обумовлена компенсаторною напругою процесів проліферації, а також імміграцією попередників Т-лімфоцитів до субкапсулярної зони тимусу з кісткового мозку та прискоренням їх дозрівання та диференціювання, на що також вказує ряд авторів [136, 139, 229]. Динаміка клітинного складу морфофункціональних зон тимусу співвідноситься зі змінами відносних площ вищевказаних

зон і змінами відносної маси тимусу щурів після народження, що пов'язано з переважною локалізацією в корковій речовині лабільного пулу кортизон-чутливих лімфоцитів [97] і порушенням їх внутрішньотимічної міграції, що відображає порушення становлення морфо-функціональних зон тимусу після введення дексаметазону в пренатальному періоді.

Після пренатального антигенного впливу на плід на 18-ту добу внутрішньоутробного розвитку, в субкапсулярній зоні тимусу до 5-ї доби та з 3-го тижня життя, а у внутрішній корі у кінці першого місяця постнатального періоду відзначається достовірно вища частка малих лімфоцитів у порівнянні з Int групою тварин, що збігається з даними деяких авторів [45, 157]. Введення стафілококового антигену призводить до випереджувального збільшення вмісту малих лімфоцитів у субкапсулярній зоні та співвідноситься з розширенням відносної площі даної зони. Відносна кількість малих лімфоцитів, навпаки, у внутрішній корі в перші три доби, а в мозковій речовині до 9-ї доби після народження достовірно нижча, ніж в Int групі щурів. Подібна закономірність виявлена і для відносної кількості середніх лімфоцитів обох морфо-функціональних зон коркової речовини, де їх кількість є меншою з 2-ї по 9-у добу після народження у порівнянні з Int групою. Також, на ранніх термінах відносна кількість великих лімфоцитів субкапсулярної зони тимусу SA щурів достовірно нижче, виявлена тенденція зберігається протягом першого місяця життя. Зазначені вище закономірності свідчать про те, що, в тимусі має місце більш ранній вихід великої кількості незрілих лімфоцитів у периферичні органи, що також відзначає ряд авторів [27, 105]. Примітно, що в SA групі відносна кількість середніх лімфоцитів мозкової речовини та частка великих лімфоцитів і лімфобластів внутрішньої кори, навпаки, є достовірно вищою в перші три доби, що свідчить про внутрішньотимічну міграцію лімфоцитів, зокрема, про більш раннє заселення коркової речовини великими лімфоцитами та лімфобластами, а мозкової речовини – лімфоцитами середнього діаметру. Таким чином, пренатальний антигенний вплив призводить до хвилеподібної динаміки частки незрілих лімфоцитів, що відображає напругу процесів іміграції попередників Т-лімфоцитів.

В усіх морфо-функціональних зонах тимусу в SA групі кількість мітозів є достовірно вищою, ніж в Int групі, причому в субкапсулярній зоні та мозковій речовині

ця тенденція спостерігається протягом перших двох тижнів після народження, тоді як у внутрішній корі тільки протягом перших трьох днів, після чого відносна кількість мітозів практично зрівнюється з показником Int групи. Збільшення кількості мітотично поділяючихся клітин має важливе значення, тому що це, ймовірно, пов'язано зі значним напруженням проліферативної активності та початкових етапів дозрівання. Дана тенденція особливо помітна при дослідженні внутрішньої кори, тому що в ранні терміни (з 1-ї по 3-ю добу) відмічається збільшення частки низькодиференційованих лімфоцитів – лімфобластів та великих лімфоцитів, що також співвідноситься з результатами робіт низки дослідників [45, 129]. У тимусі SA щурів гинучі лімфоцити субкапсулярної зони достовірно частіше зустрічаються в перші 5 діб після народження, а у внутрішній корі аналогічна закономірність зберігається до третьої доби життя. Це може бути обумовлено інтенсифікацією процесів диференціювання та дозрівання лімфоцитів, як реакція на пренатальний антигенний вплив, що також зазначено в деяких роботах [89, 110]. Також виявлено збільшення відносної кількості епітеліальних клітин протягом перших 3-х діб у корковій, та 9-и діб у мозковій речовині, порівняно з Int тваринами. Даний факт, ймовірно, пов'язаний з формуванням адекватного мікрооточення для незрілих Т-лімфоцитів, що мітотично поділяються та диференціюються в умовах підвищеного антигенного навантаження, що підтверджує дані отримані в ряді досліджень [130, 136, 174]. Зазначені вище особливості клітинного складу морфо-функціональних зон тимусу SA групи щурів напевне відображають прискорення процесів проліферації та дозрівання тимоцитів і більш раннього виходу у периферичні лімфоїдні органи імунокомпетентних клітин.

Лектини мають важливе значення для процесів морфогенезу та їх розуміння. Вони є інформативними молекулярними зондами, що дозволяють виявляти глюкостроми в клітинах і тканинах у динаміці в нормі та за патологічних умов [87]. Лектини та їх рецептори забезпечують міжклітинні, клітинно-матриксні взаємодії, приймають участь у регуляції процесів проліферації, диференціювання та апоптозу клітин [46].

За даними Куш О. Г., Волошина Н. А. (2010), ключову роль у процесах морфогенезу відіграють вуглеводні залишки, що входять до складу глікопротеїдів рецепторів клітин і забезпечують міжклітинні та клітинно-матриксні взаємодії, в тому

числі імунокомпетентних клітин і клітин мікрооточення. Зміна вуглеводного компоненту мембранного та цитоплазматичного рецепторного апарату клітин може призвести до незворотних морфофункціональних порушень [31].

Дендритні клітини тимусу розташовані переважно у кортико-медулярній зоні тимусу та частково в мозковій речовині та мають здатність стимулювати мітотичну активність тимоцитів, що знаходить підтвердження в роботах ряду авторів [103, 112]. Маркером, що здатний виявляти вуглеводний залишок  $\alpha$ -D-манози є лектини сочевиці (LCA), що дозволяє використовувати для виявлення дендритних клітин, оскільки він міститься в цитоплазматичній мембрані та цитоплазмі даних клітин [38]. При вивченні вмісту LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин у тимусі у тварин усіх груп виявлено хвилеподібну зміну їх кількості. Максимальна їх чисельність визначається в кортико-медулярній зоні тимусу всіх досліджуваних груп на 1-у добу після народження, що збігається з даними Lipscomb M. F. et al. (2002), Волошина Н. А. и др. (2011), Moleriu R. D. et al. (2014), а також співвідноситься з динамікою вмісту лімфоцитів, відсотком мітозів та апоптозів, вказуючи на високу функціональну активність дендритних клітин тимусу новонароджених, оскільки вони здатні стимулювати проліферацію Т-лімфоцитів.

У тимусі щурів Int групи протягом 30-и діб постнатального життя відбувається поступове зниження щільності їх розташування, що співвідноситься з циклічністю заселення периферичних лімфоїдних органів тимоцитами. Інтенсивність експресії рецепторів до  $\alpha$ -D-манози динамічно змінюється протягом усього терміну спостереження та визначається на невисокому (++) рівні.

У Dex групі з 5-ї по 14-у добу включно, кількість дендритних клітин з LCA<sup>+</sup>-цитоплазмою достовірно перевищує значення Int групи [218], що супроводжується збільшенням кількості лімфоцитів на стадії апоптозу та клітин з фігурами мітозів у тимусі щурів у ранньому постнатальному періоді [195]. Даний факт знаходить підтвердження в роботах інших науковців [180, 213]. Щільність розподілу рецепторів до лектину сочевиці в тимусі Dex щурів визначається на високому рівні (+++) в усі досліджувані терміни, незначно знижуючись на 3-ю добу та до кінця першого місяця постнатального життя. Виявлені особливості відображають відставання у

термінах проходження інтенсивної негативної селекції незрілих лімфоцитів і масовому заселенню периферичних лімфоїдних органів у Dex тварин.

Динаміка щільності розташування LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин у SA тварин значною мірою збігається з такою в групі Int щурів, проте протягом перших 3-х діб їх кількість є достовірно вищою, ніж у групі Int щурів, що може відображати їх високу функціональну активність на тлі інтенсивних процесів проліферації, диференціювання та загибелі лімфоцитів. Інтенсивність накопичення бензидинової мітки до лектину сочевиці є високою (+++) протягом усього терміну спостереження, незначно знижуючись (++) на 5-у та 21-у добу постнатального життя.

Епітеліоретикулоцити забезпечують цілісність структури тимусу та є клітинною основою специфічного мікрооточення, регулюючи процеси проліферації та диференціювання попередників Т-лімфоцитів [122]. Кінцевим залишком галектина-1 є N-ацетил-D-глюкозамін, який, у свою чергу, є специфічним для лектину зав'язі пшениці [133]. WGA<sup>+</sup>-епітеліальні клітини розташовуються як у корковій, так і в мозковій речовині тимусу, причому щільність їх розташування є більш високою в мозковій речовині тимусу в усіх досліджуваних групах. Вміст WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів на 1-у добу після народження визначається на мінімальному рівні в корковій і мозковій речовинах тимусу в усіх досліджуваних групах. У групі Int і SA щурів у корковій і мозковій речовинах вміст епітеліальних клітин з WGA<sup>+</sup>-позитивною цитоплазмою хвилеподібно змінюється з тенденцією до наростання до 30-ї доби постнатального життя. При цьому, в групі SA тварин кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин в обох морфо-функціональних зонах тимусу в перші три доби та на 30-у добу постнатального життя є достовірно вищою, ніж у щурів Int групи. У Dex групі кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів в обох зонах тимусу також має тенденцію до збільшення з максимумом на 9-ту добу та подальшим плавним зниженням до кінця першого місяця життя до показників щурів 1-ї доби життя. При цьому, в Dex групі в корковій речовині до кінця 4-го тижня, а в мозковій – до кінця 2-го тижня постнатального життя кількість WGA<sup>+</sup>-клітин стає достовірно меншою, ніж в Int групі тварин. Виявлені зміни найвірогідніше відображають дистрофічні дексаметазон-опосередковані зміни у клітинах мікрооточення.



Інтенсивність накопичення бензидинової мітки до N-ацетил-D-глюкозаміну в корковій речовині Int групи визначається на помірному (++) рівні. У групах Dex і SA щільність розподілу рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну є високою (+++) в перші п'ять діб після народження, а до кінця першого місяця життя знижується до помірної (++)). Збільшення накопичення бензидинової мітки до лектину зав'язі пшениці в корковій речовині в ранньому післянатальному періоді у щурів обох експериментальних груп свідчить про активацію процесів внутрішньотимічного диференціювання. У мозковій речовині інтенсивність розподілу рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну визначається на високому рівні (+++) з першої доби постнатального життя в усіх досліджуваних групах і до кінця першого місяця життя незначно знижується. Однак в Int групі щільність рецепторів знижується вже з 5-ї доби (++)), в той час як, у SA групі висока щільність зберігається до 14-ї доби, а Dex групі – до 21-ї доби постнатального життя. Накопичення бензидинової мітки в цитоплазмі епітеліоретикулоцитів мозкової речовини відображає компенсаторне збільшення функціональної активності. Таким чином, в Dex і SA групах щурів епітеліальні клітини виявляють більш високу функціональну активність у порівнянні зі щурами Int групи.

Лектин рицини (RCA) є специфічним до  $\beta$ -D-галактози, екранованою сіаловою кислотою. Сіалокон'югати, що є рецепторами лектинів рицини, обумовлюють міграційну активність лімфоцитів [77, 131]. RCA<sup>+</sup>-лімфоцити локалізуються в корковій і мозковій речовині тимусу. При цьому, експресія рецепторів до  $\beta$ -D-галактози, екранованою сіаловою кислотою в усіх досліджуваних групах є більш інтенсивною в мозковій речовині тимусу, ніж у корковій. Значних відмінностей в інтенсивності накопичення бензидинової мітки до  $\beta$ -D-галактози, екранованою сіаловою кислотою в тимусі щурів Int і Dex групи не виявлено та визначається на слабкому (+) рівні протягом всього терміну спостереження. При цьому, в SA групі щільність розподілу рецепторів до  $\beta$ -D-галактози, екранованою сіаловою кислотою в перші п'ять діб постнатального життя визначається на більш високому (+++/+) рівні. У мозковій речовині всіх досліджуваних груп інтенсивність накопичення бензидинової мітки до  $\beta$ -D-галактози, екранованою сіаловою кислотою визначається на помірному рівні (++) протягом першого місяця постнатального життя, незначно підвищуючись з 9-ї доби у SA щурів, та з другого

тижня постнатального періоду у Dex тварин. Даний факт свідчить про більш високу готовність лімфоцитів до міграції в тимусі SA щурів.

Маркером, здатним виявляти вуглеводний залишок  $\beta$ -D-галактози є лектин арахісу (PNA). Рецептори до лектину арахісу виявляються на функціонально незрілих лімфоцитах та відображають адгезивні властивості лімфоцитів [36, 240]. Щільність розподілу рецепторів до  $\beta$ -D-галактози на PNA<sup>+</sup>-лімфоцитах у тимусі Int тварин у корковій речовині визначається на помірному рівні (++) , а в мозковій – на невисокому рівні (++/+) протягом перших 30-и днів постнатального життя, що співвідноситься з даними Мороза Г. А. (2013). У Dex групі в корковій речовині тимусу на перші дві доби інтенсивність накопичення бензидинової мітки до  $\beta$ -D-галактози нижче (+), ніж в Int групі, з подальшим підвищенням до помірного рівня (++) з 3-ї по 14-у добу постнатального періоду. Ця закономірність свідчить про малу кількість незрілих лімфоцитів, що експресують залишки  $\beta$ -D-галактози, як наслідок їх більшої вразливості до дії глюкокортикоїдних гормонів. У мозковій речовині тимусу Dex щурів щільність розподілу рецепторів до  $\beta$ -D-галактози в усі досліджувані терміни визначається на більш низькому рівні (+), ніж в Int групі тварин. У SA групі інтенсивність накопичення бензидинової мітки на незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитах визначається на більш високому рівні в перші три доби постнатального життя як у корковій, так і в мозковій речовині тимусу, у порівнянні з Int групою щурів. Даний факт співвідноситься з результатами робіт Волошина Н. А., Іванова М. Є. (1998), Wu W. et al. (1998).

Найбільша кількість CK5/14<sup>+</sup>-епітеліальних клітин у тимусі щурів виявляється у перші дві доби після народження в усіх досліджуваних групах. У подальшому, в усіх групах спостерігається тенденція до поступального зниження кількості імунопозитивних епітеліальних клітин на умовній одиниці площі протягом першого місяця постнатального життя. В Dex групі кількість CK5/14<sup>+</sup>-епітеліальних клітин достовірно нижча протягом перших 30-и діб після народження у порівнянні з Int групою щурів. Інтенсивність експресії CK5/14 у тимусі Int групи виявляється на помірному (++) , а з 21-ї доби на слабкому (+) рівні. При цьому, виявлено, що введення дексаметазону щурам в антенатальному періоді приводить до зменшення рівня експресії рецепторів до CK5/14 у перші три та на 9-14-у добу після народження у порівнянні зі щурами Int групи.

Отримані імуногістохімічні особливості стану клітин відображають початкові ознаки епітеліальної дистрофії, які проявляються зниженням експресії епітеліальних маркерів (цитокератинів), що зіставляється з результатами робіт Логінової Н. П., Четвертних В. А. (2009). Також це відображає виражені гормон-викликані порушення у формуванні адекватного мікрооточення для лімфоцитів і свідчить про те, що епітеліоретикулоцити тимусу також є клітинами-мішенями для дексаметазону, та можуть опосередковувати довготривалі наслідки впливу глюкокортикоїдних гормонів на імунну систему плода. Виявлені зміни, на нашу думку, призведуть до порушення їх функції щодо забезпечення організму Т-клітинним ресурсом і становлення набутого клітинного імунітету.

Виявлено, що введення антигену у пренатальному періоді приводить до достовірного збільшення вмісту CK5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів у перші 9 днів постнатального періоду порівняно з Int групою. У той же час, у SA тварин виявляється збільшення рівня експресії рецепторів до CK5/14 впродовж всього періоду спостереження з максимумом у перші три та на 14-у добу життя. Це свідчить про інтенсифікацію процесів позитивної селекції у щурів SA групи та про більш високу функціональну активність епітеліоретикулоцитів як клітин мікрооточення.

Таким чином, введення дексаметазону призводить до прискореного дозрівання епітеліоретикулоцитів коркової речовини та зменшення кількості малих, середніх, великих лімфоцитів і лімфобластів, PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів в субкапсулярній зоні, корі та мозковій речовині на тлі великої кількості клітин у стадії апоптозу, що також дозволяє краще візуалізувати WGA<sup>+</sup>-клітини. Також спостерігається затримка процесів позитивної та негативної селекції до періоду компенсаторного відновлення пулу лімфоцитів з їх попередників. У подальшому це може викликати розвиток імунодефіцитних станів внаслідок порушення морфогенезу вторинних імунних органів. Отримані результати представлені у вигляді схеми (рис. 8.1).

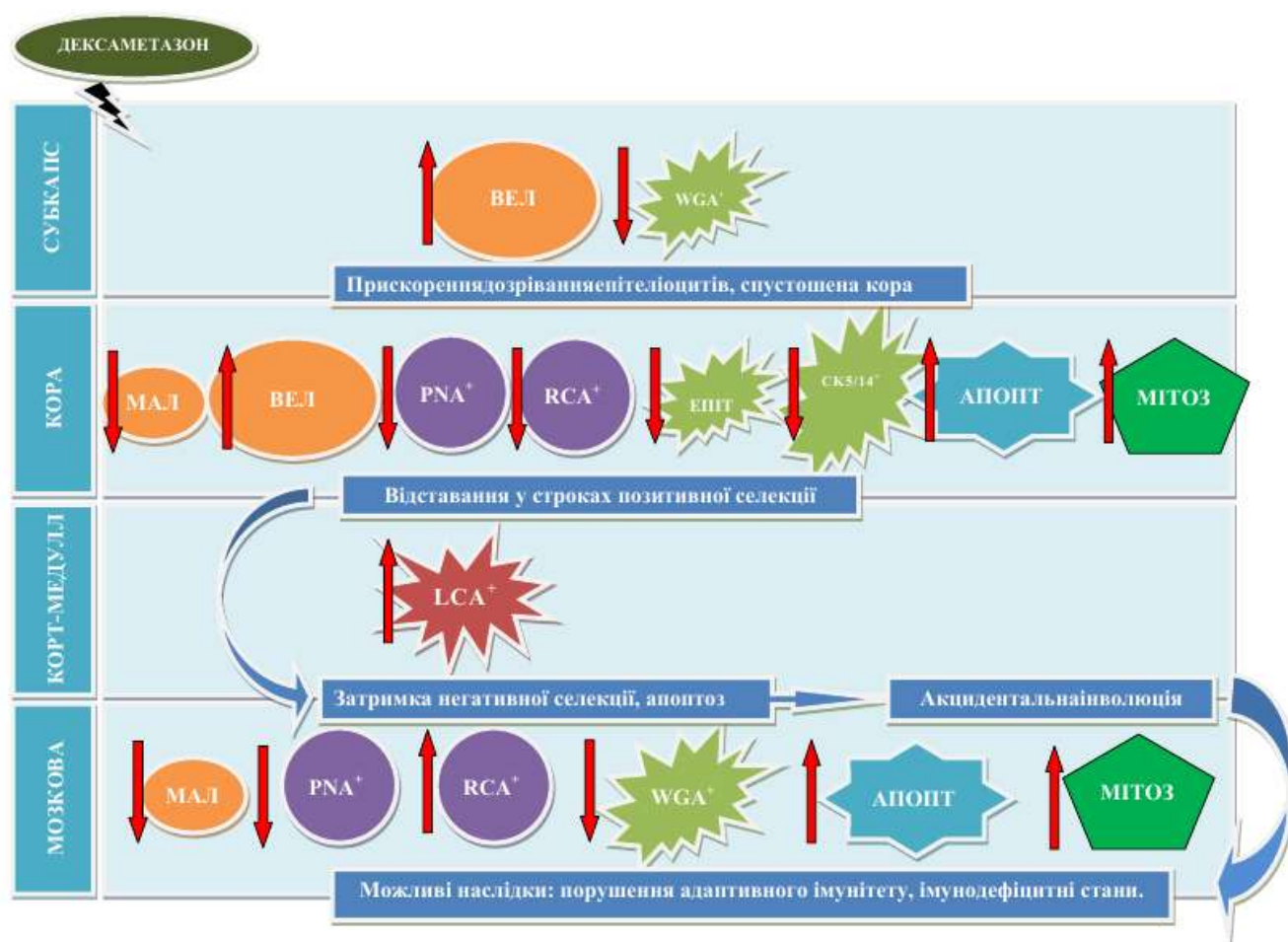


Рисунок 8.1 – Зміни клітинного складу в тимусі після пренатального впливу дексаметазону

Вплив стафілококового анатоксину на незрілу імунну систему плода призводить до затримки дозрівання епітеліоретикулоцитів коркової речовини, що супроводжується зростанням інтенсивності проліферації, а значить і кількості клітин з фігурами мітозів і кількості імунологічно незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитів різного діаметру. Це призводить до змін у процесах внутрішньотимічної міграції, за рахунок чого виникають зміни у відносній площі морфо-функціональних зон тимусу. Також це виявляється у дезорганізації процесів позитивної та негативної селекції, супроводжуючись збільшенням частки незрілих форм лімфоцитів та їх еміграцією з органу на периферію. Це знаходить підтвердження у роботах по вивченню селезінки (Zhou P. et al. (2017), Таланової О. С. (2014), Новосьолової О. А. (1996)), шкіри (Куш О. Г. (2001)), плаценти (Куш О.Г. (2008)), глотки (Матвейшина Т. М. (2013)), кишківника (Світлицький О. А.

(2008), Лазарік О. Л. (2012)). Як наслідок, виникають зміни у морфогенезі лімфоїдних органів, що може призводити до розвитку алергічної й аутоімунної патології у майбутньому. Схематично це представлено на малюнку (рис. 8.2).

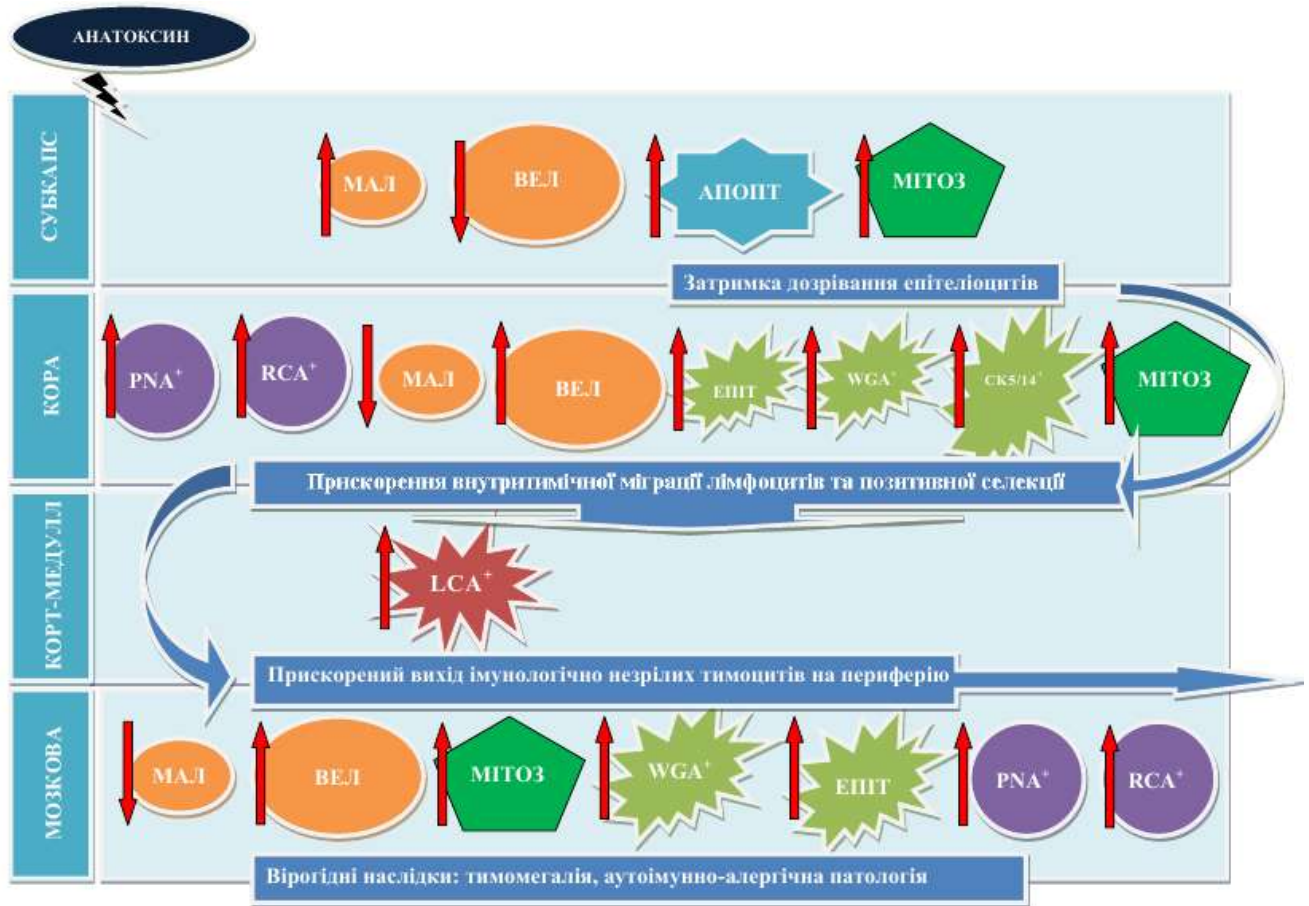


Рисунок 8.2 – Зміни клітинного складу в тимусі після пренатального впливу стафілококового анатоксину

## ВИСНОВКИ

Вивчення впливу підвищеного антигенного навантаження на імунну систему у внутрішньоутробному періоді є актуальною проблемою сучасної імуноморфології та медицини в цілому. Застосування глюкокортикоїдів під час вагітності по теперішній час є одним із самих неоднозначних питань акушерської практики, що є доцільною проблемою імуноморфології та педіатрії. Комплексним анатомо-експериментальним дослідженням з використанням анатомічного, гістологічного, гістохімічного, лектингістохімічного та імуногістохімічного методів вирішено актуальне наукове завдання нормальної анатомії, що полягає у встановленні особливостей будови та морфогенезу тимусу в нормі та після дії стафілококового анатоксину та дексаметазону в плідному періоді.

1. Після пренатального введення дексаметазону спостерігається зниження кортико-медулярного співвідношення на 36 % на 1-у добу життя порівняно з тваринами інтактної групи, переважно за рахунок зменшення відносної площі внутрішньої кори (на 44,9 %), й до 30-ї доби цей показник так і не досягає референтних значень. Це супроводжується статистично достовірним зменшенням відносної кількості малих (зокрема, на 45,9 % на 1-у добу) і середніх лімфоцитів (найбільше на 41,7 % на 3-ю добу) у корковій речовині тимусу, та підвищенням відносної кількості лімфоцитів у стадії апоптозу (максимально в 13,5 разів на 1-у добу) у порівнянні з показниками групи інтактних тварин протягом перших 30-и діб після народження. Крім того відзначається збільшення частки великих лімфоцитів і лімфобластів внутрішньої кори тимусу з 3-ї по 21-у добу після народження, та збільшення частки лімфоцитів у фазі мітозу у корковій речовині тимусу протягом 9-и діб (найбільше на 3-ю добу у 3,2 рази) у тварин експериментальної групи, ( $p < 0,05$ ). Також виявлено статистично достовірне збільшення частки епітеліоцитів у корі тимусу до 14-ї доби життя, максимально у 2,2 рази на 2-у добу, у порівнянні з референтними показниками.

2. Пренатальне введення стафілококового анатоксину приводить до збільшення відносної площі субкапсулярної зони в 1,94 рази до 3-ї доби постнатального життя, та до збільшення відносної площі мозкової речовини в 1,2 рази з 3-ї доби і до кінця періоду спостереження, порівняно з інтактною групою тварин. Разом з тим, спостерігається достовірне збільшення частки малих лімфоцитів субкапсулярної зони протягом перших 5-и діб (максимально на 5-у добу на 20,5 %) у порівнянні з групою інтактних тварин. У той же час, спостерігається зменшення відносної кількості малих лімфоцитів з 1-ї по 9-у добу у мозковій речовині тимусу (найбільше на 2-у добу на 14,6 %) у порівнянні з референтними показниками, ( $p < 0,05$ ). При цьому спостерігається статистично достовірне збільшення частки лімфоцитів у фазі мітозу, зокрема в субкапсулярній зоні з 1-ї по 14-у добу (максимально на 1-у добу у 1,7 рази), у внутрішній корі до 3-ї доби (максимально на 1-у добу у 2,1 рази), а у мозковій речовині до 9-ї доби (максимально на 1-у добу у 2,2 рази) у порівнянні з показниками групи інтактних тварин. Також виявлено збільшення відносної кількості епітеліальних клітин у корковій речовині до 3-ї доби після народження у порівнянні з групою інтактних тварин (максимально на 3-ю добу на 56,5 %), ( $p < 0,05$ ).

3. Пренатальне введення дексаметазону призводить до достовірного збільшення експресії рецепторів до лектину сочевиці та кількості LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин з 5-ї по 14-у добу, з максимальним збільшенням на 51,3 % на 5-у добу у порівнянні з референтними показниками. Разом з тим, в мозковій речовині тимусу визначається більш інтенсивна експресія рецепторів до  $\beta$ -D-галактози, екранованою сіаловою кислотою з 14-ї по 30-у добу після народження (++) порівняно з групою інтактних тварин (+). Навпроти, кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитів є достовірно меншою на 19,2 % на 30-у добу в корковій речовині та на 24,2 % на 14-у добу – в мозковій, порівняно з референтною групою. Також спостерігається зниження інтенсивності накопичення бензидинової мітки до  $\beta$ -D-галактози (+) в корковій та мозковій речовині тимусу протягом перших двох діб у порівнянні з інтактною групою (++)).

4. Після пренатального введення стафілококового анатоксину спостерігається більш інтенсивне накопичення бензидинової мітки до лектину сочевиці з 3-ї до 9-ї доби, й кількість LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин є більшою протягом перших 3-х діб з максимальним збільшенням на 58,8 % на 2-у добу у порівнянні з референтними показниками. Крім того спостерігається достовірно більша кількість WGA<sup>+</sup>-епітеліальних клітин в корковій та мозковій речовині тимусу в перші три доби та на 30-у добу постнатального життя, супроводжуючись більш інтенсивною експресією рецепторів до N-ацетил-D-глюкозаміну протягом 9-и діб постнатального періоду у корковій речовині тимусу (+++) та на 3-5-у добу життя у мозковій речовині (+++) у порівнянні з рівнем експресії (++) в групі інтактних тварин. Також з 9-ї по 30-у добу у мозковій речовині тимусу визначається більш інтенсивна експресія рецепторів до лектину рицини (++) у порівнянні з показниками інтактної групи (+). Разом з тим, відмічається більш інтенсивне накопичення бензидинової мітки на незрілих PNA<sup>+</sup>-лімфоцитах в перші три доби постнатального життя в корковій та мозковій речовині тимусу, причому більша різниця в інтенсивності експресії відзначається у корковій речовині тимусу у порівнянні з референтною групою (+++ проти + відповідно).

5. Введення дексаметазону щурам в антенатальному періоді призводить до зменшення інтенсивності експресії рецепторів до цитокератинів 5/14 у перші два тижні життя та до поступального та прогресивного зменшення площі, що займають CK5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцити протягом всього періоду спостереження (на 1-у добу відносна площа CK5/14<sup>+</sup>-клітин на 33,1 % менша, а на 30-у добу на 63,5 % менша), порівняно з інтактною групою тварин. В групі антигенпреміюваних тварин спостерігається збільшення рівня експресії рецепторів до цитокератинів 5/14 впродовж всього періоду спостереження з максимумом у перші три доби, а питома площа, займана CK5/14<sup>+</sup>-епітеліоретикулоцитами є більшою протягом 9-и діб після народження (зокрема на 59,1 % у першу добу), порівняно з інтактною групою тварин.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антонюк В. О. Лектини та їх сировинні джерела : монографія. Львів : Кварт, 2005. 554 с.
2. Аравицкий Е. О., Аравицкая Дж. Н. Иммуногистохимическое выявление СК5<sup>+</sup>-эпителиоцитов тимуса крыс раннего постнатального периода после пренатального гормонального воздействия. *Медико-фармацевтический форум – 2017* : матеріали III міжнар. наук.-практ. конф., м. Карлови Вари, 22 груд. 2017 р. Карлови Вари, 2017. С. 85-92.
3. Аравицкий Е. О. Особенности динамики клеточного состава морфофункциональных зон тимуса белых крыс в ответ на пренатальное гормональное воздействие. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017. Т. 17, № 4(60). С. 13-21.
4. Аравицкий Е. О. Особенности изменений субкапсулярной зоны тимуса в раннем постнатальном периоде после пренатального антигенного воздействия. *Інновації в медицині* : матеріали 86 наук.-практ. конф. студ. та молод. вчен. із міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 23-24 берез. 2017 р. Івано-Франківськ, 2017. С. 92.
5. Аравицкий Е. О. Особенности изменений субкапсулярной зоны тимуса в раннем постнатальном периоде после пренатального действия дексаметазона. *Сучасні наукові інновації* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ, 15-16 лют. 2017 р. Київ, 2017. С. 24-26.
6. Аравицкий Е. О., Аравицкая Дж. Н. Особенности реактивности субкапсулярной зоны тимуса после внутриутробного гормонального воздействия. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2017* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молод. вчен. та студ. із міжнар. участю, присвяч. дню науки, м. Запоріжжя, 11-12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 5-6.
7. Аравицкий Е. О. Особенности формирования внутренней коры тимуса крыс в постнатальном периоде после пренатального действия дексаметазона. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017* : сборн. тезисов докл. LXXI междунар. науч.-практ. конф. студ. и молод. учён., г. Минск, 17-19 апр. 2017 г. Минск, 2017. С. 77.

8. Аравицкий Е. О., Путилин Д. А., Аравицкая Дж. Н. Постнатальная реактивность WGA<sup>+</sup>-эпителиоретикулоцитов тимуса после внутриутробного антигенного воздействия. *Пріоритети сучасної науки* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ 27-28 жовт. 2017 р. Київ, 2017. С. 9-11.

9. Аравицкий Е. О. Реактивные изменения морфо-функциональных зон тимуса после внутриутробного воздействия стафилококкового анатоксина. *Актуальні питання медичної науки та практики*. 2017. Т. 2, Кн. 1, №84. С. 3-18.

10. Аравицкий Е. О. Становление внутренней коры тимуса в постнатальном периоде после пренатального действия стафилококкового анатоксина. *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молод. вчен. та студ., м. Запоріжжя 23-24 берез. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 10-11.

11. Артеменко К. А. Динамика развития и инволюции вилочковой железы у детей Белгородской области, проживающих в районах с различной экологической ситуацией : дисс. ... канд. мед. наук : Курск, 2004. 150 с.

12. Бабкина И. В. Структурная организация микрососудистого русла тимуса человека в постнатальном онтогенезе : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : Саранск, 1996. 20 с.

13. Беловешкин А. Г., Стельмах И., Студеникина Т. Субпопуляции нейроэндокринных клеток мозгового вещества тимуса человека. *Молодой ученый*. 2013. №4. С. 627-631.

14. Беловешкин А. Г. Системная организация телец Гассалья : монография. Минск : Медисонт, 2014. 180 с.

15. Бернік Н. В., Олійник І. Ю., Лаврів Л. П. Морфологія людини і лектингістохімія. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2010. Т. 9, № 3. С. 138-143.

16. Бобрышева И. В. Морфофункциональные особенности тимуса крыс различных возрастных периодов в норме и после иммуностимуляции. *Морфологія*. 2013. №7(4). С.11-17.

17. Бородин Ю. И. Лимфатический регион и детоксикация. *Морфология*. 2005. №4. С. 25-28.
18. Васендин Д. В., Мичурина С. В., Ищенко И. Ю. Морфологические изменения в тимусе в «катаболической» фазе после воздействия экспериментальной гипертермии. *Сибирский медицинский журнал*. 2011. Т.101, №2. С.33-35.
19. Волков В. П. Функциональная иммуноморфология тимуса в аспекте онтогенеза. *Инновации в науке* : материалы XLVIII междунар. науч.-практ. конф. Новосибирск, 2015. С. 135-142.
20. Волошин В. М. Морфологічні зміни тимусу білих щурів після інгаляційного впливу епіхлоргідрину та можливість їх корекції. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. Вип. 2, том 1(92). С. 131-135.
21. Волошин М. А., Аравіцький Є. О., Куш О. Г. Дослідження динаміки кількості та топографії LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин в тимусі щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після пренатального введення дексаметазона. *Патологія*. 2017. Т. 14, №3(41). С. 348-352.
22. Волошин М. А., Куш О. Г., Аравіцький Є. О. Динаміка експресії та кількості СК5<sup>+</sup>-імунопозитивних епітеліоцитів субкапсулярної зони тимуса у щурів раннього постнатального періоду після пренатального введення стафілококового анатоксину. *Морфология*. 2018. Т. 12, №4. С. 24-30.
23. Волошин М. А., Матвейшина Т. М. Внутрішньоутробна дія антигена як фактор, що сприяє розвитку алергічно-інфекційних захворювань у новонароджених. *Вісник наукових досліджень*. 2012. № 3. С. 111-114.
24. Волошин М. А., Чайковський Ю. Б., Куш О. Г. Основи імунології та імуноморфології : навч. посіб. Запоріжжя-Київ : ЗДМУ, 2010. 170 с.
25. Волошин Н. А., Аравицкий Е. О. Динамика абсолютной и относительной масс тимуса белых крыс в норме и после внутриутробного воздействия дексаметазона и стафилококкового анатоксина. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2016. Т. 16, № 4(56). С. 5-8.
26. Волошин Н. А., Аравицкий Е.О. Сравнительная характеристика реактивности морфо-функциональных зон тимуса новорожденных после действия в

пренатальном периоде дексаметазона. *Актуальні питання медичної науки та практики*. 2017. Т. 1, № 84. С. 3-10.

27. Волошин Н. А. Внутриутробное антигенное воздействие - фактор развития висцеромегалии после рождения / Волошин Н. А., Карзов М. В., Иванов М. Е., Куш О. Г., Медведев А. Е., Новоселова О. А., Щербаков М. С., Городничева Е. А. : сборн. науч. трудов I национального конгресса Украины по иммунологии, аллергологии и иммунореабилитации. Алушта, 1998. С. 42-43.

28. Волошин Н. А. Гистофизиологические изменения в органах после внутриутробного введения антигенов / Волошин Н. А., Медведев А. Е., Вовченко М. Б., Григорьева Е. А., Поправко М. И., Иванов М. Е. : наук. читання, присвяч. 100-річчю від дня народж. проф. Б. В. Альошина. Харків, 2001. С. 4.

29. Волошин Н. А., Григорьева Е. А., Довбыш М. А. Использование методов лектиновой гистохимии в морфологии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2004. Т. 7, № 4. С. 40-41.

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

31. Волошин Н. А., Григорьева Е. А. Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза (обзор литературы и собственных исследований). *Журнал АМН України*. 2005. Т. 11, № 2. С. 223-237.

32. Волошин Н. А., Григорьева Е. А. Тимус новорожденных : монография. Запорожье : ЗГМУ, 2011. 344 с.

33. Волошин Н. А., Иванов М. Е., Городничева Е. А. Особенности лимфоидной популяции мозгового вещества вилочковой железы белых крыс. *Актуальные вопросы медицины и биологии*. 1996. №3. С. 137.

34. Волошин Н. А., Иванов М. Е., Городничева Е. А. Частота встречаемости эпителиальных клеток и их структур в мозговом веществе вилочковой железы крыс с индуцированной тимомегалией. *Актуальні питання морфології*: 1996. № 3. С. 146-147.

35. Волошин Н. А., Иванов М. Е., Новоселова О. А. Лимфоциты как фактор морфогенеза органов. *Актуальні питання морфогенезу* : матеріали наук. конф, Чернівці, 1996. С. 76-77.
36. Волошин Н. А., Иванов М. Е. Особенности распределения структур, содержащих рецепторы к лектину арахиса, в тимусе крыс в раннем постнатальном периоде онтогенеза. *Укр. мед. альманах*. 1998. № 2. С. 51-53.
37. Гориков И. Н., Галигберов А. А., Сухов А. Н., Берендеева В. М., Тарараева Т. В. Морфологическое строение тимуса и коры надпочечников у новорожденных от матерей, перенесших аденовирусную инфекцию в период беременности. *Актуальные проблемы современной науки*. 2012. № 32. С. 34-37.
38. Григорьева Е. А., Волошин Н. А. Использование методов лектиновой гистохимии для оценки динамики дендритных клеток тимуса. *Український морфологічний альманах*. 2011. Т. 9, № 3. С. 80-81.
39. Григорьева Е. А. Использование лектиновой гистохимии для изучения морфологии эпителиоретикулоцитов тимуса. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016. Т. 15, № 1. С. 46-49.
40. Григорьева Е. А. Морфология эпителиоретикулоцитов тимуса. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2016. Т. 15, № 1. С. 46-49.
41. Гунас І. В., Дзевульська І. В., Черкасов Е. В., Ковальчук О. І. Мембранопластичний ефект дії лактопротейну-С на структуру органів нейроімуноендокринної системи за умов інфузійної терапії опікової хвороби. *Хірургія України*. 2015. № 3. С. 36-43.
42. Дранова Е. Г. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика тимуса при экспериментальном канцерогенезе потомства самок с вторичным иммунодефицитом : дисс. ... канд. мед. наук : Москва, 2015. 157 с.
43. Забродин В. А. Морфология тимуса у взрослого человека : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : Москва, 2005. 20 с.
44. Захаров А. А. Морфологические изменения тимуса после иммуносупрессии в эксперименте. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2008. Т. 7, № 4. С.15-19.

45. Иванов М. Е. Особенности морфологии тимуса белых крыс при первичном и повторном введении антигена. *Актуальні питання фармацевтичної науки та практики* : матеріали міжрег. наук.- практ. конф., м. Запоріжжя, 1995 р. Запоріжжя, 1995. С. 68.
46. Игнатов В. В. Углеводузнающие белки-лектины. *Биология. Соросов.образ.журн.* 2004. С. 12-17.
47. Иванова А. Й., Чайковський Ю. Б., Луцик О. Д. Міжнародна гістологічна та ембріологічна номенклатура : Львів : ЛМІ, 1993. 176 с.
48. Камышный А. М. Изучение процессов дифференцировки лимфоцитов тимуса и выраженности инсулита у крыс с экспериментальным сахарным диабетом. *Вісник проблем біології і медицини.* 2006. № 2. С. 99-101.
49. Камишний О. М. Морфофункціональна характеристика антигенпрезентуючих клітин тимусу у нащадків щурів з експериментальним гестаційним діабетом. : матеріали VII з'їзду асоціації ендокринологів України. Київ, 2007. С. 93.
50. Карелина Н. Р., Пугач П. В., Круглов С. В., Свирич С. В. Строение тимуса и брыжеечных лимфатических узлов крысят после пренатального воздействия алкоголя. *Научная организация деятельности анатомических кафедр в современных условиях* : материалы междунаучно-практ. конф. руководителей анатомических кафедр и институтов ВУЗов СНГ и Восточной Европы, посвящённой 75-летию УО ВГМУ (г. Витебск, 2009 г). Витебск, 2009. С. 201-204.
51. Кащенко С. А., Захаров А. А. Органометрические особенности строения тимуса белых крыс после иммуностимуляции и иммуносупрессии. *Украинский журнал клинической и лабораторной медицины.* 2009. № 4. С. 50-52.
52. Кащенко С. А., Захаров А. А. Современные представления о строении тимуса. *Перспективи медицини та біології.* 2010. Т. II, № 1. С. 22-32.
53. Киселева Е. П. Роль нейрональных и ангиогенных факторов в механизмах инволюции тимуса при опухолевом росте. *Медицинский Академический журнал.* 2010. Т. 10, № 4. С. 201-209.

54. Киселева Н. М., Кузьменко Л. Г., Нкане Нкоза М. М. Стресс и лимфоциты. *Педиатрия*. 2012. Т. 91, № 1. С. 137-143.
55. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Передчасні пологи»: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.11.2008 р. № 624. *Дайджест професійної медичної інформації «Зростає малюк!»*. 2008. № 9-11. С. 38-44.
56. Ковешников В. Г., Фролов В. М., Кащенко С. А. Ультраструктура тимуса в условиях иммуностимуляции и иммуносупрессии. *Український медичний альманах*. 2005. № 2. С. 36-40.
57. Козлов А. А. Возрастные изменения тучноклеточной популяции вилочковой железы. *Вестник Челябинского государственного университета*. 2013. № 7. С. 147-148.
58. Колесник Ю. М., Камышный А. М., Абрамов А. В., Калиниченко Н. А. Морфофункциональная характеристика эпителиоретикулоцитов тимуса у потомства крыс с экспериментальным гестационным диабетом. *Патологія*. 2006. Т. 3, № 2. С. 32-37.
59. Кострова О. Ю. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, вызванной введением канцерогена в различной дозировке. *Фундаментальные исследования*. 2013. №3, часть 3. С. 321-324.
60. Кривоустов С. П. Аллергический ринит в практике педиатра. *Дитячий лікар*. 2010. № 2(4). С. 18–23.
61. Кузьменко Л. Г., Киселева Н. М., Симонова А. В. Старение и тимус. *Здоровье и образование в 21 веке*. 2013. Т. 15, №1-4. С. 170-175.
62. Кулида Л. В. Морфометрические параметры врожденной гиперплазии тимуса у плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Морфологические ведомости*. 2007. № 1-2. С. 107-111.
63. Кулида Л. В., Перетятко Л. П. Патоморфологические особенности плацент и тимуса при инфекционно-воспалительной патологии у новорожденных с

ЭНМТ. «Мать и дитя» : сборн. III регион. научн. форума. г. Саратов, 2009 г. Саратов, 2009. С. 147-148.

64. Кулида Л. В., Перетятко Л. П. Патоморфологические особенности тимуса плодов при невынашивании беременности в 22-27 недель. *Вестник морфологии*. 2010. Т. 16, № 2. С. 342-346.

65. Кульбах О. С., Петрова Т. Б. Состояние тимуса при радиационном воздействии в антенатальном периоде онтогенеза. *Морфология*. 2000. Т. 117, Вып. 1. С. 46-50.

66. Куц О. Г., Аравицкий Е. О. Особенности экспрессии СК5/14<sup>+</sup>-эпителиальных клеток тимуса крыс в норме и после пренатального введения стафилококкового анатоксина. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ) : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Запоріжжя, 17-18 травня 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 16.*

67. Куц О. Г., Волошин М. А. Методика вивчення популяції  $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів із використанням панелі лектинів. *Вісник морфології*. 2010. Т. 16, № 1. С. 76–80.

68. Лебединская В. О., Ахматова Н. К., Мелехин С. В., Верескунов А. М., Лебединская Е. А., Киселевский М. В. Влияние лектина клещевины на морфологию лимфоидных органов лабораторных животных и функциональную активность мононуклеарных лейкоцитов крови человека. *Морфологические ведомости*. 2005. № 3. С. 53-58.

69. Логинова Н. П., Четвертных В. А., Семченко В. В., Сайдакова Е. В., Чемурзиева Н. В. Особенности экспрессии цитокератинов (СК) 5 и 8 в клетках эпителиальной стромы тимуса и количество ТREC в периферических Т-лимфоцитах у детей с врожденными пороками сердца. *Иммунология*. 2014. № 6. С. 333-337.

70. Логинова Н. П., Четвертных В. А., Семченко В. В., Чемурзиева Н. В., Хромцова Г. А. Иммуноцитохимические особенности становления дифференцировки эпителиальных клеток тимуса у детей первого года жизни при эмбриональных нарушениях развития сердца. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 12-1. С. 49-53.



71. Луцик А. Д., Детюк Е. С., Луцик М. Д. Лектины в гистохимии : навч. посіб. Львов : Вища школа, 1989. 140с.
72. Макаренкова В. П., Кост Н. В., Щурин М. Р. Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета и в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний. *Иммунология*. 2002. № 2. С. 68-76.
73. Мастицкий С. Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований : учебн. пособие. Минск : РУП «Институт рыбного хозяйства», 2009. 76 с.
74. Мельник Н. О., Чайковский Ю. Б. Реактивні зміни органів імунного захисту за умов демієлінізації та ремієлінізації. *Морфологія*. 2007. Т. 1, № 1. С. 89-93.
75. Мельниченко Г. А., Семичева Т. В., Фадеев В. В., Чеботникова Т. В. Применение глюкокортикоидов во время беременности. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2008. № 2. С. 7-17.
76. Меркулова Л. М., Стручко Г. Ю., Москвичев Е. В., Михайлова М. Н., Кострова О. Ю. Развитие акцидентальной инволюции тимуса на фоне использования канцерогена. *Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической морфологии* : материалы междунар. науч. конф., посв. 65-летию Ивановской школы лимфологов. Иваново, 2009. С. 161-166.
77. Мороз Г. А. Возрастные особенности распределения рецепторов лектинов в лимфоцитах тимуса крыс. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. Т. 16, № 1, ч. 1(61). С. 156-159.
78. Мороз Г. А. Строение тимуса интактных крыс самцов линии Вистар разного возраста. *Світ медицини та біології*. 2009. № 3(11). С. 98-102.
79. Мороз Г. А., Шаповалова Е. Ю. Лектиногистохимическая характеристика лимфоцитов тимуса крыс при систематическом воздействии гипергравитации. *Український морфологічний альманах*. 2011. Т. 9, № 3. С. 187-190.
80. Москвичев Е. В. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика вилочковой железы при экспериментальном канцерогенезе в

условиях вторичной иммунной недостаточности : дисс. ... д-ра мед. наук. Оренбург, 2013. 195 с.

81. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот із ними : навч. посіб. / Ю. М. Кожем'якін та ін. Київ, 2002. 155с.

82. Никитюк Д. Б., Клочкова С. В., Алексеева Н. Т., Кварацхелия А. Г. Современные представления об общих закономерностях макро-микроскопической анатомии лимфоидных органов. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2015. Т. 4, № 2. С. 9-13.

83. Орлова Е. Г., Ширшев С. В., Логинова Н. П., Логинова О. А., Шахмаметьев Р. М. Особенности дифференцировки дендритных клеток тимуса у детей в зависимости от типа цианоза при врожденных пороках сердца. *Российский иммунологический журнал*. 2010. № 3. С. 413-415.

84. Парамзин Ф. Н. Морфологическая характеристика телец Гассалья в случаях уменьшения массы тимуса. *Новые задачи современной медицины : материалы междунар. науч. конф., г. Санкт-Петербург, декабрь 2014 г.* Санкт-Петербург, 2014. С. 54-55.

85. Пасюк А. А., Пивченко П. Г. Эмбриогенез тимуса у белой крысы. *Актуальные вопросы морфологии*. 2008. № 2. С. 91-92.

86. Петренко В. М. О морфогенезе долей тимуса у плодов белой крысы. *Успехи современного естествознания*. 2012. № 11-2. С. 35-37.

87. Печенников В. Г. Лектины – информативные молекулярные зонды. *Биология. Соросовский образовательный журнал*. 2004. № 6. С. 25-33.

88. Пирс Г., Кащенко С. А., Захаров А. А. Нормальная структура, функция и гистология тимуса. *Український морфологічний альманах*. 2011. Т. 9, № 3. С.4-8.

89. Полевщиков А. В., Гурова О. В., Зассеева М. Д., Старская И. С., Гусельникова В. В. Динамика морфологических изменений в тимусе мыши после иммунизации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014. № 4(58). С. 41-45.

90. Принципы и методы гистохимического анализа в патологии / под ред.: А. П. Авцина, А. И. Струкова, Б. Б. Фукса. Ленинград, 1971. 368 с.

91. Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України від 21.02.2006 р. № 3447-IV *Відомості Верховної ради України*. 2006. № 27. С. 230.
92. Пугач П. В., Круглов С. В., Карелина Н. Р. Особенности тимуса новорожденных крыс после пренатального воздействия этанола. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011. Т. 38, № 1. С. 370.
93. Пугач П. В. Тимус новорожденных крыс, развивавшихся в условиях пренатальной алкогольной интоксикации. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета*. 2011. Т. 18, № 2. С. 123-124.
94. Рабовская Е. В. Морфология патологического процесса в щитовидной и вилочковой железах плодов коров, инфицированных вирусом лейкоза : дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2004. 136 с.
95. Романенко Т. Г. Дизадаптаційний синдром в перинатології. *Український медичний часопис*. 2003. № 5(37). С. 45-50.
96. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред Р. У. Хабриева. Москва : Медицина, 2005. 832 с.
97. Сапин М. Р., Никитюк Д. Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит : монография. Москва : Джангар, 2000. 184 с.
98. Сапин М. Р., Никитюк Д. Б. Лимфатическая система и ее важнейшая роль в иммунных процессах : учебн. пособ. Москва : Медицинская книга, 2014. 36 с.
99. Сорокина И. В., Бочарова Т. В. Динамика изменений в органах иммунной системы при действии хронического светового стресса : *матеріали VII Національного конгресу патофізіологів України*. Київ, 2016. С. 183-186.
100. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії антигенів: пат. 49377 Україна: МПК А61Р 37/00. №u200911825; заявл. 19.11.09; опубл. 26.04.10, Бюл. № 8. 4 с.
101. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів: пат. 112288 Україна: МПК G09В 23/28, А61К 38/22, А61Р 37/02. № u201606118; заявл. 06.06.2016; опубл. 12.12.2016, Бюл. № 23. 4 с.

102. Стручко Г. Ю., Москвичев Е. В., Меркулова Л. М., Кострова О. Ю. и др. Акцидентальная инволюция тимуса на фоне развития злокачественной опухоли, осложненной иммунодефицитом. *Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии* : материалы II Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Курск, 2011. С. 256-257.

103. Талаев В. Ю., Матвейчев А. В., Ломунова М. А., Цатуров М. Э., Бабайкина О. Н., Заиченко И. Е., Талаева Е. Б. Роль дендритных клеток в иммунных взаимодействиях матери и плода. *Российский иммунологический журнал*. 2010. Т. 4(13), № 4. С. 327-335.

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

105. Ткаченко Ю. П. Тимомегалия - полиэтиологическая патология детей раннего возраста. *Тимомегалия*. 1996. С. 3-35.

106. Торбек В. Э., Юрина Н. А. Гетерогенность эпителиоцитов тимуса и их ультраструктура у новорожденных крыс при дисбалансе глюкокортикоидов. *Морфология*. 1998. № 6. С. 54-59.

107. Торбек В. Э., Юрина Н. А. Ультраструктура эпителиоцитов тимуса потомства при изменении гормонального фона в функциональной системе мать-плод. *Вестник РУДН*. 2000. № 2. С. 45-49.

108. Умбетов Т. Ж., Комекбай Ж. Е. Антенатальное развитие вилочковой железы. *Inter. J. Immunorehabilitation*. 2010. Vol. 12, № 3. P. 106-107.

109. Хаитов Р. М., Ярилин А. А., Пинегин Б. В. Иммунология : атлас. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 624 с.

110. Хлыстова З. С., Калинина И. И., Шмелева С. П. и др. Последовательность встраивания лимфоидных органов в развивающуюся иммунную систему плода человека и ее значение в перинатальной патологии. *Архив патологии*. 2002. № 2. С. 16-19.

111. Храновская Н. Н., Гриневиц Ю. А. Антигенпредставляющие дендритные клетки миелоидного происхождения: фенотип, функции, противоопухолевая активность, использование в специфической иммунотерапии больных со злокачественными новообразованиями. *Специфічна імунотерапія в онкології* : зб. наук. пр. / за ред. Ю.А. Гриневица. Здоров'я, Київ, 2008. С. 81–144.
112. Цветков В. В., Сологуб Т. В., Токин И. И. Биология дендритных клеток человека и их роль в инфекционной патологии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2014. №3. С. 68-74.
113. Шарова Н. И., Дзуцев А. Х., Литвинова М. М., Харченко Т. Ю., Ярилин А. А. Результаты взаимодействия лимфоидных и эпителиальных клеток тимуса человека *in vitro* (активация и апоптоз). *Иммунология*. 2000. № 3. С. 7-12.
114. Шумная Т. Е. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей-жителей промышленного региона. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2015. Т. 94, №4. С.189-192.
115. Юрчинский В. Я., Ерофеева Л. М. Механизм формирования корково-мозгового соотношения тимуса позвоночных животных и человека. *Фундаментальные Исследования*. 2014. №5. С. 290-294.
116. Яглова Н. В. Тучные клетки и врожденный иммунитет. *Иммунология: науч.-теорет. журнал*. 2009. Т. 30, № 2. С. 139-142.
117. Ярилин А. А. Гомеостатические процессы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов. *Иммунология*. 2004. № 5. С. 312-320.
118. Ярилин А. А., Донецкова А. Д. Т-клетки – недавние эмигранты из тимуса. *Иммунология*. 2012. Т. 6. С. 326-334.
119. Ященко А. М., Антонюк В. О., Наконечна О. В. та ін. Цитотопографія рецепторів лектинів у структурних компонентах органів імуногенезу. *Львівський медичний часопис*. 2005. Т. 11, № 3. С. 96-100.
120. Abbas A., Kumar V., Fausto N. Diseases of immunity. *Pathologic Basis of Disease*. 2004. № 2. P. 193-267.

121. Alexandropoulos K., Danzl N. M. Thymic epithelial cells: antigen presenting cells that regulate T-cell repertoire influence development. *Immunol. Res.* 2012. № 54(1-3). P. 177-190.
122. Anderson G., Hare K. J., Jenkinson E. J. Specialisation of thymic epithelial cells for positive selection of CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup> thymocytes. *Cell Mol. Biol.* 2001. Vol. 47, № 1. P. 119-127.
123. Anderson G., Hare K. J., Wilkinson R. W., Jenkinson E. J. Identification of a developmentally regulated phase of postselection expansion driven by thymic epithelium. *J. Immunology.* 1998. Vol. 160. P. 3666-3672.
124. Anderson G., Harman B. C., Hare K. J. Microenvironmental regulation of T-cell development in the thymus. *Semin. Immunol.* 2000. Vol. 12, № 5. P. 457-464.
125. Ansari A. R., Liu H. Acute thymic involution and mechanisms for recovery. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017. Vol. 1. P. 109-112.
126. Aw D., Silva A. B., Maddick M. T. et al. Architectural changes in the thymus of aging mice. *Aging cell.* 2008. Vol. 7. P. 158-167.
127. Aydemir I., Kum Ş., Tuğlu M. İ. Histological investigations on thymus of male rats prenatally exposed to bisphenol A. *Chemosphere.* 2018. Vol. 206. P. 1-8.
128. Bai M., Doukas M., Papoudou-Bai A. et al. Immunohistological analysis of cell cycle and apoptosis regulators in thymus. *Anatomischer Anzeiger.* 2013. Vol. 195. P. 159-165.
129. Bal M., Ranjit M., Achary K. G., Satapathy A. K. Maternal filarial infection influences the development of regulatory T-cells in children from infancy to early childhood. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016. Vol. 10. P. 452-456.
130. Banerjee S., Chapman S. J. Influence of correlated antigen presentation on T-cell negative selection in the thymus. *J. R. Soc. Interface.* 2018. Vol. 15, № 148. P. 1-11.
131. Barnes Y. C., Skeleton Y. C., Stamencovic I. Sialic acid binding lectin sialoadhesin regulates its ability to mediate cell adhesion. *Blood.* 1999. Vol. 93, № 4. P. 1245-1252.

132. Baum L. G., Debrin L. G., Perillo N. L. Characterization of terminal sialic and linkages in human thymocytes: correlation between lectin-binding phenotype and sialtransferase expression. *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271, № 3. P. 10793-10799.
133. Baum L. G., Pang M., Perillo N. L., Wu T. Human thymic epithelial cells express an endogenous lectin, galectin-1, which binds to core 2-O-glycans on thymocytes and T lymphoblastoid cells. *J. Experimental Medicine.* 1995. Vol. 81. P. 877-887.
134. Begum M., Uttam K. P., Alam J. Age related changes in weight of the thymus gland of Bangladeshi people. *Bangladesh J. Anat.* 2010. Vol. 8. № 1. P. 10-12.
135. Blackburn C. C., Manley N. R. Developing a new paradigm for thymus organogenesis. *Nature Review Immunology.* 2004. Vol. 4. P. 278-289.
136. Bodey Â., Bodey B. Jr., Siegel S.E. The role of the reticulo-epithelial cell network in the immuno-neuroendocrine regulation of intrathymic lymphopoiesis. *Anticancer res.* 2000. Vol. 20. P. 1871-1888.
137. Brelinska R., Warchol J. B. Thymic nurse cells: their functional ultrastructure. *Microsc Res Tech.* 1997. № 38. P. 250-266.
138. Brozek J. L., Bousquet J., Baena-Cagnati C. E. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelenes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126. P. 466-476.
139. Cannizzo F. T., Cucuzza L. S., Divari S., Berio E., Scaglione F. E., Biolatti B. Gene expression profile associated with thymus regeneration in dexamethasone-treated beef cattle. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2018. Vol. 65. P. 101-108.
140. Cannizzo F. T., Pegolo S., Starvaggi Cucuzza L., Bargelloni L., Divari S., Castagnaro M. Gene expression profiling of thymus in beef cattle treated with prednisolone. *Res Vet Sci.* 2013. Vol. 2. P. 540.
141. Chen T., Yan Y. E., Liu S., Liu H. X., Yan H. Y., Hou L. F. Increased fetal thymocytes apoptosis contributes to prenatal nicotine exposure-induced Th1/Th2 imbalance in male offspring mice. *Sci Rep.* 2016. Vol. 6. P. 45-48.
142. Csaba G. The role of the pineal-thymus system in the regulation of autoimmunity, aging and lifespan. *OrvHetil.* 2016. Vol. 27. P. 1065-1070.
143. Dautigny N., Campion A. Le, Lucas B. Timing and casting for actors of thymic negative selection. *J. of Immunology.* 1999. Vol. 162. P. 1294-1302.

144. Delamarre L., Cohn L. Dendritic cell-targeted vaccines. *Frontiers in Immunology*. 2014. № 5. P. 255-260.
145. Dixit V.D. Thymic fatness and approaches to enhance thymopoietic fitness in aging. *Curr. Opin.Immunol.* 2010. Vol. 22. P. 521-528.
146. Dood R., Drickamer K. Lectin-like proteins in model organisms: amplications for evolution of carbohydrate-binding activity. *Glycobiol.* 2001. Vol. 11. P. 12-25.
147. Dörnemann R., Koch R., Möllmann U., Falkenberg M. K., Möllers M., Klockenbusch W., Schmitz R. Fetal thymus size in pregnant women with diabetic diseases. *J. Perinat. Med.* 2017. Vol. 45(5). P. 595-601.
148. Ebner S. et al. Expression of C-type lectin receptors by subsets of dendritic cells in human skin. *Int. Immunol.* 2004. Vol. 16. P. 877-887.
149. Elmore S. Enhanced histopathology evaluation of thymus. *Toxicol. Pathol.* 2006. № 34. P. 656-665.
150. Erickson C. A. Neural crest: origin, migration and differentiation. *Encyclopedia of Life Science*. 2011. P. 2084-2100.
151. Eun N. L., Kyeong P. J., Lee J. Characterization of the expression of cytokeratins 5, 8 and 14 in mouse thymic epithelial cells during thymus regeneration following acute thymic involution. *Anatomy and Cell Biology*. 2011. Vol. 44(1). P. 14-24.
152. Evans E. Thymic plasmacytoid dendritic cells are susceptible to productive HIV-1 infection and efficiently transfer R5 HIV-1 to thymocytes in vitro. *Retrovirology*. 2011. № 8. P. 43.
153. Flores-Romo L. In vivo maturation and migration of dendritic cells. *Immunology*. 2001. Vol. 102. P. 255-262.
154. Fohrer H., Audit I. M., Sainz A., Schmitt C., Dezutter-Dambuyant C., Dalloul A. H. Analysis of transcription factors in thymic and CD34<sup>+</sup> progenitor-derive plasmacytoid and myeloid dendritic cells: evidence for distinct expression profiles. *Exp Hematol*. 2004. № 32. P. 104-112.
155. Fontaine M., Landry D., Montplaisir S. Human thymic dendritic cells. *Microscopy research and technique*. 1997. № 38. P. 267-275.



156. Gatford K. L., Wooldridge A. L., Kind K. L., Bischof R., Clifton V. L. Pre-birth origins of allergy and asthma. *J. Reprod. Immunol.* 2017. Vol. 16. P. 30503-30504.
157. Gress R. E., Deeks S. G. Reduced thymus activity and infection prematurely age the immune system. *J. Clin. Invest.* 2009. Vol. 119, № 10. P. 2884-2887.
158. Gurney K. B., Colantonio A. D., Blom B., Spits H., Uittenbogaart C. H. Endogenous IFN- $\alpha$  production by plasmacytoid dendritic cells exerts an antiviral effect on thymic HIV-1 infection. *J. Immunol.* 2004. № 173. P. 7269-7276.
159. Haley P. J. Species differences in the structure and function of the immune system. *Toxicology.* 2003. № 188. P. 49-71.
160. Hamazaki Y., Sekai M., Minato N. Medullary thymic epithelial stem cells: role in thymic epithelial cell maintenance and thymic involution. *Immunol Rev.* 2016. Vol. 1. P. 38-55.
161. Hart D. Dendritic cells: unique leukocyte populations which control the primary immune response. *Blood.* 1997. Vol. 90. P. 3245.
162. Hayday A., Tigelaar R. Immunoregulation in the tissues by  $\gamma\delta$ -T-cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2003. № 3. P. 233-242.
163. Hiji N., Lin T. J., Befus A. D. Promiscuous CD8: expression and function of CD8 on macrophages, mast cells and dendritic cells. *Modern aspects of immunology.* 2000. Vol. 1, № 4. P. 140-143.
164. Hong J., Ge C., Jothikumar P., Yuan Z., Liu B., Bai K., Li K., Rittase W., Shinzawa M., Zhang Y., Palin A., Love P., Yu X., Salaita K., Evavold B. D., Singer A., Zhu C. A TCR mechanotransduction signaling loop induces negative selection in the thymus. *Nat. Immunol.* 2018. Vol. 19, № 12. P. 1379-1390.
165. Ileana P., Zubkova I., Medvedovic M. Regeneration of the adult thymus is preceded by the expansion of K5+K8+ epithelial cell progenitors and by increased expression of Trp63, cMyc and Tcf3 transcription factors in the thymic stroma. *International immunology.* 2008. Vol. 19, № 11. P. 1249-1260.
166. Itoh M., Takahashi O., Sakaguchi N. Thymus and autoimmunity: production of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> naturally anergic and suppressive T-cells as a key function of the thymus in maintaining immunologic self-tolerance. *J. Immunology.* 1999. Vol. 162. P. 5317-5326.

167. Ito R., Hale L. P., Kyoizumi S., Manley N. R., Nakachi K., Sempowski G. D. Late Effects of exposure to ionizing radiation and age on human thymus morphology and function. *Radiat Res.* 2017. Vol. 5. P. 589-598.
168. Jaïdane H., Halouani A., Chakroun T., Sane F., Mokni M., Geenen V., Hober D. In-utero coxsackievirus B4 infection of the mouse thymus. *Clin. Exp. Immunol.* 2017. Vol. 187(3). P. 399-407.
169. Kabat-Koperska J., Kolasa-Wołoskiuk A., Wojciuk B., Wojciechowska-Koszko I., Roszkowska P., Ciechanowski K. The influence of intrauterine exposure to immunosuppressive treatment on changes in the immune system in juvenile Wistar rats. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016. Vol. 10. P. 2279-2288.
170. Kato S. Thymic microvascular system. *Microsc. Res. Tech.* 1997. № 38. P. 287-299.
171. Katsuaki S., Shigeharu F. Dendritic cells-nature and classification. *Allergology International.* 2007. Vol. 56. P. 183-191.
172. Kazakov O. V., Kabakov A. V., Ishchenko I. Y., Poveshchenko A. F., Raiter T. V. The thymus in experimental mammary carcinogenesis and polychemotherapy. *Bull Exp. Biol. Med.* 2017. Vol. 4. P. 479-482.
173. Kisseleva E. P., Krylov A. V., Lyamina I. V. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in thymus of mice under normal conditions and with tumor growth. *Biochemistry (Mosc).* 2016. Vol. 5. P. 491-501.
174. Klein L., Hinterberger M., Wirnsberger G., Kyewski B. Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. *Nat. Rev. Immunol.* 2009. № 9(12). P. 833-844.
175. Klug D. B., Carter C., Gimenez-Conti I. B., Richie E. R. Cutting edge: thymocyte-independent and thymocyte-dependent phases of epithelial patterning in the fetal thymus. *J. Immunol.* 2002. Vol. 169. P. 2842-2845.
176. Kondo K., Ohigashi I., Takahama Y. Thymus machinery for T-cell selection. *Int. Immunol.* 2018. P. 1-7.
177. Kosyreva A. M., Makarova O. V., Kakturskiy L. V., Mikhailova L. P., Boltovskaya M. N., Rogov K. A. Sex differences of inflammation in target organs,

induced by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide, depend on its dose. *J. Inflamm. Res.* 2018. Vol. 11. P. 431-445.

178. Kuchler L., Sha L., Giegerich A. K., Knape T., Angioni C., Ferreirós N., Schmidt M. V., Weigert A., Brüne B. Elevated intrathymic sphingosine-1-phosphate promotes thymus involution during sepsis. *Mol. Immunol.* 2017. Vol. 90. P. 255-263.

179. Laan M., Haljasorg U., Kisand K., Salumets A., Peterson P. Pregnancy-induced thymic involution is associated with suppression of chemokines essential for T-lymphoid progenitor homing. *Eur. J. Immunol.* 2016. Vol. 8. P. 2008-2017.

180. Latta K., Krieg R. J. Jr., Hisano S. Effect of the synthetic glucocorticoid, deflazacort, on body growth, pulsatile secretion of GH and thymolysis in the rat. *Eur. J. Endocrinol.* 1999. Vol. 140(5). P. 441-446.

181. Lee J. H., Kim T. J., Kim J. W., Yoon J. S., Kim H. S., Lee K. M. The anti-apoptotic effect of ghrelin on restraint stress-induced thymus atrophy in mice. *Immune Net.* 2016. Vol. 4. P. 242.

182. Leteux C., Chai W., Loveless R. W., Yuen C. T. The cysteine-rich domain of the macrophage mannose receptor is a multispecific lectin that recognizes chondroitin sulfates A and sulfated oligosaccharides of blood group Lewis<sup>x</sup> and Lewis types in addition to the sulfated N-glycans to lutropin. *J. Experimental Medicine.* 2000. Vol. 191, № 7. P. 1117-1126.

183. Li Y., Zheng B., Tian H., Xu X., Sun Y. Yupingfeng powder relieves the immune suppression induced by dexamethasone in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2017. P. 117-123.

184. Liggins G. C. The role of cortisol in preparing the fetus for birth. *Reprod. Fertil. Dev.* 1994. Vol. 6. P. 141.

185. Lipscomb M. F., Masten B. J. Dendritic cells: immune regulators in health and disease. *Physiological reviews.* 2002. Vol. 82. P. 97-130.

186. Liu Y., Chirino A. J., Leteux C., Feizi O. Crystal structure of the cysteine-rich domain of mannose receptor complexed with sulfated carbohydrate ligand. *J. Experimental Medicine.* 2000. Vol. 191, № 7. P. 1105-1116.

187. Lore K., Smed-Sorensen A., Vasudevan J., Mascola J.R., Koup R.A. Myeloid and plasmacytoid dendritic cells transfer HIV-1 preferentially to antigen-specific CD4<sup>+</sup> T-cells. *J Exp. Med.* 2005. № 201. P. 2023-2033.
188. Lunin S. M., Novoselova E. G. Thymus hormones as a prospective anti-inflammatory agents. *Expert. Opin. Ther. Targets.* 2010. Vol. 14(8). P. 775-786.
189. Majumdar S., Nandi D. Thymic atrophy: experimental studies and therapeutic interventions. *Scand. J. Immunol.* 2018. Vol. 87, № 1. P. 4-14.
190. Maraskovsky E. et al. In vivo generation of human dendritic cell subsets by Flt3 ligand. *Blood.* 2000. Vol. 96. P. 878-884.
191. Marquez C., Trigueros C., Franco J. M. Identification of a common developmental pathway for thymic natural killer cells and dendritic cells. *Blood.* 1998. Vol. 91, № 8. P. 2760-2771.
192. Matsushita M., Endo Y., Fujita T. Complement-activating complex of ficolin and mannose-binding lectin-associated serine protease. *J. of Immunology.* 2000. Vol. 164. P. 2281-2284.
193. Meissner E. G., Zhang L., Jiang S., Su L. Fusion-induced apoptosis contributes to thymocyte depletion by a pathogenic human immunodeficiency virus type 1 envelope in the human thymus. *J. Virol.* 2006. № 80. P. 11019-11030.
194. Mitchell W. A., Meng I., Nicholson S. A. et al. Thymic output, aging and zinc. *Biogerontology.* 2006. Vol. 7. P. 461-470.
195. Moleriu R. D., Zaharie D., Moatar-Moleriu L. C., Gruia A. T. Insights into the mechanisms of thymus involution and regeneration by modeling the glucocorticoid-induced perturbation of thymocyte populations dynamics. *J. Theor. Biol.* 2014. Vol. 348(2). P. 84-87.
196. Moll R., Divo M., Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochem. Cell. Biol.* 2008. № 129(6). P. 705-733.
197. Murphy B., Braunchaud C. T. Fetal metabolism of cortisol. *Curr. Topics Exp. Endocrinol.* 1993. Vol. 5. P. 197.
198. Murphy K. M., Oujang W., Farrar J.D. Signaling and transcription in T-helper development *Ann. Rev. Immunol.* 2000. Vol. 18, № 2. P. 451-494.

199. Netzer C., Knape T., Kuchler L., Weigert A., Zacharowski K., Pfeilschifter W., Sempowski G. Apoptotic diminution of immature single and double positive thymocyte subpopulations contributes to thymus involution during murine polymicrobial sepsis. *Shock*. 2017. Vol. 2. P. 215-226.
200. O'Neill K.E., Bredenkamp N., Tischner C., Vaidya H. J., Stenhouse F. H., Peddie C., Gaskell T. Foxn1 is dynamically regulated in thymic epithelial cells during embryogenesis and at the onset of thymic involution. *PLoS One*. 2016. Vol. 3. P. 76-79.
201. Orhan F., Karakas T., Cakir M. Prevalence of immunoglobulin E-mediated food allergy in 6–9 year-old urban school children in the eastern sea region of Turkey. *Clin. Exp. Allergy*. 2009. Vol. 39. P. 1027-1035.
202. Owen J. J., McLoughlin D. E., Suniara R. K., Jenkinson E. J. Cellular and matrix interactions during the development of T-lymphocytes. *Braz. J. Med. Biol. Research*. 1999. Vol. 32, № 5. P. 551-555.
203. Owen J. J., McLoughlin D. E., Suniara R. K., Jenkinson E. J. The role of mesenchyme in thymus development. *Curr. Top Microbiol. Immunol*. 2000. Vol. 251. P. 133-137.
204. Palmer D. B. The effect of age on thymic function. *Front. Immunol*. 2013. Vol. 4. P. 316.
205. Palucka, K., Banchereau J. Dendritic cell-based cancer therapeutic vaccines. *Immunity*. 2013. Vol. 39(1). P. 38–48.
206. Perillo N. L., Uittenbogaart C. H., Nguyen J. T. Galectin-1, an endogenous lectin produced by thymic epithelial cells, induces apoptosis of human thymocytes. *J. Exp.* 1997. Vol. 185, № 10. P. 1851-1858.
207. Pohar J., Simon Q., Fillatreau S. Antigen-specificity in the thymic development and peripheral activity of CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> T-regulatory cells. *Front. Immunol*. 2018. Vol. 9:1701. P. 1-10.
208. Poirier F., Kimber S. Cell surface carbohydrates and lectins in early development. *Mol. Human Reprod*. 1997. Vol. 3, № 10. P. 907-918.
209. Popa I., Zubkova I., Medvedovic M., Romantseva T., Mostowski H. Regeneration of the adult thymus is preceded by the expansion of K5<sup>+</sup>K8<sup>+</sup> epithelial cell

progenitors and by increased expression of Trp63, cMyc and Tcf3 transcription factors in the thymic stroma. *Int. Immunol.* 2007. Vol. 19(11). P. 1249-1260.

210. Pugach P. V., Kruglov S. V., Karelina N. R., Lukina N. N. Thymus of newborn rats after prenatal alcoholisation. *Anatomy.* 2011. Vol. 5. P. 586-587.

211. Raica M., Cimpean A. M., Encica S. Involution of the thymus: a possible diagnostic pitfall. *J.Morphol. Embriol.* 2007. Vol. 48, № 2. P. 101-106.

212. Raut R. S., Gaikwad A., Bahetee B. H. Morphohistological study of thymus of an adult cadaver. *Int. J. Rec. Trends Sci. Technol.* 2013. Vol. 9, № 1. P. 146-148.

213. Richelmi G.B., Maurella C., Pezzolato M., Botta M., Varello K., Pitardi D., Baioni E., Bellino C., D'Angelo A., Caramelli M., Bozzetta E. Thymus atrophy is an efficient marker of illicit treatment with dexamethasone in veal calves: results from a triennial experimental study. *Res. Vet. Sci.* 2017. Vol. 113. P. 67-72.

214. Rocha G. M., Flor D. E., Lima F. S., Guimaraes H. A. Persistent grunting respirations after birth. *Minerva Pediatr.* 2016. Vol. 11. P. 121-124.

215. Sato K., Kato A., Sekai M., Hamazaki Y., Minato N. Physiologic thymic involution underlies age-dependent accumulation of senescence-associated CD4<sup>+</sup> T-cells. *J. Immunol.* 2017. Vol. 1. P. 138-148.

216. Savino W., Dardenne M. Neuroendocrine control of thymus physiology. *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 21(4). P. 412-443.

217. Schmitt N., Cumont M. C., Nugeyre M. T., Hurtrel B., Barre-Sinoussi F., Scott-Algara D., Israel N. Ex vivo characterization of human thymic dendritic cell subsets. *Immunobiology.* 2007. № 212. P. 167-177.

218. Shirshv S. V., Orlova E. G., Loginova O. A., Nekrasova I. V., Gorbunova O. L., Maslennikova I. L. Hormonal regulation of dendritic cell differentiation in the thymus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. Vol. 165, № 2. P. 230-234.

219. Shrimpton R. E., Butler M., Morel A. S., Eren E., Hue S. S., Ritter M. A. CD205 (DEC-205): a recognition receptor for apoptotic and necrotic self. *Mol. Immunol.* 2009. Vol. 46(6). P. 1229-1239.

220. Silva M. H., Pacheco M. R., Gerard A. M. et al. Thymus morphometry of New Zealand white rabbits treated with gentamicin. *Biotemas*. 2010. Vol. 23, № 3. P. 143-148.
221. Situm K., Đurić K., Bošnjak B., Glojnarčić I. Relative potencies of three glucocorticoids to induce hypoplasia of the thymus and concomitant biochemical alterations in the rat. *Drug Chem. Toxicol.* 2015. Vol. 38(3). P. 272-277.
222. Small M., Kraal G. In vitro evidence for participation of DEC-205 expressed by thymic cortical epithelial cells in clearance of apoptotic thymocytes. *Int. Immunol.* 2003. № 15(2). P. 197-203.
223. Stahl P. D. The mannose receptor and other macrophage lectins. *Current Opin. Immunol.* 1992. Vol. 4. P. 49.
224. Steinhoff M., Brzjska T., Luger T. A. Keratinocytes in epidermal immune response. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001. № 1. P. 469-476.
225. Steinman R. M., Pack M., Inaba K. Dendritic cells in the T-cell areas of lymphoid organs. *Immunol. Rev.* 1997. Vol. 156. P. 25-37.
226. Takeoka Y., Chen S. Y., Boyd R. L. et al. A comparative analysis of the murine thymic microenvironment in normal, autoimmune, and immunodeficiency states. *Dev. Immunol.* 1997. Vol. 5. P. 79-89.
227. Tangshewinsirikul C., Panburana P. Sonographic measurement of fetal thymus size in uncomplicated singleton pregnancies. *J. Clin. Ultrasound.* 2017. Vol. 45(3). P. 150-159.
228. Tan J., Wang Y., Zhang N., Zhu X. Induction of epithelial to mesenchymal transition (EMT) and inhibition on adipogenesis: two different sides of the same coin? Feasible roles and mechanisms of transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) in age-related thymic involution. *Cell Biol. Int.* 2016. Vol. 8. P. 842-846.
229. Tasaki M., Villani V., Shimizu A., Sekijima M., Yamada R., Hanekamp I. M., Hanekamp J. S., Cormack T. A., Moran S. G., Kawai A., Sachs D. H., Yamada K. Role of bone marrow maturity, insulin-like growth factor-1 receptor in thymic involution and rejuvenation. *Am. J. Transplant.* 2016. Vol. 10. P. 2877-2891.

230. Taves M. D., Plumb A. W., Sandkam B. A., Van Der Gugten J. G. Steroid profiling reveals widespread local regulation of glucocorticoid levels during mouse development. *Endocrinology*. 2015. Vol. 156(2). P. 511-522.

231. Terszowski G., Muller S. M., Bleul C. C. et al. Evidence for a functional second thymus in mice. *Science*. 2006. № 312. P. 284-287.

232. Thompson H. L., Smithey M. J., Uhrlaub J. L., Jeftić I., Jergović M., White S. E., Currier N., Lang A. M., Okoye A., Park B., Picker L. J., Surh C. D., Nikolich-Žugich J. Lymph nodes as barriers to T-cell rejuvenation in aging mice and nonhuman primates. *Aging Cell*. 2018. P. 1-12.

233. Trombetta E. S., Mellman I. Cell biology of antigen processing in vitro and in vivo. *Annu. Rev. Immunol.* 2005. Vol. 23. P. 975-1028.

234. Vandenabeele S., Hochrein H., Mavaddat N. Human thymus contains 2 distinct dendritic cell population. *Blood*. 2001. Vol. 97, № 6. P. 1733-1741.

235. Varas A., Jimenes E., Sacedon R. Analysis of the human neonatal thymus: evidence for a transient involution. *J. Immunology*. 2000. Vol. 164. P. 6260-6267.

236. Venugopalan S. K. Dexamethasone provoked mitochondrial perturbations in thymus: possible role of N-acetylglucosamine in restoration of mitochondrial function. *Biomed. Pharmacother.* 2016. P. 1485-1492.

237. Vicente A., Varas A., Sacedon R., Jimenez E., Munoz J. J., Zapata A. Q. Appearance and maturation of T-cell subsets during rat thymus ontogeny. *Dev. Immunol.* 1998. Vol. 5. P. 319.

238. Ward J. M., Erexson C. R., Faucette L. J. Immunohistochemical markers for the rodent immune system. *Toxicol. Pathol.* 2006. № 34. P. 616-630.

239. Wilson S., Mirelle D. Neuroendocrine control of thymus physiology. *Endocrine Reviews*. 2014. Vol. 21(4). P. 412-443.

240. Wu W., Harley P. H., Sharrow S. O. Identification of CD8 as a peanut agglutinin (PNA) receptor molecule in immature thymocytes. *JEM*. 1998. Vol. 188. P. 385-390.

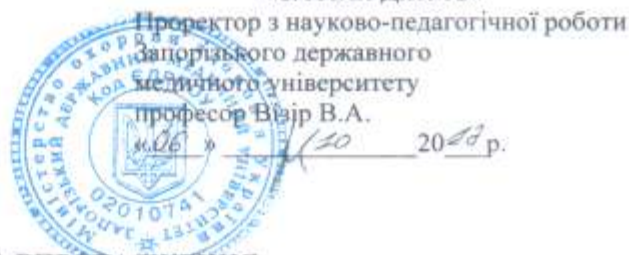


241. Yuksel H., Dinc G., Sakar A. Characteristics and prognosis of childhood atopic dermatitis: a multicenter study in Turkey. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 15. P. 362-367.

242. Zhou P., Zhang X. S., Xu Z. B., Gao S. X., Zheng Q. W., Xu M. Z., Shen L., Yu F., Guan J. C. Staphylococcal enterotoxin B administration in pregnant rats alters the splenic lymphocyte response in adult offspring rats. *BMC Microbiol.* 2017. Vol. 17(1). P. 13-17.

## ДОДАТОК А1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: нововведення - «Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів».
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035; завідувач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, д. мед. н. професор Волошин Микола Анатолійович, аспірант кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Аравіцький Євген Олегович, здобувач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Богданов П.В., аспірант кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Чернявський А.В.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 112288; 12.12.2016. Бюл. № 23; МПК G09B 23/28 (2006.01), A61K 38/22 (2016.01), A61P 37/02 (2006.01); «Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів».
4. Впроваджено за 2017/2018 навчальний рік в навчальний процес та наукову роботу на кафедрі гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету.
5. Строки впровадження з вересня 2017 року по січень 2018 року.
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується отримання більш точних експериментальних даних, та дозволить більш точно й достовірно аналізувати закономірності змін будови органів та асоційованої з ними лімфоїдної тканини у відповідь на гормональну дію.
7. Зауваження, додатки: немає.

«06» 10 2017 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри гістології, цитології  
та ембріології Запорізького державного  
медичного університету, д.мед.н., професор

Сирцов В. К.

## ДОДАТОК А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

ВДНЗУ «Українська медична  
стоматологічна академія»професор  В. М. Бобирьов  
« 07 » \_\_\_\_\_ 2017 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції до впровадження:** будова та реактивність тимусу в постнатальному періоді після внутрішньоутробної дії антигенів та гормонів;
2. **Установа-розробник. автори:** Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. 69035: аспірант кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Аравіцький Євген Олегович.
3. **Джерело інформації:** Волошин Н.А., Аравицкий Е.О. Сравнительная характеристика реактивности морфо-функциональных зон тимуса новорожденных после действия в пренатальном периоде дексаметазона / Н.А. Волошин. Е.О. Аравицкий // Актуальні питання медичної науки та практики. 2017. -№84. Т.1. кн.1,- с.3-11.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра клінічної анатомії і оперативної хірургії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»;
5. **Строки впровадження:** вересень – листопад 2017 року;
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес під час вивчення студентами тем: «Топографічна анатомія органів грудної порожнини»; та наукову роботу при експериментальному моделюванні різних патологічних станів;
7. **Зауваження, додатки:** немає.
8. **Пропозиція для впровадження обговорена і ухвалена:** на засіданні кафедри клінічної анатомії і оперативної хірургії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» протокол № 6 від 9 листопада 2017 року.

**Відповідальний за впровадження:**

завідувач кафедри клінічної  
анатомії і оперативної хірургії  
ВДНЗУ «Українська медична  
стоматологічна академія»  
д. б. н., професор

С.М. Білаш

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ  
Начальник відділу кадрів  
З. Г. Бойко

## ДОДАТОК АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з науково-педагогічної роботи  
 ДЗ «Дніпропетровська медична академія  
 МОЗ України»  
 професор, д.мед.н. Науменко Л.Ю.  
 «20» 11 2017р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: нововведення - «Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів».
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035; завідувач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, д. мед. н. професор Волошин Микола Анатолійович, аспірант кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Аравіцький Євген Олегович, здобувач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Богданов П.В., аспірант кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Чернявський А.В.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 112288; 12.12.2016, Бюл. № 23; МПК G09B 23/28 (2006.01), A61K 38/22 (2016.01), A61P 37/02 (2006.01); «Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів».
4. Впроваджено за 2017/2018 навчальний рік в навчальний процес та наукову роботу на кафедрі анатомії людини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
5. Строки впровадження з вересня 2017 року по березень 2018 року.
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується отримання більш точних експериментальних даних, та дозволить більш точно й достовірно аналізувати закономірності змін будови органів та асоційованої з ними лімфоїдної тканини у відповідь на гормональну дію.
7. Зауваження, додатки: немає.

«20» 11 2017р.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кафедри анатомії людини  
 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,  
 д.мед.н., професор

 Довгаль Г.В.

## ДОДАТОК А4



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: нововведення - «Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів».
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035; завідувач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, д. мед. н. професор Волошин Микола Анатолійович, аспірант кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Аравіцький Євген Олегович, здобувач кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Богданов П.В., аспірант кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Чернявський А.В.
3. Джерело інформації: Патент на корисну модель: № 112288; 12.12.2016, Бюл. № 23; МПК G09B 23/28 (2006.01), A61K 38/22 (2016.01), A61P 37/02 (2006.01); «Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів».
4. Впроваджено за 2017/2018 навчальний рік в навчальний процес та наукову роботу на кафедрі анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету.
5. Строки впровадження з вересня 2017 року по березень 2018 року.
6. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): забезпечується отримання більш точних експериментальних даних, та дозволить більш точно й достовірно аналізувати закономірності змін будови органів та асоційованої з ними лімфоїдної тканини у відповідь на гормональну дію.
7. Зауваження, додатки: немає.

«13» листопада 2017 р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича  
Буковинського державного  
медичного університету, д.мед.н., професор

Кривецький В.В.

## ДОДАТОК А5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора медичного інституту  
з наукової роботиСумського державного університету  
д.мед.н. Погорелов М. В.

«16» листопада 2017р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції до впровадження: матеріали дисертаційного дослідження «Будова та реактивність тимусу в постнатальному періоді після внутрішньоутробної дії антигенів та гормону (анатомо-експериментальне дослідження)».
2. Установа-розробник, автори: Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, 69035; аспірант кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Аравицький Євген Олегович.
3. Джерело інформації – наукова робота у фаховому виданні України:  
Волошин Н.А., Аравицький Е.О. Сравнительная характеристика реактивности морфо-функциональных зон тимуса новорожденных после действия в пренатальном периоде дексаметазона / Н.А. Волошин, Е.О. Аравицкий // Актуальні питання медичної науки та практики, 2017, – №84, Т.1, кн.1.- с.3-11.
4. Впроваджено за 2017/2018 навчальний рік в навчальний процес та наукову роботу на кафедрі морфології медичного інституту Сумського державного університету.
5. Строки впровадження з вересня 2017 року по березень 2018 року.
6. Форма впровадження: в навчальний процес при підготовці студентів медичних факультетів та наукову роботу кафедри.
7. Зауваження, додатки: немає.

«16» листопада 2017р.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри морфології  
медичного інституту  
Сумського державного університету  
д.біол.н., професор

Бумейстер В.І.

## ДОДАТОК Б

### НАУКОВІ ПРАЦІ, ОПУБЛІКОВАНІ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Волошин Н. А., Аравицкий Е. О. Динамика абсолютной и относительной масс тимуса белых крыс в норме и после внутриутробного воздействия дексаметазона и стафилококкового анатоксина. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2016. Т. 16, № 4(56). С. 5–8. (Дисертантом самостійно отримано експериментальні дані та проведено їх статистичну обробку).

2. Волошин Н. А., Аравицкий Е. О. Сравнительная характеристика реактивности морфо-функциональных зон тимуса новорожденных после действия в пренатальном периоде дексаметазона. *Актуальні питання медичної науки та практики*. 2017. Т. 1, Кн. 1, №84. С. 3-11. (Дисертантом самостійно отримано експериментальні дані та проведено їх статистичну обробку).

3. Аравицкий Е. О. Особенности динамики клеточного состава морфо-функциональных зон тимуса белых крыс в ответ на пренатальное гормональное воздействие. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2017. Т. 17, №4(60). С. 13-21.

4. Аравицкий Е. О. Реактивные изменения морфо-функциональных зон тимуса после внутриутробного воздействия стафилококкового анатоксина. *Актуальні питання медичної науки та практики*. 2017. Т. 2, Кн. 1, №84. С. 3-18.

5. Волошин М. А., Аравіцький Є. О., Куш О. Г. Дослідження динаміки кількості та топографії LCA<sup>+</sup>-дендритних клітин в тимусі щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після пренатального введення дексаметазона. *Патологія*. 2017. Т. 14, № 3(41). С. 348-352. (Дисертантом самостійно проведено лектингістохімічне дослідження, статистичну обробку даних та підготовку матеріалу до друку).

6. Волошин М. А., Куш О. Г., Аравіцький Є. О. Динаміка експресії та кількості СК5<sup>+</sup>-імунопозитивних епітеліоцитів субкапсулярної зони тимуса у щурів раннього постнатального періоду після пренатального введення стафілококового анатоксину. *Морфологія*. 2018. Т. 12, №4. С. 24-30. (Дисертантом самостійно проведено імуногістохімічне дослідження, статистичну обробку даних та підготовку матеріалу до друку).

7. Аравицкий Е. О. Особенности изменений субкапсулярной зоны тимуса в раннем постнатальном периоде после пренатального действия дексаметазона. *Сучасні наукові інновації* : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ, 15–16 лютого 2017 р. Київ, 2017. С. 24–26.

8. Аравицкий Е. О. Особенности изменений субкапсулярной зоны тимуса в раннем постнатальном периоде после пренатального антигенного воздействия. *Інновації в медицині* : матеріали 86 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю, м. Івано-Франківськ, 23–24 березня 2017 р. Івано-Франківськ, 2017. С. 92.

9. Аравицкий Е. О. Становление внутренней коры тимуса в постнатальном периоде после пренатального действия стафилококкового анатоксина. *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя 23–24 березня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 10–11.

10. Аравицкий Е. О. Особенности формирования внутренней коры тимуса крыс в постнатальном периоде после пренатального действия дексаметазона. *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017* : сборник тезисов докладов LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, г. Минск, 17–19 апреля 2017 г. Минск, 2017. С. 77.

11. Аравицкий Е. О., Аравицкая Дж. Н. Особенности реактивности субкапсулярной зоны тимуса после внутриутробного гормонального воздействия. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2017* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів із міжнародною участю, присвячена дню науки, м. Запоріжжя, 11–12 травня 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 5–6. (Дисертантом самостійно проведено аналіз даних та написання тез).

12. Аравицкий Е. О., Путилин Д. А., Аравицкая Дж. Н. Постнатальная реактивность WGA<sup>+</sup>-эпителиоретикулоцитов тимуса после внутриутробного антигенного воздействия. *Пріоритети сучасної науки* : матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, м. Київ 27–28 жовтня 2017 р. Київ, 2017. С. 9–11.



*(Дисертантом самостійно проведено аналіз даних та сформульовані висновки, доповідь).*

13. Аравицкий Е. О., Аравицкая Дж. Н. Иммуногистохимическое выявление СК5<sup>+</sup>-эпителиоцитов тимуса крыс раннего постнатального периода после пренатального гормонального воздействия. *Медико-фармацевтичний форум– 2017, збірник «Science and life»* : матеріали III міжнародної науково-практичної конференції, м. Карлові Вари, Чехія, 22 грудня 2017 р. Карлові Вари, 2017. С.85–91. *(Дисертантом самостійно проведено аналіз даних та написання тез).*

14. Куш О. Г., Аравицкий Е. О. Особенности экспрессии СК5/14<sup>+</sup>-эпителиальных клеток тимуса крыс в норме и после пренатального введения стафилококкового анатоксина. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)* : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, м. Запоріжжя, 18-25 травня, 30 травня 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 16. *(Дисертантом самостійно проведено аналіз даних та написання тез).*

15. Патент на корисну модель. Волошин М.А., Аравицький Є.О., Богданов П.В., Чернявський А.В. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії глюкокортикоїдів: пат. 112288, Україна, МПК G09B 23/28, A61K 38/22, A61P 37/02. № u201606118; заявл. 06.06.2016; опубл. 12.12.2016 Бюл. № 23. *(Дисертант самостійно провів аналіз даних та розробив еквівалентну дозу дексаметазону для щурів).*

## ДОДАТОК В

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2016), (публікація);
- Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017» (Запоріжжя, 2017), (усна доповідь і публікація);
- 86 науково-практичній конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині» (Івано-Франківськ, 2017), (усна доповідь і публікація);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я» (Запоріжжя, 2017), (усна доповідь і публікація);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2017), (публікація);
- Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні наукові інновації» (Київ, 2017), (усна доповідь і публікація);
- 71 міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017» (Мінськ, 2017), (усна доповідь і публікація);
- III міжнародній науково-практичній конференції «Медико-фармацевтичний форум– 2017» (Карлови Вари, 2017), (публікація);
- Международной научно-практической конференции «Приоритеты современной науки» (Киев, 2017), (усна доповідь і публікація);
- Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (Запоріжжя, 2018), (усна доповідь і публікація).