

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ГРІНІВЕЦЬКА НАТАЛІЯ ВАЛЕРІЇВНА

УДК:611.37-018+616.37-018-
053.13-097.1-092.9]:599.323.4

**ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ В
ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ В НОРМІ
ТА ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ АНТИГЕННОЇ ДІЇ
(анатомо-експериментальне дослідження)**

14.03.01 нормальна анатомія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Науковий керівник – Заслужений діяч
науки і техніки України, доктор
медичних наук, професор

Волошин Микола Анатолійович

Запоріжжя – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1. Морфофункціональні особливості підшлункової залози людини.....	11
1.2. Будова підшлункової залози щурів.....	21
1.3. Реактивність підшлункової залози під впливом різноманітних чинників.....	23
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	32
2.1. Об`єкт та дизайн дослідження.....	32
2.2. Методи дослідження.....	34
РОЗДІЛ 3. ДИНАМІКА ОРГАНОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА СПІВВІДНОШЕННЯ СТРУКТУР ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ДІЇ АНТИГЕНІВ.....	39
3.1. Динаміка показників маси підшлункової залози з першої по дев`яносту добу життя в нормі та після внутрішньоутробної дії антигенів.....	39
3.2. Співвідношення структурних компонентів підшлункової залози в нормі та після внутрішньоутробної антигенної.....	48
РОЗДІЛ 4. ДИНАМІКА КЛІТИННОГО СКЛАДУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ АНТИГЕННОГО ВПЛИВУ ВІД НАРОДЖЕННЯ ДО ДЕВ`ЯНОСТОЇ ДОБИ ЖИТТЯ.....	58
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ГЛІКОПРОТЕЇНІВ ТА ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ В СПОЛУЧНІЙ ТКАНИНІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВВЕДЕННЯ АНТИГЕНІВ.....	68
5.1. Розподіл глікопротеїнів в структурах підшлункової залози від народження до дев`яностої доби життя в нормі та після пренатальної дії антигену.....	68
5.1.1. Розподіл глікопротеїнів в сполучній тканині підшлункової залози з першої по дев`яносту добу життя.....	68

5.1.2. Розподіл глікопротеїнів в ацинарних клітинах та протокових епітеліо-... цитах підшлункової залози з першої по дев'яносту добу життя щурів.....	74
5.2. Розподіл глікозаміногліканів в структурах підшлункової залози з першої по дев'яносту добу життя.....	82
РОЗДІЛ 6. РОЗПОДІЛ РЕЦЕПТОРІВ ДО ЛЕКТИНІВ ЗАРОДКІВ ПШЕНИЦІ, АРАХІСУ, СОЧЕВИЦІ ТА СОЇ В СТРУКТУРАХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ ДІЇ АНТИГЕНІВ У ВНУТРІШНЬОУТРОБНОМУ ПЕРІОДІ.....	
6.1. Особливості динаміки розподілу рецепторів до лектину зародків пшениці в структурах підшлункової залози від народження до дев'яностої доби життя в нормі та після внутрішньоутробної дії антигенів.....	92
6.2. Особливості розподілу рецепторів до лектину арахісу в структурах підшлункової залози від народження до дев'яностої доби життя в нормі та після антигенного впливу.....	101
6.2.1. Динаміка розподілу PNA ⁺ позитивних лімфоцитів, дендритних клітин, макрофагів в сполучній тканині підшлункової залози від народження до дев'яностої доби життя.....	105
6.3. Особливості розподілу рецепторів до лектину сочевиці в структурах підшлункової залози від першої до дев'яностої доби життя.....	112
6.4. Особливості розподілу рецепторів до лектину сої в структурах підшлункової залози з першої по дев'яносту добу життя.....	117
РОЗДІЛ 7. ОБГОВОРЕННЯ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	
	124
ВИСНОВКИ.....	
	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	
	144

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

PNA	Peanut agglutinin
SBA	Soybean agglutinin
WGA	Wheat germ agglutinin
LCA	Lens culinaris agglutinin
ГАГ	глікозаміноглікани
ШЙК	Шифф-йодна кислота

ВСТУП

Актуальність теми. Наряду з захворюванністю дорослих, останнім часом відмічається частіше патологія підшлункової залози у дітей. Розвитку запальних процесів в підшлунковій залози у дітей передують дисфункціональні розлади, до яких відносяться стани, що супроводжуються змінами панкреатичної секреції при відсутності морфологічних відхилень (Леженко Г. А., 2014). Надходження в порожнину кишково-шлункового тракту зменшеної кількості панкреатичних ферментів не забезпечує в повній мірі розщеплення білків, жирів та вуглеводів, що в подальшому може призвести до порушення різних видів обміну, особливо у новонароджених. Мальдігестія може бути причиною гіпотрофії дітей грудного віку, різноманітних гіповітамінозів, абдомінального болювого синдрому, а також в подальшому спричинити розвиток харчової алергії у дітей перших трьох років життя (Белоусов Ю. В., 2012, Боткина А. С., 2012, Довгаль Г. В., 2016).

Підшлункова залоза, маючи високу уразливість до дії різноманітних чинників, особливо чутлива до подразників в період її морфофункціонального становлення, яке продовжується в післянатальному періоді (Ильиных М. А. 2007). Формування структур підшлункової залози вивчено достатньо детально при фізіологічному перебігу вагітності (Молдавская А. А., 2007, Савищев А. В., 2009, Кривова Ю. С., 2010, Crisera, С. А., 2000, Sbnchez- Muniz F. J, 2013). Але, як в нашій країні, так і за кордоном, частота патологічного перебігу вагітності та інфікування вагітних різними бактеріальними та вірусними агентами, залишається високою (Шуцько Є. Є., 2011; Valdes V. at al., 2011; Barker D. J. P. at al. Nosedá M. et al., 2009). Порушення функції плаценти та внутрішньоутробна дія на плід збудників різної природи можуть бути причиною відхилень морфогенезу органів. Оскільки чисельні захворювання дітей та дорослих пов'язані з внутрішньоутробним розвитком (Ахтемійчук Ю. Т., Слободян О. М., 2008), розширення анатомічних досліджень підшлункової залози у перинатальному періоді розвитку є нагальною необхідністю (Костюк Г. Я., 2016).

Відомо, що імунна система здійснює контроль та безпосередній вплив на диференціювання і дозрівання клітин усього організму, у тому числі – підшлункової залози. Антигенна дія в плідному періоді розвитку призводить до виходу PNA⁺-лімфоцитів з тимусу, які надходять до різних органів та впливають на формування сполучнотканинних структур та морфофункціональних одиниць органів, згідно з концепцією «Лімфоцит – фактор морфогенезу органів» (Волошин М. А., 2005). У зв'язку з частими епідеміями грипу в останні роки, профілактика його забезпечується проведенням вакцинації вагітних жінок. Для вивчення особливостей морфологічного становлення підшлункової залози новонароджених була використана експериментальна модель внутрішньоутробної дії антигену у вигляді протигрипозної вакцини. Вищевикладене визначає актуальність дослідження, що дозволить встановити особливості формування підшлункової залози в умовах дії на плід речовин антигенної природи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою планової науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини, топографічної анатомії та оперативної хірургії і кафедри гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету «Лектингістохімічна характеристика морфогенезу органів і тканин в ранньому постнатальному періоді в нормі і експерименті» (2008-2013, номер державної реєстрації 0109U003986). Автор провела дослідження особливостей будови підшлункової залози щурів в нормі та після дії антигену в плідному періоді розвитку.

Мета і задачі дослідження. Встановити закономірності будови підшлункової залози щурів в постнатальному періоді життя в нормі та після внутрішньоутробної дії антигенів.

Для досягнення мети були поставлені такі задачі:

1. Визначити абсолютну і відносну масу підшлункової залози та співвідношення її структурних компонентів в нормі та після внутрішньоутробної дії антигенів.

2. Визначити особливості розподілу сполучної тканини та судин після внутрішньоплідного введення антигенів.
3. Описати топографію, кількісний та якісний склад лімфоцитів в сполучній тканині підшлункової залози в нормі та після дії антигену в плідному періоді розвитку.
4. Вивчити розподіл глікопротеїнів, глікозаміногліканів в клітинах підшлункової залози та в сполучній тканині у відповідь на антигенну дію.
5. Описати особливості розподілу рецепторів лектинів на структурах та клітинах підшлункової залози (WGA, PNA, LSA, SBA).

Об'єкт дослідження – морфогенез підшлункової залози щурів перших трьох місяців життя.

Предмет дослідження будова, клітинний склад сполучної тканини, розподіл глікопротеїнів, глікозаміногліканів та рецепторів до лектинів WGA, PNA, LSA, SBA, в структурах підшлункової залози у новонароджених тварин в нормі та після дії антигену в плідному періоді розвитку.

Методи дослідження: анатомічний – для вивчення органометричних показників; морфометричний та гістологічний – для визначення відносних площ структурних компонентів та клітинного складу; гістохімічний метод – для встановлення динаміки синтезу глікопротеїнів та глікозаміногліканів; лектингістохімічний – для опису розподілу рецепторів до лектинів зародків пшениці, сої, сочевиці та арахісу в структурах підшлункової залози; метод варіаційної статистики – для перевірки статистичних гіпотез щодо кількісних даних.

Наукова новизна одержаних результатів. В роботі вперше на експериментальному матеріалі за допомогою комплексу морфологічних методів дослідження встановлені основні закономірності морфологічних змін підшлункової залози новонароджених щурів за умов впливу антигенів в плідному періоді розвитку. Доведено, що після внутрішньоутробної дії антигену, незалежно від способу його введення, у експериментальних тварин збільшується абсолютна маса підшлункової залози. Встановлено збільшення відносної площі сполучної тканини та судин підшлункової залози зі

зменшенням відносної площі ацинарної тканини у тварин, які в пренатальному періоді отримали антиген. Вперше встановлені зміни в клітинному складі сполучної тканини: на фоні збільшення загального вмісту лімфоцитів підвищується кількість фібробластів, клітин з фігурами мітозу та тучних клітин. В обох антигенпреміюваних групах тварин, з введенням антигену внутрішньоплідно, а також із введенням в навколоплідні води, показано збільшення загального вмісту глікозаміногліканів, за рахунок низькосульфатованих форм та гіалуронової кислоти в капсулі і сполучній тканині підшлункової залози, у порівнянні з щурами контрольної групи, а також зменшення кількості глікопротеїнів в ацинарних клітинах. Встановлене достовірне збільшення кількості PNA⁺-лімфоцитів у сполучній тканині підшлункової залози у новонароджених тварин, яке зберігається до 14-ї доби життя у щурів, які в плідному періоді отримали антиген. Вперше описано розподіл SBA⁺-лімфоцитів в структурах підшлункової залози з 1-ї по 90-у добу життя в нормі та після внутрішньоутробного введення антигену. Вперше встановлені зміни в щільності розподілу рецепторів до лектинів зародків пшениці, арахісу, сочевиці та сої в структурах підшлункової залози щурів після дії антигену.

Практичне значення отриманих результатів. Виявлені зміни в співвідношенні структурних компонентів підшлункової залози та клітинного складу її сполучної тканини після внутрішньоутробної дії антигену, розширюють уявлення про будову підшлункової залози, закономірності її постнатального розвитку, та реактивність в умовах внутрішньоплідного антигенного навантаження. Розподіл PNA⁺-лімфоцитів у новонароджених тварин в нормі та збільшення їх після внутрішньоутробного введення антигенів є критерієм визначення дії антигену на плід. Отримані результати доповнюють уявлення щодо лімфоцитів як клітин, які впливають на морфогенез органів. Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедри анатомії людини, гістології, цитології та

ембріології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету, кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького, кафедри анатомії людини Сумського державного медичного університету, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України».

Особистий внесок здобувача. Разом з науковим керівником сформульовано мету та завдання дослідження. Дисертант самостійно провела експеримент по введенню антигену плодам, забій експериментальних тварин, виготовлення та забарвлення гістологічних препаратів, морфологічні і морфометричні дослідження. Здобувачем виконана статистична обробка результатів, їх фотодокументація, аналіз та узагальнення отриманих результатів. Сформульовані основні положення та висновки роботи, написані наукові статті та дисертація.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представлені на: міжрегіональній науково-практичній конференції «Актуальні питання морфології», яка присвячена 90-річчю з дня народження професора О. Г. Яхниць (Запоріжжя – 2011); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2011» (Запоріжжя – 2011); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Морфологія людини та тварин» (Миколаїв – 2011); III (65)-IV (66) Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ – 2011, 2012); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи дослідження в морфології», присвяченій 80-річчю від дня народження професора В. Г. Ковешнікова (Луганськ – 2011); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Медицина та фармація XXI століття – крок у майбутнє» (Запоріжжя – 2012); I Міжнародній інтернет-конференції молодих вчених та студентів «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки»

(Запорожжє – 2012); мультидісциплінарній конференції з міжнародною участю «Клінічна анатомія на сучасному етапі розвитку; завдання, можливості та перспективи» (Харків – 2014); на III регіональній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених і студентів (Запоріжжя – 2014); на I Республіканській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Специфические и неспецифические механизмы адаптации во время стресса и физической нагрузки» (Гомель – 2014); на VI конгресі анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України (Запоріжжя – 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фундаментальні науки – практичній медицині: морфо-функціональні методи дослідження онтогенетичних перетворень, фізіологічних та метаболічних процесів, змодельованих патологічних станів, при захворюваннях внутрішніх органів» (Івано-Франківськ – 2015). Апробація дисертаційної роботи була проведена 29 грудня 2015 року на спільному засіданні кафедр анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії; патологічної анатомії та судової медицини з основами права; гістології, цитології та ембріології; мікробіології, вірусології та імунології; медичної біології, паразитології та генетики; загальної та спеціальної стоматології Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць (у тому числі 9 – без співавторів), з них 7 статей у наукових фахових виданнях (у тому числі 1 стаття в журналі, який внесено до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття у закордонному збірнику. Отримано 1 патент України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози людини

Підшлункова залоза людини друга за величиною залоза травної системи представляє собою подовжене часточкове утворення сірвато-розового відтінку, розташоване в черевній порожнині позаду шлунка, та має складну трубчато-альвеолярну будову. Орган складається з екзокринної та ендокринної частин і є змішаною залозою [129]. Екзокринна частина представлена ацинусами, які в часточках розташовані відносно пухко та складаються з 8-10 великих ацинозних клітин, розташованих на базальній мембрані, та декілька дрібних протокових або центрoацинозних клітин. Ацинозні клітини частіше конусовидної форми зі звуженою верхівкою та широкою основою, розташованою на базальній мембрані ацинуса, в яких сформовані субклітинні структури. Ацинарні клітини містять 1-2 ядра, ядра розташовані переважно в базальній частині клітин, вказують на те, що цитоплазма та великі ядерця вищевказаних клітин дають інтенсивну реакцію на глікоген, білки та РНК. Великі ядра переважно мають неправильну форму, ядерна оболонка пронизана порами, перинуклеарний простір утворює локальні розширення. Помірно осмиофільні маси хроматину локалізуються, як у маргінальній зоні, так і у в центральній частині ядра, ядерці мають типову будову, в каріоплазмі визначаються комплекси електроннощільних гранул [125]. Базальна частина ацинарної клітини гомогенна та профарбовується сильніше, чим апікальна, яка має зернистий вид. Апікальні частини ацинарних клітин – це зимогенні зони, а базальні називаються гомогенними. Прилягаючи не щільно одна до однієї апікальні частини ацинуса в його центрі формують вузький просвіт. В ацинарних клітинах зосереджена значна кількість свободних моно та полісом, кількість яких переважає над зв'язаними формами [124,125,129].

Присутність в ацинарних клітинах новонароджених секреторних гранул свідчить про функціональну активність залозових елементів підшлункової залози [9]. Характер секреторних гранул неоднозначний: на фоні значної кількості зимогенових гранул візуалізуються крупні прозимогенові та світлі гранули, зосереджені у апікальній частині [141]. Зустрічаються також вакуолярні утворення з переривчастою мембраною, вміст яких наближається до гранул незрілого зимогену, а також ліпідні включення та мультивезикулярні тільця. Крім ацинозних клітин розрізняють центроацинозні клітини. Вони мають таку назву внаслідок локалізації їх в центрі ацинуса на апікальній частині ацинозних клітин. Ці клітини мають неправильну форму, сплющені, вміщують овальне невелике ядро. У сукупності ацинозні клітини та центроацинозні формують ацинуси. Останні розташовуються групами на кінцевих розгалуженнях вставних відділів. Стінки кінцевих відділів підшлункової залози складаються з одного шару високоспеціалізованих клітин, що виробляють білковий секрет [154]. Вставні відділи переходять в міжацинозні протоки, які впадають в більш великі внутрішньочасточкові протоки, а потім у міжчасточкові протоки, розташовані в сполучнотканинних перетинках між часточками. Міжчасточкові протоки збираються в загальний проток підшлункової залози, який проходить в товщі самої залози від хвоста до головки та відкривається в порожнину дванадцятипалої кишки разом із загальним жовчним протоком. Протоки простелені високим призматичним епітелієм, розташованим в один ряд, що є характерною відмінністю екзокринного відділу.

Гранулярна ендоплазматична сітка ацинарних клітин постнатального періоду має відносно слабку ступінь розвитку, вона представлена розрізненими, дещо розширеними цистернами, а лише у базисному відділі клітини приймає упорядковане розташування, властиве зрілим ацинарним клітинам. Комплекс Гольджі представлений невеликою кількістю достатньо вузьких, коротких цистерн та везикулярних утворень. Відносно велика кількість мітохондрій має типову структуру, кристи більш багаточисельні, ніж в клітинах інших органів [144].

Секрет, синтезований екзокринною частиною має велику кількість різноманітних ферментів: α та β -амілазу, мальтозу, ліпазу, холестерол, естеразу, трипсин, хімотрипсин, пептидазу, рибонуклеазу, еластазу, колагеназу та ін. В секретії цих ферментів приймають участь всі структури клітини [30]. Речовини – попередники секрету з'являються в розширених порожнинах гранулярної ендоплазматичної сітки. Гранули секрету формуються в вакуолях комплексу Гольджі. Після вони переміщуються в апікальні частини клітин, де накопичуються у вигляді гранул зимогену [141,111,112].

Характерною особливістю ультраструктури підшлункової залози післянатального періоду людини є присутність ніжно-волокнистої сполучної тканини [122]. Сполучнотканинний простір підшлункової залози представлений сполучнотканинною капсулою, міжчасточковою та внутрішньочасточковою сполучною тканиною, а також пухкою сполучною тканиною навколо вивідних протоків, судин та панкреатичних острівців. Внутрішньочасточкова сполучна тканина відрізняється від міжчасточкової більшим вмістом аморфної гідратованої речовини. Внутрішньочасточкові протоки підшлункової залози утворені циліндричним епітелієм. Між епітеліальними клітинами, що вистилають протоки, виявлені розширені ділянки міжклітинного простору двох суміжних епітеліоцитів у вигляді своєрідних каналів, що сприяють проходженню рідини в просвіт протоки [151,152]. Усі сполучнотканинні утворення підшлункової залози переходять одне в одного та утворюють єдиний опорний сполучнотканинний остов органу, будова якого обумовлена особливостями функції органу та взаємодією його систем [19]. Кожен елемент сполучнотканинної системи залози відрізняється особливістю архітектоніки, якісним та кількісним складом, складом волокнистих структур, відсотковим відношенням основної речовини, концентрацією глікозаміногліканів та глікопротеїнів [13,19,60,156,157].

Капсула залози являється невід'ємною частиною сполучнотканинного остову органу. По всій довжині органу капсула виражена нерівномірно.

Капсула передньої та задньої поверхні залози зростається з очервиною, бокова частина фіксована та прилежить до дванадцятипалої кишки, пухко з'єднана з нею та судинами. Капсула складається з зовнішнього та внутрішнього шарів. Зовнішній виконує захисну та запобіжну функцію. Товщина зовнішнього шару передньої поверхні всіх відділів органу більша, ніж на задній поверхні. Середні значення площі волокнистих структур зменшуються в процесі онтогенезу. Внутрішній шар капсули підшлункової залози розташований між зовнішнім шаром та оболонками часточок I порядку, та утворений пухкою волокнистою сполучною тканиною. На відміну від зовнішнього, у внутрішньому шарі утримується менша кількість волокнистих структур, що можливо розцінювати як слабке місце у зовнішніх сполучнотканинних покровах підшлункової залози, виконуючих бар'єрну функцію. Кількість жирових клітин зростає з віком, а в літньому віці займає весь внутрішній шар капсули підшлункової залози. У внутрішньому шарі капсули знаходяться фібробласти, їх кількість більша у порівнянні з зовнішнім шаром [148].

Зв'язок капсули з підлеглими утвореннями досить міцний, оскільки частина волокон капсули переходить в міжчасточкову сполучну тканину [151,152]. Міжчасточкова сполучна тканина: має рихлу будову й складається, в основному, з тонких поодиноких колагенових волокон та колагенових пучків. Волокнисті структури мають слабке ШІК-позитивне забарвлення. Міжклітинна речовина відрізняється слабкою метакромазією. Фібробласти в кількості 5-7 в одиниці площі мають полігональну форму з округлими, овальними та витягнутими ядрами та розташовані впродовж волокнистих структур. В міру наближення до судин збільшується кількість еластичних волокон, розташованих згідно з напрямком цих утворень. В періваскулярній сполучній тканині збільшується кількість клітин до 9-13 в одиниці площі. Фібробласти мають ядра неправильної форми. Волокнисті структури мають помірну кількість глікопротеїнів. Внутрішньочасточкова сполучна тканина заповнює проміжки між часточками та займає меншу площу у порівнянні з міжчасточковою. Її волокнисті структури представлені в основному

колагеновими волокнами та поодинокими колагеновими пучками. Волокна мають помірну фуксінофілію, ШІК-позитивну реакцію. Фібробласти міжчасточкової сполучної тканини мають полігональну форму з округлою, овальною або палочкоподібною формою ядер, в одиниці об'єму нараховується до 5-7, біля судин до 9-11 в одиниці площі [77].

Лімфоїдна тканина підшлункової залози представлена Т-лімфоцитами, В-лімфоцитами, тучними клітинами, макрофагами та дендритними клітинами [11]. Клітини системи мононуклеарних фагоцитів виконують в організмі подвійну роль. Вони забезпечують участь у неспецифічному захисті організму від чужорідних речовин за рахунок фагоцитозу. А також клітини моноцитарно-макрофагальної системи здатні взаємодіяти з лімфоїдними, регулюючи формування адаптивного імунітету. Ці функції вони виконують за рахунок здатності презентувати чужорідний антигенний матеріал Т-лімфоцитам для розпізнавання та продукувати цитокіни [52,79].

Дендритні клітини найбільш професійні антигенпрезентуючі клітини, які мають багато цитоплазматичних відростків. Особливість дендритних клітин проявляється в тому, що вони здатні активувати Т-лімфоцити [79]. Активація їх проходить або після міграції їх в лімфоїдні вузли, або, в умовах запалення під впливом ФНП- α .

НК-клітини здатні лізувати клітини-мішені без попередньої сенсibiliзації, що відрізняє їх від цитотоксичних лімфоцитів. Клітинами-мішенями для НК-клітин є клітини, уражені вірусом. Для руйнування клітин-мішеней НК-клітини не потребують участі антитіл та присутності компліменту, роль їх полягає в захисті від розвитку пухлин та вірусних захворювань [248].

Навколо часточок підшлункової залози та в зовнішньому шарі стінки головного панкреатичного протоку розташовані панкреатичні зірчасті клітини. В нормі функція цих клітин складається в підтримці нормальної анатомії підшлункової залози [63,143]. Неактивовані зірчасті клітини мають своєрідний фенотип: вони експресують віментин, десмін, гліальні кислі протеїни (GFAP), а також мають невисоку мітотичну активність [168]. В

функціонально активному стані зірчасті клітини підшлункової залози мають вітамін А у цитоплазмі, який зникає при їх активації. В активному стані вони синтезують багато білків екстрацелюлярного матриксу, включаючи тубулін, фібронектин, ламінін, колагени I, III [169,170]. Активацію цих клітин здійснюють етанол та його метаболіти, запальні цитокіни, факти росту (тромбоцитпроізводний фактор зростання (PDGF) та трансформуючий фактор зростання B1 (TGF-B1), оксидативний стрес. Зірчасті клітини підшлункової залози можуть самостійно синтезувати данні фактори зростання, аутокринно підтримуючи активний міофібробластний фенотип, що проявляється в прогресуванні панкреатичного фіброзу навіть при відсутності дії панкреатин-провокуючих факторів. Активний фенотип зірчастих клітин підшлункової залози характеризується наявністю А гладком'язового актину, гліального фібрилярного кислого білку, колагену I та III типу, десміну, віментину, металопротеїназ (TIMP-1, TIMP-2), а також синтезом протеогліканів та гіалуронової кислоти [171,187,203]. Вважається, що домінування тканевих інгібіторів металопротеїназ (TIMPs) над рівнем матриксних металопротеїназ (MMPs) сприяє розвитку фіброзу при хронічному панкреатиті [143].

Кровоносні капіляри екзокринної тканини локалізовані в міжклітинному просторі, контактуючи з базальними відділами екзокринних клітин [133,135]. В ній знаходяться фібробласти та серицити, багаточисельні колагенові протофібрили [128]. Кровоносні мікросудини, що здійснюють доставку крові до часточок та її розподіл серед тканинних структур (артеріоли та прекапіляри) локалізуються переважно в міжчасточкових сполучнотканинних перетинках, тоді як збиральні та посткапілярні венули, що відводять кров від часточки, знаходяться навколо загально часточкових проток. Обмінні кровоносні судини (капіляри та посткапілярні венули) розміщені в середині часточок серед епітеліальних структур, займаючи місця в певних відсіках внутрішньочасточкового інтерстицію залози [143].

Ендокринний апарат підшлункової залози постнатального періоду добре розвинений. На периферії часточки, особливо в субкапсулярній зоні,

знаходяться острівці Лангергансу, які поступово заміщують разом з ацинусами, ніжноволокнисту сполучну тканину [104]. Вони розташовані серед ацинарної тканини та забезпечують взаємодію між екзо та ендокринними клітинами, відрізняються розмірами та формою, частина з них локалізована відокремлено, а деякі з них ще неповністю відокремлені від стінки вивідних протоків. Пankреатичні острівці складають від 1% до 3% маси підшлункової залози, а загальна кількість коливається від 1 млн. до 1,5 млн. Літературні данні щодо часу формування зрілих пankреатичних острівців варіюють. Пankреатичні острівці людини формуються до 12-13 тижня розвитку [127,129,144], тому, що на цих термінах ендокринні клітини вже контактують з капілярами та мають маркери зрілих В- та А-клітин. Однак цитоархітекtonіка пankреатичних острівців плодів людини та дорослих відрізняються. В плідний період більшість кластерів ендокринних клітин мають плащову організацію: В-клітини розташовані в центральній частині острівця, на периферії локалізовані переважно А-клітини. Для дорослих характерний мозаїчний розподіл В - та А-клітин в пankреатичних острівцях [72].

В острівцях виділяють 6 типів клітин: А-клітини (виробляють глюкагон), В-клітини (виробляють інсулін). Інсулін спричиняє різноманітні ефекти на ацинарні клітини підшлункової залози та пankреатичну екзокринну функцію: стимулює зростання ацинарних клітин через спеціальний рецептор IGF-1, тобто інсулін має трофічний вплив на екзокринну тканину залози. До трофічних та стимулюючих ефектів інсуліну особливо схильні ацинарні клітини, розташовані близько біля острівця (периінсулярні ацинуси). Ці клітини мають більший розмір, чим інші, вміщують більшу кількість зимогенних гранул [139,140]. Д-клітини (виробляють соматостатин), G-клітини синтезують гастрин, PP-клітини острівців синтезують гормон, який пригнічує зовнішню секрецію самої залози та стимулює синтез шлункового соку. F-клітини (виробляють вазоактивний інтестинальний, гастроінтестинальний та пankреатичний поліпептиди) в острівцях [143]. Основну масу клітин складають В-клітини (60%), значно менше А-клітини

(25%), ще менше D-клітини (10%) та PP-клітини (5%), G-та E-клітини складають менше 1% клітин острівців. Більша кількість острівців зосереджена в хвості підшлункової залози. Місцевий секреторний продукт острівців є амілоїдний поліпептид – амелін, який приймає участь в патогенезі цукрового діабету II типу, оскільки спостерігається у більш ніж у 90% таких хворих. Молекула амеліна включає 37 амінокислотних залишків, в нормальному стані його карбоксильний кінець має амідну групу. Структура молекули амеліну схожа зі структурою молекули нейропептидів, що складається з 37 амінокислотних залишків. Вони широко представлені в C-клітинах щитовидної залози, а також нервової системи та викликають вазоділятацію, пригнічення секреції соляної кислоти в шлунку та інсуліну та встановлено, що амелін локалізується в секреторних гранулах PP-клітин та вивільнюється з них разом з інсуліном у відповідь на введення глюкози та інших речовин.

Внаслідок більшої кількості острівців у хвості підшлункової залози, для забезпечення інтенсивного функціонування інкреторного апарату, в цій частині зосереджено більше артерій, вен та капілярів на одиницю об'єму. Крім того, судини хвоста підшлункової залози мають більший діаметр, ніж в головці та тілі залози [135].

Особливостями кровопостачання підшлункової залози являється інсулоацинарна судинна система. В підшлунковій залозі кровотік направлений від острівця до екзокринної частини. Інсулоацинарна система складається з аферентних судин, які перші досягають острівців, утворюючи внутріострівцеві клубочки та потім виходять з панкреатичних острівців вже як еферентні капіляри, які постачають кров'ю екзокринну тканину. Це сприяє тому, що концентрація гормонів, у тому числі і інсуліну, значно вище у екзокринній частині підшлункової залози, чим у загальному кровотоці [133]. Таке специфічне кровопостачання органу, його інсулоацинарна система, є основою функціональної взаємодії між ендо та екзокринною частинами, тобто гормони підшлункової залози впливають на її зовнішню секрецію.

На ранніх стадіях онтогенезу джерелом кровопостачання підшлункової залози є гілки селезінкової артерії [144]. Згодом з'являються артерії із системи спільної печінкової та верхньої брижової артерії. Артеріальні і венозні дуги виявляються наприкінці 3-го місяця ембріогенезу. У кровопостачанні голівки залози беруть участь передня і задня артеріальні дуги та гілки селезінкової артерії, котрі формують артеріальну сітку тіла хвоста органа.

Венозний відтік здійснюється через панкреатодуоденальні вени, які впадають в селезінкову вену і інші притоки воротної вени. Лімфатичні капіляри, починаючись навколо ацинусів та острівців, вливаються в лімфатичні судини, які проходять поблизу кровоносних. Лімфа приймається панкреатичними лімфовузлами, що розташовані у кількості 2-8 біля верхнього краю залози на її задній та передній поверхні.

Інервація парасимпатичним відділом підшлункової залози здійснюється гілками блукаючих нервів, більше правого, симпатична – з чревного сплетіння. Симпатичні волокна супроводжують кровоносні судини. В підшлунковій залозі маються інтрамуральні ганглії.

Розвиток підшлункової залози здійснюється з 2-х різних закладок: дорсальної і вентральної, які виростають з ентодерми і чітко виділяються в виді скупчення епітеліальних клітин у зародків людини, довжиною 5 мм. Дорсальний зачаток раніше розвивається та дає начало передній та верхній частині головки, тіла, хвосту органу, а вентральний – задній частині та крючковидному відростку підшлункової залози [94]. Підшлункова залоза представлена системою розгалужених трубочок, які знаходяться в мезенхімі брижійки. Спочатку ці зачатки не сполучаються один з іншим, але по мірі злиття відбувається утворення єдиної протокової системи органа [127,117]. Найбільш інтенсивні процеси росту, розмноження та диференціювання клітин відзначаються вже на ранніх етапах розвитку органу (6-й тиждень). Найбільш важливим етапом в становленні підшлункової залози є процес розвитку кінцевих елементів. Перші ацинуси з'являються на 10-12 тижні розвитку і являють собою бочкоподібні скупчення острівців вивідних проток.

По мірі розвитку підшлункової залози ці утворення диференціюються у напрямку ацинозних клітин, у яких містяться зимогенні гранули [55]. Перші ацинуси являють собою скупчення дрібних клітин, щільно прилягаючих одна до одної, і утримуючих велике ядро, багате на ДНК, та цитоплазму. Ці клітини утворюються зі стінок ентодермальних трубочок. Сформовані ацинуси сполучаються з порожниною протоків. Процес утворення ацинусів, розгалуження і збільшення у розмірах дрібних проток відбуваються впродовж усього періоду внутрішньоутробного розвитку. Вже у 5-місячному плодному періоді екзокринний відділ підшлункової залози є розвиненою частиною органа і може забезпечити його специфічну секреторну функцію. У цей період у кінцевих відділах вже добре видні гомогенна та зимогенна зони. Але паралельно зі зрілими ацинусами у складі часточок залози зустрічаються мало диференційовані кінцеві елементи з помірно вираженою реакцією на глікоген та РНК. Це свідчить про те, що становлення і розвиток ацинусів в підшлунковій залозі відбувається неодноразово, а відбувається весь внутрішньоплідний період. Диференційовані ацинуси домінують, і до терміну народження становлення залозних клітин завершується [125,124, 144,117].

Підшлункова залоза плодів на всіх стадіях розвитку іннервована більше, чим у дорослих, структури нервової системи у плодів розташовані щільніше, чим у дорослих. Нервові волокна та нервові ганглії в підшлунковій залозі плодів тісно пов'язані, що свідчить про інтеграцію структур нервової системи в підшлунковій залозі плодів людини [77].

Формування зв'язків між панкреатичними острівцями та структурами нервового апарату вперше візуалізуються у 14-тижневих плодів. Ці нейроендокринні комплекси виявляються в підшлунковій залозі плодів людини й на всіх подальших термінах розвитку. У плодів кількість та різноманітність форм значно більша, чим у дорослих. Для дорослих характерно лише поодинокі нервові волокна, контактуючі з панкреатичними острівцями.

В онтогенезі підшлункової залози людини спостерігається закладка надмірної кількості нервового волокна та нервових гангліїв. Значення такої щільної іннервації підшлункової залози та панкреатичних острівців, в особливості в ембріогенезі людини, не зрозуміло. Вірогідно, що відміни між нервовим апаратом підшлункової залози плодів та дорослих мають функціональне значення для диференціювання підшлункової залози [77].

1.2 Будова підшлункової залози щурів

Внутрішня будова підшлункової залози щурів та людини має єдиний план структурної організації, не дивлячись на те, що зовнішня форма органу, розміри, а також відношення до очеревини не відповідають описаній у людини. Тому єдиний план будови підшлункової залози щурів та людини дозволяє її використовувати у якості адекватного біологічного об'єкту при вивченні дії різноманітних чинників в експерименті [64,101]. В післянатальному періоді залоза щурів представлена плоским, дифузним органом з непостійними обрисами, що складається з окремих маленьких гроздьовидних часточок, пов'язаних пухкою сполучною тканиною в одне деревовидне розгалужене утворення [58]. Розташована в брижі, довжина підшлункової залози щурів становить 3-5 см, ширина 0,3 см, маса 0,470 г. Підшлункова залоза щурів, як і людини, має три частини — головка (дуоденальна частина), тіло (пілорична частина), та хвіст (шлунково-селезіночна частина). Підшлункова залоза щурів відрізняється вагою, більшою пухкістю, вигнутістю та розгалуженістю. Розділяють праву та ліву долі, ліва прилягає до дванадцятипалої кишки, права позаду шлунка. Через підшлункову залозу частково проходить жовчна протока. Велика у ембріогенезі щурів печінка зводить інші органи черевної порожнини до серединної лінії таким чином, що довга підшлункова залоза утворює між шлунком та дванадцятипалою кишкою кут, відкритий вентрокаудально. Ембріональний кут зберігається в тому чи іншому вигляді у людини і у щурів. Зустрічаються два крайніх варіанти будови та топографії

підшлункової залози щурів: більш частий – молотоподібна підшлункова залоза, більш близька до будови залози людини, з мінімальними розмірами у щурів та локальними деформаціями голівки; більш рідкий – підшлункова залоза у вигляді трилисника, коли від голівки відходять три пластинки (шлунково-селезіночна, міжободочечна, та тощекишечна) [60].

Екзокринна частина підшлункової залози щурів представлена ацинусами, які складаються з ациноцитів, центроацинозних клітин, вставочних протоків та капілярів з ендотелієм соматичного типу. Панкреатичні острівці характеризуються певними розмірами та структурою, міжклітинною взаємодією, аутокринною, паракринною та нейрогуморальною регуляцією [27,73]. Типовий острівець складається з 4-х основних типів клітин: з В-клітин, які містять інсулін, А-клітин, які містять глюкагон, Д-клітин, які містять соматостатин, та РР-клітин, які містять панкреатичний поліпептид. Кровоносні капіляри підходять до центру острівця, мають фенестриваний тип ендотелію; за допомогою синусоїдних фенестриваних капілярів кровообіг здійснюється до периферії. Міжклітинна взаємодія опосередковується специфічними мембранними структурами – щилевими контактами. Крім класичних ендокриноцитів, в панкреатичних острівцях присутні клітини, синтезуючі анілін. Анілін – це пептидний гормон, який складається з 37-ми амінокислотних залишків, синтезується, упаковується в секреторні гранули та декретується разом з інсуліном В-клітинами у відповідь на підвищення рівня глюкози в крові. Найбільш вивченими фізіологічними ефектами аніліну є пригнічення чуття голоду, опосередково діючи на гіпоталамічні та ствольні структури, скорочення опорожнення шлунку та подовження періоду абсорбції глюкози, таким чином, регулюючи травну поведінку. У тварин 1-го місяця життя відсотково вміст А-клітин та В-клітин практично однаковий. Період статевої зрілості та початок старіння тварин характеризується суттєвим перевищенням частки В-ендокриноцитів, а у старих, 24-х місячних тварин, знову відмічається зростання проценту А-клітин в острівцях [70,71,72].

Нервовий апарат представлений мієліновими та без мієліновими

нервовими волокнами. Таким чином, встановлено, що зовнішня форма органу, а також відношення до очеревини не співпадають з описаною підшлунковою залозою людини [77]. Однак внутрішня будова підшлункової залози щурів та людини має єдиний план структурної організації.

1.3 Реактивність підшлункової залози під впливом різноманітних чинників

Реактивність підшлункової залози, тобто її морфофункціональний стан, вивчались під час різноманітних впливів, які проводились в експерименті. Неприятливі фактори зовнішнього середовища, алкоголізація у пренатальному періоді, коливання температурного режиму (гіпо та гіпертермія); стани, пов'язані зі зміною насичення тканини киснем, гравітаційні перенавантаження під час вагітності – не повний перелік станів, які впливають на функціонування фетоплацентарної системи, що призводять до затримки розвитку підшлункової залози плодів [8,38,109,139]. Гіпоплазія підшлункової залози зумовлена переважно недорозвитком екзокринного компоненту та уповільненим диференціюванням ацинозних клітин, а також зменшенням питомої щільності острівцевої тканини. Достовірно залежними від впливу різноманітних факторів з'явилися маса залози та питома щільність протокової частини органу [36,37,77,95].

Досліджено вплив зміни температурного режиму на структуру підшлункової залози. Короткочасне зниження температури не викликало суттєвих змін в підшлунковій залозі, відстежувалось лише затримання метаболічних процесів. В екзокринній частині спостерігаються зміни ультраструктури ацинарних клітин. В першу чергу виявляються розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, з частковою дегрануляцією її; часткова редукція комплексу Гольджі. При гіпертермії в екзокринній частині підшлункової залози часто можливо зустріти двуядерні клітини, зустрічаються також пікнотичні ядра, багато клітин знаходяться у стані мітозу. Даний вплив характеризується значним чередуванням світлих та темних ацинарних клітин. В значній ступіні виявляються поширення

гранулярної ендоплазматичної сітки з дегрануляцією, поширенням сплосчених цистерн комплексу Гольджі з поменшенням кількості мілких везикул та вакуолій; поблизу панкреатичних протоків в ацинусах спостерігається везикуляція цитоплазми [123,124].

Ряд робіт присвячено вивченню морфофункціональних змін в підшлунковій залозі при гіпоксії та гіпероксигенації. Спостерігаються зміни як в екзо, так і в ендокринній частині підшлункової залози. Особливо зміни виражені в кровоносних судинах мікроциркуляторного русла. У ранні терміни дії гіпоксії спостерігаються дистрофічні зміни, що призводять її до гіпофункції залози, та порушенню білкового обміну. Про це свідчать особливості ультраструктури: вакуолізація з інвагінацією гранулярного ендоплазматичного ретикулуму зі зменшенням кількості рибосом на його мембранах та у вільному стані у цитоплазмі, в деяких ділянках з повною дегрануляцією мембран; набухання мітохондрій з просвітленням матриксу та дисконпексацією крист, редукція комплексу Гольджі, поширення перінуклеарного простору та ядерних пор, відсутність незрілих форм секреторних гранул. В ацинарних клітинах спостерігаються як репаративні явища, так і зміни, які свідчать про початок компенсаторної гіперфункції залозового апарату. Відмічається поширення цистерн ГЕС з більшою кількістю рибосом на мембранах та у вільному стані у цитоплазмі, гіпертрофія та гіперплазія комплексу Гольджі, поява більшої кількості гіперосмірованих мітохондрій, зрілих та незрілих форм секреторних гранул. В цитоплазмі ацинарних клітин, поблизу вивідних протоків виявлені тонкі фібрилярні структури. В ацинарних клітинах спостерігається розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки з дегрануляцією та одночасно з появою вільно лежачих моно та полісом та змінами компонентів пластичного комплексу Гольджі. Мітохондрії різко набухають: в одних з них спостерігається деструкція крист, в інших – лізіс та гомогенізація крист [123].

При гіпоксичних станах відмічається ураження ацинарної частини. Мітохондрії виглядають набухлими, матрикс їх просвітлений, кристи розширені або редуковані. В острівцевих клітинах гіалоплазма просвітлена,

елементів гранулярної ендоплазматичної сітки недостатньо, комплекс Гольджі редуциований [124].

Гипероксигенація ацинарних клітин супроводжується просвітленням гіалоплазми та нукліоплазми з деяким поширенням цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки та великою кількістю рибосом як на мембранах, так і в вільному стані, поява у цитоплазмі гіперосмірованих мітохондрій, гіпертрофія та гіперплазія комплексу Гольджі. Все це свідчить про підвищений синтез білків, що, вірогідно, являється компенсаторною реакцією клітини на дію токсичних доз кисня. Безпосередньо після дії, в основному спостерігається активізація екзокринної паренхіми [12].

Острівцеві клітини, особливо В-типу, характеризуються зменшенням кількості секреторних гранул та збільшенням органел. В ендокринних клітинах також спостерігаються просвітлення гіалоплазми та нукліоплазми, гіперосмірований матрикс; ядра таких клітин насичені хроматином. Через 5-10 діб після дії, ультраструктура підшлункової залози починає нормалізовуватися: зовнішньосекреторні клітини середніх розмірів з переважно оксифільною зоною. Кровонаповнення підшлункової залози помірне, капілярна сітка острівців декілька поширена, цитоплазма компактна. Дані ультраструктурної організації підшлункової залози в цей період дозволяють констатувати, що багато ацинарних клітин знаходяться у стані підвищеної активації [123,124].

Можливо прийти до висновку, що в експериментальних дослідженнях здійснено моделювання станів порушення температурного режиму (гіпотермія, та гіпертермія); ішемічні зміни та умови оксигенації, які імітують ті патологічні стани, що спостерігаються у пізньофетальному та неонатальному періодах онтогенезу, а також при використанні лікувальних процедур при пологах, та являються екстремальними станами для плоду та його травної системи. Встановлено, що найбільш уразливими при таких екстремальних станах є ацинарні клітини, ендотеліоцити мікросудин екзокринної та ендокринної частин залози. Виявляються порушення

метаболических процесів та деструкція органел, відповідаючих за білковий обмін [12,95].

Серед негативних факторів, пов'язаних із забрудненням навколишнього середовища, найбільш токсичним вважається свинець та його з'єднання [76]. В дослідженнях на культурі В-клітин підшлункової залози було продемонстровано, що солі свинцю викликають підйом активності NO-сінтази, яка веде до загибелі клітин, відповідаючих за синтез інсуліну. Ступінь зниження рівня інсуліну у крові експериментальних тварин напряму залежить від дози свинцю, яку вони отримали. При дослідженні підшлункової залози щурів, які отримали малі дози ацетату свинцю у період вагітності та на протязі 3-х тижнів лактації було виявлено, що у складі панкреатичних острівців входять одночасно ендокриноцити, які зберегли нормальну структуру, та патологічно змінені В-клітини з різним ступенем прояву цих змін. Практично відсутні клітини з ультраструктурними ознаками високої активності синтетичних процесів, наявністю гранулярної ендоплазматичної сітки з розширеними цистернами та їх добре розвиненим апаратом Гольджі. Разом з тим виявляються клітини з електронощільною цитоплазмою, невеликою кількістю елементів гранулярної ендоплазматичної сітки та відносно невеликою кількістю гранул.

При дії гравітаційних перенавантажень у підшлунковій залозі виникають зміни, які викликають суттєві перетворення в гемоциркуляторному руслі органу, які в свою чергу можуть бути пусковим фактором розвитку дезадаптивних змін в клітинах паренхіми підшлункової залози [59]. Після короткочасної дії спостерігаються переважно гіпертрофічні зміни в ациноцитах, ендокринних клітинах острівців, мієлінових та безмієлінових нервових волокнах, ендотеліоцитах стінки капілярів. Відбуваються переважно гіпертрофічні зміни білок-синтезуючого апарату, посилення синтезу секреторних гранул у цитоплазмі ендокриноцитів панкреатичних острівців, суттєвих змін секреторного процесу в екзокринній частині не відбувається [60].

Хронічний вплив гравітаційного перенавантаження викликає компенсаторно-приспособлювальні та деструктивні зміни кумулятивного характеру, пов'язані з суттєвими порушеннями зі сторони гемоциркуляторного русла. Це призводить до різкого повнокров'я залози, зумовленого порушенням відтіку крові з її судин, а також деструктивними змінами в стінці ендотеліоцитів. Зміни у гемоциркуляторному руслі супроводжуються призупиненням виведення надлишку секреторних гранул з цитоплазми ациноцитів у просвіт ацинарних протоків [58,60].

При ураженнях гепатобіліарної системи у експериментальних тварин аутоімунної (змодельований аутоімунний процес) та токсичної (введення метіоніну) груп встановлено збільшення відносної площі сполучної тканини та кровоносних судин щодо ацинарної частини [152].

Вплив пренатальної алкогольної інтоксикації на тканеві структури підшлункової залози є суттєвим. Дія етанолу викликає структурні, морфометричні та біохімічні відхилення в підшлунковій залозі у пренатально алкоголізованих щурів в різні періоди постнатального онтогенезу. Ацинуси неправильні за формою, не відмічається чітка межа між зимогенною та базофільною зонами клітин. В клітинах гранули зимогена розріжені, ядра наближені до базальної мембрани. В краєвих відділах часточок спостерігаються явища декомплексації ацинусів. Клітини в них вакуолізовані з гіперхромними та пікнотичними ядрами. Внутрішньочасточкові та міжчасточкові протоки ділатировані, у просвіті злуцений епітелій. Епітелій протоків потовщений. Відомо, що етанол впливає на синтез клітинної РНК, стан клітинної мембрани, ділення та рост кліти, пригнічує білковосинтетичні процеси в тканинах плоду. Маса підшлункової залози у пренатально алкоголізованих щурів суттєво знижена в усі терміни спостереження [64,65].

Виявлені також зміни з боку судинного русла підшлункової залози. У експериментальних тварини венозні судини розширені та повнокровні. Периваскулярний простір часто інфільтрований клітинами системи мононуклеарних фагоцитів. Зміна проникності стінок судин обумовлює пропотівання рідкої частини крові та формених елементів в інтерстиціальний

простір. Саме з цим пов'язаний набряк міжчасточкової сполучної тканини, товщина якої у алкоголізованих тварин значно більша. Морфометричні показники свідчать про атрофічні зміни в ацинусах: об'єм ацинусів та об'єм ядер екзокриноцитів значно зменшується у порівнянні з контрольною групою. Виявлені зміни щодо атрофічних відхилень у паренхімі підшлункової залози збігаються з іншими літературними даними [223,225,168].

Зміни, які здійснюються в підшлунковій залозі при ураженні вірусами гепатиту, вивчав Н. Б. Губергриц. Доказана можливість реплікації вірусів гепатиту В та С в тканинах підшлункової залози, в ендокринних, та в протокових клітинах [48]. Так, HBsAg, HBcorAg, DNA HBV виявляють в тканині підшлункової залози, а HBsAg і в її секреті, у носіїв вірусу В, хворих хронічним панкреатитом, при захворюванні раком підшлункової залози.

Віруси гепатиту В та С проникають в ендотеліальні клітини за допомогою з'єднання зі специфічними рецепторами на їх поверхні [163,164]. Так, зовнішня оболонка вірусу гепатиту В має поверхневий антиген та рецептор для полімеризованого альбуміну, за допомогою якого через аналогічні рецептори на мембрані клітин вірус проникає всередину ендотелію. Далі відбувається транскрипція та реплікація генетичного матеріалу вірусу з участю ферментів клітин-хозяїна. Трансляція вірусної м-РНК здійснюється на рибосомах клітин, що призводить до синтезу вірусних білків [178,179,190]. Потім відбувається збірка вірусу та подальше його розповсюдження, прямим шляхом або почкуванням. Вірогідно, відбувається інфікування періцитів, адвентиціальних клітин та ацинарних, центроацинарних, протокових та ендокринних клітин. У зв'язку з тим, що віруси використовують рибосоми клітин-хозяїна, синтез поліпептидів під контролем м-РНК також може бути порушений. Зниження екзокринної функції підшлункової залози може виникати й при порушенні синтезу білків-ферментів в гранулярній ендоплазматичній сітці або при формуванні дефектних білків-ферментів, які деградують [49,50].

Віруси Коксакі В3 та В4, вірус паротита, цитомегаловірус та вірус краснухи пов'язують як у тварин, так і у людини з ураженням в більшості ендокринної частини. Перенесена вірусна інфекція тригерує імунні механізми розвитку діабету при участі індукції різних цитокінів, або віруси первинно ініціюють посилення апоптозу В-клітин у людей з генетичною схильністю до такого ушкодження.

Відмічається, що через 1-2 роки після епідемії епідемічного паротиту збільшується кількість вперше виявлених випадків діабету у дітей, а у деяких хворих вже на період захворювання епідемічним паротитом можуть бути порушення вуглеводного обміну аж до діабету та майже з кетоацидозом. Вроджена краснуха та вірусний гепатит часто передують розвитку цукрового діабету типу 1. У зв'язку з цим, існує припущення, що вірусна інфекція може бути причиною ураження підшлункової залози у вигляді інсуліту, лімфатичної її інфільтрацією з подальшою деструкцією острівців Лангергансу. Можливо, що вірусна інфекція оказує пошкодуючі дії на мембрану В-клітин, призводячи до її деструкції або змінюючи антигенні властивості мембрани та «вмикають» механізми, які здійснюють аутоімунні реакції, викликаючи ушкодження В-клітин та інсулінову недостатність.

При внутрішньоутробному інфікуванні цитомегаловірусом, вірусом герпеса, а також при ураженні токсоплазмозом спостерігаються інфільтрація та надлишковий розвиток сполучної тканини [159].

Дія антигенів вірусного походження в пренатальному періоді розвитку підшлункової залози в літературі описана в подиноких джерелах. При векторному введенні аденовірусу в ацинарні клітини підшлункової залози експериментальних щурів в післянатальному періоді встановлено збільшення кількості макрофагів та Т-лімфоцитів [159]. Максимальне збільшення відбувається з 4-ї по 10-добу спостереження. До дії подразника вірусного походження спостерігались поодинокі макрофаги та лімфоцити у сполучній тканині підшлунковій залозі щурів. Біля острівців також зустрічались поодинокі лімфоцити [152]. Внутрішньоутробне антигенне навантаження призводить до передчасного виходу імунологічно незрілих PNA⁺-

лімфоцитів з тимусу та заселення ними органів у плода, що спричиняє вплив на формування морфофункціональних одиниць органів новонароджених, тим самим викликаючи зміни в органогенезі, що лежить в основі концепції «Лімфоцит — фактор морфогенезу» [26,28]. Морфогенетичний вплив PNA⁺-лімфоцитів проявляється в збільшенні кількості дифузно розташованих лімфоцитів, а також в активній проліферації та диференціюванні лімфоїдних клітин [16]. Збільшується проліферативна активність та прискорюється диференціація епітеліальних клітин респіраторного та шлунково-кишкового тракту, змінюється синтез глікозаміногліканів та глікопротеїнів. Внутрішньоутробна антигенна дія призводить до збільшення довжини трубчастих органів, до диспропорції становлення оболонок — збільшення висоти слизової та зменшення товщини м'язової оболонки в постнатальному періоді, а також збільшення маси нелімфоїдних органів у новонароджених тварин нирки, піднижньощелепової залози [86].

Та вплив вірусу грипу на морфогенез підшлункової залози залишається вивченим недостатньо. Епідемії грипу відбуваються щорічно, уражаючи до 15% населення планети, значно збільшуючи смертність людей, особливо у групах підвищеного ризику, до яких відносять і контингент вагітних. По частоті та кількості випадків грип займає перше місце, складаючи 95% усіх інфекційних захворювань. Враховуючи напружену епідеміологічну обстановку доцільним було провести дослідження в умовах змодельованої внутрішньоутробної інфекції. Перенесений під час вагітності грип призводить до порушення гомеостазу в системі мати-плацента-плід, що в подальшому може бути причиною різноманітних порушень від гормональних до диспепсичних розладів і харчової алергії у дітей раннього віку [30,109].

Антигенне навантаження в плідному періоді розвитку призводить до виходу з тимусу імунологічно незрілих Т-лімфоцитів, які здійснюють морфогенетичний вплив на тканини різних органів, у тому числі й на підшлункову залозу. Морфологічна та гістологічна основа цієї дії заключається в клітинних змінах не тільки лімфоїдних елементів органу та епітеліальної тканини, представленої в підшлунковій залозі ацинарними клітинами, але й

всієї сполучної тканини. Зміни в сполучній тканині опосередковано впливають на функціональні властивості ацинарних клітин, викликаючи певні порушення тканинних взаємовідносин [161]. Дія антигену в постнатальному періоді і в пренатальному періоді розвитку призводить до активації всіх клітинних форм лімфоїдного ряду, яке супроводжується підвищеною реакцією та збільшенням вмісту тучних клітин та їх дегранульованих форм, в процесі якої проходить вивільнення активних речовин (гепарин, гістамін, серотонін), що відображає їх функціональну активність.

На даний момент вивчений розподіл WGA-рецепторів в ацинарних клітинах підшлункової залози [34,120], але є необхідність поглибити уявлення про розподіл на поверхні мембран клітин інших лектинів, що доповнить уявлення про адгезію, міграцію та синтетичну активність ациноцитів та сполучної тканини підшлункової залози [162].

Таким чином, особливості підшлункової залози під впливом різноманітних факторів досліджувалися багатьма авторами. Однак питання дії вірусу грипу на підшлункову залозу в пренатальному періоді досліджено недостатньо та потребує подальшого вивчення. На даний момент дані стосовно зміни в становленні та будові підшлункової залози після внутрішньоутробної дії антигенів не в повній мірі описано.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкт та дизайн дослідження

Об'єктами дослідження стали 168 підшлункових залоз білих лабораторних щурів від моменту народження до дев'яностої доби постнатального життя, яких утримували у віварії згідно з відповідними рекомендаціями [43,49]. Досліджуваних тварин розділяли на чотири групи. Перша група – інтактні щури. Друга група – контрольні щури, яким вводили 0,05 мл фізіологічного розчину. Третя група – щури, яким вводили внутрішньоплідно у міжлопаткову область 0,05 мл розведеної у рівних об'ємах (1:1) фізіологічним розчином інактивовану спліт-вакцини Ваксигрип [71]. Четверта група – щури, яким вводили 0,05 мл розведеної вакцини в навколоплідні води (табл. 2.1). Щурів отримано з віварію «Біомодельсервіс» ІФТ АМН України, ветеринарне свідоцтво КІ-33 №028128 від 22.12.2008 р.; КІ-33№030107 від 21.04.2009 р.; КІ-33 №170452 від 09.11.2009 р.; КІ-33№034065 від 26.04.2010р.; КІ-33 №190517 від 22.09.2010.; КІ-33 №198565 від 08.04.2011р. Щури містилися у віварії ЗДМУ, в акрилових клітках об'ємом 300 см³, не більш ніж 4-5 особин у клітці. До 10-ї доби після запліднення вагітні самки містилися по 4-5 особин в одній клітці, а після 10-ї доби – по одній в клітці. Датований термін вагітності встановлювали методом піхвових мазків.

Новонароджені щури були доношеними. Народжуваність експериментальних тварин складала в середньому 90-95% від кількості плодів. Щури знаходились разом з матір'ю до досягнення ними місячного віку, потім самицю відсаджували у іншу клітку.

Таблиця 2.1

Розподіл тварин по групах та термінах спостереження

Доба життя	Кількість тварин в групах спостереження			
	інтактна група	контрольна група	експериментальна група 1	експериментальна група 2
1-а	6	6	6	6
3-я	6	6	6	6
7-а	6	6	6	6
14-та	6	6	6	6
21-ша	6	6	6	6
45-та	6	6	6	6
90-а	6	6	6	6
всього	42	42	42	42
загальна кількість	168			

Внутрішньоплідне введення антигенів та фізіологічного розчину здійснювали оперативним шляхом за методом М. А. Волошина [25, 26]. Для цього на 18 добу після запліднення, вагітним самкам виконували серединну лапаротомію під ефірним наркозом, дотримуючись правил асептики та антисептики. Операційне поле обкладали стерильними серветками. Плодам, яких діставали з черевної порожнини, черезматково, черезоболонково, підшкірно, в міжлопаткову ділянку вводили 0,05 мл відповідного розчину. Очеревину періодично зрошували теплим фізіологічним розчином. Очеревину та м'язові шари зашивали неперервним кетгутовим швом. Шкіру зашивали одиночними вузловими швами. Тривалість операції складала 15-20 хвилин. Пологи наставали на 22-23-ій день після запліднення. Тварин виводили з експерименту на 1-шу, 3-ю, 7-му, 14-ту, 21-шу, 45-ту та 90-ту добу післянатального життя. Забій тварин проводили шляхом декапітації з 13.00. до 14.00 під ефірним наркозом. При роботі з експериментальними тваринами керувалися (Європейською конвенцією з захисту хребетних

тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 18.03.86).

2.2. Методи дослідження

Тварин зважували на аптечних вагах, масу тіла вимірювали у грамах. Підшлункову залозу фіксували в рідині Буена протягом 24-ох годин або (окремо) у 10% розчині формаліну протягом 24-48 годин. Шматочки, що були фіксовані у формаліні, попередньо протягом двох діб промивали у проточній воді. Зневоднення у висхідній батареї спиртів починали з 40-градусного етилового спирту. Тривалість перебування шматочків у спиртах коливалась від однієї до двох годин.

Виготовляли парафінові блоки таким чином: підшлункову залозу розташовували горизонтально так, щоб у зріз потрапили хвіст, тіло та головка органу. Виготовляли 100-150 серійних гістологічних зрізів товщиною 3-5 мкм.

Для оглядової мікроскопії застосовували забарвлення гематоксиліном та еозином. Гематоксилін виготовляли за прописом Ерліха, який є більш специфічним ядерним фарбником.

Виявлення всього комплексу глікопротеїнів проводили з використанням ШЙК-реакції у модифікації Л. А. Шабадаша. Диференціювання глікопротеїнів проводили після попередньої обробки зрізів діастазою. Для блокади 1,2-глікольних груп застосовували 10% розчин фенілгідазину. Інтенсивність ШЙК-реакції оцінювали напівкількісно у «+» наступним чином: +++ – бордово-червоне; ++ – рожево-червоне; + – блідо-рожеве забарвлення; 0 – відсутність реакції.

Таблиця 2.2

Методи дослідження, які використовувались для вивчення морфо-функціонального стану підшлункової залози новонароджених щурів

№ п/п	Методи дослідження	
1	анатомічний	зважування, опис підшлункової залози
2	морфометричний	визначення площі структур підшлункової залози та клітинного складу сполучної тканини
3	гістохімічний метод виявлення глікопротеїнів	ШЙК-реакція пряма
		ШЙК-реакція після попередньої обробки зрізів діастазою
4	гістохімічний метод виявлення глікозаміногліканів	забарвлення зрізів розчином альціанового синього з критичною концентрацією $MgCl_2-0,2M$
		забарвлення зрізів розчином альціанового синього з критичною концентрацією $MgCl_2-0,6M$
		попередня обробка зрізів тестикулярною гіалуронідазою з подальшим забарвленням розчином альціанового синього з критичною концентрацією $MgCl_2-0,2M$

Продовження табл. 2.2

№ п/п	Методи дослідження	
5	лектингістохімічний метод визначення розподілу рецепторів до лектинів PNA, SBA, WGA, LCA	лектингістохімічна реакція з відповідними кон`югатами
6	лектингістохімічний метод виявлення PNA ⁺ та SBA ⁺ лімфоцитів	лектингістохімічна реакція з відповідними кон`югатами
7	обробка результатів	програма STATISTICA® for Windows 6.1 (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5).

Увесь комплекс глікозаміногліканів виявляли розчином альціанового синього при рН 2,6 з критичною концентрацією MgCl₂ 0,2М (див. табл.2.2). Диференціювання нессульфатованих (гіалуронова кислота і хондроїтин) і сульфатованих сполук проводили після обробки зрізів тестикулярною гіалуронідазою. Для розрізнення високосульфатованих (хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат) глікозаміногліканів застосували забарвлення зрізів розчинами альціанового синього з критичною концентрацією MgCl 0,6М. Облік результатів фарбування гістохімічного виявлення глікозаміногліканів проводили напівкількісно у «+» наступним чином : +++ – бірюзове забарвлення; ++ – світло-бірюзове забарвлення; + – блідо-бірюзове забарвлення.

Виявлення вуглеводних залишків β-D-галактози (Gal) та PNA⁺ лімфоцитів проводили із застосуванням лектинів арахісу (PNA); N-ацетил-D-галактозаміну (GalNAc) та SBA⁺-лімфоцитів – сої (SBA); N-ацетил-D-глюкозаміну (GlcNAc) – зародків пшениці (WGA), α-D-манози – лектину сочевиці (LCA), використовуючи стандартні набори лектинів НВК «Лектинтест» (м. Львів). Для блокування зв'язаних сіалових кислот до

залишків β -D-галактози застосовували попередню обробку зрізів розчином пепсину. Обробку зрізів проводили за допомогою кон'югату лектину арахісу – пероксидаза хрону (PNA-HRP) та кон'югату лектину сої – пероксидаза хрону протягом 45 хвилин при t 37°C в темряві після попередньої інактивації ендогенної пероксидази. Для проявлення використовували розчин 3,3-диметилбензидину. Інтенсивність відкладення бензидинової мітки оцінювали напівкількісно у «+»: +++ – темно-коричневий колір, ++ – коричневий колір, + – світло-коричневий колір, \pm – бежевий колір, – — відсутність реакції. Проміжні відтінки кольорів оцінювались відповідно: ++/+++/+, +/+++, тощо.

Приготування розчинів та проведення гістологічних та гістохімічних реакцій виконували, керуючись відповідними джерелами [3,81,82,83,84,85,113].

Обчислення відсотку структурних компонентів підшлункової залози проводили за допомогою методу кількісного візуального обліку морфологічних структур С. Б. Стефанова. Підрахунок клітин (фібробластів, фіброцитів, тучних клітин, макрофагів, клітин з фігурами мітозу та лімфоцитів) проводили при імерсійному збільшенні мікроскопа за допомогою модифікованої окулярної сітки Глаголева на умовній одиниці площі з перерахуванням отриманих даних на 5000 мк^2 .

Мікрофотографування досліджуваних об'єктів виконано на відео системі «Axiolab» («Carl Zeiss», Німеччина) при збільшенні об'єктива у 10, 40 та 100 разів.

Статистичну обробку отриманих числових результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням ліцензійної програми «STATISTICA for Windows 6.1» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5). Для дослідів однієї серії вираховували середні арифметичні величини та стандартні похибки, які представлені в тексті роботи і на рисунках відповідними символами ($M \pm m$). Оцінювали нормальність розподілу ознак за кожним із отриманих варіаційних рядів, за методом Шапіро-Уїлла. Достовірність розходження даних між незалежними

мікрометричними величинами (експериментальних та контрольної груп) оцінювали з використанням критерію Стьюдента. Порівнювані результати вважали такими, що достовірно відрізняються при $p < 0,05$, що є загальноприйнятим для біологічних та медичних досліджень.

РОЗДІЛ 3

ДИНАМІКА ОРГАНОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА СПІВВІДНОШЕННЯ СТРУКТУР ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ДІЇ АНТИГЕНІВ

3.1. Динаміка показників маси підшлункової залози в нормі та після дії антигенів

У новонароджених щурів підшлункова залоза має три основні частини – головку (дуоденальна частина), тіло (пілорична частина) і хвіст (шлунково-селезіночна частина), розташована в брижі тонкої кишки та утворює між шлунком й дванадцятипалою кишкою кут, відкритий вентрокаудально. Підшлункова залоза має м'яко-еластичну консистенцію, відрізняється пухкістю та розгалуженістю. Має блідний рожево-жовтуватий колір, на відміну від жирової тканини, яка має світло-сірий колір. Судини, які йдуть від аорти, в товщі брижі кровопостачають селезінку, часточки підшлункової залози, сегмент стінки дванадцятипалої кишки та тонкої кишки, пов'язаний з підшлунковою залозою.

Маса новонароджених щурів в усіх групах спостереження на першу добу постнатального періоду коливається у межах ($5,60 \pm 0,54$ г – $5,95 \pm 0,79$ г). Значення абсолютної маси підшлункової залози становить $10,33 \pm 2,90$ мг, а відносної 0,18. У контрольній групі тварин абсолютна маса залози складає $10,2 \pm 1,4$ мг, відносна маса підшлункової залози не змінюється. У новонароджених щурів, яким у плідному періоді було введено антиген, зовнішньо підшлункова залоза не відрізняється від такої в інтактній та контрольній групах. Незалежно від шляху введення, в експериментальних групах тварин абсолютна маса підшлункової залози достовірно збільшена, у порівнянні з інтактними та контрольними щурами (рис. 3.1). Відносна маса підшлункової залози в обох експериментальних групах має тенденцію до збільшення (табл.3.1).



Рис. 3.1. Підшлункова залоза щура на 1-шу добу життя:
а) вакцинпреміюваного, б) інтактного. Макропрепарат.

На третю добу після народження маса тіла тварин усіх досліджуваних груп збільшується, у порівнянні з новонародженими. У інтактних тварин становить $5,80 \pm 0,63$ г, а у контрольних щурів $5,70 \pm 0,59$ г. У потомства тварин, яким було введено антиген у плідному періоді маса тварин збільшується до $6,10 \pm 0,75$ мг, а у щурів, яким антиген було введено в навколоплідні води складає $5,90 \pm 0,71$ мг. Спостерігається незначне збільшення абсолютної маси підшлункової залози як в інтактній, так і контрольній групах. В інтактній та контрольній групах тварин, у порівнянні з новонародженими щурами, маса складає $11,9 \pm 0,4$ мг та $11,5 \pm 0,7$ мг. Відносна маса органу збільшується у порівнянні з попереднім терміном спостереження (табл. 3.1).

В обох експериментальних групах спостерігається достовірне збільшення абсолютної маси підшлункової залози, у порівнянні з групою інтактних та контрольних тварин. Абсолютна маса залози у тварин, яким було введено антиген внутрішньоплідно становить $14,2 \pm 0,6$ мг, а у тварин, які отримували антиген у навколоплідні води, абсолютна маса підшлункової залози становить $14,0 \pm 0,4$ мг. Відносна маса підшлункової залози, в цих

групах тварин, зберігає тенденцію до зростання, у порівнянні з групами інтактних та контрольних щурів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Середнє значення абсолютної маси щурів (г) та абсолютної (мг) і відносної маси підшлункової залози щурів (%)

Доба життя	Група тварин	Абсолютна маса тіла щурів, г	Абсолютна маса, мг	Відносна маса, %
1-ша	1	5,60±0,54	10,3±0,5	0,18±0,01
	2	5,49±0,34	10,2±1,4	0,18±0,01
	3	5,95±0,82	13,2±0,3*	0,22±0,02
	4	5,85±0,79	13,0±0,6**	0,22±0,02
3-тя	1	5,80±0,63	11,9±0,4	0,20±0,01
	2	5,70±0,59	11,5±0,7	0,20±0,02
	3	6,10±0,75	14,2±0,6*	0,23±0,01
	4	5,90±0,71	14,0±0,4**	0,23±0,02
7-ма	1	10,21±1,82	15,2±0,3	0,14±0,01
	2	10,45±1,90	14,9±0,8	0,14±0,02
	3	10,65±2,20	19,4±0,4*	0,18±0,01
	4	10,80±2,12	19,0±0,2**	0,17±0,01
14-та	1	14,89±2,46	25,8±0,4	0,17±0,03
	2	15,10±2,20	26,0±0,5	0,17±0,01
	3	16,22±1,22	34,1±0,5*	0,21±0,01
	4	16,10±1,39	33,5±0,3**	0,20±0,01

Примітки:

1 – інтактні щури; 2 – контрольні тварини; 3 – щури, яким вводили антиген внутрішньо плідно; 4 – щури, яким вводили антиген в навколоплідні води; * – $p < 0,05$ при порівнянні результатів 3-ої групи тварин до 1-ої групи тварин, ** – $p < 0,05$ при порівнянні результатів 4-ої групи до 1-ої групи тварин.

На сьому добу післянатального періоду життя маса тіла щурів в усіх досліджуваних групах зростає практично в 2 рази, у порівнянні з новонародженими тваринами. Підшлункова залоза має більш чіткі обриси, часточкова будова проглядається чіткіше (рис. 3.2). Спостерігається поступове збільшення абсолютної маси органу та зменшення відносної маси підшлункової залози в усіх групах спостереження, у порівнянні з третьою добою життя тварин. Абсолютна маса підшлункової залози складає $15,2 \pm 0,3$ мг, відносна маса 0,14 в групі інтактних тварин. Показники в контрольній групі щурів практично не відрізняються від інтактної (див. табл. 3.1). В групі експериментальних тварин абсолютна маса органу достовірно збільшується, як в групі тварин з внутрішньоплідним введенням антигену, так і з введенням вакцини в навколоплідні води (див. табл. 3.1). Відносна маса підшлункової залози у тварин обох експериментальних груп з різним способом введення вакцини підвищена, у порівнянні з тваринами інтактної групи.

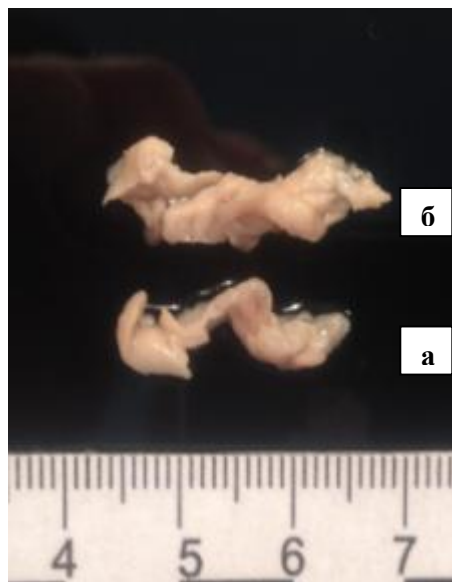


Рис. 3.2. Підшлункова залоза щура на 7-му добу життя:

а) інтактного, б) вакцинпреміюваного. Макропрепарат.

На чотирнадцяту добу життя тварини переходять на природний тип харчування, що призводить до збільшення маси тіла тварин майже в 3 рази, у

порівнянні з новонародженими щурами, причому у експериментальних тварин більш швидкими темпами (див. табл. 3.1). Підшлункова залоза набуває більш рожевого відтінку, більше виражена часточковість. Латеральні ділянки тіла підшлункової залози, що перебувають біля воріт селезінки, пронизані дрібними венами. Абсолютна маса підшлункової залози тварин в інтактній та контрольній групах збільшується у порівнянні з попереднім терміном. Відносна маса залишається практично на рівні сьомої доби спостереження.

У тварин обох експериментальних груп, з різним способом введення антигену, абсолютна маса підшлункової залози достовірно підвищена (див. табл. 3.1), а розміри та об'єм збільшені у порівнянні з тваринами інтактною та контрольної груп.

Відносна маса підшлункової залози тварин в інтактній та контрольній групах спостереження на 14-у добу життя підвищується у порівнянні з попереднім терміном спостереження. У тварин обох експериментальних груп відносна маса підшлункової залози вища у порівнянні з тваринами інтактною та контрольної груп, а також вища щодо попереднього терміну спостереження (рис. 3.3).

На двадцять першу добу після народження маса щурів продовжує зростати в усіх групах спостереження. Зберігається тенденція збільшеної маси тварин в групах, яким в плідному періоді було введено антиген. Підшлункова залоза виглядає повністю розвиненою залозою. Темпи зростання маси органу перевищують усі попередні терміни й складають майже 2 рази. Абсолютна маса органу тварин в інтактній групі дорівнює $48,1 \pm 3,2$ мг, в контрольній групі $49,9 \pm 2,1$ мг. В експериментальних групах, як з внутрішньоплідним введенням, так і з введенням в навколоплідні води абсолютна маса органу достовірно більша, у порівнянні з інтактною групою. Відносна маса органу в інтактній і контрольній групах тварин, а також в експериментальних групах щурів, продовжує тенденцію до збільшення показників (рис. 3.3), у порівнянні з групою тварин чотирнадцятої доби життя (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Середнє значення абсолютної маси щурів (г) та абсолютної (мг) і відносної маси (%) підшлункової залози щурів

Доба життя	Група тварин	Абсолютна маса тіла щурів, г	Абсолютна маса, мг	Відносна маса, %
21-ша	1	24,10±2,36	48,1±3,2	0,20±0,01
	2	23,32±2,14	49,9±2,1	0,20±0,01
	3	25,21±2,30	53,1±1,7*	0,21±0,02
	4	25,12±3,75	53,8±2,9**	0,21±0,01
45-та	1	47,15±2,35	158,2±13,6	0,33±0,02
	2	47,20±4,27	157,3±12,1	0,33±0,01
	3	51,12±4,21	163,9±14,8	0,32±0,02
	4	50,80±3,15	162,5±15,5	0,31±0,02
90-та	1	117,28±5,12	490,1±20,4	0,41±0,01
	2	116,10±3,92	485,0±28,2	0,41±0,02
	3	119,32±4,51	493,2±19,4	0,41±0,02
	4	120,15±6,13	488,3±17,9	0,40±0,01

Примітки: 1 – інтактні щури; 2 – контрольні тварини; 3 – щури, яким вводили антиген внутрішньоплідно; 4 – щури, яким вводили антиген в навколоплідні води; * – $p < 0,05$ при порівнянні результатів 3-ої групи тварин до 1-ої групи тварин, ** – $p < 0,05$ при порівнянні результатів 4-ої групи до 1-ої групи тварин

На сорок п'яту добу після народження маса щурів усіх груп спостереження продовжує збільшуватись. У тварин обох експериментальних груп, цей показник збільшений у порівнянні з тваринами інтактною та контрольною групами. Підшлункова залоза має більш щільну консистенцію, блідо-рожевий колір та дещо більшу кількість жирових включень навколо органу. Абсолютна маса органу тварин в інтактній та контрольній групах зростає майже в чотири рази у порівнянні з попереднім терміном спостереження (див. табл. 3.2) й становить 158,2±13,6 мг та 157,3±12,1 мг.

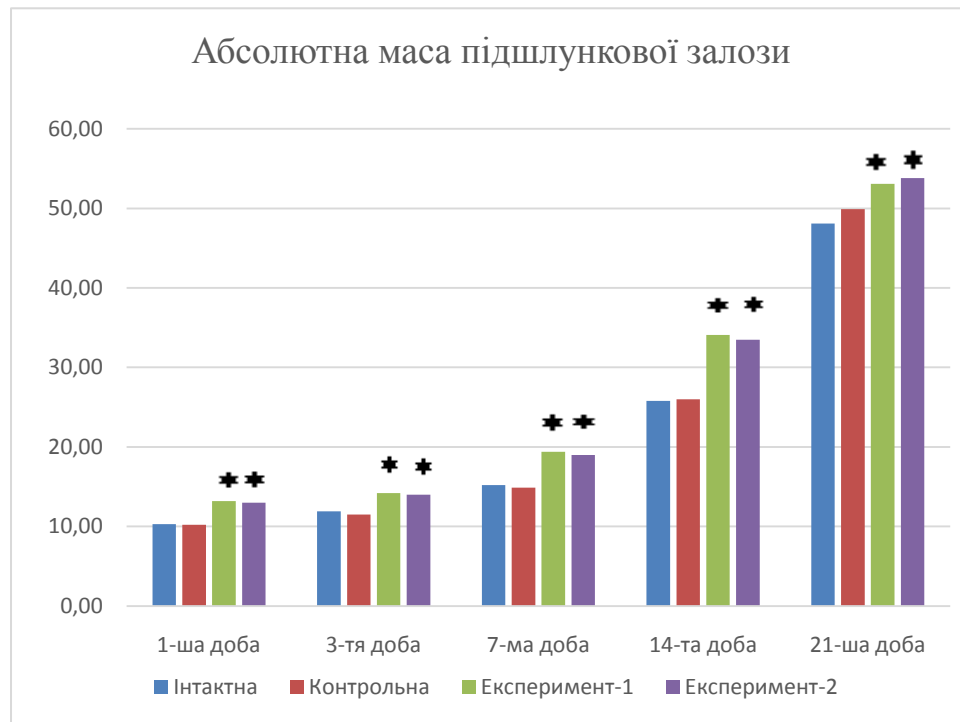


Рис. 3.3. Динаміка абсолютної маси підшлунккової залози щурів від 1-ої до 21-ої доби життя.

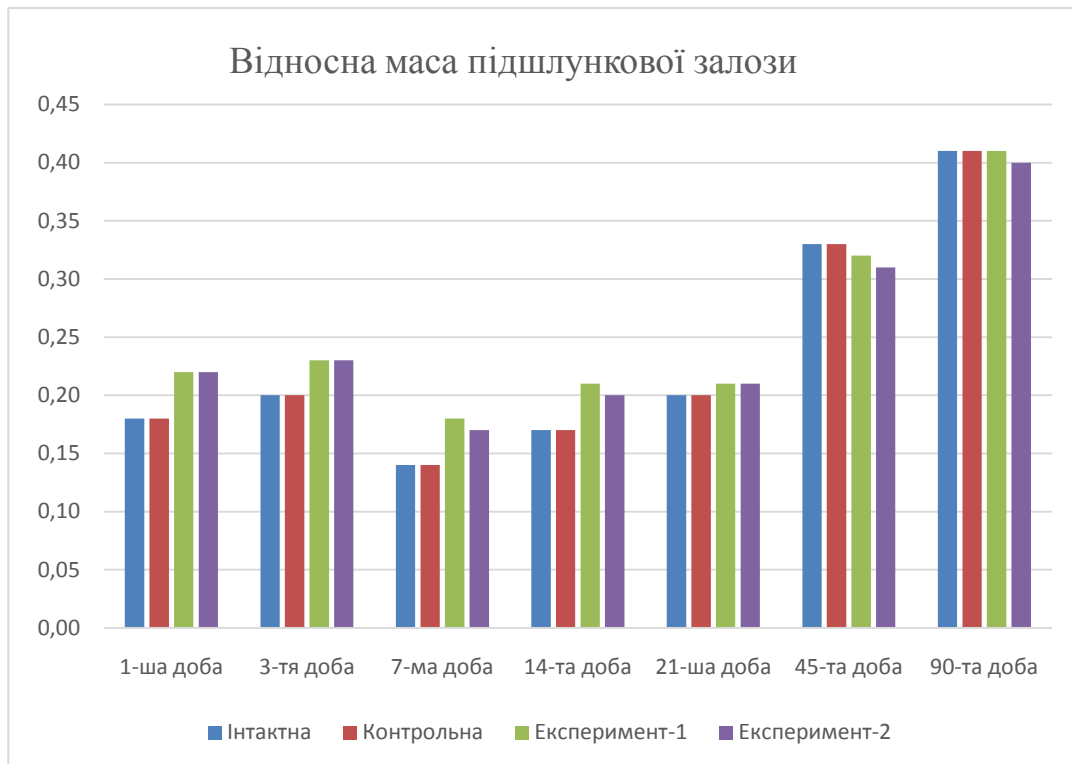


Рис. 3.4. Динаміка відносної маси підшлунккової залози щурів від 1-ї до 90-ї доби життя.

В експериментальній групі тварин зберігається тенденція збільшення абсолютної маси підшлункової залози у порівнянні з інтактною та контрольною групами, а також з експериментальною групою тварин двадцять першої доби спостереження (див. табл. 3.2).. Відносна маса органу зростає в усіх групах спостереження у порівнянні з попереднім терміном, але в експериментальній групі вона дещо менша від інтактної та контрольної групи тварин (див. рис. 3,4).

На дев'яносту добу життя маса тіла щурів інтактної та контрольної груп за весь термін спостереження досягає максимальних значень, а маса тварин обох експериментальних груп, на відміну від попередніх термінів спостереження залишається практично на одному рівні з контрольною та інтактною групою тварин. Абсолютна маса підшлункової залози тварин інтактної групи складає $490,1 \pm 20,4$ мг, а контрольної групи тварин $485,0 \pm 28,2$ мг.

Абсолютна маса залози експериментальної групи з внутрішньоплідним введенням антигену дорівнює $493,2 \pm 19,4$ мг, а в групі з введенням антигену в навколоплідні води складає $488,3 \pm 17,9$ мг. Відносна маса підшлункової залози тварин інтактної, контрольної груп а також щурів експериментальних груп, незалежно від способу введення антигену, зберігає тенденцію до збільшення щодо попереднього терміну спостереження, але практично на одному рівні відносно доби спостереження (див. рис.3.4).

Таким чином, у тварин в інтактній та контрольній групах спостерігається зростання абсолютної маси підшлункової залози щурів протягом усього періоду спостереження – від першої до дев'яностої доби включно. Відносна маса підшлункової залози має іншу динаміку змін – зростає від першої до третьої доби життя. На сьому добу життя тварин цей показник знижується, а на чотирнадцяту добу життя тварин відносна маса підшлункової залози знову зростає, а з двадцять першої доби до дев'яностої доби життя відносна маса органу має тенденцію до зростання.

У потомства тварин обох експериментальних груп абсолютна маса підшлункової залози зростає від першої до дев'яностої доби життя, та з

першої по двадцять першу добу життя у тварин, які отримали антиген в плідному періоді, є достовірно більшою у порівнянні з тваринами інтактної та контрольної груп (див. рис.3.3).

Показник відносної маси підшлункової залози тварин обох експериментальних груп збільшений порівняно до інтактної та контрольної груп тварин, та має тенденцію зростання з першої по третю добу життя. З сьомої доби по двадцять першу добу життя, відносна маса підшлункової залози щурів експериментальної групи залишається збільшеною у порівнянні до контрольної групи тварин, але цей показник є меншим у порівнянні з тваринами першої та третьої доби життя. На сорок п'яту та дев'яносту добу життя відносна маса підшлункової залози щурів збільшується щодо попередніх термінів, але по відношенню до інтактної та контрольної групи цей показник дещо менший (див. рис.3.4).

Тобто, введення в плідному періоді антигенів призводить до збільшення абсолютної маси підшлункової залози щурів незалежно від способу введення антигену, а також збільшення відносної маси органу з першої по двадцять першу добу життя. Це підтверджує концепцію про вісцеромегалію, яка є реакцією організму плоду на внутрішньоутробне введення антигену і зумовлена морфогенетичним впливом лімфоцитів.

3.2. Співвідношення структурних компонентів підшлункової залози в нормі та після внутрішньоутробної антигенної дії

На першу добу життя підшлункова залоза щурів інтактної та контрольної групи має тонку, ніжну сполучнотканинну капсулу. Паренхіма підшлункової залози поділяється слабо розвиненою сполучною тканиною на несформовані часточки, які складаються з ацинусів, розташованих нещільно. Ацинарні клітини мають крупні ядра неправильної форми, в апікальній частині клітин візуалізуються світлі гранули, що відображає функціональну активність екзокриноцитів. Ацинуси займають площу $82,30 \pm 0,91\%$ в інтактній групі тварин, та $82,10 \pm 0,50\%$ в контрольній групі спостереження (рис. 3.5). У каудальній частині залози дифузно розташовані острівці Лангерганса, площа яких складає $2,94 \pm 0,60\%$. Острівці округлої або овальної форми, чітко відокремлені мембраною від оточуючої тканини. Цитоархітектоніка острівців представлена домінуючими В-клітинами, згрупованими у центрі острівця та оточеними А-клітинами. Зустрічаються поодинокі острівці в міжчасточкових перетинках. В сполучнотканинній стромі, площа якої становить $9,58 \pm 0,31\%$ та $9,15 \pm 0,28\%$, розташовуються вивідні протоки та внутрішньочасточкові судини. Протоки займають $3,20 \pm 0,65\%$ площі в інтактній групі, та $3,21 \pm 0,62\%$ в контрольній групі тварин. Площа судин в цих групах спостереження становить відповідно $2,40 \pm 0,12\%$ та $2,43 \pm 0,14\%$. В залозній паренхімі виявляються судини мікроциркуляторного русла.

В групі експериментальних тварин площа, яку займає екзокринна частина, зменшується на 2% (рис. 3.5). Відповідно площа, яку займають протоки, також зменшена (табл. 3.3). Площа сполучної тканини підшлункової залози у новонароджених тварин обох експериментальних груп достовірно збільшується й дорівнює $12,35 \pm 0,21\%$ та $11,90 \pm 0,25\%$ відповідно. Площа, яку займає капсула, також збільшена у тварин в обох експериментальних групах спостереження. Ендокринна частина у вигляді острівців також декілька збільшена у порівнянні з контрольною групою тварин, й становить

2,98±0,19% в групі з введенням антигену внутрішньоплідно, та 2,85±0,21% при введенні антигену в навколоплідні води.

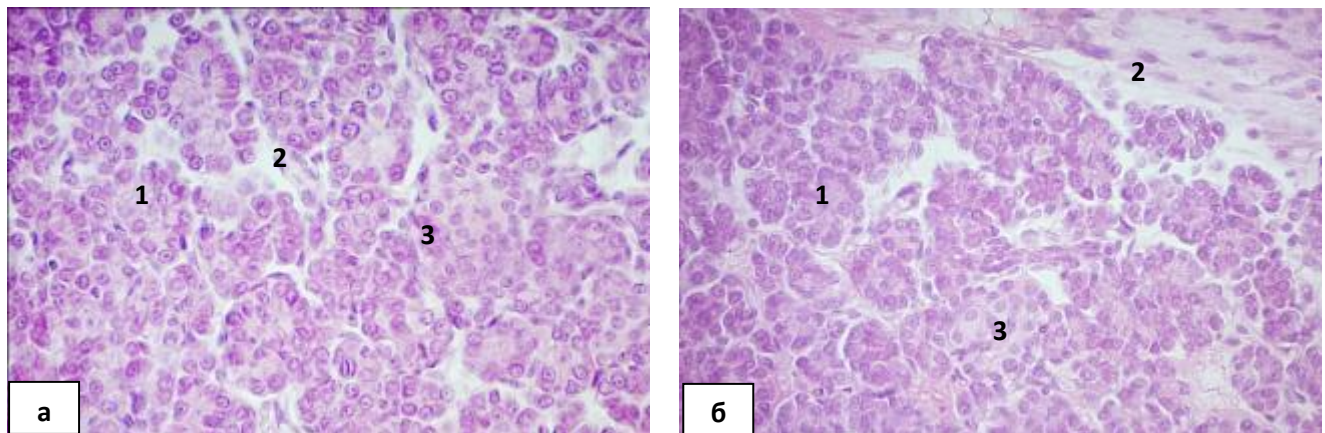


Рис. 3.5. Структура підшлункової залози щурів (а) інтактної групи, (б) експериментальної групи тварин 1-ї доби життя. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. х 400. 1 – ацинуси; 2 – сполучна тканина; 3 – острівці.

На третю добу післянатального періоду життя в групі інтактних та контрольних тварин підшлункова залоза зовнішньо не відрізняється від органу новонароджених щурів. Екзокринна частина, яка представлена ацинусами та протоками, зростає незначною кількістю й складає 82,70±0,50% та 82,20±0,43%. Площа, яку займають протоки, становить 3,35±0,20% в інтактній та 3,40±0,25% в контрольній групах тварин. Площа сполучної тканини зменшується та становить 8,40±0,21% в інтактній групі, а площа капсули практично на рівні новонароджених тварин. Площа судин досягає 2,48±0,09% та 2,45±0,12% відповідно. Площа острівців практично не змінюється та становить 2,80±0,53 % та 2,70±0,49 % відповідно.

У тварин обох експериментальних груп співвідношення основних структурних компонентів підшлункової залози має наступний вигляд: площа екзокринної частини декілька зменшується, у порівнянні до попереднього терміну спостереження, й складає 77,70±0,38% в групі щурів з введенням антигену внутрішньоплідно та 77,90±0,25% в групі тварин з введенням антигену в навколоплідні води, а площа протоків в групах антигенпремійованих тварин становить 3,32±0,15% та 3,20±0,17%. Площа,

яку займає сполучна тканина та капсула, залишається практично на рівні попереднього терміну, а у порівнянні з інтактною та контрольною групами вона збільшується (табл. 3.3). Ендокринна частина також зберігає тенденцію до збільшення щодо інтактної групи та досягає $2,95 \pm 0,58\%$ та $2,90 \pm 0,57\%$ відповідно.

На 7-му добу життя в інтактній та контрольній групах тварин, впродовж грудного періоду годування, підшлункова залоза збільшується у розмірі, часточковість залози проявляється чіткіше (рис. 3.6). Площа ацинусів зростає до $84,55 \pm 0,41\%$ та $84,60 \pm 0,35\%$, а площа протоків досягає $3,90 \pm 0,33\%$ та $3,85 \pm 0,29\%$. Площа, яку займає сполучна тканина, зменшується у зв'язку зі збільшенням площі ацинарної частини та становить $5,67 \pm 0,23\%$ та $5,51 \pm 0,19\%$. Площа капсули та судин залишається практично незмінною у порівнянні з попереднім терміном спостереження (табл. 3.3). Ендокринна частина займає дещо меншу площу у порівнянні з новонародженими тваринами (табл. 3.3).

В групі антигенпреміюваних тварин 7-ї доби життя відносна площа екзокринної частини зменшується. Відносна площа протоків у тварин експериментальних груп також зменшена, у порівнянні з інтактними щурами. Площа судин, капсули та островців знаходиться практично на рівні попереднього терміну спостереження (табл. 3.3). Необхідно підкреслити, що площа, яку займає сполучна тканина підшлункової залози в обох експериментальних групах, достовірно збільшена у порівнянні до інтактної та контрольної груп спостереження. В обох експериментальних групах щурів, незалежно від способу введення антигену, відзначається тенденція до збільшення відносної площі, яку займають судини від $2,95 \pm 0,09\%$ до $2,89 \pm 0,07\%$. Капсула займає $0,76 \pm 0,35\%$ та $0,70 \pm 0,29\%$. Відносна площа, яку займає ендокринна частина підшлункової залози, практично незмінена у порівнянні до попереднього терміну життя тварин.

Таблиця 3.3

Співвідношення структурних компонентів підшлункової залози (в%) з 1-ої по 90-у добу життя в нормі та після внутрішньоутробної дії антигенів

Доба життя	Структури	Групи тварин			
		інтактна група	контрольна група	експ. група 1	експ. група 2
1-ша	ацинуси	82,30±0,90	82,10±0,50	78,10±0,25*	78,90±0,20**
	протоки	3,20±0,65	3,21±0,62	3,02±0,18	3,40±0,17
	судини	2,40±0,12	2,43±0,14	2,75±0,29	2,60±0,21
	сполучна тканина	9,58±0,31	9,15±0,28	12,35±0,21*	11,90±0,25**
	капсула	0,41±0,15	0,38±0,18	0,55±0,35	0,53±0,31
	острівці	2,94±0,60	2,70±0,70	2,98±0,19	2,85±0,21
3-тя	ацинуси	82,70±0,50	82,20±0,43	77,70±0,38*	77,90±0,25**
	протоки	3,35±0,20	3,40±0,25	3,32±0,15	3,20±0,17
	судини	2,48±0,09	2,45±0,12	2,91±0,25	2,83±0,17
	сполучна тканина	8,40±0,21	8,85±0,14	12,50±0,20*	12,30±0,30**
	капсула	0,45±0,17	0,49±0,20	0,65±0,25	0,67±0,31
	острівці	2,80±0,53	2,70±0,49	2,95±0,58	2,90±0,57
7-ма	ацинуси	84,55±0,41	84,60±0,35	80,90±0,29*	81,05±0,31**
	протоки	3,90±0,33	3,85±0,29	3,45±0,35	3,70±0,41
	судини	2,50±0,28	2,59±0,21	2,95±0,09	2,89±0,07
	сполучна тканина	5,67±0,23	5,51±0,19	8,80±0,23*	8,75±0,27**
	капсула	0,58±0,17	0,65±0,15	0,76±0,35	0,70±0,29
	острівці	2,82±0,09	2,80±0,11	2,95±0,70	2,90±0,75
14-та	ацинуси	85,50±0,11	85,11±0,14	83,70±0,07*	83,3±0,09**
	протоки	4,42±0,68	4,30±0,57	4,09±0,88	4,15±0,90
	судини	2,61±0,17	2,59±0,42	3,10±0,03*	3,05±0,12
	сполучна тканина	4,06±0,16	4,43±0,21	6,29±0,17*	6,10±0,19**
	капсула	0,78±0,35	0,79±0,85	0,80±0,17	0,75±0,18
	острівці	2,70±0,35	2,75±0,21	2,80±0,53	2,75±0,55
21-ша	ацинуси	86,05±0,10	86,10±0,15	85,30±0,12	85,45±0,21
	протоки	4,10±0,89	4,15±0,91	4,08±0,53	4,05±0,65
	судини	2,70±0,18	2,73±0,16	3,09±0,27	3,03±0,75
	сполучна тканина	3,75±0,98	3,70±0,90	3,87±0,44	4,0±0,62
	капсула	0,80±0,27	0,75±0,26	0,85±0,21	0,79±0,26
	острівці	2,80±0,46	2,75±0,44	2,81±0,46	2,70±0,49

Продовження табл. 3.3

Доба життя	Структури	Групи тварин			
		інтактна група	контрольна група	експ. група 1	експ. група 2
45-а	ацинуси	87,28±0,95	87,78±0,84	87,20±1,79	87,35±1,76
	протоки	3,90±0,70	3,97±0,72	3,87±0,69	3,90±0,71
	судини	2,85±0,80	2,82±0,29	2,81±0,18	2,80±0,17
	сполучна тканина	2,62±0,29	2,50±0,31	2,78±0,38	2,70±0,39
	капсула	0,85±0,26	0,84±0,27	0,80±0,22	0,84±0,21
	острівці	2,60±0,29	2,55±0,15	2,61±0,17	2,52±0,19
90-а	ацинуси	87,47±1,20	87,45±1,85	87,32±1,80	87,26±1,81
	протоки	3,78±1,42	3,80±1,31	3,82±1,33	3,81±1,35
	судини	2,92±0,53	2,95±0,49	3,00±0,51	2,90±0,53
	сполучна тканина	2,65±0,46	2,60±0,41	2,61±0,44	2,70±0,48
	капсула	0,89±0,35	0,87±0,32	0,82±0,35	0,83±0,34
	острівці	2,50±0,12	2,40±0,14	2,50±0,16	2,60±0,17

Примітки:

1 – інтактні щури; 2 – контрольні тварини; 3 – щури, яким вводили антиген внутрішньоплідно; 4 – щури, яким вводили антиген в навколоплідні води; * – $p < 0,05$ при порівнянні результатів 3-ої групи тварин до 1-ої групи тварин, ** – $p < 0,05$ при порівнянні результатів 4-ої групи до 1-ої групи тварин.

На 14-ту добу життя тварини змінюють тип харчування на змішаний. В раціоні переважно присутні рослинні компоненти. Підшлункова залоза продовжує збільшуватися у розмірі майже у двічі у порівнянні з органом новонароджених тварин. Підшлункова залоза набуває більш щільної консистенції та набуває більш рожевого відтінку. Площа, яку займає екзокринна частина, збільшується до $85,50 \pm 0,11\%$ та $85,11 \pm 0,14\%$, внаслідок утворення нових ацинусів та збільшення розміру клітин (рис. 3.6), що співпадає з літературними даними [19,36].

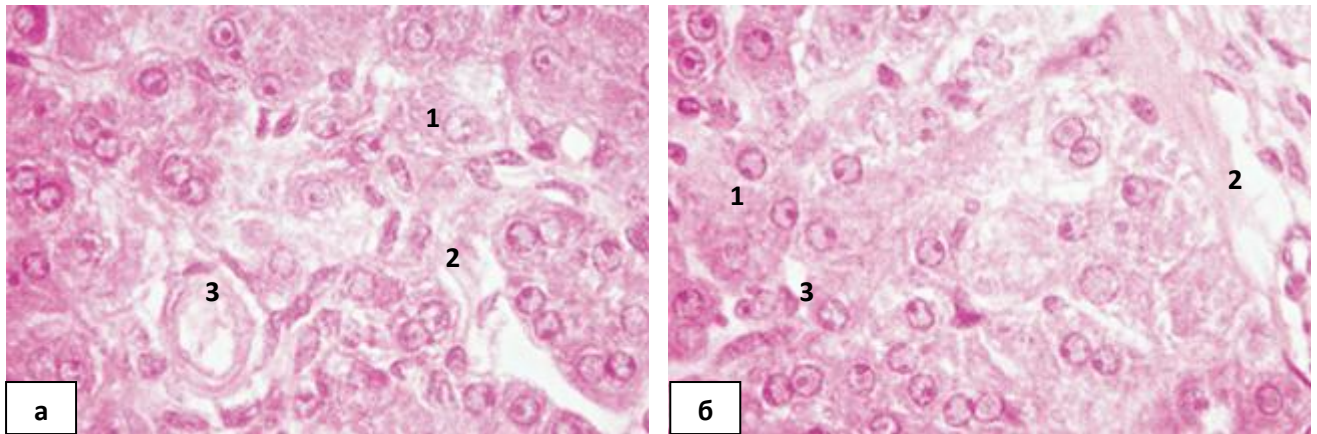


Рис. 3.6. Структура підшлункової залози щурів (а) інтактної групи, (б) експериментальної групи тварин 14-ї доби життя. ШЙК-реакція з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. x 1000. 1 – ацинуси; 2 – сполучна тканина; 3 – стінка протоки.

Площа протоків також має тенденцію до збільшення у порівнянні з попереднім терміном спостереження й складає $4,42 \pm 0,68\%$ в інтактній групі та $4,30 \pm 0,57\%$ в контрольній групі спостереження (див. рис.3.6). Площа сполучної тканини підшлункової залози відповідно зменшується й становить $4,06 \pm 0,16\%$ та $4,43 \pm 0,21\%$. Площа судин залишається практично на рівні попереднього терміну (див. табл. 3.3). Площа островців на 14-ту добу життя має тенденцію до зменшення щодо попередніх термінів спостереження. В групі експериментальних тварин незважаючи на зміну типу харчування зберігається зменшення площі, яку займають ацинуси та протоки (див. табл. 3.3). На цьому фоні в групі експериментальних тварин відносна площа сполучної тканини достовірно збільшена (див. табл. 3.3). Площа, яку займають судини, також достовірно збільшена в групі з введенням антигену внутрішньоплідно й становить $3,10 \pm 0,03\%$, а в групі експериментальних тварин з введенням антигену в навколоплідні води складає $3,05 \pm 0,07\%$. Площа капсули незначно збільшена й складає $0,80 \pm 0,17\%$ в групі з введенням антигену тваринам внутрішньоплідно, а в експериментальній групі тварин з введенням антигену в навколоплідні води площа капсули складає $0,75 \pm 0,18\%$. Відносна площа ендокринної частини підшлункової залози,

незалежно від шляху введення антигену, практично не відрізняється від показників інтактної та контрольної груп спостереження й складає $2,80 \pm 0,53\%$ та $2,75 \pm 0,55\%$ відповідно.

Відносна площа сполучної тканини %

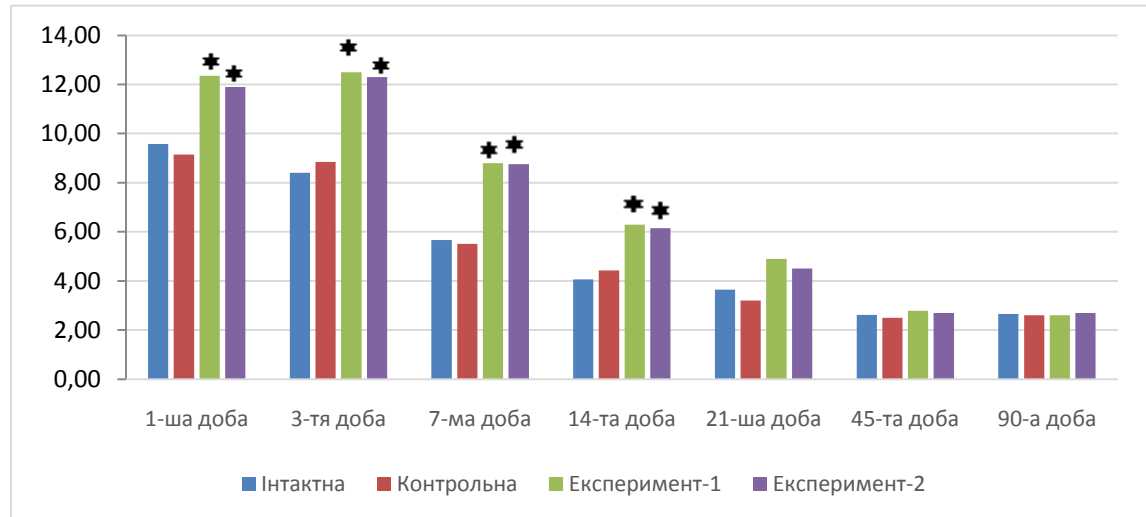


Рис. 3.7. Площа сполучної тканини від 1-ї до 90-ї доби життя в інтактній, контрольній та антигенпреміюваних групах тварин.

Відносна площа ацинарної частини %

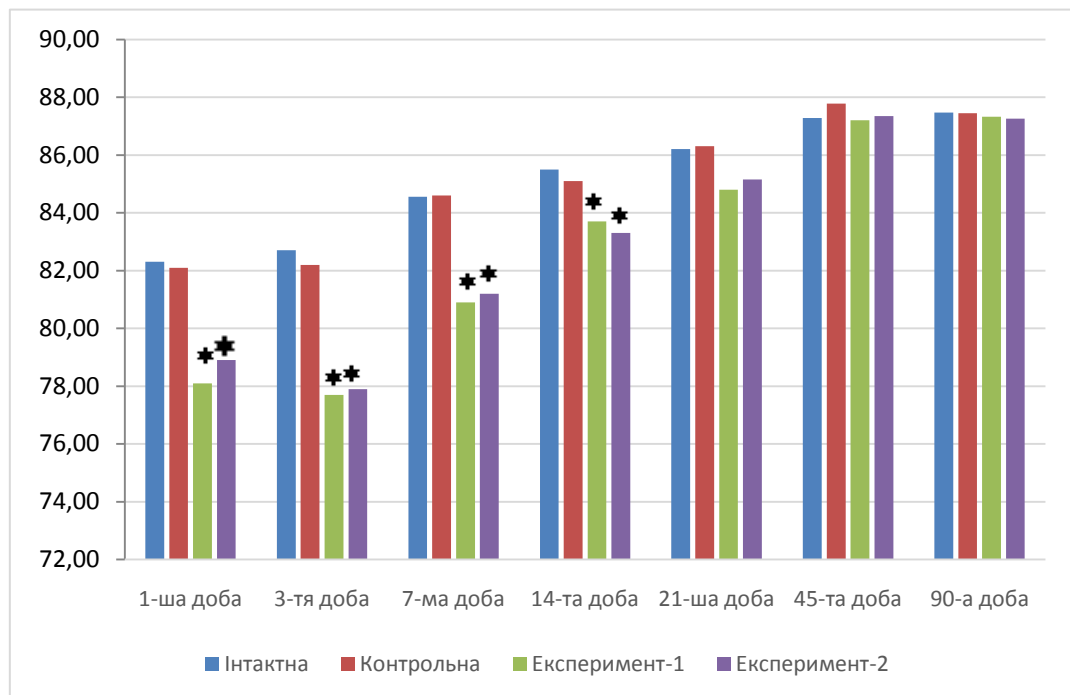


Рис. 3.8. Площа ацинусів підшлункової залози з 1-ї по 90-у добу життя в інтактній, контрольній та антигенпреміюваних групах тварин.

На 21-шу добу життя, в умовах становлення самостійного типу харчування підшлункова залоза продовжує збільшуватися в розмірі та масі і виглядає повністю розвиненим органом. В інтактній та контрольній групах тварин відносна площа ацинусів збільшується, але меншими темпами, чим у попередні терміни спостереження, й складає $86,05 \pm 1,10\%$ та $86,10 \pm 1,15\%$. Площа протоків дещо зменшується й становить $4,10 \pm 0,89\%$ та $4,15 \pm 0,91\%$. Відносна площа сполучної тканини також продовжує зменшуватися, а площа судин практично не змінюється у порівнянні з попереднім терміном спостереження (див. табл. 3.3). Площа островців в інтактній групі становить $2,80 \pm 0,46\%$, а в контрольній $2,75 \pm 0,44\%$.

На 21-шу добу спостереження в групі експериментальних тварин, незалежно від способу введення антигену, зберігається тенденція до зменшення площі, яку займають ацинуси та протоки, а площа сполучної тканини та судин залишається більшою щодо контрольної групи (див. табл. 3.3). Площа ендокринної частини має тенденцію до зменшення, у порівнянні з попереднім терміном й складає $2,81 \pm 0,46\%$ а $2,70 \pm 0,49\%$, а від контрольної групи практично не відрізняється.

На 45 добу життя площа ацинусів досягає максимальних значень, зростає в групі інтактних тварин та контрольних тварин, що є відображенням процесу продовження становлення й розвитку органу (рис. 3.9). Відносна площа, яку займають протоки зменшується й складає $3,90 \pm 0,70\%$ в інтактній групі тварин, та $3,97 \pm 0,72\%$ в групі контрольних тварин. Відносна площа сполучної тканини на 45-у добу життя також зменшується та становить $2,62 \pm 0,29\%$ та $2,50 \pm 0,31\%$. Площа капсули, судин та ендокринної частини суттєво не змінюється у порівнянні до 21-ї доби спостереження інтактної та контрольної груп тварин (див. табл. 3.3).

В експериментальних групах тварин відносна площа екзокринної частини також зростає, як в інтактній, так і в контрольній групах, й становить $87,20 \pm 1,79\%$ в групі з внутрішньоплідним введенням антигену та $87,35 \pm 1,76\%$ в групі з введенням антигену в навколоплідні води. В групах тварин 45-ї доби життя, яким в плідному періоді вводили антиген, площа

протоків практично на рівні контрольної групи спостереження. Площа сполучної тканини в обох експериментальних групах, незалежно від шляху введення вакцини, складає $2,78 \pm 0,38\%$ у тварин з внутрішньоплідним введенням антигену, та $2,70 \pm 0,39\%$ з введенням в навколоплідні води. Площа капсули та острівців в експериментальних групах практично не відрізняється від контрольної групи спостереження (див. табл. 3.3).

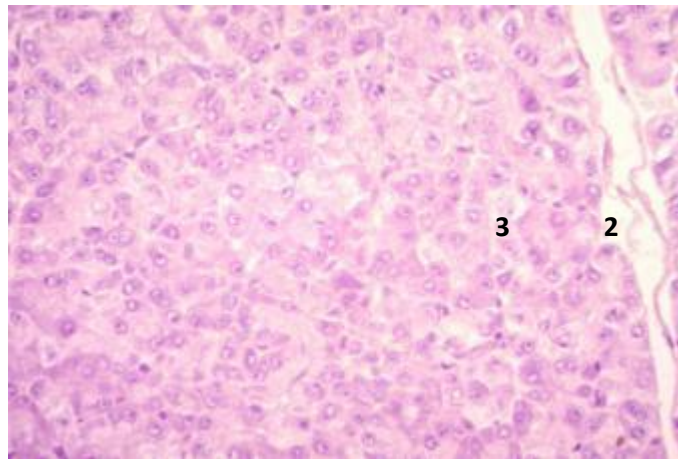


Рис. 3.9. Структура підшлункової залози щурів інтактної групи, 45-ої доби життя. ШІК-реакція з дофарбуванням ядер гематоксиліном Ерліха. Зб. х400. 1 – ациноси; 2 – сполучна тканина; 3 – проток.

На 90-у добу життя тварин співвідношення між ацинозною, сполучною тканиною та судинами практично не відрізняється від тварин 45-ї доби життя. В групах експериментальних тварин відмінності в співвідношенні відносної площі структур у порівнянні з інтактною та контрольною групами нівелюються (див. табл. 3.3).

Таким чином, у тварин інтактної та контрольної груп з 1-ї по 90-у добу життя спостерігається поступове збільшення відносної площі екзокринної частини, та зменшення площі, що займає сполучна тканина. У тварин експериментальних груп виявляється тенденція до вірогідного зменшення відносної площі ацинусів та протоків з віком, у порівнянні з показниками тварин інтактної та контрольної груп.

У тварин обох експериментальних груп з 1-ї по 14-ту добу життя встановлено вірогідне зменшення відносної площі, що займають ацинуси, та достовірне збільшення відносної площі, що займає сполучна тканина з одночасним збільшенням відносної площі, що займають судини на 7-у та 14-ту добу спостереження. З 21-ї доби життя у експериментальних тварин збільшується відносна площа, яку займають ацинуси, у порівнянні з попереднім терміном, але зберігається тенденція до зменшення її загальної кількості у порівнянні з контрольною групою. На 45-у добу виявлені зміни нівелюються.

Матеріали розділу опубліковані [44,43,45].

РОЗДІЛ 4

ДИНАМІКА КЛІТИННОГО СКЛАДУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ АНТИГЕННОГО ВПЛИВУ ВІД НАРОДЖЕННЯ ДО ДЕВ'ЯНОСТОЇ ДОБИ ЖИТТЯ

На першу добу життя у тварин інтактної та контрольної груп підшлункова залоза має тонку сполучнотканинну капсулу. Паренхіма розділена міжчасточковою сполучною тканиною та складається з окремих маленьких гроздьовидних часточок, розташованих відносно нещільно. Внутрішньочасточкова сполучна тканина розвинена слабкіше. В сполучнотканинній стромі знаходяться кровоносні судини та протоки. До складу сполучної тканини входять клітини, міжклітинна речовина та волокна. Серед клітин виявлені фібробласти, фіброцити, лімфоцити, макрофаги, тучні клітини та клітини з фігурами мітозу. Серед клітин сполучної тканини абсолютна кількість фібробластів складає $22,9 \pm 1,3$ в інтактній групі, а в контрольній групі $22,5 \pm 1,2$. Ці клітини розташовані вздовж волокнистих структур, мають полігональну форму з округлими та овальними ядрами. Фіброцити мають витягнуту форму та зосереджені більше в періваскулярній зоні. Їх абсолютна кількість в інтактній групі становить $50,8 \pm 1,8$, а в контрольній групі $50,5 \pm 1,5$. Визначаються лімфоцити, переважно малі та поодинокі середні, які локалізовані частіше навколо протоків та кровоносних судин й складають $7,30 \pm 0,09$ в інтактній групі та $7,41 \pm 0,08$ в контрольній групі тварин. Зустрічаються макрофаги, це клітини округлої форми 15-20 мкм у діаметрі та бобоподібним ядром, які складають в інтактній групі $2,87 \pm 0,39$ та $3,01 \pm 0,42$ в контрольній групі щурів. Абсолютна кількість тучних клітин в сполучній тканині підшлункової залози складає $1,50 \pm 0,06$ в інтактній групі тварин, та $1,31 \pm 0,07$ в контрольній групі щурів. Тучні клітини мають овальну або шаровидну форму, розміром від 10 до 20 мкм, зі зміщенням від центру ядром. Особливістю їх є наявність крупних специфічних гранул, заповнюючих більшу частину цитоплазми. Клітини, які

мітотично діляться, складають $1,13 \pm 0,06$ в інтактній групі та $1,10 \pm 0,02$ в контрольній групі тварин.

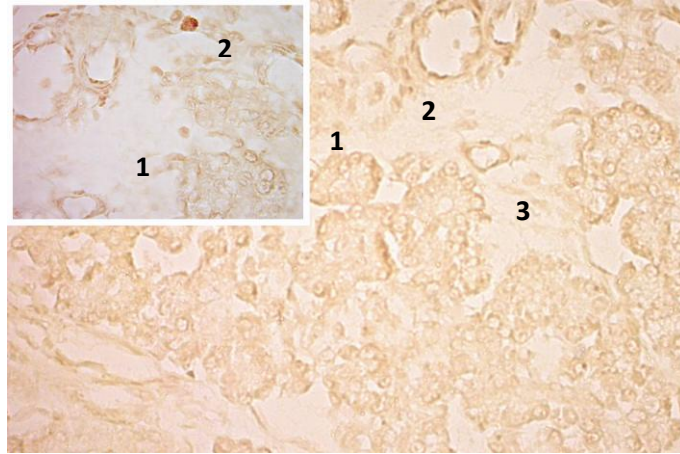


Рис. 4.1. Структура підшлункової залози щура на 1-у добу життя експериментального щура. Колаж. Реакція з лектином арахісу: (а). Зб. х 400. (б). Зб. х 1000 . 1 – фібробласт; 2 – лімфоцити; 3 – фіброцит.

У тварин, яким у плідному періоді ввели вакцину Ваксигрип внутрішньоплідно та в навколоплідні води, відзначається збільшена кількість лімфоцитів (див. рис. 4.1) та тенденція до збільшення кількості макрофагів (табл. 4.1). На цьому фоні спостерігається збільшення кількості фібробластів, та зменшення кількості фіброцитів в сполучнотканинній стромі підшлункової залози у порівнянні з інтактною та контрольною групами й складає $24,1 \pm 1,7$ та $23,8 \pm 1,6$ відповідно. Кількість клітин з фігурами мітозу дещо збільшена в групі експериментальних щурів у порівнянні до тварин інтактної та контрольної груп.

На 3-тю добу післянатального життя в інтактній та контрольній групах тварин абсолютна кількість фібробластів у порівнянні з 1-ю добою життя практично на одному рівні й складає $22,2 \pm 1,3$ та $22,6 \pm 1,5$. Абсолютна кількість фіброцитів цих груп становить $51,2 \pm 2,9$ та $50,6 \pm 2,5$. Абсолютна кількість лімфоцитів складає $7,50 \pm 0,08$ та $7,71 \pm 0,11$, макрофагів $3,01 \pm 0,45$ та $2,82 \pm 0,42$ а тучних клітин $1,71 \pm 0,03$ та $1,73 \pm 0,03$ (табл.4.1). Клітини, які

мітотично діляться в сполучній тканині підшлункової залози, залишаються на рівні попереднього терміну спостереження.

У тварин обох експериментальних груп 3-ї доби життя зберігається тенденція до збільшення кількості лімфоцитів у порівнянні з тваринами інтактною та контрольній груп (рис. 4.2). Одночасно зберігається підвищений вміст фібробластів та зменшення абсолютної кількості фіброцитів щодо інтактною та контрольній груп спостереження. Також зберігається тенденція до збільшення тучних клітин та клітин з фігурами мітозу (табл. 4.1).

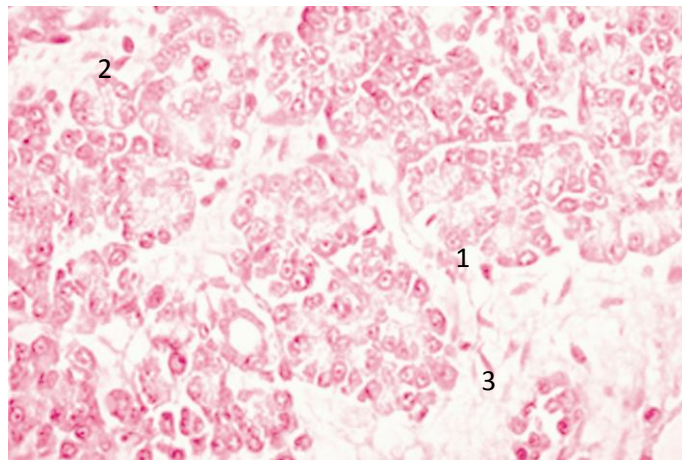


Рис. 4.2. Клітини сполучної тканини підшлункової залози експериментальних тварин 3-ої доби життя. ШЙК-реакція з дофарбуванням ядер гематоксином. Зб. х 1000. Антигенпреміювана тварина. 1 – фібробласти; 2 – лімфоцити; 3 – фіброцити.

На 7-у добу життя в інтактній та контрольній групі тварин спостерігається зменшення абсолютної кількості фібробластів та фіброцитів, у порівнянні з попереднім терміном спостереження. Абсолютна кількість лімфоцитів становить $7,60 \pm 0,09$ та $7,41 \pm 0,09$. Кількість макрофагів, тучних клітин також залишаються на рівні попереднього терміну. Кількість клітин з фігурами мітозу в інтактній групі складає $1,40 \pm 0,08$ в контрольній – $1,32 \pm 0,06$. У тварин контрольній групи показники клітинного складу протягом періоду новонародженості, а також протягом інших термінів

спостереження статистично вірогідно не відрізняються від показників тварин інтактної групи (рис. 4,3).

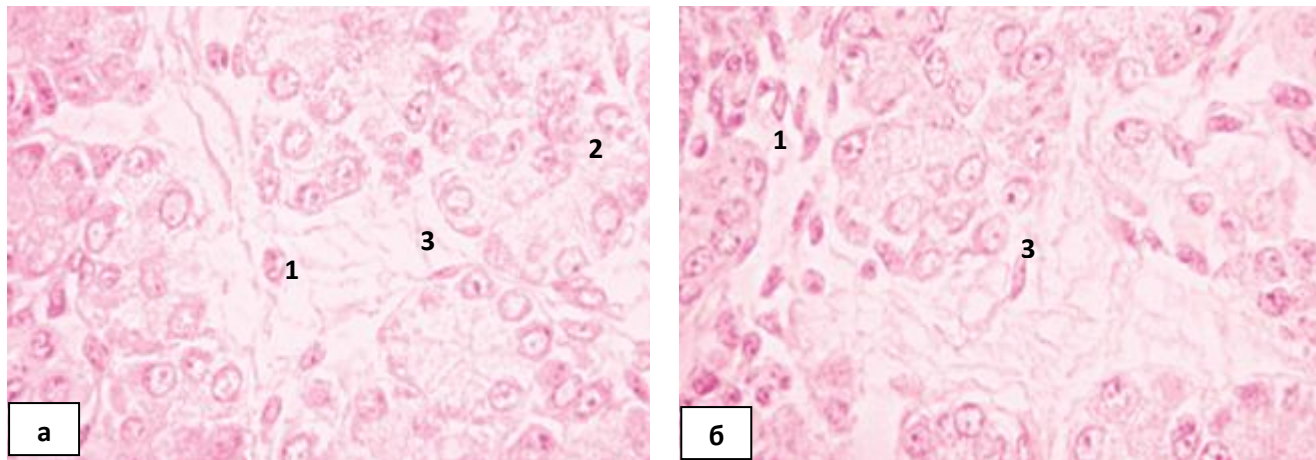


Рис. 4.3. Клітини сполучної тканини підшлункової залози 7-ї доби життя. ШЙК реакція з дофарбуванням ядер гематоксиліном. Зб. х 1000. а) інтактна тварина; б) антигенпремійована тварина. 1 – фібробласти; 2 – макрофаг; 3 – фіброцити.

Розподіл клітин сполучної тканини в експериментальних групах 7-ї доби життя відбувається наступним чином: абсолютна кількість лімфоцитів продовжує тенденцію зростання по відношенню до попередніх термінів та вірогідно більша щодо інтактної та контрольної групи тварин (див. рис. 4.3). На цьому фоні визначається тенденція до збільшення абсолютної кількості фібробластів у порівнянні з інтактною та контрольною групами тварин, в групі з внутрішньоплідним введенням антигену складає $24,9 \pm 0,5$. В експериментальній групі з введенням антигену в навколоплідні води, абсолютна кількість фібробластів становить $24,1 \pm 0,7$. Частка фіброцитів в сполучнотканинній стромі зменшується щодо попереднього терміну й дорівнює $46,3 \pm 1,8$ та $46,5 \pm 1,7$ відповідно. Макрофаги та тучні клітини сполучної тканини підшлункової залози сьомої доби життя експериментальної групи тварин в своїй кількості залишаються на рівні попередніх термінів. Зберігається збільшення абсолютної кількості клітин, які мітотично діляться (див. рис. 4.3) у порівнянні з інтактною та контрольною групами тварин (рис. 4.5).

Абсолютна кількість лімфоцитів на площі
5000 мкм²

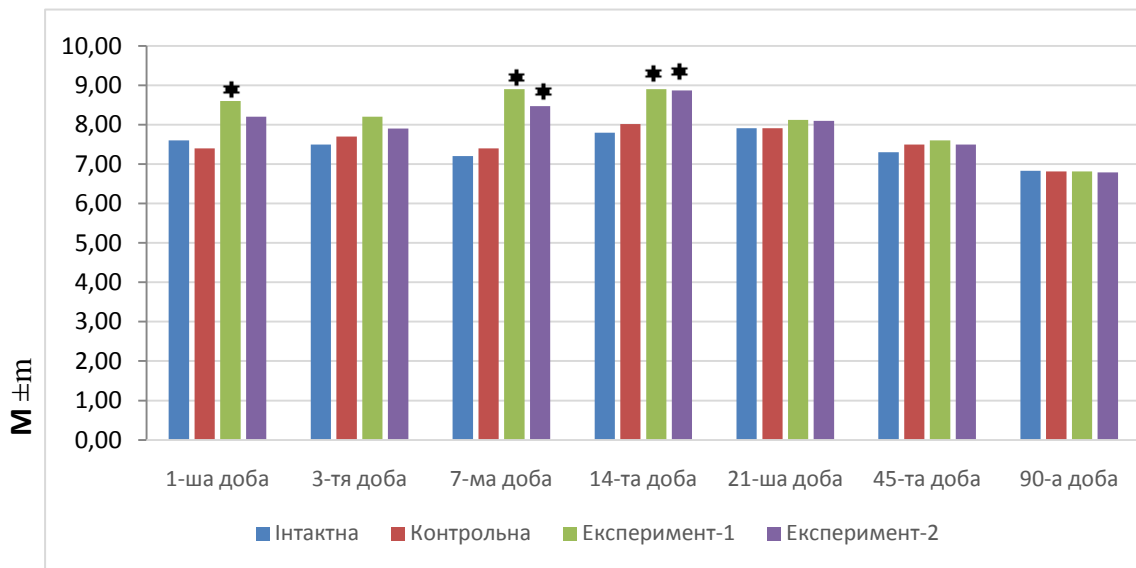


Рис. 4.4. Динаміка розподілу лімфоцитів в сполучній тканині підшлункової залози щурів з 1-ї по 90-у добу життя в нормі та після антигенного впливу.

Абсолютна кількість клітин з фігурами мітозу на
площі 5000 мкм²

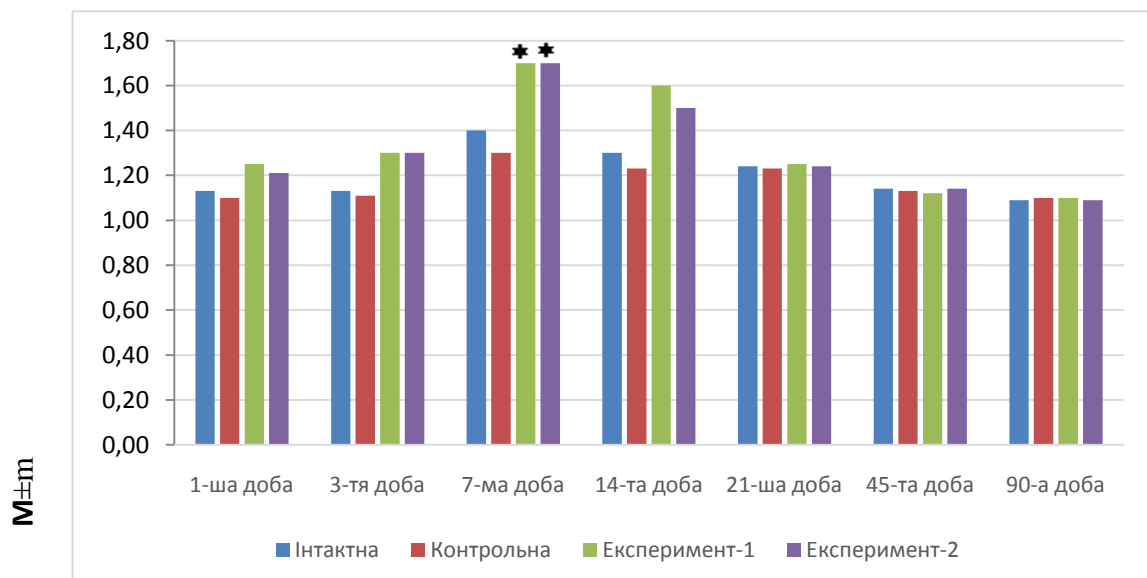


Рис. 4.5. Динаміка розподілу клітин з фігурами мітозів у сполучній тканині підшлунковій залозі щурів з 1-ї по 90-у добу життя в нормі та після дії антигенів.

Таблиця 4.1

Розподіл клітин в сполучній тканині підшлункової залози ($M \pm m$) з 1-ї по 14-у добу життя в групах спостереження

Доба життя	Групи тварин	Клітини сполучної тканини підшлункової залози					
		фібро-бласти	фібро-цити	лімфо-цити	макро-фаги	тучні клітини	клітини з фігурами мітозу
1-ша	1	22,9±1,3	50,8±1,8	7,30±0,09	2,87±0,39	1,50±0,06	1,13±0,06
	2	22,5±1,2	50,5±1,5	7,41±0,08	3,01±0,42	1,31±0,07	1,10±0,02
	3	24,1±1,7	47,8±1,7	8,61±0,07*	3,01±0,44	1,52±0,04	1,25±0,04
	4	23,8±1,6	48,2±1,6	8,22±0,11	3,01±0,42	1,54±0,04	1,21±0,04
3-тя	1	22,2±1,3	51,2±2,9	7,50±0,08	3,01±0,45	1,71±0,03	1,13±0,05
	2	22,6±1,5	50,6±2,5	7,71±0,11	2,82±0,42	1,73±0,03	1,11±0,06
	3	24,4±1,3	47,6±1,9	8,22±0,09	2,82±0,39	1,80±0,04	1,31±0,07
	4	23,9±1,9	48,6±1,8	7,91±0,06	3,01±0,47	1,82±0,05	1,25±0,06
7-ма	1	21,7±0,4	50,8±2,3	7,60±0,09	2,83±0,41	1,68±0,04	1,40±0,08
	2	21,6±0,9	50,5±2,1	7,41±0,09	2,82±0,43	1,68±0,03	1,32±0,06
	3	24,9±0,5	46,3±1,8	8,92±0,07*	2,82±0,39	1,70±0,04	1,71±0,07*
	4	24,1±0,7	46,5±1,7	8,71±0,05*	2,84±0,37	1,69±0,03	1,70±0,06**
14-та	1	22,5±0,8	50,4±2,6	7,80±0,12	2,81±0,47	1,69±0,09	1,31±0,04
	2	22,2±0,9	50,3±2,5	7,89±0,09	2,82±0,37	1,74±0,03	1,23±0,06
	3	26,4±0,9*	47,1±1,9	8,93±0,07*	2,86±0,37	2,36±0,09*	1,61±0,07
	4	25,0±1,2**	47,4±1,8	8,67±0,06**	2,75±0,42	2,48±0,05**	1,52±0,09

Примітки:

1 – інтактні щури; 2 – контрольні тварини; 3 – щури, яким вводили антиген внутрішньоплідно; 4 – щури, яким вводили антиген в навколоплідні води; * – $p < 0,05$ при порівнянні результатів 3-ої групи тварин до 1-ої групи тварин; ** – $p < 0,05$ при порівнянні результатів 4-ої групи до 1-ої групи тварин.

На 14-у добу життя у групах інтактних та контрольних щурів абсолютна кількість фібробластів зростає порівняно до тварин сьомої доби життя та складає $22,5 \pm 0,8$ та $22,2 \pm 0,9$, а кількість фіброцитів залишається практично незмінною щодо попереднього терміну й становить $50,4 \pm 2,6$ та $50,3 \pm 2,5$. Кількість лімфоцитів дещо збільшується у порівнянні з сьомою

добою спостереження та складає $7,80 \pm 0,12$ та $7,89 \pm 0,09$ відповідно. Абсолютна кількість макрофагів та тучних клітин практично не змінена у тварин інтактної та контрольної груп. Розподіл клітин сполучної тканини в експериментальних групах 7-ї доби життя відбувається наступним чином: абсолютна кількість лімфоцитів продовжує тенденцію зростання по відношенню до попередніх термінів та вірогідно більша щодо інтактної та контрольної групи тварин (див. табл. 4.1). На цьому фоні кількість тучних клітин складає $1,69 \pm 0,09$ в інтактній та $1,74 \pm 0,03$ в контрольній групі тварин. Клітини з фігурами мітозу складають $1,31 \pm 0,04$ в інтактній групі, а в контрольній групі – $1,23 \pm 0,06$.

В експериментальних групах дослідження встановлено достовірне збільшення кількості лімфоцитів у порівнянні з інтактною та контрольною групами (рис. 4.5). На цьому фоні абсолютна кількість фібробластів достовірно збільшена в групі тварин, яким вводили антиген внутрішньоплідно $26,4 \pm 0,9$, а також достовірно збільшена в групі тварин, яким вводили антиген в навколоплідні води, й становить $25,0 \pm 1,2$.

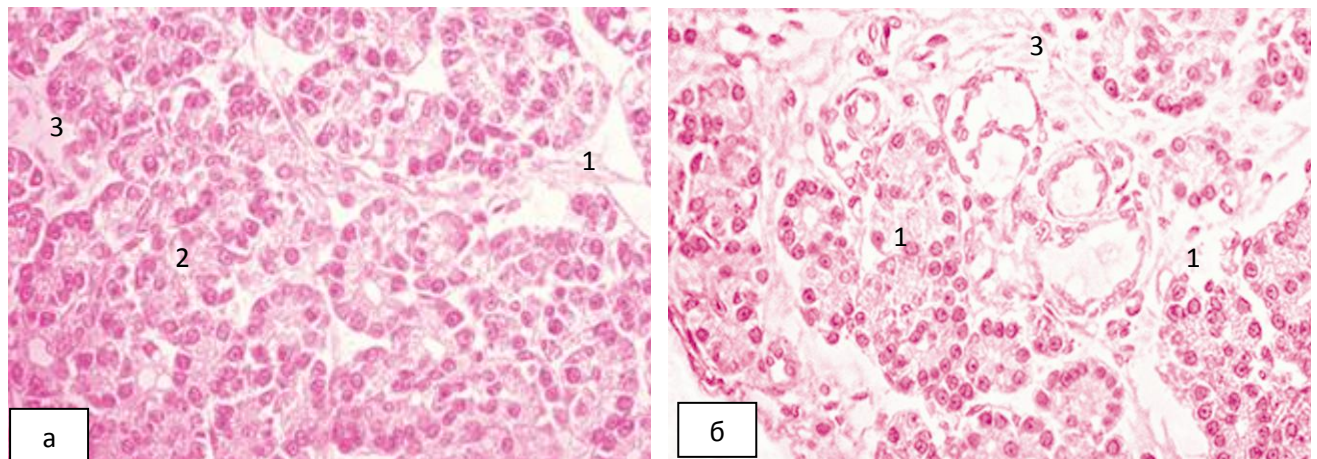


Рис. 4.5. Сполучна тканина підшлункової залози тварин 14-ї доби життя. ШЙК-реакція з дофарбуванням ядер гематоксиліном; а) інтактна група, б) експериментальна група. Зб. х 400. 1 – сполучна тканина; 2 – лімфоцити; 3 – фібробласти.

На фоні збільшення площі сполучної тканини та площі, що займають судини, спостерігається вірогідне підвищення кількості тучних клітин у

порівнянні з тваринами інтактної та контрольної груп (див. табл. 4.1). Кількість клітин сполучної тканини, які мітотично діляться, також збільшена у порівнянні з тваринами інтактної та контрольної груп. Кількість макрофагів залишається на рівні 7-ї доби спостереження експериментальних груп (див. табл. 4.1).

Таблиця 4.2

Розподіл клітин в сполучній тканині підшлункової залози ($M \pm m$) з 21-ї по 90-у добу життя в групах спостереження

Доба життя	Групи тварин	Клітини сполучної тканини підшлункової залози					
		фібро-бласти	фібро-цити	лімфо-цити	макро-фаги	тучні клітини	клітини з фігурами мітозу
21-ша	1	20,7±1,2	52,7±1,2	7,71±0,24	2,63±0,59	1,69±0,06	1,24±0,08
	2	20,1±1,7	52,9±1,5	7,75±0,28	2,82±0,42	1,88±0,07	1,23±0,04
	3	22,6±1,8	49,4±1,3	8,12±0,42	2,82±0,42	2,07±0,07	1,25±0,04
	4	22,2±1,4	50,3±1,4	8,15±0,41	2,63±0,59	2,07±0,08	1,24±0,02
45-та	1	19,7±1,3	54,6±1,7	7,31±1,72	2,44±0,24	1,65±0,04	1,14±0,08
	2	19,2±1,2	54,8±1,4	7,53±1,11	2,26±0,20	1,69±0,06	1,13±0,04
	3	19,9±1,1	54,9±1,2	7,60±1,52	2,44±0,30	1,69±0,05	1,12±0,03
	4	19,4±1,5	54,8±1,3	7,49±1,19	2,26±0,20	1,68±0,06	1,14±0,05
90-та	1	18,2±2,4	57,3±1,7	6,83±1,07	2,07±0,42	1,41±0,09	1,09±0,08
	2	18,5±1,7	57,2±2,5	6,81±1,71	2,26±0,43	1,50±0,08	1,10±0,04
	3	18,7±1,8	57,1±2,1	6,81±1,22	2,26±0,61	1,47±0,07	1,12±0,02
	4	18,2±1,4	57,3±1,9	6,79±1,28	2,07±0,42	1,43±0,06	1,09±0,02

Примітки:

1 – інтактні щури; 2 – контрольні тварини; 3 – щури, яким вводили антиген внутрішньоплідно; 4 – тварини, яким вводили антиген в навколоплідні води.

На 21-у добу післянатального періоду життя у тварин інтактної та контрольної груп абсолютна кількість фібробластів зменшується у порівнянні з 14-ою добою життя щурів й становить 20,7±1,2 та 20,1±1,7, абсолютна кількість фіброцитів збільшена у порівнянні з попереднім терміном спостереження й складає 52,7±1,2 (див. табл. 4.2). Абсолютна кількість лімфоцитів має тенденцію до зменшення у порівнянні з попереднім

терміном спостереження (див. табл. 4.1). Абсолютна кількість макрофагів незмінена, а кількість тучних клітин незначно збільшується щодо попереднього терміну. Абсолютна кількість клітин з фігурами мітозу має тенденцію до зменшення й становить $1,24 \pm 0,18$ та $1,23 \pm 0,16$.

У тварин експериментальних груп абсолютна кількість лімфоцитів залишається підвищеною у порівнянні з інтактною та контрольною групами й складає $8,12 \pm 1,42$ та $8,1 \pm 1,41$. Абсолютна кількість фібробластів вірогідно зменшена у порівнянні до попереднього терміну $21,6 \pm 1,78$ та $20,7 \pm 1,14$. Кількість фіброцитів скачкоподібно зростає, у порівнянні з попереднім терміном, та залишається меншою у порівнянні з інтактною та контрольною групою тварин 21-ої доби життя. Кількість тучних клітин зменшується щодо попереднього терміну спостереження та залишається збільшеною у порівнянні з інтактною та контрольною групою тварин поточного терміну спостереження. Абсолютна кількість макрофагів та клітин з фігурами мітозу практично незмінена на 21-й добі спостереження та залишається на рівні інтактної та контрольної груп (див. табл. 4.2).

На 45-у добу життя абсолютна кількість лімфоцитів інтактної, контрольної та експериментальних групах зменшена щодо попередніх термінів спостереження. На фоні зменшення кількості фібробластів, кількість фіброцитів збільшується. Абсолютна кількість макрофагів та тучних клітин продовжує зменшуватися як в інтактній та контрольній групах, так і в обох експериментальних групах поточного терміну (див. табл. 4.2). Мітотична активність клітин сполучної тканини 45-ої доби життя зменшена у порівнянні з попереднім терміном та не відрізняється між собою в інтактній, контрольній та в обох експериментальних групах.

На 90- у добу життя в усіх групах спостереження абсолютна кількість лімфоцитів у порівнянні з попереднім терміном зменшується, вміст лімфоцитів в групі інтактних, контрольних та експериментальних тварин не відрізняється між собою (див. рис. 4.4). Одночасно в усіх групах тварин спостерігається збільшення вмісту фіброцитів у порівнянні з попереднім терміном. Абсолютна кількість тучних клітин, макрофагів, а також клітин з

фігурами мітозу в інтактній, контрольній та обох експериментальних групах поточного терміну залишаються на одному рівні (див. табл. 4.2).

Таким чином, у тварин, яким внутрішньоутробно введено антиген відмічається тенденція до збільшення абсолютної кількості лімфоцитів з 1-ї до 21-ї доби життя. На 7-у та 14-у добу спостерігається їх достовірне збільшення. Абсолютна кількість фібробластів має тенденцію до збільшення в експериментальних групах тварин, а на 14-у добу життя кількість фібробластів достовірно збільшена в обох групах спостереження порівняно до інтактної та контрольної груп. Подібні результати були отримані раніше рядом авторів [86]. Збільшення кількості лімфоцитів та тучних клітин в сполучнотканинній стромі підшлункової залози є закономірною реакцією на введення антигену. Антиген вірусної природи являється специфічним подразником для імунної системи, тому його введення призводить до збільшення кількості лімфоцитів, які спричиняють морфогенетичний вплив на тканини.

Лімфоцити зумовлюють морфогенетичний вплив на тканини та активують проліферативну активність клітин сполучної тканини, що проявляється в збільшенні кількості фібробластів та клітин з фігурами мітозу.

Матеріали розділу опубліковані в роботах [42,47].

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ГЛІКОПРОТЕЇНІВ ТА ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ В СТРУКТУРАХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВВЕДЕННЯ АНТИГЕНІВ

5.1. Розподіл глікопротеїнів в структурах підшлункової залози від народження до дев'яностої доби життя в нормі та після пренатальної дії антигену

5.1.1. Розподіл глікопротеїнів в сполучній тканині підшлункової залози з першої по дев'яносту добу життя щурів. На першу добу післянатального періоду життя у тварин інтактної групи підшлункова залоза має тонку, ніжну сполучнотканинну капсулу, яка забарвлена в блідно-рожевий колір (+). Паренхіма підшлункової залози поділяється на часточки перетинками, представленими слабо виразною сполучною тканиною. Міжклітинна речовина сполучної тканини має блідно-рожеве забарвлення (+). Судини розташовані рівномірно в сполучнотканинній стромі, їх базальна мембрана має проміжне забарвлення від рожево-червоного до блідо-рожевого кольору (++/+). У новонароджених тварин в контрольній групі, яким вводили внутрішньоплідно фізіологічний розчин, розподіл глікопротеїнів у всіх вищеперерахованих структур не відрізняється від даних, отриманих у тварин інтактної групи (табл. 5.1).

Стосовно тварин експериментальної групи, як з внутрішньоплідним введенням антигену, а також з введенням вакцини в навколоплідні води, спостерігається посилення інтенсивності накопичення ШЙК-позитивних речовин в капсулі та сполучній тканині. Капсула має проміжний відтінок від блідо-рожевого до рожево-червоного кольору (+/++). Сполучна тканина у антигенпремійованих тварин забарвлюється у проміжний відтінок від блідо-рожевого до рожево-червоного (+/++) в порівнянні з інтактними щурами.

Після попередньої обробки зрізів амілазою лише у тварин обох експериментальних груп відбувається зниження інтенсивності забарвлення капсули та сполучної тканини (+).

Таблиця 5.1

Показники інтенсивності забарвлення сполучної тканини підшлункової залози після постановки ШИК-реакції з ферментативним контролем з 1-ї по 14-у добу життя

Доба життя	Групи тварин	Досліджувані структури					
		капсула		міжклітинна речовина сполучної тканини		судини	
		I	II	I	II	I	II
1-ша	1	+	+	+	+	+++	+++
	2	+	+	+	+	+++	+++
	3	+ / +++	+	+ / +++	+	+++	+++
	4	+ / +++	+	+ / +++	+	+++	+++
3-тя	1	+	+	+	+	+++	+++
	2	+	+	+	+	+++	+++
	3	+ / +++	+	+ / +++	+	+++	+++
	4	+ / +++	+	+ / +++	+	+++	+++
7-а	1	+++	+ / +++	+++	+	++	++
	2	+++	+ / +++	+++	+	++	++
	3	+++	+ / +++	++	+	++	++
	4	+++	+ / +++	++	+	++	++
14-та	1	+++	+ / +++	+++	+	++	++
	2	+++	+ / +++	+++	+	++	++
	3	+++	+ / +++	++	+	++	++
	4	+++	+ / +++	++	+	++	++

Примітки: 1 – інтактні щури; 2 – контрольні тварини; 3 – щури, яким вводили антиген внутрішньоплідно; 4 – щури, яким вводили антиген в навколоплідні води. I – ШИК-реакція; II – контроль з амілазою ШИК-реакція

+++ – бордово-червоне забарвлення, ++ – рожево-червоне, + – блідно-рожеве. Проміжні відтінки оцінювались відповідно: ++/+++ , +/+++ тощо.

На третю добу життя у тварин інтактної та контрольної груп у порівнянні з новонародженими щурами капсула тонка, часточковість проявляється виразніше, що пов'язано з розвитком строми підшлункової залози. Відмінностей у забарвленні базальної мембрани судин, сполучної тканини та капсули не відмічається в порівнянні з попереднім терміном (див. табл. 5.1). В контрольній групі щурів відмічається така ж сама тенденція, як і у новонароджених тварин інтактної групи.

У тварин експериментальних груп зберігається більш інтенсивне забарвлення сполучної тканини (+/++) та капсули підшлункової залози (+/++), судини не змінюють інтенсивність забарвлення. В контрольній групі щурів, відмічається така ж сама тенденція, як і для новонароджених тварин інтактної групи.

Завдяки ферментативному контролю виявлено, що в експериментальних групах зберігається помірне зменшення інтенсивності забарвлення лише в капсулі та сполучній тканині, що підтверджує тенденцію збільшення кількості глікогену в цих структурах (див.табл. 5.1), (рис. 5.1).

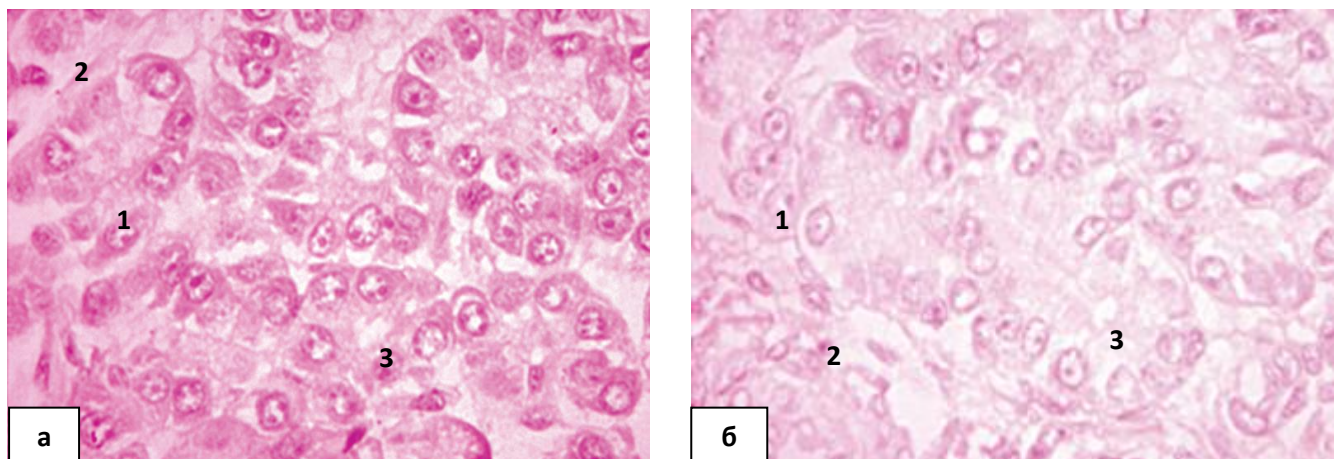


Рис. 5.1. Підшлункова залоза щура на 3-ю добу життя. ШЙК-реакція з дофарбуванням ядер гематоксилином Ерліха та ферментативним контролем: а) інтактна тварина, б) ферментативний контроль. Зб. х 1000. 1 – ацинарні клітини; 2 – сполучна тканина; 3 – проток.

На сьому добу післянатального періоду життя у тварин інтактної групи площа, що займає сполучна тканина, зменшується. Капсула

підшлункової залози на 7-му добу спостереження має інтенсивніший колір у порівнянні з 3-ю добою (див. табл. 5.1). Накопичення глікопротеїнів у тварин 7-ї доби життя залишається на одному рівні з щурами інтактної та контрольної груп.

В експериментальній групі тварин інтенсивність забарвлення капсули на сьому добу не змінюється, а сполучна тканина має більш інтенсивний колір (++) у порівнянні до контрольної групи та до попереднього терміну життя тварин. Кількість глікопротеїнів в базальній мембрані судин незмінена по відношенню до тварин контрольної групи (див. табл. 5.1).

Після ферментативної обробки у контрольних тварин зменшення інтенсивності забарвлення спостерігається лише в сполучній тканині (див. табл. 5.1). Вміст амілазолабільних сполук дещо більший в міжклітинній речовині сполучної тканини експериментальної групи тварин у порівнянні до інтактної та контрольної груп щурів (рис. 5.2).

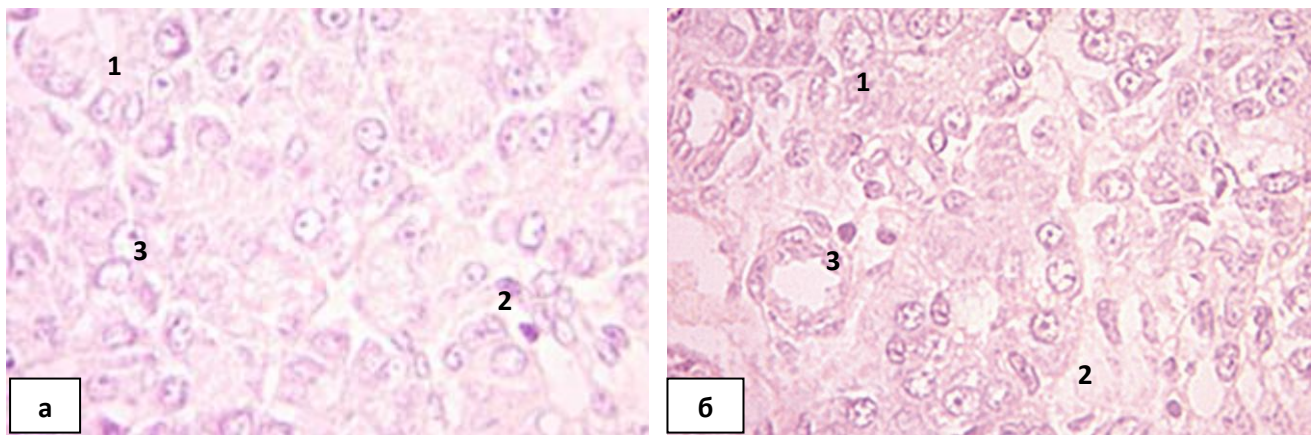


Рис. 5.2. Підшлункова залоза щура на 7-му добу життя. ШІК-реакція з дофарбуванням ядер гематоксиліном Ерліха; а) інтактна тварина; б) експериментальна тварина. Зб. х 1000. 1 – ацинарні клітини; 2 – сполучна тканина; 3 – проток.

На 14-ту добу життя у тварин інтактної та контрольної груп часточковість залози більш розвинена. В капсулі, сполучній тканині та в стінках судин, а саме базальної мембрани не змінюється інтенсивність забарвлення у порівнянні з попереднім терміном.

У експериментальних тварин залишається дещо більший вміст глікопротеїнів в сполучній тканині, яка має ступінь забарвлення реактивом Шиффа більш інтенсивнішу, ніж у інтактних та контрольних щурів (див. табл. 5.1). Після попередньої дії амілази у тварин контрольної та обох експериментальних груп, зменшення інтенсивності забарвлення відбувається лише в міжклітинній речовині сполучної тканини, але вміст амілазолабільних сполук дещо більший у тварин обох експериментальних груп (див. табл. 5.1).

На 21-у добу життя у тварин інтактною та контрольної груп за вмістом ШЙК-речовин базальна мембрана судин, капсула та сполучна тканина залишаються незміненими у порівнянні з чотирнадцятою добою спостереження (табл. 5.2).

У антигенпреміюваних тварин обох експериментальних груп, кількість ШЙК-позитивних речовин в капсулі, стінці судин та сполучній тканині на одному рівні з групою інтактних та контрольних тварин. Після обробки зрізів амілазою в контрольній та обох експериментальних групах в капсулі та міжклітинній речовині сполучної тканини підшлункової залози спостерігається незначне зниження інтенсивності забарвлення вищеперерахованих структур, а стінка судин залишається без змін щодо попереднього терміну (табл. 5.2).

На 45 добу життя у тварин інтактною та контрольної груп сполучна тканина та стінки кровоносних судин залишаються на рівні попереднього терміну по кількості накопичення ШЙК-позитивних речовин. Капсула набуває найбільшого накопичення ШЙК-позитивних сполук на сорок п'яту добу дослідження (++).

У тварин обох експериментальних груп відмінностей в інтенсивності забарвлення капсули, сполучної тканини та стінки судин у порівнянні з тваринами інтактною та контрольної груп не відмічається. В усіх групах спостереження ферментативна обробка не впливає на інтенсивність забарвлення стінки судин, а в капсулі та сполучній тканині вона знижується (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники інтенсивності забарвлення сполучної тканини підшлункової залози після постановки ШЙК-реакції з ферментативним контролем з 21-ї по 90-у добу життя

Доба життя	Групи тварин	Досліджувані структури					
		капсула		міжклітинна речовина сполучної тканини		судини	
		I	II	I	II	I	II
21-ша	1	++/+	+/>++	++/+	+/>++	++	++
	2	++/+	+/>++	++/+	+/>++	++	++
	3	++/+	+/>++	++/+	+/>++	++	++
	4	++/+	+/>++	++/+	+/>++	++	++
45-та	1	++	+/>++	++/+	+/>++	++	++
	2	++	+/>++	++/+	+/>++	++	++
	3	++	+/>++	++/+	+/>++	++	++
	4	++	+/>++	++/+	+/>++	++	++
90-та	1	++	++	++/+	+/>++	++	++
	2	++	++	++/+	+/>++	++	++
	3	++	++	++/+	+/>++	++	++
	4	++	++	++/+	+/>++	++	++

Примітки: 1 – інтактні щури; 2 – контрольні тварини; 3 – щури, яким вводили антиген внутрішньоплідно; 4 – щури, яким вводили антиген в навколоплідні води; I – ШЙК-реакція; II – контроль з амілазою ШЙК-реакція.

+++ – бордово-червоне забарвлення, ++ – рожево-червоне, + – блідно-рожеве. Проміжні відтінки оцінювались відповідно: ++/+++, +/>++ тощо.

На 90-у добу життя у тварин інтактної, контрольної та обох експериментальних груп тварин вміст ШЙК-позитивних речовин в сполучнотканинних структурах підшлункової залози на одному рівні в порівнянні з 45-ю добою життя тварин (див. табл. 5.2). Ферментативний контроль змінює інтенсивність забарвлення тільки в міжклітинній речовині сполучної тканини і не відрізняється між собою в усіх групах спостереження.

Таким чином, у тварин інтактної групи найбільша кількість ШЙК-позитивних речовин визначається в капсулі підшлункової залози з 45-ї

по 90-у добу життя, а також в стінці судин з 7-ї по 90-у добу життя. В сполучній тканині вміст глікопротеїнів поступово зростає з 1-ї доби та досягає максимальних значень з 7-ї до 21-ї доби й залишається на цьому рівні до 90-ї доби життя.

У новонароджених тварин обох експериментальних груп, спостерігається збільшення ШЙК-позитивного матеріалу у порівнянні з тваринами інтактною та контрольною груп, в сполучній тканині з 1-ї по 14-у добу життя, а в капсулі підшлункової залози з 1-ї по 3-ю добу життя. В сполучній тканині експериментальних тварин спостерігається зростання вмісту глікопротеїнів після ферментативного контролю, яке впливає на їх синтетичну активність.

5.1.2. Розподіл глікопротеїнів в ацинарних клітинах та протокових епітеліоцитах підшлункової залози з першої по дев'яносту добу життя щурів

На першу добу післянатального періоду життя у тварин інтактною групи ацинуса в часточках не сформовані, розташовані відносно нещільно. В ацинусах клітини мають переважно неправильну форму. Базальна мембрана ациноцитів підшлункової залози щурів інтактною групи має проміжний відтінок від бордово-червоного до рожево-червоного кольору (+++/++), а цитоплазма ацинарних клітин забарвлюється помірно у рожево-червоний колір (++) . Вміст ШЙК-позитивних сполук в базальній мембрані протоків та цитоплазмі протокових епітеліоцитів має ту ж саму кількість (табл. 5.3). У новонароджених тварин в контрольній групі, яким вводили внутрішньоплідно фізіологічний розчин, розподіл глікопротеїнів у всіх вищеперерахованих структурах не відрізняється від даних, отриманих у тварин інтактною групи.

У тварин обох експериментальних груп виявляється зменшення виразності проявлення ШЙК-позитивних речовин у базальних мембран ациноцитів та протоків (++/+++). Цитоплазма ациноцитів та протокових

клітин має менший вміст ШЙК-позитивних речовин у порівнянні з контрольною групою (+).

Після попередньої обробки зрізів амілазою в цитоплазмі ациноцитів та протоків як у обох експериментальних, так і інтактних новонароджених тварин спостерігається зниження інтенсивності забарвлення. Про те зниження кількості ШЙК–позитивних речовин в цитоплазмі ациноцитів більш виразне, чим у інтактних тварин. Кількість амілазостабільних в усіх структурах нижча, ніж у тварин контрольної групи.

На третю добу життя у тварин інтактної та контрольної груп, в порівнянні з новонародженими щурами, відмінностей у забарвленні реактивом Шиффа, базальної мембрани та цитоплазми ацинарних клітин, а також базальної мембрани та цитоплазми протокових епітеліоцитів не відмічається (рис. 5.3).

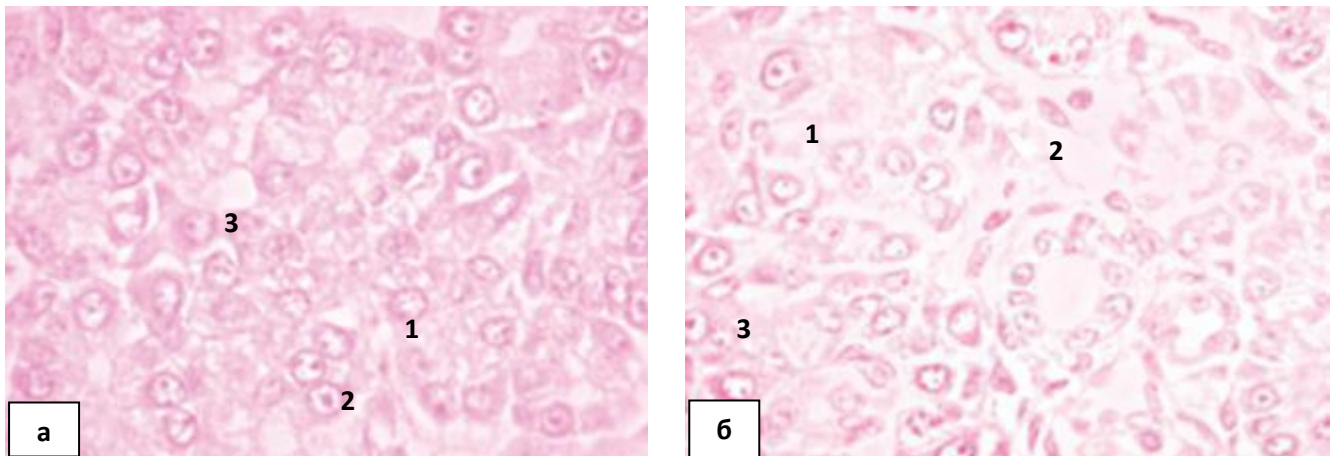


Рис. 5.3. Підшлункова залоза щура на 3-ю добу життя. ШЙК-реакція з дофарбуванням ядер гематоксиліном Ерліха; а) інтактна тварина; б) експериментальна тварина. Зб. х 1000. 1 – ацинарні клітини; 2 – сполучна тканина; 3 – стінка протока.

У тварин обох експериментальних груп 3-ї доби життя інтенсивність забарвлення базальної мембрани ацинарних клітин та базальної мембрани епітеліоцитів протоків, а також цитоплазми ациноцитів та цитоплазми епітеліальних клітин протоків зменшена, як і в попередньому терміні

(табл. 5.3). В контрольній групі щурів відмічається така ж сама тенденція, як і для новонароджених тварин інтактної групи.

Після постановки ферментативного контролю, в інтактних та контрольних групах цитоплазма ациноцитів та епітеліальних клітин протоків, зменшує інтенсивність забарвлення. В експериментальних групах тварин, незалежно від способу ведення антигену, встановлено більш інтенсивне зниження забарвлення в цитоплазмі ациноцитів. Зберігається тенденція до менш інтенсивного накопичення амілазостабільних глікопротеїнів.

На сьому добу післянатального періоду життя у інтактних тварин зростає площа ациноцитів та просвіт протоків збільшується (табл. 5.3). Інтенсивність забарвлення цитоплазми ациноцитів збільшується, вона має бордово-червоне забарвлення (+++). Базальна мембрана ациноцитів має більш інтенсивне забарвлення у порівнянні з попереднім терміном. Цитоплазма протокових епітеліоцитів по вмісту глікопротеїнів залишається на рівні попереднього терміну спостереження. Базальна мембрана протоків також не змінює інтенсивності забарвлення (табл. 5.3). Накопичення глікопротеїнів у контрольних тварин 7-ої доби життя залишається на одному рівні з тваринами інтактної групи.

В обох експериментальних групах тварин сьомої доби життя вміст глікопротеїнів в базальній мембрані ацинарних клітин декілька зменшений. В цитоплазмі ациноцитів кількість ШЙК-позитивних сполук збільшена у порівнянні з попереднім терміном, але їх менше, ніж у тварин інтактної групи. В цитоплазмі протокового епітелію вміст глікопротеїнів менший у порівнянні з інтактними тваринами (табл.5.3).

Після обробки зрізів розчином амілази спостерігається зниження інтенсивності забарвлення всіх досліджуваних структур в інтактній та контрольній групах. У експериментальних тварин найбільш інтенсивне зниження забарвлення спостерігається в цитоплазмі ациноцитів (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Показники інтенсивності забарвлення ациноцитів та протоків підшлункової залози після постановки ШИК-реакції з ферментативним контролем з 1-ї по 14-у добу життя

Доба життя	Групи тварин	Досліджувані структури							
		базальна мембрана ациноцитів		цитоплазма ациноцитів		базальна мембрана протоків		цитоплазма протоків	
		I	II	I	II	I	II	I	II
1-ша	1	+++ / +++	++ / ++++	++	+	+++	+++ / +++	++	+
	2	+++ / +++	++ / ++++	++	+	+++	+++ / +++	++	+
	3	+++ / +++	++ / ++++	+	+/-	+++ / ++++	+++ / ++++	+	+/-
	4	+++ / +++	++ / ++++	+	+/-	+++ / ++++	+++ / ++++	+	+/-
3-тя	1	+++ / +++	++ / ++++	++	+	+++	+++ / +++	++	+
	2	+++ / +++	++ / ++++	++	+	+++	+++ / +++	++	+
	3	+++ / +++	++ / ++++	+	+/-	+++ / ++++	+++ / ++++	+	+/-
	4	+++ / +++	++ / ++++	+	+/-	+++ / ++++	+++ / ++++	+	+/-
7-ма	1	+++	+++ / +++	+++	++	+++	+++ / +++	++	++ / +
	2	+++	+++ / +++	+++	++	+++	+++ / +++	++	++ / +
	3	+++ / +++	++ / ++++	++	+	+++ / +++	+++ / ++++	++ / +	++ / ++
	4	+++ / +++	++ / ++++	++	+	+++ / +++	+++ / ++++	++ / +	++ / ++
14-та	1	+++	+++ / +++	+++	++	+++	+++ / ++++	++	++ / +
	2	+++	+++ / +++	+++	++	+++	+++ / ++++	++	++ / +
	3	+++ / +++	++ / ++++	++	+	+++ / +++	+++ / ++++	++ / +	++ / ++
	4	+++ / +++	++ / ++++	++	+	+++ / +++	+++ / ++++	++ / +	++ / ++

Примітки: 1 – інтактні щури; 2 – контрольні тварини; 3 – щури, яким вводили антиген внутрішньоплідно; 4 – щури, яким вводили антиген в навколоплідні води; I – ШИК-реакція; 2 – контроль з амілазою ШИК-реакція;

+++ – бордово-червоне забарвлення, ++ – рожево-червоне, + – блідно-рожеве, + – блідно-рожеве. Проміжні відтінки оцінювались відповідно: ++ / ++++, + / ++, +++ / +++ тощо.

На 14-ту добу життя у інтактних та контрольних тварин часточковість залози більш розвинена. Гістохімічна картина після постановки ШЙК-реакції в ацинусах характеризується неоднорідністю (рис. 5.4), цитоплазма більшості ациноцитів має бордово-червоне забарвлення (+++). Забарвлення базальної мембрани ациноцитів 14-ї доби життя не відрізняється від 7-ї доби спостереження (див. табл. 5.3). Кількість протоків збільшується, можливо на тлі збільшення функціональної активності екзокринної частини. За розподілом ШЙК-речовин цитоплазма протоків має рожево-червоне забарвлення (++), а базальна мембрана протоків підшлункової залози має бордово-червоний колір (рис. 5.4).

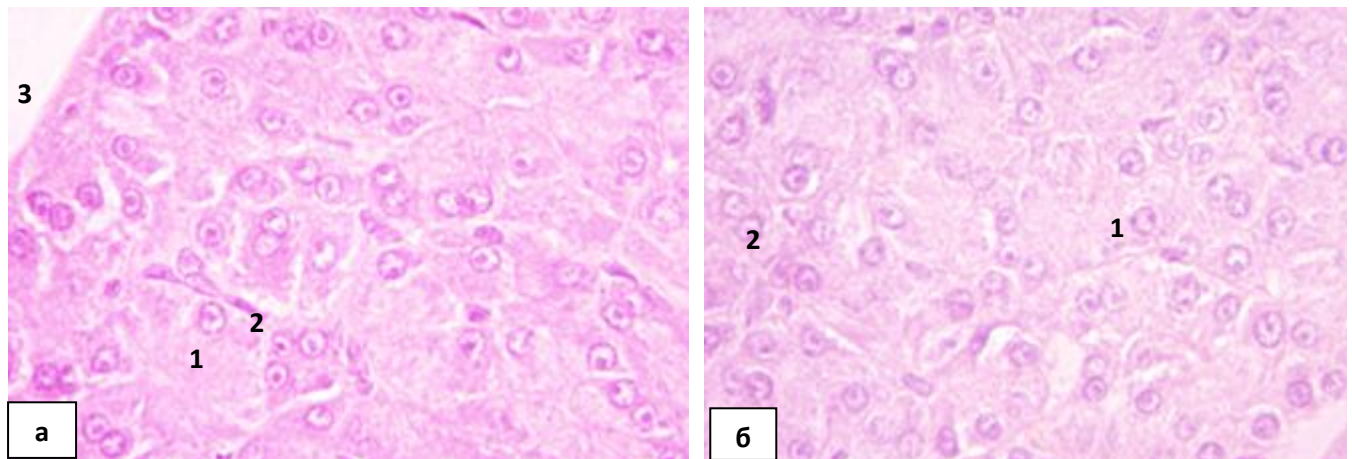


Рис. 5.4. Підшлункова залоза щура на 14-у добу життя. ШЙК-реакція з дофарбуванням ядер гематоксилином Ерліха; а) інтактна тварина; б) експериментальна тварина. Зб. х 1000. 1 – ацинарні клітини; 2 – сполучна тканина; 3 – капсула.

У експериментальних тварин вміст глікопротеїнів в базальній мембрані ациноцитів та протоків зменшений у порівнянні з тваринами інтактною та контрольної груп. Цитоплазма ациноцитів та протоків також має менший вміст глікопротеїнів, у порівнянні з інтактними та контрольними щурами (див. табл. 5.3).

Після попередньої дії амілази в групі інтактних та контрольних щурів відбувається зменшення інтенсивності забарвлення усіх досліджуваних

структур. Така ж тенденція відбувається в групі експериментальних тварин. Найбільше інтенсивність забарвлення зменшується в цитоплазмі ациноцитів у порівнянні з контролем (див. табл. 5.3). Одночасно вміст амілазостабільних сполук значно менший в цитоплазмі ациноцитів експериментальних тварин. В інших структурах кількість амілазостабільних глікопротеїнів незначно менша у порівнянні з інтактними та контрольними тваринами.

На 21-у добу паренхіма залози виглядає повністю розвиненою, насиченість полісахаридами ациноцитів та протоків підшлунковій залози суттєво не відрізняється від попереднього терміну спостереження в інтактній та контрольних групах. Цитоплазма протокових епітеліоцитів за вмістом глікопротеїнів залишається на рівні попереднього терміну (табл. 5.4). Базальна мембрана цих клітин забарвлюється в проміжний відтінок від бордово-червоного до рожево червоного (+++/+++). В базальній мембрані та цитоплазмі ацинарних клітин вміст ШЙК-позитивних речовин зменшується у порівнянні до попереднього терміну (табл. 5.4).

У антигенпреміюваних тварин базальна мембрана ациноцитів колір не змінює, а цитоплазма ациноцитів зберігає тенденцію до зменшення інтенсивності забарвлення, але менш виразну, ніж в попередній термін життя тварин. Кількість вуглеводнобілкових речовини в базальній мембрані протоків залишається незміненою щодо попереднього терміну, а також у порівнянні до тварин інтактної та контрольної груп. Цитоплазма протоків за вмістом ШЙК-позитивних речовин не відрізняється від тварин інтактної та контрольної груп (табл. 5.4).

Після обробки зрізів амілазою в інтактній та контрольних групах тварин відбувається зменшення інтенсивності забарвлення в цитоплазмі ацинарних клітин, а також в цитоплазмі протокових епітеліоцитів. В експериментальних групах тварин також відбувається зменшення інтенсивності забарвлення в цитоплазмі клітин протокового епітелію та цитоплазмі ациноцитів, але вміст глікогену в експериментальних групах щурів збільшений (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Показники інтенсивності забарвлення ациноцитів та протоків
підшлункової залози після постановки ШЙК-реакції з ферментативним
контролем з 21-ї по 90-у добу життя**

Доба життя	Групи тварин	Досліджувані структури							
		базальна мембрана ациноцитів		цитоплазма ациноцитів		базальна мембрана протоків		цитоплазма протоків	
		I	II	I	II	I	II	I	II
21-ша	1	+++ / ++	+++ / ++	+++	++	+++ / ++	++ / +++	++	++ / +
	2	+++ / ++	+++ / ++	+++	++	+++ / ++	++ / +++	++	++ / +
	3	+++ / ++	+++ / ++	+++ / ++	++	+++ / ++	++ / +++	++	++ / +
	4	+++ / ++	+++ / ++	+++ / ++	++	+++ / ++	++ / +++	++	++ / +
45-та	1	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +
	2	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +
	3	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +
	4	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +
90-та	1	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +
	2	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +
	3	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +
	4	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +	+++ / ++	+++ / ++	++	++ / +

Примітки: 1 – інтактні щури; 2 – контрольні тварини; 3 – щури, яким вводили антиген внутрішньоплідно; 4 – щури, яким вводили антиген в навколоплідні води; I – ШЙК-реакція; II – контроль з амілазою ШЙК-реакція.

+++ – бордово-червоне забарвлення, ++ – рожево-червоне, + – блідно-рожеве. Проміжні відтінки оцінювались відповідно: ++/+++, +/++, +++/++ тощо.

На 45-у добу життя в групі інтактних та контрольних тварин інтенсивність забарвлення базальної мембрани ациноцитів зменшується до проміжного відтінку від бордово-червоного до рожево-червоного кольору (+++/++). Забарвлення базальної мембрани протоків тварин 45-ї доби життя залишається в тій же ступіні прояву, що і в попередньому терміні спостереження. У цитоплазмі ациноцитів зменшується інтенсивність

забарвлення у порівнянні з попереднім терміном. Вміст ШЙК-позитивних речовин в епітеліоцитах протоків залишається на рівні 21-ї доби життя (див. табл. 5.4). В групі експериментальних тварин кількість глікопротеїнів в структурах ацинарних клітин та протокових епітеліоцитах не відрізняється від інтактної та контрольної груп спостереження (див. табл. 5.4).

Ферментативний контроль в усіх групах тварин виявляє незначне зменшення інтенсивності забарвлення цитоплазми ациноцитів та цитоплазми протоків, що підтверджує наявність однакової кількості амілазолабільних сполук в цих структурах.

На 90-у добу життя в інтактній, контрольній та експериментальних групах тварин змін в накопиченні глікопротеїнів в структурах екзокринної частини підшлункової залози не виявлено та залишається на рівні 45-ї доби життя (див. табл. 5.4).

Таким чином, найбільша кількість ШЙК-позитивних речовин визначається в базальній мембрані ациноцитів та протоків на 7-у, 14-у і 21-у добу життя в групі інтактних та контрольних тварин. У тварин обох експериментальних груп вміст глікопротеїнів в базальній мембрані ациноцитів та протоків зменшений з 1-ї по 21-ту добу у порівнянні з групою контрольних тварин. На 45-у та 90-ту добу життя вміст ШЙК-позитивних речовин в інтактній, контрольній та експериментальних групах щурів на одному рівні.

У інтактних та контрольних тварин динаміка вмісту ШЙК-позитивних речовин в цитоплазмі ациноцитів та цитоплазмі протокових клітин характеризується збільшенням їх кількості на 7-у, 14-у та 21-у добу дослідження та подальшим їх зниженням на 45-у та до 90-ї доби життя.

У новонароджених тварин експериментальних груп у порівнянні з групою інтактних щурів спостерігається зменшення загального вмісту ШЙК-позитивних речовин до 21-ї доби спостереження, що може бути причиною зниження їх синтетичної активності.

5.2. Розподіл глікозаміногліканів в сполучній тканині підшлункової залози з першої по дев'яносту добу життя в нормі та після дії антигену

Глікозаміноглікани відіграють важливу роль в забезпеченні трофічної функції сполучної тканини. Вони здійснюють транспорт води, амінокислот, ліпідів, спричиняють модулюючий вплив на диференціювання клітин та приймають участь практично в усіх процесах обміну речовин сполучної тканини. Гіалуронова кислота, забезпечує процеси міграції та проліферації клітин, взаємодію компонентів сполучної тканини підшлункової залози з поверхневими рецепторами клітин.

На першу добу післянатального життя у тварин інтактної та контрольної групи сполучнотканинна капсула при забарвленні альціановим синім з критичною концентрацією хлориду магнію 0,2 М набуває блакитного кольору (++) . Міжчасточкова сполучна тканина, що поділяє паренхіму на часточки, має проміжний відтінок від блакитного до блідо-блакитного (++/+). Внутрішньочасточкова сполучна тканина розвинена слабкіше, і містить менше глікозаміногліканів. Стінка кровоносних судин, розташованих в сполучнотканинній стромі, має блакитне забарвлення (++).

Після забарвлення зрізів підшлункової залози альціановим синім із критичною концентрацією хлориду магнію 0,6 М спостерігається зниження інтенсивності забарвлення у капсулі та міжчасточковій сполучній тканині, що вказує на вміст низькосульфатованих глікозаміногліканів в їх складі. Стінки кровоносних судини та внутрішньочасточкова сполучна тканина мають проміжне забарвлення (табл. 5.5).

Після попередньої обробки гістологічних зрізів тестикулярною гіалуронідазою інтенсивність забарвлення знижується, що вказує на вміст гіалуронової кислоти в структурах сполучнотканинного комплексу (табл. 5.5). Вміст глікозаміногліканів у контрольних тварин, як і у інтактних тварин на одному рівні, тому по тексту ці групи спостереження мають одну характеристику та будуть використовуватися як синоніми.

В обох експериментальних групах тварин першої доби життя, збільшується інтенсивність забарвлення капсули при 0,2 М $MgCl_2$ (++/+++),

міжчасточкової сполучної тканини (++) та внутрішньочасточкової сполучної тканини (++) (рис. 5.5). Стінка кровоносних судин в експериментальних групах тварин інтенсивність забарвлення не змінює у порівнянні з інтактною та контрольною групами (табл. 5.5).

При забарвленні гістологічних зрізів експериментальної групи тварин альциановим синім з критичною концентрацією хлориду магнію 0,6 М, виявляється збільшена інтенсивність забарвлення усіх досліджуваних структур у порівнянні з контрольними та інтактними тваринами.

В гістологічних зрізах підшлункової залози експериментальної групи щурів після обробки тестикулярною гіалуронідазою відмічається більш виразне зниження інтенсивності забарвлення в капсулі, міжчасточковій та внутрішньочасточковій сполучній тканині у порівнянні з даними контрольної та інтактною груп.

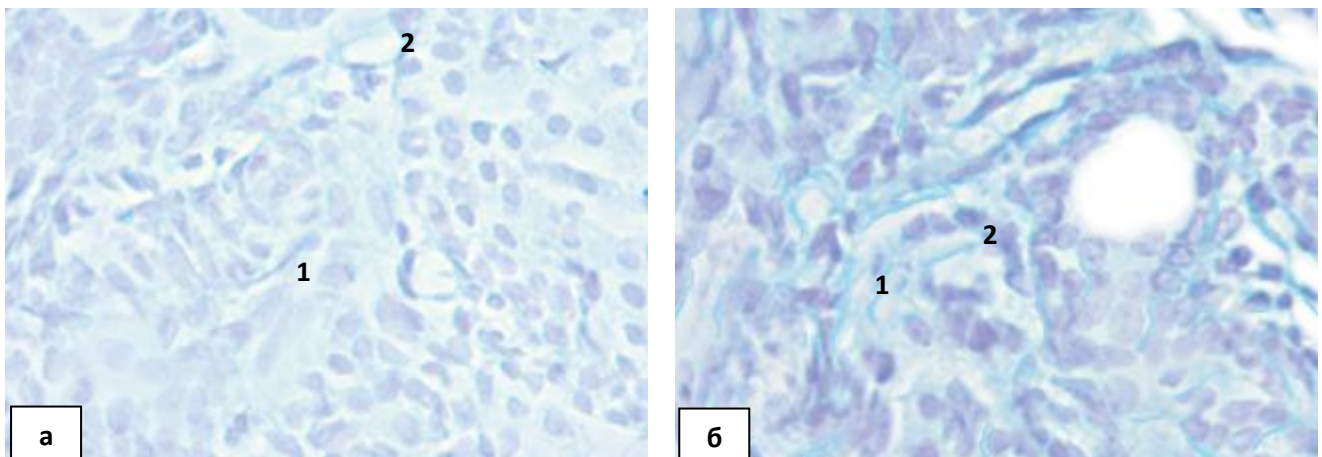


Рис. 5.5. Підшлункова залоза щура на 1-шу добу життя. Забарвлення альциановим синім з критичною концентрацією магнію хлориду 0,2 М; а) інтактна тварина; б) експериментальний щур. Зб. х 1000. 1 – сполучна тканина; 2 – проток.

На 3-тю добу життя капсула у інтактних та контрольних щурів при забарвленні альциановим синім з критичною концентрацією хлориду магнію 0,2 М залишається блакитного кольору (++), як і у новонароджених тварин. Міжчасточкова та внутрішньочасточкова сполучна тканина, стінки кровоносних судин також по інтенсивності забарвлення на рівні

попереднього терміну (табл. 5.5) При забарвленні альціановим синім з концентрацією хлориду магнію 0,6 М інтенсивність забарвлення капсули, міжчасточкової сполучної тканини рівномірно знижується. Стінки кровоносних судин та внутрішньочасточкова сполучна тканина мають інтенсивність забарвлення на рівні попереднього терміну спостереження (табл. 5.5). Ферментативний контроль тестикулярною гіалуронідазою призводить до зменшення інтенсивності забарвлення сполучнотканинних компонентів, що вказує на зміни в кількості гіалуронової кислоти (рис. 5.6).

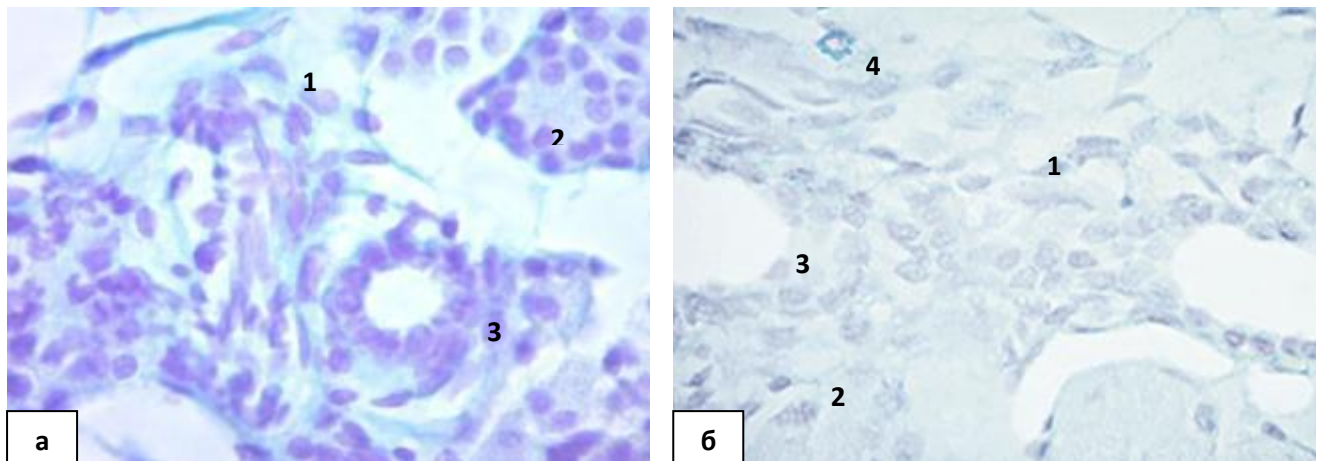


Рис. 5.6. Підшлункова залоза інтактного щура на 3-ю добу життя. Забарвлення альціановим синім з критичною концентрацією магнію хлориду 0,2М (а) та ферментативним контролем (б). Зб. х 1000. 1 – сполучна тканина; 2 – ацинуси; 3 – проток; 4 – тучна клітина.

У антигенпреміюваних тварин на зрізах препаратів підшлункової залози, які були забарвлені альціановим синім з критичною концентрацією хлориду магнію 0,2 М – в капсулі, міжчасточковій та внутрішньочасточковій сполучній тканині збільшується інтенсивність забарвлення у порівнянні з контрольною групою тварин, що свідчить про збільшення вмісту глікозаміногліканів всіх класів. Стінки кровоносних судин мають інтенсивність забарвлення, як у новонароджених щурів експериментальної групи (табл. 5.5) .

В обох експериментальних групах щурів, як і в контрольній групі, в гістологічних зрізах забарвлених альціановим синім з критичною концентрацією хлориду магнію 0,6 М спостерігається зменшення інтенсивності забарвлення стінки кровоносних судин, капсули, міжчасточкової та внутрішньочасточкової сполучної тканини підшлункової залози. Після обробки зрізів тестикулярною гіалуронідазою відбувається більш виразне зниження інтенсивності забарвлення капсули, судин, міжчасточкової та внутрішньочасточкової сполучної тканини щодо в інтактної та контрольної груп тварин (табл. 5.5).

На 7-у добу життя відносна площа, яку займає сполучна тканина, зменшується впродовж молочного періоду годування в інтактній та контрольній групах тварин. Сполучнотканинні утворення накопичують меншу кількість глікозаміногліканів, ніж у тварин 1-ї та 3-ї доби життя. На препаратах підшлункової залози, які забарвлювали альціановим синім з критичною концентрацією хлориду магнію 0,2 М, капсула залози має проміжний відтінок від блакитного до блідо-блакитного (++/+). В міжчасточковій та внутрішньочасточковій сполучній тканини також зменшується накопичення глікозаміногліканів всіх класів (див. табл. 5.5). Стінки кровоносних судин мають меншу кількість глікозаміногліканів у порівнянні з тваринами 1-ї та 3-ї доби життя (табл. 5.5).

На зрізах підшлункової залози, забарвлених альціановим синім з концентрацією хлориду магнію 0,6 М, інтенсивність забарвлення зменшується в капсулі, судинах, міжчасточковій та внутрішньочасточковій сполучній тканині. При обробці гістологічних зрізів тестикулярною гіалуронідазою інтенсивність забарвлення також рівномірно зменшується в усіх досліджуваних структурах (табл. 5.5). В обох експериментальних групах тварин 7-ї доби життя загальна кількість альціанофільних сполук на препаратах, забарвлених альціановим синім з критичною концентрацією 0,2 М, у всіх сполучнотканинних структурах вища, ніж у тварин інтактної групи. Інтенсивність забарвлення стінки судин дещо збільшується (рис. 5.7) у порівнянні з інтактними та контрольними тваринами (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Розподіл глікозаміногліканів в сполучній тканині підшлункової залози щурів після внутрішньоутробного введення антигенів з 1-ї по 90-у добу життя

Групи тварин	Конц. MgCl ₂	1 доба				3 доба				7 доба				14 доба				
		Капсула	С.Т. М.Ч.	С.Т.В.Ч.	Судини	Капсула	С.Т. М.Ч.	С.Т.В.Ч.	Судини	Капсула	С.Т. М.Ч.	С.Т.В.Ч.	Судини	Капсула	С.Т. М.Ч.	С.Т.В.Ч.	Судини	
Інтактна група	А.С. 0,2М	++	+++	+++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	А.С. 0,6М	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Т.Г.	+++	+	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	+++	+	+	+	+++	+
Контрольна група	А.С. 0,2М	++	+++	+++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	А.С. 0,6М	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Т.Г.	+++	+	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	+++	+	+	+	+++	+
Експ. група з внутрішньо-плідним введенням	А.С. 0,2М	+++	++	++	++	+++	++	+++	++	++	++	+++	++	++	++	+++	+++	+++
	А.С. 0,6М	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Т.Г.	+	+	+	+	+	+	+/-	+	+	+/-	+/-	+++	+	+/-	+	+++	+
Експ. група з введенням в навколплідні води	А.С. 0,2М	+++	++	++	++	+++	++	+++	++	++	++	+++	++	++	++	+++	+++	+++
	А.С. 0,6М	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	Т.Г.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++	+	+	+	+++	+

Продовження табл. 5.5

Групи тварин	Конц. MgCl ₂	21 доба				45 доба				90 доба			
		Капсула	С.Т. МЧ.	СТ.ВЧ.	Судини	Капсула	С.Т. МЧ.	С.Т.ВЧ.	Судини	Капсула	С.Т. МЧ.	СТ.ВЧ.	Судини
Інгактна група	А.С. 0,2М	++	++/+	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+
	А.С. 0,6М	++/>+	+/>++	+/>++	+/>++	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+
	Т.Г.	++/>+	+	+	+/>++	++/>+	+/>++	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+
Контрольна група	А.С. 0,2М	++	++/>+	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+
	А.С. 0,6М	++/>+	+/>++	+/>++	+/>++	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+
	Т.Г.	++/>+	+	+	+/>++	++/>+	+/>++	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+
Експ. група з внутрішньо-плідним введенням	А.С. 0,2М	++	++/>+	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+
	А.С. 0,6М	++/>+	+/>++	+/>++	+/>++	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+
	Т.Г.	+/>++	+	+	+/>++	++/>+	+/>++	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+
Експ. група з введенням в навколплідні води	А.С. 0,2М	++	++/>+	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+
	А.С. 0,6М	++/>+	+/>++	+/>++	+/>++	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+
	Т.Г.	+/>++	+	+	+/>++	++/>+	+/>++	+/>++	++/>+	++/>+	++/>+	+/>++	++/>+

Примітка: +++ – бірюзове, ++ – світло-бірюзове, + – блідо-бірюзове забарвлення.

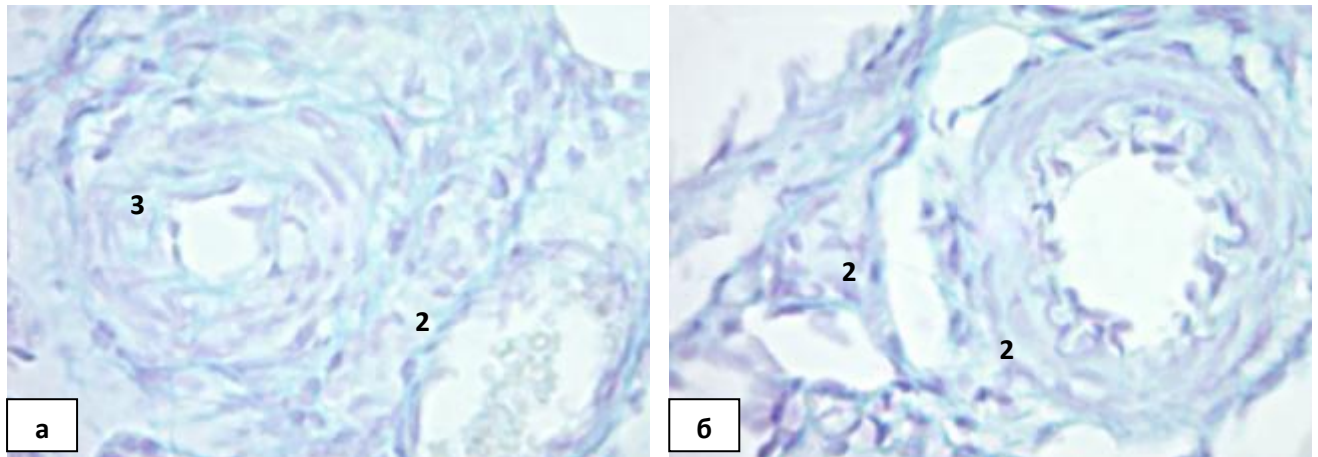


Рис. 5.7. Артерії підшлункової залози на 7-у добу життя. Забарвлення альціановим синім з критичною концентрацією магнію хлориду 0,2 М. Зб. х 1000; а) інтактна тварина; б) експериментальний щур. 1 – сполучна тканина; 2 – стінка судини.

Вміст низькосульфатованих глікозаміногліканів в капсулі, міжчасточковій сполучній тканині підшлункової залози вищий у порівнянні з інтактною та контрольною групами тварин (див. табл. 5.5). Після постановки гіалуронідазного контролю у експериментальних тварин структури сполучної тканини знебарвлюються інтенсивніше, аніж у інтактних тварин, окрім судин (див. табл. 5.5).

На 14-у добу життя у тварин інтактної та контрольної групи при зміні типу харчування на змішаний екзокринна частина збільшується внаслідок утворення нових ацинусів, а кількість стромального компоненту відносно зменшується. Вміст глікозаміногліканів у капсулі на рівні 7-ї доби життя та зменшений щодо до 1-ї та 3-ї доби спостереження. В міжчасточковій та внутрішньочасточковій сполучній тканині при забарвленні альціановим синім з критичною концентрацією хлориду магнію 0,2 М загальна кількість альціанових сполук залишається на рівні попереднього терміну (див. табл. 5.5). Вміст низькосульфатованих глікозаміногліканів та гіалуронової кислоти в усіх досліджуваних структурах залишається на рівні 7-ї доби спостереження (див. табл. 5.5).

В групах антигенпреміюваних тварин зберігається тенденція до збільшення вмісту загальної кількості альціанових сполук в капсулі, міжчасточковій та внутрішньочасточковій сполучній тканині у порівнянні з групами інтактних та контрольних тварин (див. табл. 5.5). Стінки кровоносних судин за вмістом альціанофільних сполук не відрізняються від інтактною та контрольною груп щурів. Низькосульфатовані глікозаміноглікани та гіалуронова кислота кількісно на рівні 7-ї доби спостереження експериментальної групи, але вміст низькосульфатованих глікозаміногліканів у капсулі та міжчасточковій сполучній тканині вищий у порівнянні з контрольною групою (див. табл. 5.5). Кількість гіалуронової кислоти в групі з внутрішньоплідним введенням антигену в міжчасточковій та внутрішньочасточковій сполучній тканині вища у порівнянні з групою тварин з введенням антигену в навколоплідні води, як і на попередніх термінах спостереження (див. табл. 5.5).

На 21-у добу життя тварини завершують перехід на дорослий тип харчування, але процес становлення підшлункової залози продовжується. Капсула залози стає тонкішою, але вміст глікозаміногліканів дещо більший, ніж в попередньому терміні (див. табл. 5.5), Міжчасточкова сполучна тканина більш розвинена, аніж внутрішньочасточкова, а по вмісту альціанофільних сполук залишається на рівні 14-ї доби життя в інтактній та контрольній групах тварин. Стінка судин в цих групах спостереження по ступіню накопичення альціанових сполук також на рівні попереднього терміну. Кількість хондроїтин-4-сульфату та хондроїтин-6-сульфату та гіалуронової кислоти не змінюється порівняно з 14-ї добою життя, окрім капсули (див. табл. 5.5).

В групах експериментальних тварин 21-ї доби дослідження загальний вміст глікозаміногліканів не змінюється порівняно до інтактних та контрольних щурів (див. табл. 5.5). При забарвленні альціановим синім з критичною концентрацією хлориду магнію 0,6 М спостерігається зниження забарвлення в капсулі, міжчасточковій, внутрішньочасточковій сполучній

тканині та судинах. Вміст гіалуронової кислоти в судинах, міжчасточковій та внутрішньочасточковій сполучній тканині експериментальних тварин, порівняно до контрольної групи спостереження не змінюється, а в капсулі дещо вищий порівняно до контрольної групи тварин (див. табл. 5.5).

На 45-у добу життя в інтактній та контрольній групах загальна кількість альціанових сполук зменшується у капсулі підшлункової залози у порівнянні з попереднім терміном спостереження, вона має проміжний відтінок від блакитного до блідо-блакитного (++/+). Міжчасточкова, внутрішньочасточкова сполучна тканина та стінка судин накопичують глікозаміноглікани, як і в попередній термін спостереження (див. табл. 5.5). Низькосульфатовані глікозаміноглікани та гіалуронова кислота залишаються на тому ж рівні, що й в попередні терміни. У вакцинпреміюваних тварин 45-ї доби життя загальна кількість глікозаміногліканів не відрізняється від інтактної та контрольної групи тварин (див. табл. 5.5). Вміст низькосульфатованих сполук та гіалуронової кислоти знаходяться на рівні контрольної групи спостереження.

На 90-у добу життя в інтактній, контрольній та обох експериментальних групах відмінностей в забарвленні всіх сполучнотканинних структур не відмічається. Загальна кількість глікозаміногліканів, а також низькосульфатованих сполук та гіалуронової кислоти знаходяться на одному рівні в усіх групах спостереження (див. табл. 5.5), що можливо підтверджує остаточне формування та морфологічну завершеність органу.

Таким чином, у щурів після внутрішньоутробної дії антигенів встановлені зміни в накопиченні глікозаміногліканів в сполучній тканині підшлункової залози. У новонароджених тварин антигенпреміюваних груп спостерігається більший загальний вміст глікозаміногліканів за рахунок низькосульфатованих сполук та гіалуронової кислоти у порівнянні з групами інтактних та контрольних тварин. Підвищений вміст низькосульфатованих та нессульфатованих глікозаміногліканів в сполучнотканинних структурах

підшлункової залози зберігається до 14-ї доби життя тварин, окрім судин, в яких з 7-ї доби життя відмічається зниження загальної кількості альцианофільних сполук, що зберігається до остаточного формування органу до 90-ї доби життя. Міжчасточкова та внутрішньочасточкова сполучна тканина підшлункової залози у тварин 7-ї та 14-ї доби спостереження мають більшу кількість гіалуронової кислоти в групі з внутрішньоплідним введенням антигену у порівнянні з експериментальною групою тварин, яким вводили антиген в навколоплідні води.

Матеріали розділу опубліковані [40,44,45].

РОЗДІЛ 6

РОЗПОДІЛ РЕЦЕПТОРІВ ДО ЛЕКТИНІВ ЗАРОДКІВ ПШЕНИЦІ, АРАХІСУ, СОЧЕВИЦІ ТА СОЇ В СТРУКТУРАХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ ДІЇ АНТИГЕНІВ У ВНУТРІШНЬОПЛІДНОМУ ПЕРІОДІ

6.1. Особливості динаміки розподілу рецепторів до лектину зародків пшениці в структурах підшлункової залози від народження до дев'яностої доби життя в нормі та після внутрішньоутробної дії антигенів

N-ацетил-D-глюкозамін і сіалова кислота є кінцевими вуглеводними залишками рецепторів до лектину зародків пшениці (WGA). Дослідження особливостей розподілу рецепторів до лектину зародків пшениці в структурах підшлункової залози дозволяє вивчити функціональний стан ациноцитів, оскільки перетворювання профермента у активну форму відбувається при участі глікополімерів [7, 15, 18].

На першу добу життя у інтактній та контрольній групі тварин найбільш інтенсивно рецептори до лектину зародків пшениці розподіляються в капсулі підшлункової залози, в стінці протоків та стінках кровоносних судин, що забарвлюються в проміжний колір між коричневим та свіло-коричневим (++/+). Міжчасточкова сполучна тканина містить незначну кількість залишків N-ацетил-D-глюкозаміну, що проявляється меншою інтенсивністю забарвлення (табл. 6.1). Ацинарні клітини мають різну ступінь розподілу рецепторів: в базальному відділі клітини мають більшу експресію рецепторів до зародків пшениці, а в апікальній частині кількість рецепторів менша, це проявляється більш інтенсивною забарвленістю базальної частини (++/+) та меншою – апікальної частини ациноцитів (+).

У новонароджених тварин, яким внутрішньоплідно вводили антиген, кількість WGA⁺-речовин збільшується в усіх досліджуваних структурах (табл. 6.1). Капсула, стінка протоків та судини мають коричневе забарвлення (++)), сполучна тканина світло-коричневе (+). В ациноцитах залишки N-ацетил-D-глюкозаміну розподіляються нерівномірно, базальна частина клітин містить більшу їх кількість й забарвлюється в коричневий колір (++)), а апікальна частина ациноцита зв'язує меншу кількість вуглеводних залишків та забарвлюється в проміжний відтінок від коричневого до світло-коричневого кольору (+). Аффініст до лектинів зародків пшениці збільшена у порівнянні з тваринами інтактної та контрольної груп (рис. 6.1).

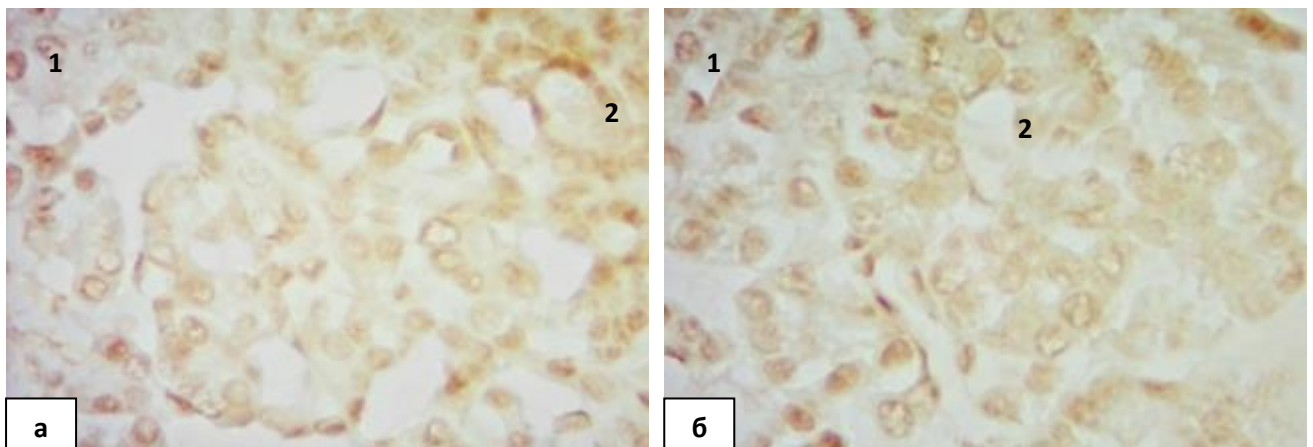


Рис. 6.1. Структура підшлункової залози на 1-шу добу життя. Гістохімічна реакція з лектином зародків пшениці. Зб. х 1000; а) інтактні щури; б) експериментальні тварини . 1 – ацинарні клітини; 2 – протоки

На третю добу життя після народження у тварин інтактної та контрольної груп залишки N-ацетил-D-глюкозаміну та сілової кислоти у капсулі підшлункової залози, в стінках протоків та кровоносних судинах практично не змінюється у порівнянні з новонародженими тваринами. Структури забарвлюються в проміжний відтінок від коричневого до світло-коричневого кольору (++)). У сполучній тканині також виявляється аналогічна попередньому терміну спостереження щільність розподілу рецепторів до лектину зародків пшениці (табл. 6.1). Ацинарні клітини цього терміну спостереження також нерівномірно накопичують WGA-позитивні

рецептори, базальний відділ містить їх дещо більше, ніж апікальна частина. У порівнянні до попереднього терміну спостереження щільність розподілу рецепторів в ациноцитах не змінена. У тварин експериментальних обох груп зміни інтенсивності забарвлення досліджуваних структур залишаються на рівні першої доби життя (табл. 6.1).

На сьому добу післянатального життя у інтактних та контрольних тварин у порівнянні з третьою добою життя відзначається незмінена кількість залишків вуглеводу N-ацетил-D-глюкозаміну та сіалової кислоти в капсулі залози, стінках кровоносних судин та протоків, а також ацинарних клітин (табл. 6.1). В сполучній тканині кількість рецепторів дещо збільшується у порівнянні з першою та третьою добою спостереження й забарвлюється в світло-коричневий колір (+). В групі антигенпреміюваних тварин з внутрішньоплідним введенням вакцини і з введенням вакцини в навколоплідні води зберігається тенденція до збільшення щільності розподілу рецепторів до зародків пшениці в усіх досліджуваних структурах, окрім сполучної тканини (табл.6.1) (рис. 6.2).

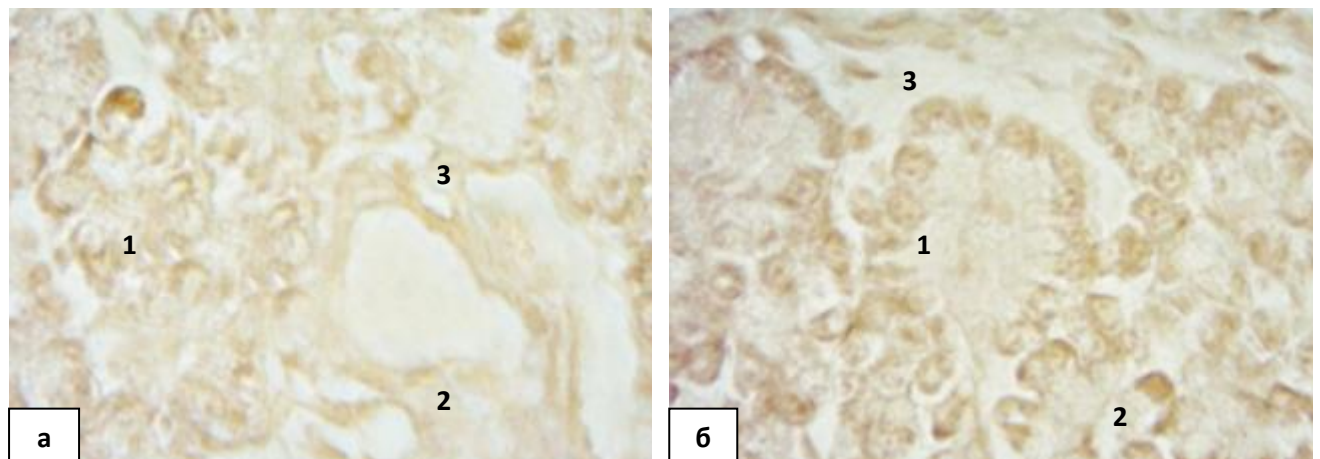


Рис. 6.2. Структура підшлункової залози на 7-му добу життя. Гістохімічна реакція з лектином зародків пшениці. Зб. х 1000; а) інтактні щури; б) експериментальні тварини. 1 – ацинарні клітини; 2 – протоки; 3 – сполучна тканина.

Таблиця 6.1

**Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці в структурах
підшлункової залози щурів з 1-ї по 90-у добу життя**

Доба Життя	Група тварин	Капсула	Сполучна тканина	Протоки	Стінка судини	Ациноцит	
						базальна частина	апикальна Частина
1-ша	1	+++	+/-	+++	+++	+++	+
	2	+++	+/-	+++	+++	+++	+
	3	++	+	++	++	++	+++
	4	++	+	++	++	++	+++
3-тя	1	+++	+/-	+++	+++	+++	+
	2	+++	+/-	+++	+++	+++	+
	3	++	+	++	++	++	+++
	4	++	+	++	++	++	+++
7-ма	1	+++	+	+++	+++	+++	+
	2	+++	+	+++	+++	+++	+
	3	++	+	++	++	++	+++
	4	++	+	++	++	++	+++
14-та	1	+++	+	++	++	+++	+
	2	+++	+	++	++	+++	+
	3	++	+	+++	+++	++	+++
	4	++	+	+++	+++	++	+++
21-ша	1	++	+	+++	++	+++	+
	2	++	+	+++	++	+++	+
	3	+++	+	+++	+++	++	+
	4	+++	+	+++	+++	++	+
45-та	1	+++	±	++	+++	+	±
	2	+++	±	++	+++	+	±
	3	+++	±	++	+++	+	±
	4	+++	±	++	+++	+	±
90-та	1	+++	-	+	+	+	±
	2	+++	-	+	+	+	±
	3	+++	-	+	+	+	±
	4	+++	-	+	+	+	±

Примітки: 1 – інтактні щури; 2 – контрольні тварини; 3 – щури, яким вводили антиген внутрішньоплідно; 4 – щури, яким вводили антиген в навколоплідні води; +++ – темно-коричневе забарвлення; ++ – коричневе; + – світло-коричневе; ± – бежеве; – – відсутність забарвлення.

На чотирнадцяту добу життя тварин в групі інтактних та контрольних тварин в капсулі підшлункової залози щільність розподілу WGA-позитивних рецепторів, які забарвлюються у проміжний відтінок від коричневого до світло-коричневого, залишаються на рівні сьомої доби спостереження. Сполучна тканина інтенсивність забарвлення також не змінює й залишається світло-коричневого кольору (+). Стінка кровоносних судин та протоків в цей термін спостереження містить більшу кількість вуглеводних залишків N-ацетил-D-глюкозаміну та сіалової кислоти й забарвлюється в коричневий колір. Ацинарні клітини, зберігаючи нерівномірність WGA⁺-рецепторів (рис. 6.3), залишаються в проміжному відтінку від коричневого до світло-коричневого в базальному відділі та світло-коричневого кольору в апікальній частині клітини (див. табл. 6.1).

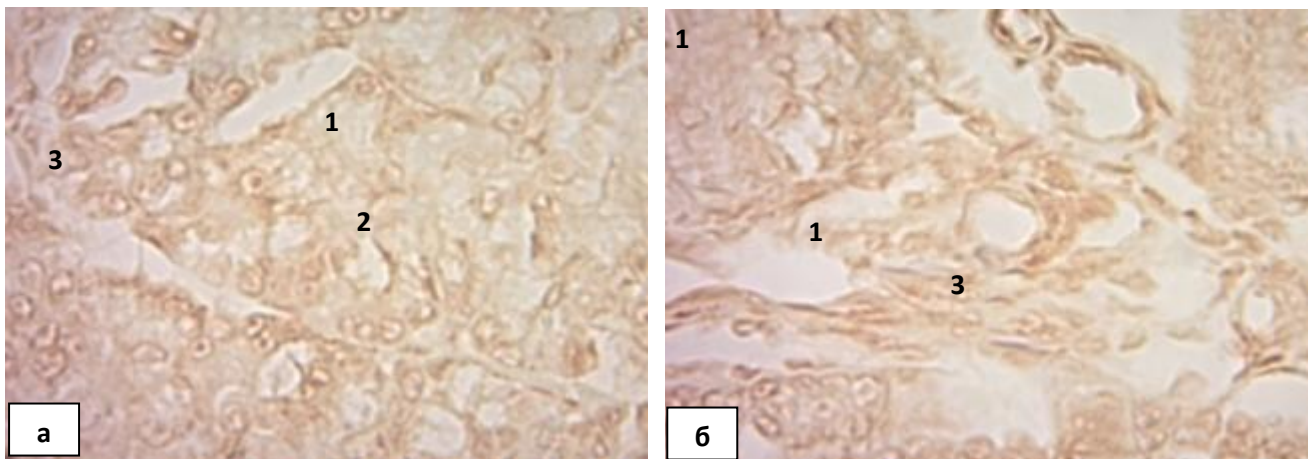


Рис. 6.3. Розподіл рецепторів до лектину зародків пшениці в структурах підшлункової залози на 14-ту добу життя. Лектингістохімічна реакція з лектином зародків пшениці 3б. х 1000; а) інтактні щури; б) експериментальні тварини: 1 – ацинарні клітини, 2 – стінка протоки, 3 – сполучна тканина

У експериментальних тварин порівняно з контрольними та інтактними щурами щільність розподілу рецепторів до лектину зародків пшениці в капсулі підшлункової залози та сполучній тканині залишається на рівні сьомої доби спостереження. Стінки протоків та кровоносних судин містять

більшу кількість рецепторів до лектину зародків пшениці у порівнянні з першою, третьою та сьомою добою спостереження та забарвлюються в проміжний відтінок від коричневого до темно-коричневого. Клітини екзокринної частини за вмістом вуглеводних залишків N-ацетил-D-глюкозаміну та сіалової кислоти залишаються на рівні попереднього терміну спостереження (див. табл. 6.1).

З двадцять першої доби життя у інтактних та контрольних групах спостереження тварин в капсулі підшлункової залози збільшується накопичення бензидинової мітки до коричневого забарвлення (++) . В сполучні тканині та стінках кровоносних судин змін не спостерігається. Стінка протоків підшлункової залози збільшує кількість вуглеводних залишків N-ацетил-D-глюкозаміну та сіалової кислоти та забарвлюється в проміжний відтінок від коричневого до темно-коричневого (++)/+++). В ацинарних клітинах кількість WGA-позитивних рецепторів залишається незміненою щодо попереднього терміну спостереження.

В групі експериментальних тварин спостерігається також тенденція до збільшення вуглеводних залишків N-ацетил-D-глюкозаміну та сіалової кислоти в капсулі підшлункової залози, в стінках протоків та стінках кровоносних судин. Сполучна тканина та ацинарні клітини містять ту ж саму кількість рецепторів до лектину зародків пшениці, що й на чотирнадцяту добу життя (див. таб. 6.1). Ацинарні клітини залишають нерівномірний розподіл рецепторів: в базальній частині цитоплазматичні включення мають коричневий колір, в апікальному відділі – світло-коричневе забарвлення.

На сорок п'яту добу життя в групі інтактних та контрольних щурів спостерігається зменшення щільності рецепторів до лектину зародків пшениці в капсулі, в стінках протоків та кровоносних судин. В ацинарних клітинах часточок також можна відмітити зменшення вуглеводних залишків N-ацетил-D-глюкозаміну та сіалової кислоти в апікальній частині клітин (±) зі збереженням більшої кількості рецепторів в базальній частині (+). В групі експериментальних тварин щільність розподілу рецепторів в капсулі

підшлункової залози також зменшується у порівнянні до тварин двадцять першої доби життя (див. табл. 6.1). Сполучна тканина по накопиченню бензидинової мітки залишається на рівні інтактної та контрольної груп, але зменшена щодо попереднього терміну спостереження. Стінки протоків забарвлюються в коричневий колір та по кількості рецепторів відповідають інтактній та контрольній групам. Стінка кровоносних судин по рівню експресії рецепторів до лектину зародків пшениці залишається на рівні інтактної та контрольної груп (див. табл. 6.1). Ацинарні клітини по щільності розподілу рецепторів до лектину зародків пшениці також не відрізняються від інтактної та контрольної груп тварин (див. табл. 6.1).

На дев'яносту добу життя у порівнянні з сорок п'ятою добою у інтактних та контрольних тварин спостерігається тенденція до зменшення рівня експресії WGA-позитивних рецепторів в капсулі підшлункової залози, стінці кровоносних судин та протоків щодо попереднього терміну спостереження. В сполучній тканині щільність розподілу рецепторів мінімальна (див. табл. 6.1).

У експериментальних тварин щільність розподілу рецепторів до лектину зародків пшениці в капсулі залози, сполучній тканині, протоках, стінці кровоносних судин, а також в ацинарних клітинах співпадає з інтактною та контрольною групами (див. табл. 6.1).

Таким чином, розподіл N-ацетил-D-глюкозамінокон'югатів має наступний вигляд. Капсула підшлункової залози інтактних та контрольних щурів на всіх термінах спостереження має рівномірний вміст вуглеводних залишків NAcDGlc та сіалової кислоти. Максимальний вміст спостерігається на двадцять першу добу спостереження, що проявляється збільшенням інтенсивності відкладення бензидинової мітки у цій структурі.

У експериментальних тварин обох груп щільність розподілу WGA-позитивних рецепторів з першої по чотирнадцяту добу життя залишається стабільним, на двадцять першу добу кількість рецепторів збільшується, а з

сорок п'ятої доби життя по дев'яносту зменшується та не відрізняється від інтактної та контрольної груп.

Базальна мембрана протоків інтактної та контрольної груп досліджуваних тварин з першої по сьому добу життя забарвлюється в проміжний відтінок від коричневого до світло-коричневого, дещо підвищуючи рівень забарвлення на чотирнадцяту добу спостереження, який є максимальним на двадцять першу добу життя. З сорок п'ятої доби щільність розподілу рецепторів поступово зменшується та досягає мінімального ступеня забарвленості на дев'яносту добу життя.

У потомства тварин, яким було введено антиген у внутрішньоутробному періоді, спостерігається підвищений рівень експресії рецепторів до лектину зародків пшениці у складі базальної мембрани протоків протягом усього періоду спостереження, особливо на чотирнадцяту та двадцять першу добу життя. На сорок п'яту та дев'яносту добу кількість вуглеводних залишків зменшується і залишається на рівні інтактної та контрольної груп тварин.

Інтенсивність забарвлення базальної мембрани кровоносних судин у інтактній та контрольній групах досліджуваних тварин з першої по сьому добу має проміжний відтінок від коричневого до світло-коричневого, на чотирнадцяту та двадцять першу добу спостереження інтенсивність забарвлення дещо підвищується, а з сорок п'ятої по дев'яносту добу знижується.

Сполучна тканина підшлункової залози інтактної та контрольної груп щурів від моменту народження до третьої доби життя має незначну кількість рецепторів до лектину зародків пшениці та забарвлюється в проміжний відтінок від світло-коричневого до бежевого. З сьомої по чотирнадцяту добу життя щільність розподілу рецепторів зменшується, сполучна тканина має бежевий колір, поступово знижуючи інтенсивність забарвлення до мінімальної на дев'яносту добу життя.

Антигенпреміювані тварини мають стабільний рівень експресії рецепторів до лектину зародків пшениці з першої по двадцять першу добу життя (+), порівняно до інтактної та контрольної груп тварин він є підвищеним. З сорок п'ятої доби кількість рецепторів до лектину зародків пшениці зменшується та є мінімальним на дев'яносту добу життя.

Стосовно ацинарних клітин підшлункової залози: для інтактних і контрольних груп рівень розподілу WGA-позитивних рецепторів є нерівномірним щодо відділів клітин. В усіх термінах спостереження спостерігається більша кількість рецепторів в базальному відділі та менша експресія рецепторів в апікальній частині. З першої по двадцять першу добу базальний відділ ацинарних клітин має проміжний відтінок від коричневого до бежевого. З сорок п'ятої доби в базальному відділі клітин спостерігається зниження рівня експресії рецепторів до лектину зародків пшениці включно до дев'яностої доби життя (+). В апікальній частині ацинарних клітин з першої по чотирнадцяту добу життя спостерігається стабільно незначний вміст вуглеводних залишків NAcDGlс та сіалової кислоти (+), на двадцять першу добу кількість їх зменшується (+/+) та залишається мінімальною на сорок п'яту та дев'яносту добу життя тварин.

У експериментальних тварин обох груп спостерігається тенденція до збільшення щільності розподілу рецепторів до лектину зародків пшениці як в базальному відділі ацинарних клітин, так і в апікальній їх частині. З першої по чотирнадцяту добу апікальна частина ацинусів забарвлюється в проміжний відтінок від коричневого до світло-коричневого коліру, з двадцять першої добу апікальна частина ацинарних клітин має світло-коричневий колір (+). На сорок п'яту та дев'яносту добу життя тварин апікальна частина має низький рівень експресії рецепторів до лектину зародків пшениці та не відрізняється від ступіню прояву в інтактній та контрольній групах.

6.2. Особливості розподілу рецепторів до лектину арахісу в структурах підшлункової залози від народження до дев'яностої доби в нормі та після антигенного впливу

Кінцевим залишком рецепторів до лектину арахісу є Gal β 1-3 Gal NAc. Він є одним із лектинів, який взаємодіє з D-галактозою.

Розподіл рецепторів до лектину арахісу (PNA) в структурах підшлункової залози неоднаковий. У **новонароджених щурів** інтактної та контрольної груп експресія рецепторів до лектину арахісу виявляється з найбільшою інтенсивністю у капсулі підшлункової залози та становить (++/+). В сполучній тканині (+/++) , а в стінках кровоносних судин та протоків також (+/++). В ацинарних клітинах інтенсивність відкладення бензидинової мітки була мінімальною по відношенню до вищеперерахованих структур (+).

У антигенпремійованих тварин капсула, сполучна тканина та стінки кровоносних судин мають більшу кількість рецепторів до лектину арахісу та забарвлюються більш інтенсивно (табл. 6.2). В ациноцитах експресія рецепторів до лектину арахісу на рівні інтактної групи тварин. В сполучнотканинній стромі розташовані PNA-позитивні лімфоцити, діаметром 5-8 мкм, які локалізуються переважно навколо кровоносних судин, протоків та під капсулою.

На 3-тю добу життя в інтактній та контрольній групах тварин, сполуки з кінцевими залишками β -галактози в капсулі зменшуються (+/++). В сполучній тканині, а також в стінках кровоносних судин та протоків залишаються на рівні новонароджених тварин. Експресія рецепторів до лектину арахісу в ацинарних клітинах також залишається на рівні 1-ї доби життя щурів (рис. 6.4.). В експериментальних групах тварин в сполучнотканинній стромі інтенсивність відкладення бензидинової мітки залишається більш виразною у порівнянні з інтактними та контрольними тваринами, як і у новонароджених досліджуваних щурів. На відміну від першої доби життя в ацинарних клітинах кількість рецепторів до лектину

арахісу в експериментальних групах більша порівняно до інтактної групи спостереження (табл .6.2).

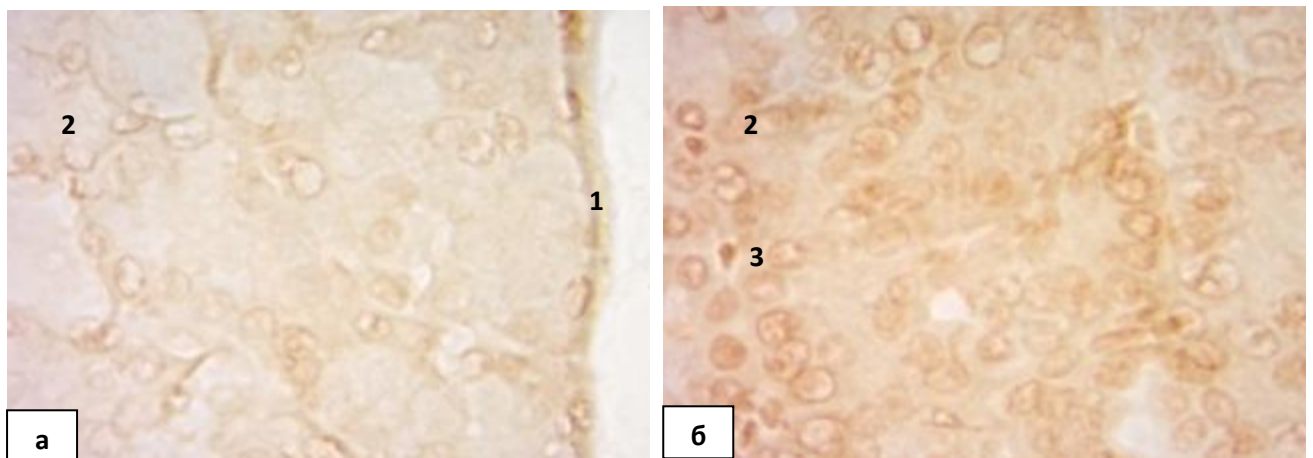


Рис. 6.4. Структура підшлункової залози на 3-тю добу життя. Лектингістохімічне виявлення рецептрів PNA⁺ . Зб. х 1000; а) інтактні тварини; б) антигенпреміювані тварини. 1 – капсула, 2 – ацинарні клітини, 3 – лімфоцит.

На 7-му добу післянатального періоду життя у тварин інтактної та контрольній групах щурів кількість сполук з кінцевими залишками β -галактози залишається на рівні попереднього терміну в капсулі підшлункової залози (+/++) та в сполучній тканині (+/++). В експериментальних групах, порівняно до інтактної та контрольної груп, кількість рецепторів до лектину арахісу в капсулі та в сполучній тканині збільшена. В стінках кровоносних судин та протоків інтенсивність відкладення бензидинової мітки в групі інтактних та контрольних тварин від попереднього терміну також не відрізняється (+/++), але в експериментальних групах вона більш виразна (++)+. В ацинарних клітинах кількість рецепторів до лектину арахісу збільшена у порівнянні з попереднім терміном, а також збільшена в групі експериментальних тварин (++)+ у порівнянні з інтактною та контрольною групами.

Таблиця 6.2

Особливості розподілу рецепторів до лектину арахісу в структурах підшлункової залози щурів з 1-ої по 90-у добу життя

Доба Життя	Групи тварин	Досліджувані структури				
		капсула	сполучна тканина	ацинарні клітини	стінка судини	стінка протоків
1-ша	1	+++	+/+	+	+/+	+/+
	2	+++	+/+	+	+/+	+/+
	3	++	+++	+	++	++
	4	++	+++	+	++	++
3-тя	1	+/+	+/+	+	+/+	+/+
	2	+/+	+/+	+	+/+	+/+
	3	+++	+++	+/+	++	++
	4	+++	+++	+/+	++	++
7-ма	1	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
	2	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
	3	+++	+++	++/+	++/+	++/+
	4	+++	+++	++/+	++/+	++/+
14-та	1	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
	2	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
	3	++/+	++/+	+/+	+/+	++/+
	4	++/+	++/+	+/+	+/+	++/+
21-ша	1	+++	+/+	+	+	+/+
	2	+++	+/+	+	+	+/+
	3	+++	+/+	+	+	+/+
	4	+++	+/+	+	+	+/+
45-та	1	+/+	+	+	+	+
	2	+/+	+	+	+	+
	3	+/+	+	+	+	+
	4	+/+	+	+	+	+
90-та	1	+/+	+	+	+	+
	2	+/+	+	+	+	+
	3	+/+	+	+	+	+
	4	+/+	+	+	+	+

Примітки: 1 – інтактні щури; 2 – контрольні тварини; 3 – щури, яким вводили антиген внутрішньоплідно; 4 – щури, яким вводили антиген в навколоплідні води; +++ – темно-коричневе забарвлення, ++ – коричневе забарвлення, + – світло-коричневе забарвлення. Проміжні відтінки оцінювались відповідно: ++/+++ , +/++ , ++/+ тощо.

На 14-ту добу життя тварин в інтактній та контрольній групі тварин капсула та сполучна тканина підшлункової залози по інтенсивності забарвлення залишається на рівні попереднього терміну спостереження, в експериментальних групах тварин інтенсивність відкладення бензидинової мітки більш виразна (див. табл. 6.2). Експресія рецепторів до лектину арахісу в ацинарних клітинах в інтактній та контрольній групах тварин на рівні 7-ої доби життя, а в експериментальних групах тварин кількість рецепторів залишається як в інтактній та контрольній групах спостереження. Стінка кровоносних судин має однакове забарвлення в усіх групах спостереження (+/++). Стінка протоків в експериментальних групах має більш інтенсивне забарвлення у порівнянні з інтактною та контрольною групами (див. табл. 6.2).

На 21-у добу життя тварин рівень експресії рецепторів до лектину арахісу в капсулі збільшений в інтактній групі щодо попереднього терміну життя, в експериментальних групах кількість рецепторів не збільшена. В сполучній тканині ступінь прояву відкладення бензидинової мітки однакова в усіх групах спостереження. Ацинарні клітини, стінки кровоносних судин та протоків зменшують вміст вуглеводних залишків β -D-галактози та не відрізняються між собою в інтактній та обох експериментальних групах спостереження (див. табл. 6.2).

На 45-у добу життя в капсулі інтенсивність забарвлення знижується до проміжного відтінку від світло-коричневого до коричневого кольору. Сполучна тканина також має меншу кількість рецепторів до лектину арахісу та забарвлюється в світло-коричневий колір. Стінки кровоносних судин та протоків також мають меншу виразність відкладення бензидинової мітки у порівнянні з попереднім терміном життя тварин. Ацинарні клітини підшлункової залози мають світло-коричневе забарвлення, не змінюючись від попереднього терміну спостереження. Вищеперераховані зміни в розподілі рецепторів до лектину арахісу в структурах підшлункової залози

45-ї доби життя не відрізняються між собою в усіх групах спостереження (див. табл. 6.2).

На 90-ту добу життя експресія рецепторів до лектину арахісу в капсулі, сполучній тканині, ацинарних клітинах, стінці кровоносних судин та протоків залишається на рівні 45-ї доби життя тварин, по ступіню прояву є однаковою в інтактній, контрольній та обох експериментальних групах.

6.2.1. Динаміка розподілу PNA-позитивних лімфоцитів, дендритних клітин, макрофагів в сполучній тканині підшлункової залози від народження до дев'яностої доби життя. У новонароджених тварин інтактної та контрольної груп PNA-позитивні лімфоцити в своїй більшості представлені малими лімфоцитами, округлої форми до 6 мкм в діаметрі, які розташовані в сполучній тканині переважно біля кровоносних судин та протоків. На першу добу після народження у інтактних щурів кількість PNA-позитивних лімфоцитів в сполучній тканині складає $3,68 \pm 0,11$ клітин на 5000 мкм (табл. 6.3). У антигенпреміюваних тварин абсолютна кількість лімфоцитів статистично достовірно збільшена й складає $4,59 \pm 0,13$ в групі з внутрішньоплідним введенням антигену та $4,48 \pm 0,09$ в групі з введенням антигену в навколоплідні води. В контрольній групі щурів вміст PNA-позитивних лімфоцитів в сполучній тканині підшлункової залози вірогідно не відрізняється від інтактної групи, тому далі у тексті будуть приводитись дані лише інтактної та експериментальних груп. Абсолютна кількість дендритних клітин в інтактній групі становить $1,26 \pm 0,09$. Клітини мають трикутну видовжену форму, нерівні контури цитоплазматичної мембрани, ядро світлого тону і також має подовжену форму і хвилясті контури. В експериментальних групах топографія дендритних клітин не відрізняється від щурів інтактної групи, але кількість їх декілька збільшена й складає $1,35 \pm 0,11$ та $1,31 \pm 0,12$ відповідно. Макрофаги в сполучній тканині підшлункової залози складають в інтактній групі $1,19 \pm 0,19$, а в експериментальних групах $1,23 \pm 0,12$ та $1,20 \pm 0,13$ відповідно (рис. 6.5).

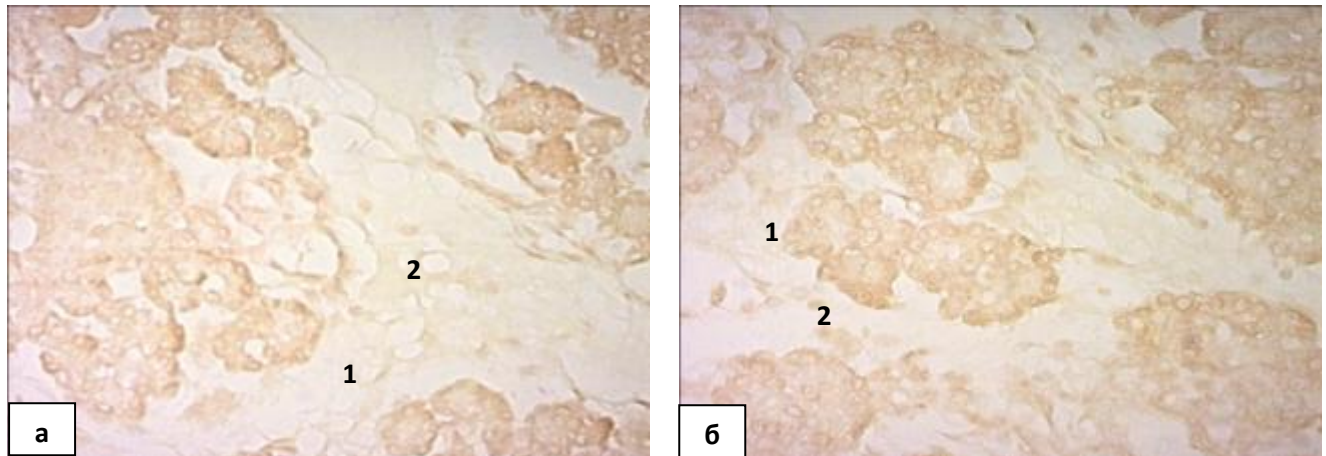


Рис. 6.5. Розподіл рецепторів до лектину арахісу в структурах підшлункової залози на 1-шу добу життя. Лектингістохімічне виявлення рецепторів PNA⁺-лімфоцитів. Зб. х 400; а) інтактні тварини, б) антигенпреміювані тварини. 1 – сполучна тканина; 2 – лімфоцит.

З третьої доби після народження кількість PNA-позитивних лімфоцитів дещо зменшується в інтактній групі (табл. 6.3), але в експериментальних групах тварин абсолютна кількість лімфоцитів залишається достовірно збільшеною у порівнянні з інтактною групою. Кількість дендритних клітин інтактної групи в міжчасточковій сполучній тканині підшлункової залози складає $1,31 \pm 0,09$, а в експериментальних групах зберігається тенденція до збільшеної кількості та складає $1,36 \pm 0,10$ та $1,34 \pm 0,08$ відповідно. Абсолютна кількість макрофагів в інтактній групі тварин дещо зростає щодо до першої доби життя. В експериментальних групах кількість цих клітин практично не відрізняється від інтактної групи спостереження (табл.6.3).

На сьому добу життя абсолютна кількість лімфоцитів з рецепторами до лектину арахісу в сполучній тканині підшлункової залози складає $3,71 \pm 0,08$ в інтактній групі тварин. У антигенпреміюваних груп кількість PNA-позитивних лімфоцитів складає $4,54 \pm 0,11$ та $4,47 \pm 0,13$ відповідно (рис. 6.6). Абсолютна кількість дендритних клітин становить $1,43 \pm 0,12$ в

інтактній групі. В експериментальних групах спостереження кількість дендритних клітин, що зв'язують кон'югат лектину арахісу достовірно збільшена, у порівнянні з інтактною групою (табл. 6.3). Абсолютна кількість макрофагів в сполучній тканині підшлункової залози, що мають бензидинову мітку практично на одному рівні в усіх групах спостереження (табл. 6.3).

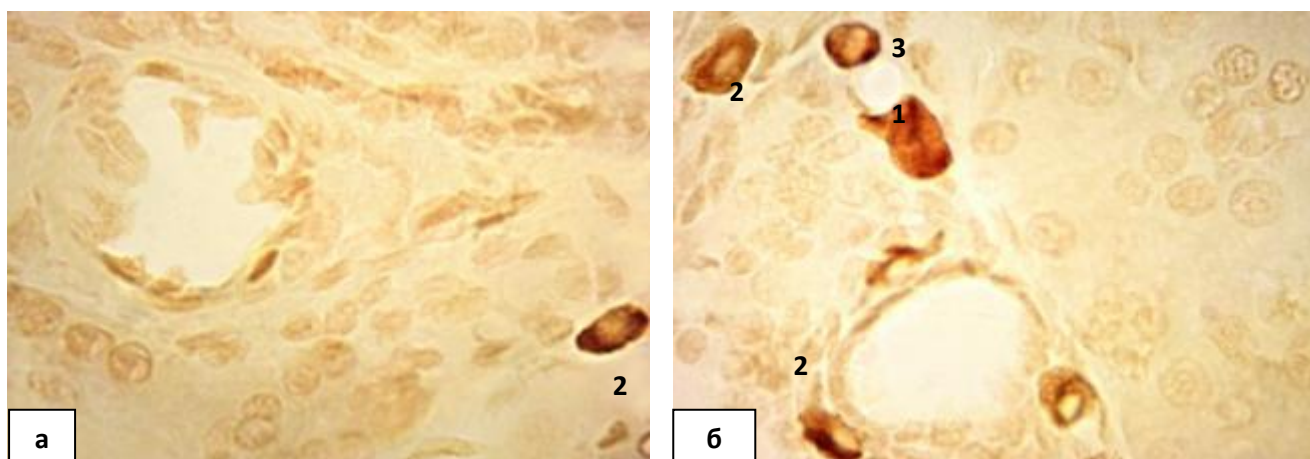


Рис. 6.6. Розподіл рецепторів до лектину арахісу в структурах підшлункової залози на 7-му добу життя. Лектингістохімічне виявлення рецепторів PNA⁺-лімфоцитів. Зб. х 1000; а) інтактні тварини, б) антигенпреміювані тварини. 1 – тучна клітина, 2 – лімфоцит.

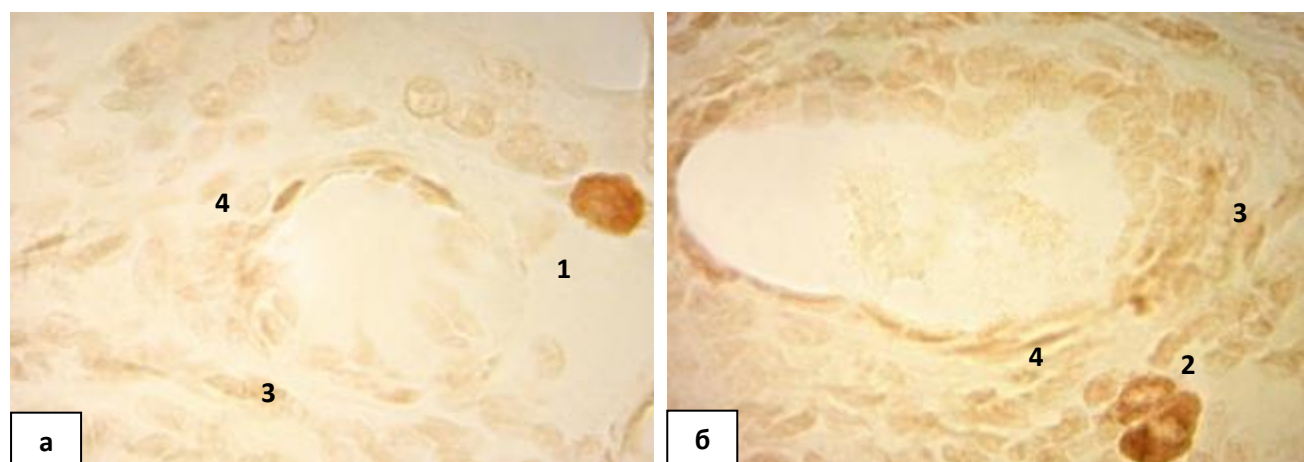


Рис. 6.7. Розподіл рецепторів до лектину арахісу в підшлунковій залозі на 14-ту добу життя. Лектингістохімічне виявлення рецептрів PNA⁺-лімфоцитів. Зб. х 1000; а) інтактні тварини, б) антигенпреміювані тварини. 1 – тучна клітина, 2 – макрофаг, 3 – фібробласт, 4 – фіброцит.

Таблиця 6.3

Абсолютна кількість PNA+ лімфоцитів, дендритних клітин, макрофагів в сполучній тканині підшлункової залози (на од. площі 5000 мкм²)

Доба життя	Група тварин	Досліджувані клітини		
		лімфоцити	дендритні клітини	макрофаги
1-ша	інтактні	3,68±0,11	1,26±0,09	1,19±0,13
	контрольні	3,60±0,12	1,20±0,08	1,21±0,11
	експерим. I	4,59±0,13*	1,35±0,11	1,23±0,12
	експерим. II	4,48±0,09*	1,31±0,12	1,20±0,13
3-тя	інтактні	3,60±0,10	1,31±0,09	1,27±0,15
	контрольні	3,52±0,09	1,29±0,07	1,25±0,11
	експерим. I	4,48±0,12*	1,36±0,10	1,17±0,12
	експерим. II	4,39±0,14*	1,34±0,08	1,20±0,14
7-ма	інтактні	3,71±0,08	1,43±0,12	1,37±0,21
	контрольні	3,65±0,15	1,40±0,09	1,32±0,19
	експерим. I	4,54±0,11*	1,53±0,14	1,39±0,15
	експерим. II	4,47±0,13*	1,50±0,16	1,32±0,20
14-а	інтактні	3,53±0,18	1,31±0,15	1,33±0,16
	контрольні	3,49±0,21	1,29±0,19	1,30±0,20
	експерим. I	4,11±0,15*	1,36±0,20	1,34±0,13
	експерим. II	4,02±0,18*	1,34±0,19	1,31±0,17

Продовження табл. 6.3

Доба життя	Група тварин	Досліджувані клітини		
		лімфоцити	дендритні клітини	макрофаги
21-ша	інтактні	3,25±0,21	1,25±0,16	1,25±0,20
	контрольні	3,30±0,24	1,19±0,20	1,21±0,18
	експерим. I	3,40±0,28	1,23±0,21	1,24±0,25
	експерим. II	3,35±0,25	1,20±0,18	1,26±0,28
45-та	інтактні	2,95±0,27	1,23±0,11	1,30±0,14
	контрольні	2,90±0,25	1,20±0,15	1,35±0,20
	експерим. I	2,86±0,19	1,24±0,17	1,29±0,18
	експерим. II	2,93±0,22	1,19±0,19	1,32±0,16
90-та	інтактні	2,70±0,24	1,25±0,13	1,33±0,26
	контрольні	2,65±0,26	1,23±0,19	1,28±0,21
	експерим. I	2,74±0,29	1,28±0,15	1,30±0,16
	експерим. II	2,69±0,27	1,20±0,18	1,34±0,19

Примітки:

* – результат статистично достовірний по відношенню до контрольної групи тварин.

На чотирнадцяту добу життя в інтактній групі відмічається зменшення кількості PNA-позитивних лімфоцитів щодо попередніх термінів життя тварин й становить 3,53±0,18. В експериментальних групах тварин абсолютна кількість лімфоцитів з бензидиновою міткою залишається достовірно збільшеною у порівнянні з інтактною групою й становить 4,11±0,15 та 4,02±0,18 відповідно (див. рис. 6.7). Але кількість PNA-позитивних лімфоцитів у тварин, яким вводили антиген в плідному періоді, з

чотирнадцятої доби має тенденцію до зниження щодо попередніх термінів життя (див. табл. 6.3). Кількість дендритних клітин на чотирнадцяту добу життя зменшується у порівнянні до попередніх термінів в усіх групах спостереження (див. табл. 6.3). Абсолютна кількість PNA-позитивних макрофагів становить $1,33 \pm 0,16$ в інтактній групі та $1,30 \pm 0,20$ в контрольній групі тварин, а в експериментальних групах спостереження $1,34 \pm 0,13$ та $1,31 \pm 0,17$ відповідно.

На двадцять першу добу життя в інтактній групі тварин абсолютна кількість лімфоцитів з рецепторами до лектину арахісу має тенденцію до зменшення щодо попередніх термінів життя. Тенденція зменшення кількості PNA-позитивних лімфоцитів спостерігається також і в групі експериментальних тварин, але залишається збільшеною у порівнянні з інтактною групою (див. табл. 6.3). Кількість дендритних клітин в усіх групах спостереження знаходиться практично на одному рівні (див. табл. 6.3). Кількість макрофагів, що зв'язують кон'югат лектину арахісу, практично на одному рівні в інтактній та обох експериментальних групах (див. табл. 6.3).

На сорок п'яту добу життя спостерігається зменшення кількості PNA-позитивних лімфоцитів в сполучній тканині підшлункової залози в інтактній та обох експериментальних групах у порівнянні з попереднім терміном спостереження (див. табл. 6.3). Кількість дендритних клітин, розташованих в сполучнотканинній стромі, знаходиться практично на одному рівні в усіх групах спостереження. PNA-позитивні макрофаги на умовній одиниці площі в інтактній групі тварин становлять $1,30 \pm 0,14$, а в експериментальних групах $1,29 \pm 0,18$ та $1,32 \pm 0,16$, відповідно.

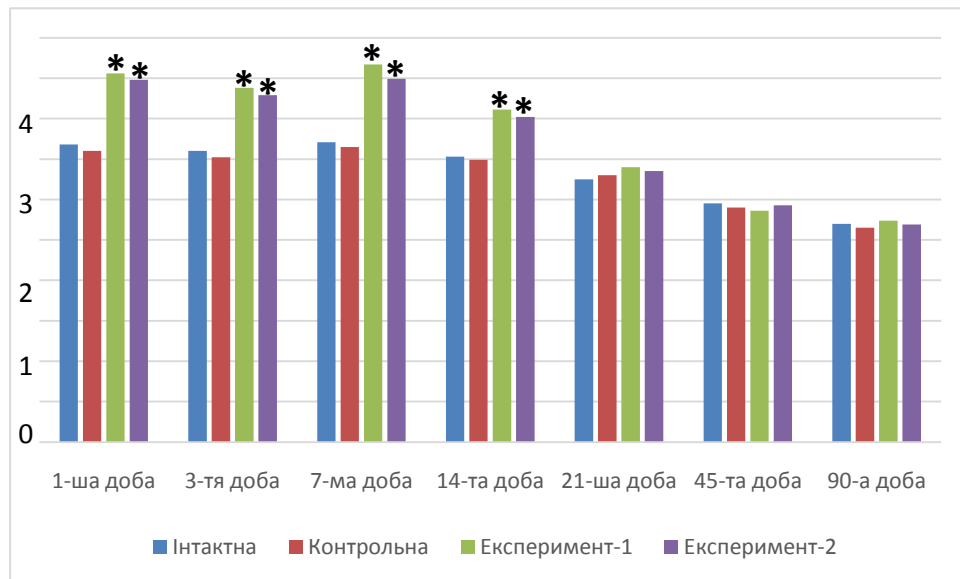


Рис. 6.8. Динаміка абсолютної кількості PNA⁺-лімфоцитів в сполучній тканині підшлункової залози (на од. площі 5000 мкм² шурів від народження до 90-ої доби життя).

На дев'яносту добу життя кількість лімфоцитів, що несуть рецептори до лектину арахісу, продовжує зменшуватись щодо попереднього терміну й становить $2,70 \pm 0,24$ в інтактній групі спостереження, а в експериментальних групах $2,74 \pm 0,29$ та $2,69 \pm 0,27$. Кількість PNA-позитивних дендритних клітин та макрофагів в сполучній тканині підшлункової залози знаходиться практично на одному рівні в усіх групах спостереження (див. рис.6.8).

Таким чином, дія антигену в плідному періоді, незалежно від способу його введення, призводить до достовірного зростання кількості лімфоцитів з першої по чотирнадцяту добу життя, у порівнянні до інтактної та контрольної груп тварин. Встановлене збільшення лімфоцитів в сполучній тканині підшлункової залози після внутрішньоутробної дії антигенів співпадає з головним положенням концепції «Лімфоцит – фактор морфогенезу» [26, 30].

6.3. Особливості розподілу рецепторів до лектину сочевиці в структурах підшлункової залози від першої до дев'яностої доби життя

На першу добу післянатального періоду життя в інтактній та контрольній групі тварин капсула та сполучна тканина підшлункової залози забарвлюється в коричневий колір (++). Стінки кровоносних судин та стінки протоків мають однакову кількість рецепторів до лектину сочевиці та забарвлюються в проміжний відтінок від коричневого до світло-коричневого (++/+). В ацинарних клітинах експресія рецепторів до лектину сочевиці мінімальна (рис. 6.9). При лектингістохімічному дослідженні виявляються LCA-позитивні макрофаги, які розташовуються навколо судин в сполучній тканині. Клітини еліпсоїдної форми, мають розміри 17-20 мкм, бобовидне ядро і велику кількість включень коричневого кольору в цитоплазмі. В сполучнотканинній стромі знаходяться також в невеликій кількості дендритні клітини. Ці клітини мають трикутну видовжену форму, нерівні контури цитоплазматичної мембрани, ядро світлого тону і також має подовжену форму і хвилясті контури.

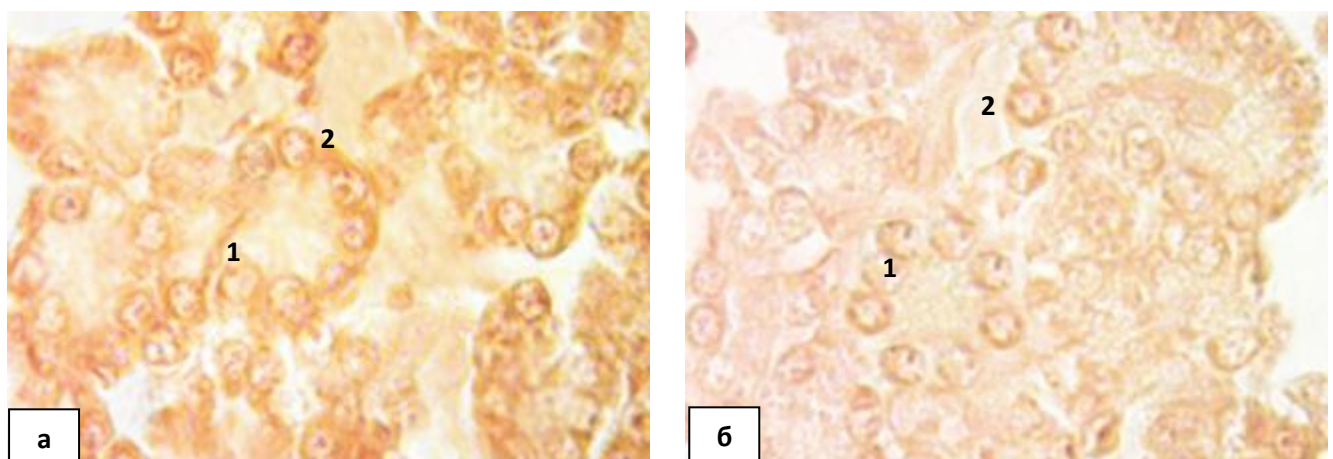


Рис. 6.9. Розподіл рецепторів до лектину сочевиці в структурах підшлункової залози на 1-у добу життя. Лектингістохімічне виявлення рецептрів LCA⁺. Зб. х 1000; а) інтактні тварини, б) антигенпреміювані тварини. 1 – ацинарні клітини, 2 – сполучна тканина.

В групі експериментальних тварин, яким в плідному періоді вводили антиген, кількість рецепторів в структурах підшлункової залози до залишків α -D-манози зменшена: капсула і сполучна тканина забарвлюються в проміжний відтінок від коричневого до світло-коричневого кольору (++/+), стінка кровоносних судин та протоків має проміжний відтінок від світло-коричневого кольору до коричневого кольору (+/++). Ацинарні клітини підшлункової залози містять найменшу кількість рецепторів до лектину сочевиці та зменшені щодо інтактної та контрольної груп (табл. 6.4).

На третю добу життя тварин інтактної та контрольної груп ступінь накопичення залишків α -D-манози в капсулі, сполучній тканині та стінках судин і протоків залишається на рівні першої доби життя (табл. 6.4). В ацинарних клітинах кількість рецепторів до лектину сочевиці залишається на рівні новонароджених тварин (табл. 6.4). В групі експериментальних тварин інтенсивність відкладення бензидинової мітки також, як і у новонароджених тварин, зменшена у порівнянні з інтактною та контрольною групою тварин (табл. 6.4).

На сьому добу спостереження в інтактній та контрольній групах тварин кількість рецепторів до лектину сочевиці в капсулі, сполучній тканині, стінці кровоносних судин та стінці протоків не змінюється, у порівнянні з групою тварин попереднього терміну спостереження. Ацинарні клітини містять дещо більшу кількість рецепторів до лектину сочевиці (++/+), щодо тварини третьої доби життя (табл. 6.4).

В експериментальних групах щурів, незалежно від шляху введення антигену, спостерігається збільшення кількості рецепторів до залишків α -D-манози (рис. 6.10). Капсула та сполучна тканина підшлункової залози мають темно-коричневий колір забарвлення (+++). Стінки кровоносних судин, протоків та цитоплазма ацинарних клітин також мають більшу кількість рецепторів до залишків α -D-манози (табл. 6.4).

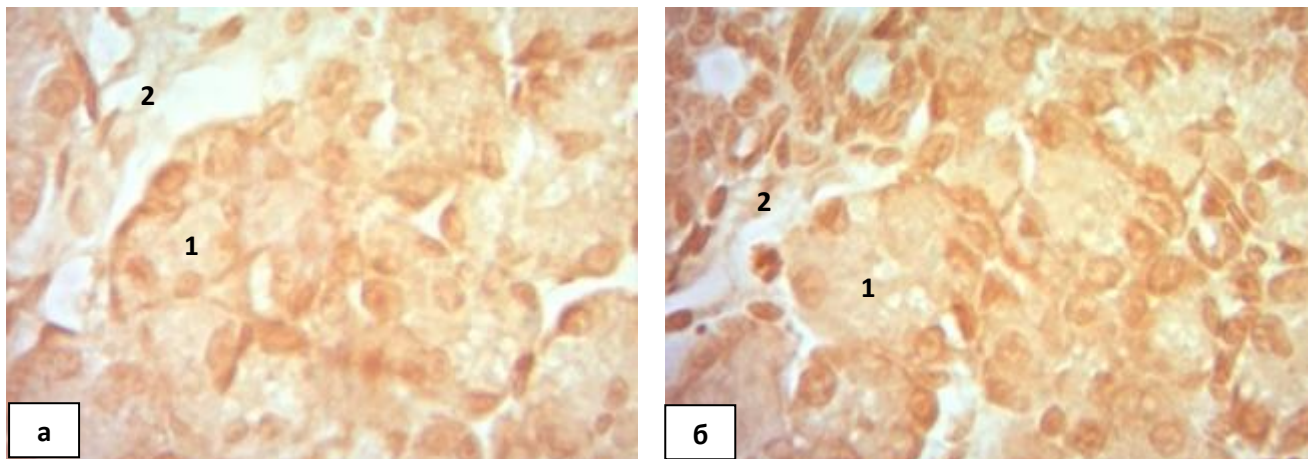


Рис. 6.10. Розподіл рецепторів до лектину сочевиці в структурах підшлункової залози на 7-му добу життя. Лектингістохімічне виявлення LCA^+ -рецептрів. Зб. х 1000; а) інтактні тварини, б) антигенпреміювані тварини. 1 – ацинарні клітини, 2 – сполучна тканина.

На чотирнадцяту добу спостереження в інтактні та контрольній групах тварин вміст залишків α -D-манози в капсулі, сполучній тканині, стінці кровоносних судин та стінці протоків залишається на рівні сьомої доби життя. Рівень експресії рецепторів до лектину сочевиці в клітинах ацинусів залишається незмінним (табл. 6.4). У тварин, яким внутрішньоутробно був введений антиген, відкладення бензидинової мітки більш виразне, у порівнянні до інтактних та контрольної груп, що проявляється збільшенням інтенсивності забарвлення капсули та сполучної тканини. В ацинарних клітинах, в стінці кровоносних судин та протоків відкладення бензидинової мітки на рівні попереднього терміну спостереження (+), але у порівнянні до інтактної та контрольної груп більш виразне (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Особливості розподілу рецепторів до лектину сочевиці в підшлунковій залозі щурів з 1-ої по 90-у добу життя

Доба життя	Групи тварин	Досліджувані структури				
		капсула	сполучна тканина	ацинарні клітини	стінка судини	стінка протоків
1-ша	1	++	++	+ / ++	++ / +	++ / +
	2	++	++	+ / ++	++ / +	++ / +
	3	+++ / +	+++ / +	+	+ / +++	+ / +++
	4	+++ / +	+++ / +	+	+ / +++	+ / +++
3-тя	1	++	++	+ / ++	++ / +	++ / +
	2	++	++	+ / ++	++ / +	++ / +
	3	+++ / +	+++ / +	+	+ / +++	+ / +++
	4	+++ / +	+++ / +	+	+ / +++	+ / +++
7-ма	1	++	++	+++ / +	+++ / +	+++ / +
	2	++	++	+++ / +	+++ / +	+++ / +
	3	+++	+++	++	++	++
	4	+++	+++	++	++	++
14-та	1	++	++	+++ / +	+++ / +	+++ / +
	2	++	++	+++ / +	+++ / +	+++ / +
	3	+++	+++	++	++	++
	4	+++	+++	++	++	++
21-ша	1	+++ / +	+ / +++	+	+++ / +	+++ / +
	2	+++ / +	+ / +++	+	+++ / +	+++ / +
	3	+++ / +	+ / +++	+	+++ / +	+++ / +
	4	+++ / +	+ / +++	+	+++ / +	+++ / +
45-та	1	+ / +++	+	+	+ / +++	+ / +++
	2	+ / +++	+	+	+ / +++	+ / +++
	3	+ / +++	+	+	+ / +++	+ / +++
	4	+ / +++	+	+	+ / +++	+ / +++
90-та	1	+ / +++	+	+	+	+
	2	+ / +++	+	+	+	+
	3	+ / +++	+	+	+	+
	4	+ / +++	+	+	+	+

Примітки: 1 – інтактні щури; 2 – контрольні тварини; 3 – щури, яким вводили антиген внутрішньоплідно; 4 – щури, яким вводили антиген в навколоплідні води; +++ – темно-коричневе забарвлення, ++ – коричневе забарвлення, + – світло-коричневе забарвлення. Проміжні відтінки оцінювались відповідно: ++ / +, + / +++ тощо.

На двадцять першу добу життя у тварин інтактної гупи в структурах підшлункової залози рівень експресії рецепторів до лектину сочевиці знижується в капсулі, сполучній тканині органу та в цитоплазмі ацинарних клітин (див. табл. 6.4). В контрольній групі розподіл рецепторів до лектину сочевиці в структурах підшлункової залози не відрізняється від інтактної групи тварин. В експериментальних групах спостереження вміст залишків α -D-манози в капсулі, сполучній тканині та ацинарних клітинах знижується у порівнянні до попереднього терміну, але на одному рівні з інтактною групою (рис 6.11). В стінці кровоносних судин та протоків експресія рецепторів до лектину сочевиці в усіх групах спостереження на одному рівні (див. табл. 6.4).

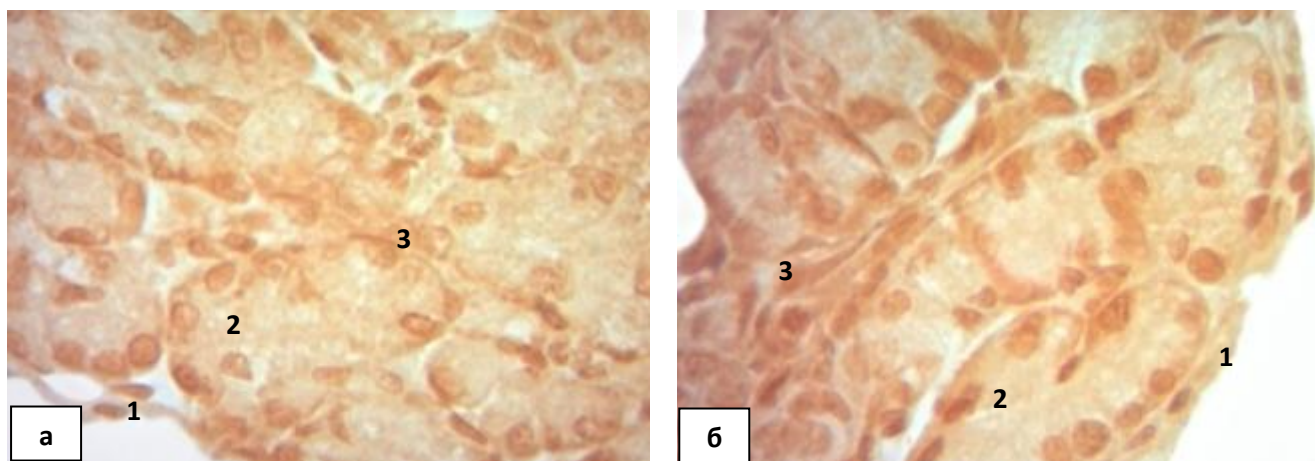


Рис. 6.11. Розподіл рецепторів до лектину сочевиці в структурах підшлункової залози на 21-шу добу життя. Лектингістохімічне виявлення LCA^+ -рецептрів. Зб. х 1000; а) інтактні тварини, б) антигенпреміювані тварини. 1 – капсула, 2 – ацинарні клітини, 3 – сполучна тканина.

На сорок п'яту добу життя щурів інтактної та контрольної груп кількість рецепторів до лектину сочевиці в усіх досліджуваних структурах підшлункової залози зменшується щодо попередніх термінів життя тварин. В експериментальних групах тварин вміст залишків α -D-манози не відрізняється від інтактної та контрольної груп спостереження (див. табл. 6.4).

На дев'яносту добу життя експресія рецепторів до лектину сочевиці в усіх групах спостереження знижена в стінці кровоносних судин та стінці протоків (див. табл. 6.4). Капсула, сполучна тканина та цитоплазма ацинарних клітин інтактної та контрольної груп за вмістом рецепторів залишається на рівні попереднього терміну спостереження (див. табл. 6.4). В експериментальних групах тварин інтенсивність забарвлення всіх досліджуваних структур не відрізняється від інтактної та контрольної груп тварин (див. табл. 6.4).

Таким чином, антигенна дія призводить до зменшення кількості залишків α -D-манози в структурах підшлункової залози з першої по третю добу життя. З сьомої по чотирнадцяту добу спостереження кількість рецепторів до лектину сочевиці в експериментальних групах тварин збільшена. З двадцять першої по дев'яносту добу життя кількість рецепторів до лектину сочевиці в експериментальних групах, з різним способом введення антигену, не відрізняється від інтактної та контрольної груп.

6.4. Особливості розподілу рецепторів до лектину сої в структурах підшлункової залози щурів з першої по дев'яносту добу життя

На першу добу життя у тварин інтактної та контрольної груп експресія рецепторів до лектину сої виявляється в капсулі, стінці кровоносних судин та протоків. В цитоплазмі ацинарних клітин та епітеліоцитах протоків візуалізуються сліди залишків N-ацетіл-D-галактозаміну (-/+). Поодинокі SBA⁺-лімфоцити визначаються в сполучнотканинній стромі навколо судин, протоків та біля базальної мембрани ацинарних клітин. Абсолютна кількість лімфоцитів з рецепторами до лектину сої в структурах підшлункової залози щурів інтактної та контрольної груп складає $1,49 \pm 0,09$ та $1,54 \pm 0,12$ (рис. 6.12).

В експериментальних групах дослідження інтенсивність забарвлення капсули, сполучної тканини, стінки судин та протоків однакова, але вища ніж в контрольній групі тварин (рис. 6.12), (табл. 6.5). Цитоплазма клітин протокового епітелію та цитоплазма ацинарних клітин також, як і в інтактній та контрольній групах, практично не містять залишків N-ацетіл-D-галактозаміну. Вищеописані особливості спостерігаються протягом всього експерименту та істотно не змінюються після дії антигенів. Абсолютна кількість SBA^+ -лімфоцитів в групі з внутрішньоплідним введенням антигену становить $1,58 \pm 0,06$, а з введенням в навколоплідні води $1,57 \pm 0,09$ (табл.6.6).

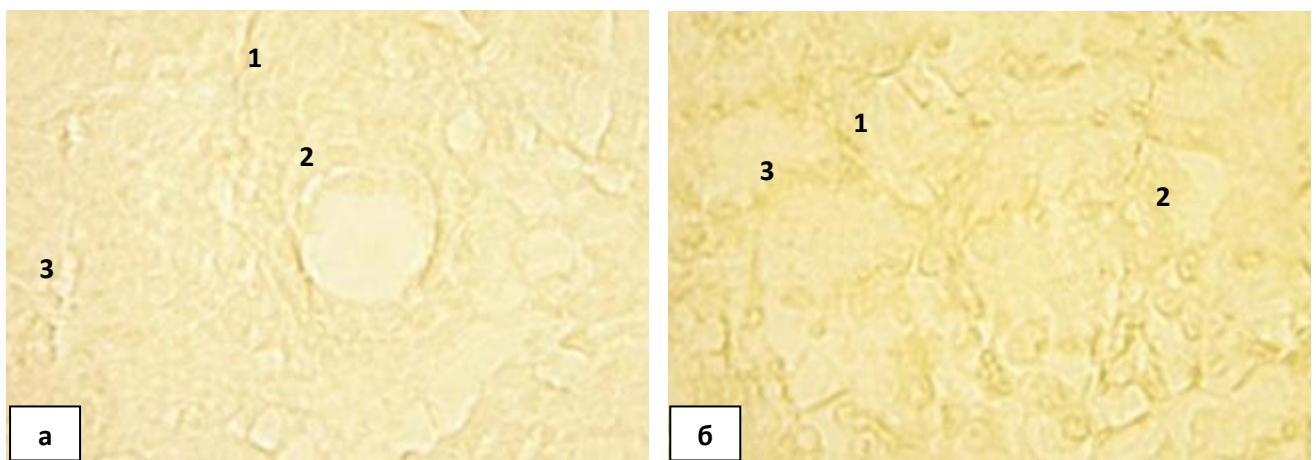


Рис. 6.12. Лектингістохімічне виявлення SBA^+ -рецептрів в структурах підшлункової залози на 1-у добу життя. Зб. х 1000 а) інтактні тварини, б) антигенпреміювані тварини. 1 – сполучна тканина, 2 – протоки, 3 – ацинарні клітини

На третю добу життя в інтактній та контрольній групах тварин кількість рецепторів до лектину сої в усіх досліджуваних структурах підшлункової залози залишається на рівні першої доби життя (табл. 6.5). В обох експериментальних групах інтенсивність забарвлення в капсулі, сполучній тканині, стінці кровоносних судин та протоків на одному рівні, а по відношенню до інтактною та контрольної груп залишається дещо збільшеною (табл. 6.5). Абсолютна кількість SBA^+ -лімфоцитів в інтактній та контрольній групах дослідження практично на рівні новонароджених

тварин(табл. 6.6). В експериментальних групах цей показник залишається незначно незначно підвищеним (табл. 6.6).

На сьому добу життя в групі інтактних та контрольних щурів інтенсивність розподілу рецепторів до лектину сої в капсулі, сполучній тканині, стінці судин та протоків незначно зростає, у порівнянні з першою та третьою добою спостереження, та не відрізняється між собою (табл. 6.5), абсолютна кількість SBA^+ -лімфоцитів в групі інтактних та контрольних тварин складає $1,80 \pm 0,07$ та $1,88 \pm 0,06$ відповідно. В групах експериментальних тварин щільність розподілу залишків N-ацетіл-D-галактозаміну в капсулі, сполучній тканині, стінці судин та протоків незначно зростає у порівнянні з першою та третьою добою спостереження (рис. 6.13) та не відрізняється між групами з внутрішньоплідним введенням антигену та з введенням антигену в навколоплідні води (табл. 6.5).

Абсолютна кількість SBA^+ -лімфоцитів в інтактній та контрольній групах зростає у порівнянні до попереднього терміну (табл. 6.6). В експериментальних групах абсолютна кількість SBA^+ -лімфоцитів має тенденцію до підвищення щодо інтактної та контрольної груп спостереження (табл. 6.6).

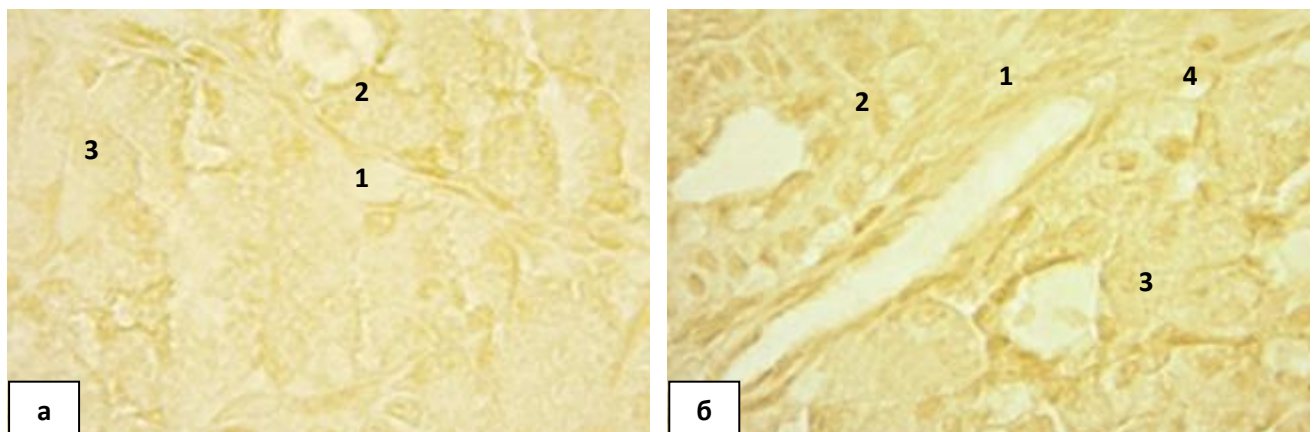


Рис. 6.13. Лектингістохімічне виявлення SBA^+ -рецептрів в структурах підшлункової залози 7-ї доби життя а) інтактні тварини, б) антигенпреміювані тварини. Зб. х 1000. 1 – сполучна тканина, 2 – стінка судин, 3 – ацинарні клітини, 4 – SBA^+ лімфоцит.

На чотирнадцяту добу дослідження інтенсивність забарвлення сполучної тканини, капсули, стінки кровоносних судин та протоків в інтактній та контрольній групах тварин не змінюється у порівнянні до попереднього терміну життя тварин. В експериментальних групах тварин залишається тенденція до більш інтенсивного забарвлення порівняно з тваринами інтактної групи (табл. 6.5). Абсолютна кількість SBA-позитивних лімфоцитів збільшується щодо попереднього терміну, й становить $2,09 \pm 1,02$ в контрольній групі, та $2,04 \pm 0,07$ в інтактній групі тварин. В експериментальних групах зберігається тенденція до незначного збільшення абсолютної кількості SBA⁺-лімфоцитів й становить $2,31 \pm 0,06$ в групі з внутрішньоплідним введенням антигену, та $2,29 \pm 0,08$ в групі тварин з введенням вакцини в навколоплідні води (табл. 6.5).

На двадцять першу добу життя кількість рецепторів до лектину сої не відрізняється між собою у тварин інтактної, контрольної та експериментальних груп, що проявляється проміжним відтінком від коричневого до світло-коричневого кольору капсули, сполучної тканини, стінки судин та протоків. У тварин обох експериментальних груп, з внутрішньоплідним введенням антигену, а також у тварин, яким було введено антиген в навколоплідні води, абсолютна кількість SBA⁺-лімфоцитів зберігається дещо збільшеною у порівнянні з групою інтактних та контрольних тварин (табл. 6.5).

На сорок п'яту добу життя в інтактній та контрольній групах тварин спостерігається зменшення кількості рецепторів до лектину сої в капсулі, сполучній тканині, стінці протоків та судин у порівнянні до попереднього терміну життя. В експериментальних групах тварин розподіл рецепторів до лектину сої не відрізняється від контрольної групи (табл. 6.5). Абсолютна кількість SBA⁺-лімфоцитів в досліджуваних структурах зменшується порівняно до попереднього терміну, а між групами практично на одному рівні (табл. 6.6).

Таблиця 6.5

Розподіл рецепторів до лектину сої в структурах підшлункової залози щурів з 1-ої по 90-у добу в нормі та після дії антигенів

Доба	Група	Капсула	Стінка протоків	Стінка кровоносних судин	Сполучна тканина
1-ша	1	+/-	+/-	+/-	+/-
	2	+/-	+/-	+/-	+/-
	3	+	+	+	+
	4	+	+	+	+
3-тя	1	+/-	+/-	+/-	+/-
	2	+/-	+/-	+/-	+/-
	3	+	+	+	+
	4	+	+	+	+
7-ма	1	+	+	+	+
	2	+	+	+	+
	3	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++
	4	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++
14-та	1	+	+	+	+
	2	+	+	+	+
	3	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++
	4	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++
21-ша	1	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++
	2	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++
	3	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++
	4	+/+++	+/+++	+/+++	+/+++
45-та	1	+	+	+	+
	2	+	+	+	+
	3	+	+	+	+
	4	+	+	+	+
90-та	1	+	+	+	+
	2	+	+	+	+
	3	+	+	+	+
	4	+	+	+	+

Примітки:

+++ – темно-коричневе забарвлення, ++ – коричневе забарвлення, + – світло-коричневе забарвлення, – – відсутність забарвлення. Проміжні відтінки оцінювались відповідно: ++/+++ , +/+++ , +/- тощо.

Таблиця 6.6

Абсолютна кількість SBA⁺-лімфоцитів на умовній одиниці площі (5000мкм) в структурах підшлункової залози від 1-ої до 90-у доби життя

Група тварин	Строки спостереження						
	1-ша доба	3-тя доба	7-ма доба	14-та доба	21-ша доба	45-та доба	90-та доба
1	1,49±0,09	1,57±0,04	1,80±0,07	2,04±0,07	2,18±1,10	1,85±1,02	1,87±0,05
2	1,54±0,12	1,55±0,09	1,88±0,06	2,09±1,02	2,15±0,09	1,91±0,09	1,85±0,08
3	1,58±0,06	1,69±0,04	2,15±0,04	2,31±0,06	2,33±1,03	1,89±0,07	1,88±1,02
4	1,57±0,09	1,72±0,03	2,05±0,06	2,29±0,08	2,24±1,02	1,90±1,04	1,90±1,10

Примітки:

1 – інтактні тварини. 2 – інтактні тварини. 3 – тварини, яким антиген введено внутрішньоплідно. 4 – тварини, яким антиген введено у навколоплідні води.

На дев'яносту добу життя у тварин в усіх групах спостереження щільність розподілу рецепторів до лектину сої залишається на рівні 45-ї доби життя та не відрізняється по ступіню накопичення залишків N-ацетіл-D-галактозаміну в інтактній, контрольній та обох експериментальних групах (див. табл. 6.5). Абсолютна кількість SBA⁺-лімфоцитів як і в попередній термін, практично на одному рівні в усіх досліджуваних групах (див. табл. 6.6).

Лектин сої культурної (SBA) проявляє найвищу афінність до N-ацетіл-D-галактозаміну. В підшлунковій залозі досліджуваних груп щурів рецептори до лектину сої виявляються в капсулі, сполучній тканині, стінці кровоносних судин та протоків у різній кількості, що свідчить різний ступінь інтенсивності їхнього забарвлення

Таким чином, в сполучнотканинній стромі підшлункової залози в інтактній та контрольній групі тварин кількість рецепторів до лектину сої зростає з 1-ї по 14-у добу життя, є максимальною на 21-шу добу спостереження. На 45-добу щільність розподілу рецепторів зменшується та зберігається на такому рівні й на 90-у добу життя. Абсолютна кількість SBA-позитивних лімфоцитів поступово зростає з 1-ї по 21-у добу життя в усіх групах спостереження, залишаючись дещо підвищеною в експериментальних групах тварин, та зменшується на 45-у та 90-у добу спостереження.

В експериментальній групі тварин кількість рецепторів в капсулі, сполучній тканині, стінці судин та протоків більша у порівнянні з контрольною групою з 1-ї по 14-у добу життя. З 21-ї по 90-у добу спостереження інтенсивність відкладення бензидинової мітки в вищеперерахованих структурах не відрізняється від інтактною та контрольною груп. Абсолютна кількість SBA-позитивних лімфоцитів в експериментальних групах, незалежно від способу введення антигену, має тенденцію до збільшення з 7-ї до 21-ї доби життя тварин, у порівнянні з інтактною та контрольною групами спостереження.

Матеріали розділу опубліковані [26, 38].

РОЗДІЛ 7

ОБГОВОРЕННЯ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Підшлункова залоза є паренхіматозним органом, який поєднує в собі екзокринну та ендокринну частини, приймаючи участь в травленні, в регуляції надзвичайно важливого для організму вуглеводного обміну, а також в регуляції інших процесів та діяльності органів [7,75,76]. Від правильного розвитку й формування структурних компонентів залози залежить стан вуглеводного обміну організму в цілому [40,41]. Підвищена чутливість морфофункціональних структур підшлункової залози до дії різноманітних факторів зовнішнього середовища, способу харчування та дії інфекцій обумовлює високу їх уразливість [48,49,50,76].

Аналіз джерел літератури показав, що більшість досліджень присвячено вивченню морфології підшлункової залози в патології, деякі автори обмежуються дослідженням морфології органу в визначеному періоді онтогенезу, без урахування та оцінки впливу зовнішніх факторів [8,64,65,93,94,95,106]. Робіт по вивченню морфології підшлункової залози в умовах впливу антигену на орган в плідному періоді розвитку недостатньо.

Єдиний план будови підшлункової залози щурів та людини дозволяє її використовувати у якості адекватного біологічного об'єкту при вивченні дії різноманітних чинників в експерименті. Одним з важливих показників функціонального стану органу є його масові параметри [61,64,65].

У новонароджених інтактних щурів абсолютна маса підшлункової залози становить $10,3 \pm 0,5$, а відносна $0,18 \pm 0,01$. Від народження до дев'яностої доби життя абсолютна маса підшлункової залози збільшується майже в п'ятдесят разів і становить $490,1 \pm 20,4$. Тобто, у тварин інтактною та контрольної груп спостерігається зростання абсолютної маси органу від першої до дев'яностої доби життя включно, що співпадає з літературними даними та підтверджується дослідженнями [8,152]. У тварин контрольної

групи показники протягом періоду новонародженості, а також протягом інших термінів спостереження статистично вірогідно не відрізняються від показників тварин інтактної групи.

Абсолютна маса підшлункової залози у потомства тварин, які в плідному періоді отримали антиген, з першої по чотирнадцяту добу життя є статистично достовірно збільшеною у порівнянні з інтактною та контрольною групами. Темпи зростання абсолютної маси органу вищі у антигенпремійованих тварин з першої ої по двадцять першу добу життя щурів. З сорок п'ятої доби життя тварин темпи зростання абсолютної маси органу в експериментальних групах мають тенденцію до зменшення включно до дев'яностої доби спостереження.

Виявлені зміни узгоджуються з експериментальними даними при моделюванні ураження гепатобіліарної системи [7,8,9]. У тварин з аутоімунним процесом (ураження гомологічним антигеном печінки) на всіх термінах спостереження постнатального періоду життя абсолютна маса підшлункової залози також перевищує таку в контролі. У тварин токсичної групи (вагітним самкам підшкірно вводили чотирихлористий вуглець на рослинній олії), показник абсолютної маси є збільшеним у порівнянні з контролем до сорок п'ятої доби життя, а на пізніх строках спостереження маса залози знижена у порівнянні з контролем [152]. Отримані нами дані щодо збільшення маси підшлункової залози збігаються з даними вищевказаних авторів. На нашу нашу думку збільшення маси підшлункової залози у тварин обох експериментальних груп, незалежно від способу введення антигену, пов'язано зі збільшенням відсотка сполучної тканини, що більше вміщає низькосульфатованих глікозаміногліканів та гіалуронової кислоти, на тлі збільшення загального вмісту лімфоцитів, а також PNA-позитивних лімфоцитів, які мають морфогенетичні властивості [25]. Таким чином, дія антигенів у внутрішньоутробному періоді призводить до збільшення маси органу, механізм якого незрозумілий.

Відносна маса органу у новонароджених інтактних щурів становить $0,18 \pm 0,01\%$ та має наступну динаміку змін – зростає від першої до третьої доби, потім знижується на сьому добу життя з поступовим зростанням з чотирнадцятої до сорок п'ятої доби життя тварин, досягаючи максимуму $0,41 \pm 0,01\%$ на дев'яносту добу спостереження. Отримані дані співпадають з результатами раніше проведених досліджень [152]. Показник відносної маса підшлункової залози новонароджених щурів обох експериментальних груп збільшений у порівнянні до контрольної групи тварин та складає $0,22 \pm 0,02\%$. Додвадцять першої доби життя відносна маса залози в обох групах, з різним способом введення антигену, є збільшеною щодо інтактних та контрольних тварин. На сорок п'яту та дев'яносту добу спостереження відносна маса підшлункової залози в інтактній, контрольній та обох експериментальних групах на одному рівні.

Встановлені зміни можливо розцінити як прояв вісцеромегалії. Оскільки відомо, що пренатальна дія антигенів, відносно паренхіматозних органів призводить до вісцеромегалії новонароджених, що узгоджується з роботами Запорізької школи морфологів [17,18,26,79,80, 86,88,89]. Реакція організму плода на внутрішньоутробне введення антигену зумовлена морфогенетичною роллю лімфоцитів, згідно концепції «Лімфоцит – фактор морфогенезу», коли ранній вихід незрілих лімфоцитів з тимусу є основною причиною відхилень в темпах та термінах завершення формування морфофункціональних одиниць органів новонароджених, тим самим викликаючи зміни в органогенезі [16].

Таким чином, внутрішньоутробне введення антигену в плідному періоді розвитку різними шляхами призводить до збільшення абсолютної маси до сорок п'ятої доби спостереження в порівнянні з інтактною та контрольною групами. В цілому ці результати дозволяють припустити, що потомство щурів, які в плідному періоді перенесли антигенне навантаження або інший несприятливий фактор впливу, мають знижений діапазон адаптивних компенсаторноприспосувальних реакцій.

Найбільш чутливими структурами підшлункової залози до несприятливих факторів зовнішнього середовища є: стромальний компонент залози, острівці та судини. Важливим показником, що відображає морфофункціональну зрілість органу являється показник співвідношення компонентів строми та паренхіми [60]. Зі збільшенням віку виявлено достовірне зменшення питомої щільності стромального компоненту підшлункової залози плодів, що збігається з даними інших дослідників [144,159].

У новонароджених тварин екзокринна частина підшлункової залози складається з ацинусів, що займають $82,30 \pm 0,90\%$ в інтактній групі та $82,10 \pm 0,50\%$ в контрольній групі щурів. У подальшому в тексті буде використаний термін контрольна група, тому що показники цієї групи спостереження не відрізняються від інтактної. Відносна площа, яку займає екзокринна частина зростає з першої по сорок п'яту добу життя, а кількість стромального компоненту зменшується, що співпадає з літературними даними інших дослідників [35,36,37]. Кількість протоків внутрішньочасточкових та міжчасточкових з першої доби також поступово зростає, та у новонароджених тварин в контрольній групі складає $3,21 \pm 0,62\%$. З третьої по чотирнадцяту добу життя щурів відносна площа що займають протоки зростає відповідно збільшенню ацинусів та є максимальною $4,30 \pm 0,57\%$. Найбільш прискорені темпи формування ацинусів спостерігаються з сьомої по чотирнадцяту добу життя тварин, що пов'язано з появою в раціоні інгредієнтів, потребуючих більшого напруження ферментативного апарату, оскільки в цей період життя щурів починається змішаний тип харчування. З першої доби життя темпи формування екзокринної частини відбуваються менш прискореними темпами, та відносна площа, що займають протоки, дещо зменшується, а з сорок п'ятої доби по дев'яносту добу життя тварин площа, яку займають ацинуси, залишається практично на одному рівні.

Судинний компонент підшлункової залози формується рівномірно, поступово зростаючи з першої до дев'яностої доби життя. Відносна площа судин новонароджених тварин складає $2,43 \pm 0,14\%$ на умовній одиниці площі в контрольній групі тварин, а на дев'яносту добу спостереження $2,95 \pm 0,49\%$. В експериментальних групах тварин відмічається тенденція до збільшення відносної площі судин з першої по чотирнадцяту добу життя, при чому в групі з внутрішньоплідним введенням площа, що займають судини, більша в порівнянні з групою тварин, одержуваних антиген в навколоплідні води. Подібна тенденція підвищення відносної площі кровоносних судин відмічається в аутоімунній та токсичній групі експериментальних щурів з ураженням гепатобіліарної системи, більш виразна в токсичній групі [152].

Сполучна тканина на першу добу життя тварин займає максимальну площу та становить $9,15 \pm 0,28\%$ в контрольній групі тварин, капсула підшлункової залози $0,38 \pm 0,18\%$ відповідно. Частка сполучної тканини підшлункової залози щурів третьої доби життя інтактної групи має тенденцію до зниження, а на сьому добу життя, кількість сполучної тканини суттєво зменшена у порівнянні до третьої доби спостереження та складає $5,67 \pm 0,23\%$. З чотирнадцятої до двадцять першої доби життя кількість сполучної тканини продовжує зменшуватись. На сорок п'яту та дев'яносту добу життя відносна площа сполучної тканини є найменшою $2,62 \pm 0,29\%$ в інтактній та $2,50 \pm 0,31\%$ в контрольній групі тварин. Подібна динаміка змін в кількості сполучної тканини у підшлунковій залозі в інтактній групі тварин відповідає даним літератури та відображає процес її морфофункціонального становлення [59,61].

Ендокринна частина підшлункової залози має наступну динаміку змін: в інтактній та контрольній групах досліджуваних щурів розміри островців на першу добу спостереження максимальні, поступово зменшуючись з віком тварин [139,140]. Відносна площа, яку займає ендокринна частина підшлункової залози, поступово зростає до чотирнадцятої доби спостереження, а з двадцять першої доби життя знаходиться на одному рівні,

дещо зменшуючись на дев'яносту добу життя. В експериментальних групах з внутрішньоплідним введенням спліт-вакцини та з введенням її в навколоплідні води, відносна площа, яку займають острівці, з першої доби життя до чотирнадцятої доби життя має тенденцію до збільшення, у порівнянні з інтактним та контрольним тваринами, а з двадцять першої доби відносна площа ендокринної частини знаходиться на одному рівні в інтактній, контрольній та обох експериментальних групах.

В експериментальних групах спостереження у новонароджених тварин спостерігається зменшення відносної площі екзокринної частини $78,10 \pm 0,25\%$ та $78,90 \pm 0,20\%$, у порівнянні з контрольною групою. На третю добу у експериментальних тварин площа, яку займають ацинуси, становить $77,70 \pm 0,38\%$ та $77,90 \pm 0,25\%$, тобто спостерігається зниження площі екзокринної частини у порівнянні з інтактною та контрольною групами третьої доби життя. Одночасно кількість сполучної тканини у новонароджених тварин обох експериментальних груп достовірно збільшена щодо контрольної групи й становить в групі з внутрішньоплідним введенням $12,35 \pm 0,21\%$, та $11,90 \pm 0,25\%$ з введенням антигену в навколоплідні води. На третю добу життя щурів площа, яку займає сполучна тканина, залишається достовірно збільшеною та кількість її не зменшується на відміну від інтактної групи, в якій кількість сполучної тканини в цей термін спостереження зменшується. На сьому добу спостереження в експериментальних групах тварин відбувається зменшення кількості сполучної тканини щодо до попередніх термінів, але у порівнянні з контрольною групою кількість сполучної тканини залишається достовірно підвищеною, що співпадає зі збільшенням загального вмісту лімфоцитів та PNA⁺-лімфоцитів, зі збільшенням накопичення рецепторів до лектинів зародків пшениці, сої, сочевиці та арахісу. Вірогідно рецептори до перерахованих лектинів є лігандами для глікопротеїнів, глікозаміногліканів та інших біополімерів, які знаходяться в сполучній тканині.

На чотирнадцяту та двадцять першу добу життя, в експериментальних групах тварин, залишається тенденція до зменшення кількості сполучної тканини у порівнянні з попередніми термінами спостереження. Але зберігається включно до двадцять першої доби життя щурів збільшена кількість сполучної тканини у порівнянні з контрольною групою. На сорок п'яту та дев'яносту добу кількість сполучної тканини а також відносна площа, яку займає екзокринна частина, в усіх групах спостереження стає стабільною, як і кількість лімфоцитів на одиниці площі, що також підтверджує кореляцію між кількістю лімфоцитів та клітин сполучної тканини, які синтезують біополімери.

Підвищена кількість строми у підшлунковій залозі на ранніх етапах онтогенезу можливо пов'язана з впливом вірусних антигенів. Надлишковий розвиток строми та недостатній розвиток екзокринної частини у подальшому може призвести до порушень функції залози, може проявитися ознаками панкреатичної недостатності, різноманітними видами фіброзу та цукрового діабету [8,19].

При дослідженні сполучної тканини підшлункової залози новонароджених щурів інтактної та контрольної груп виявляються лімфоцити, переважно малі та поодинокі середні, локалізовані частіше навколо протоків та кровоносних судин, кількість яких становить на умовній одиниці площі $7,30 \pm 0,09$ в інтактній групі та $7,41 \pm 0,08$ в контрольній групі тварин. Показники клітинного складу сполучної тканини підшлункової залози новонароджених щурів, яким було введено фізіологічний розчин, не відрізняються від інтактної групи, тому в подальшому буде використовуватися термін контрольні. На третю добу життя тварин загальний вміст лімфоцитів в сполучній тканині підшлункової залози зростає до $7,71 \pm 0,11$ в контрольній групі тварин, а на сьому добу спостереження становить $7,41 \pm 0,09$. На чотирнадцяту добу життя зберігається тенденція зростання кількості лімфоцитів й складає $7,89 \pm 0,09$ на умовній одиниці площі. На двадцять першу добу спостереження загальний вміст лімфоцитів

зменшується й становить $7,95 \pm 0,28$. На сорок п'яту та дев'яносту добу спостереження зберігається тенденція до зменшення кількості лімфоцитів на умовній одиниці площі в сполучній тканині підшлункової залози щурів, та становить $7,53 \pm 0,11$ та $6,81 \pm 1,71$ відповідно. В раніше проведених дослідженнях спостерігається подібна динаміка в кількості лімфоцитів на умовній одиниці площі в сполучній тканині піднижньощелепної слинної залози від народження до періоду статевої зрілості щурів [86]. Таким чином, спостерігається хвилеподібна динаміка кількості лімфоцитів, що можливо пов'язано з їх дискретним виходом з центральних лімфоїдних органів, із зменшенням типу харчування, зі статевим становленням.

В експериментальних групах тварин першої доби життя встановлено достовірне збільшення загального вмісту лімфоцитів на умовній одиниці площі в порівнянні з контрольною групою, в групі тварин яким було введено антиген внутрішньо плідно. На третю добу життя щурів вміст лімфоцитів на умовній одиниці площі дещо зменшується в обох експериментальних групах тварин, але залишається збільшеним у порівнянні з контрольною групою спостереження. На сьому добу життя встановлено достовірне збільшення кількості лімфоцитів в сполучній тканині підшлункової залози у порівнянні до контрольної групи тварин й становить $8,92 \pm 0,07$ та $8,71 \pm 0,05$ відповідно. На чотирнадцяту добу спостереження зберігається достовірно збільшений вміст лімфоцитів в сполучній тканині підшлункової залози, у порівнянні з контрольною групою щурів. Це узгоджується з раніше отриманими даними про збільшення вмісту лімфоцитів в сполучній тканині неімунних органів: слинної залози та нирок з першої по чотирнадцяту добу життя після дії антигенів в плідному періоді [86]. З двадцять першої доби життя тварин в експериментальних групах спостерігається зменшення кількості лімфоцитів у сполучній тканині, як і в контрольній групі, але вміст клітин залишається підвищеним. На сорок п'яту та дев'яносту добу життя щурів вміст лімфоцитів в сполучній тканині залози, як і в контрольній групі, зменшується та знаходиться практично на одному рівні в усіх групах спостереження.

Таким чином, вплив вірусного антигену призводить до збільшення кількості лімфоцитів у сполучній тканині підшлункової залози, що змінює ранні етапи її онтогенезу в післянатальному періоді.

Внутрішньоплідне введення антигену призводить до збільшення кількості PNA⁺-позитивних лімфоцитів. Відомо, що PNA⁺-лімфоцити є імунологічно незрілими та здатними до морфогенетичного впливу на оточуючі тканини. Також PNA⁺-лімфоцити можуть являти собою γδ-цитотоксичну субпопуляцію лімфоцитів, основною функцією яких є контроль за процесами проліферації та регуляції клітинного пулу. PNA⁺-лімфоцити зустрічаються переважно в міжчасточковій сполучній тканині, періваскулярно та навколо протоків, та в більшості представлені малими лімфоцитами. Максимальна кількість їх спостерігається у новонароджених щурів та на сьому добу життя в нормі, потім поступово їх кількість зменшується та нівелюється, що узгоджується з даними, отриманими в інших дослідженнях в органах травної системи [79,80,86], та вкотре підтверджує закономірну реакцію імунної системи на введення антигену.

Таким чином, лімфоїдна система підшлункової залози представлена малими та середніми лімфоцитами, кількість яких максимальна на сьому та чотирнадцяту добу життя тварин. При дії антигену в плідному періоді спостерігається зростання кількості лімфоцитів у порівнянні до інтактної та контрольної груп тварин. Встановлене збільшення лімфоцитів в сполучній тканині підшлункової залози після внутрішньоутробної дії антигенів співпадає з головним положенням концепції «Лімфоцит – фактор морфогенезу» [5,12]. В ряді робіт показано збільшення кількості лімфоцитів на введення стафілококового анатоксину та імуноглобуліну в плідному періоді розвитку, але вперше описано збільшення вмісту лімфоцитів при введенні вірусного антигену внутрішньоплідно. Не дивлячись на збільшення кількості лімфоцитів, їх локалізація та топографія не відрізняються від інтактної та контрольної груп.

На фоні підвищеної кількості лімфоцитів встановлено збільшення фібробластів у новонароджених тварин експериментальних груп, у порівнянні з контрольними щурами ($22,5 \pm 1,2$ в контрольній, та $24,1 \pm 1,7$ в групі з внутрішньоплідним введенням вакцини; $23,8 \pm 1,6$ в групі з введенням антигену в навколоплідні води). Збільшення кількості фібробластів лежить в основі збільшення площі, яку займають волокна та міжклітинна речовина сполучної тканини підшлункової залози, оскільки фібробласти головним чином відповідальні за синтез компонентів міжклітинного матриксу, фактору росту фібробластів-10, епідермального фактору росту, що регулюють проліферацію, міграцію, диференціювання та функціональну активність клітин в сполучній тканині [11]. На третю добу життя тварин обох експериментальних груп кількість фібробластів збільшена, у порівнянні з контрольною групою тварин. На сьому добу спостереження зберігається тенденція збільшення кількості фібробластів до $24,9 \pm 0,5$ в групі з внутрішньоплідним введенням антигену, в групі з введенням антигену в навколоплідні води $24,1 \pm 0,7$, у порівнянні до контрольної групи ($21,6 \pm 0,9$). На чотирнадцяту добу життя кількість фібробластів достовірно збільшена в обох експериментальних групах тварин, у порівнянні з контрольною групою щурів. З 21-ї доби життя спостерігається тенденція до зменшення кількості фібробластів в групах експериментальних тварин у порівнянні до попереднього терміну спостереження, але кількість клітин щодо контрольної групи залишається збільшеною. На сорок п'яту та дев'яносту добу життя щурів різниця в кількості фібробластів в сполучній тканині підшлункової залози нівелюється.

Таким чином, зростання кількості лімфоцитів призвело до збільшення фібробластів та їх синтетичної активності, що вкотре вказує на морфогенетичну роль лімфоцитів.

Кількість клітин з фігурами мітозу у новонароджених щурів в експериментальних групах спостереження більша у порівнянні до контрольної групи. У щурів третьої доби життя кількість клітин з фігурами

мітозу залишається на рівні новонароджених тварин. На сьому добу життя щурів в групі з внутрішньоплідним введенням антигену кількість клітин, що мітотично діляться достовірно збільшена щодо контрольної групи тварин. На чотирнадцяту добу спостереження тенденція збільшення кількості клітин з фігурами мітозу залишається в групах тварин, які в плідному періоді получали антиген, незалежно від способу його введення. В раніше проведених дослідженнях також спостерігали, що після антигенного навантаження, відбувається збільшення проліферативної активності клітин, яке призвело до збільшення товщини слизової оболонки дванадцятипалої кишки, сліпої та висхідної частини ободової кишки [80]. З двадцять першої доби життя різниця в кількості клітин, що мітотично діляться, нівелюється в усіх групах спостереження, та зберігається практично на одному рівні на сорок п'яту й дев'яносту добу життя тварин.

Підвищення проліферативної активності клітин лежить в основі росту кількості фібробластів, але залишається питання щодо повноцінності синтезу кількісного та якісного складу основної міжклітинної речовини в сполучній тканині. Таким чином, нами доведено, що лімфоцити впливають на соматичні клітини на епігенетичному рівні, змінюючи процеси проліферації [5,79].

Кількість тучних клітин на умовній одиниці площі у новонароджених щурів в контрольній та обох експериментальних групах спостереження, незалежно від способу введення вакцини, практично на одному рівні. На третю та сьому добу життя щурів спостерігається тенденція до збільшення кількості тучних клітин у тварин, які в плідному періоді отримали антиген. А на чотирнадцяту добу життя тварин в сполучній тканині підшлункової залози встановлено достовірне збільшення тучних клітин у експериментальних щурів та становить $2,36 \pm 0,09$ в групі з введенням антигену внутрішньоплідно й $2,48 \pm 0,09$ з введенням антигену в навколоплідні води.

Збільшеною кількістю тучних клітин в експериментальних групах тварин, можливо пояснити також зростання площі кровоносних судин в

сполучній тканині підшлункової залози у щурів, які перенесли антигенне навантаження. Екстраполюючи отримані експериментальні дані на дітей, що перенесли внутрішньоутробну інфекцію, вірогідно очікувати, що у них також можливе зростання кількості тучних клітин, що в подальшому в онтогенезі може провокувати харчову алергію. Тому таких дітей рекомендується відносити до групи ризику, а саме передбачати їх реактивність на введення оральних вакцин та штучних продуктів харчування. Тим самим, отримані експериментальні дані можуть бути враховані в роботі неонатологів, педіатрів, дитячих дієтологів та алергологів.

При дослідженні гістохімічного складу сполучної тканини та ацинарних клітин виявлені зміни розподілу глікопротеїнів, глікозаміногліканів та рецепторів до ряду лектинів в антигенпремійованих групах тварин. Глікопротеїни, як відомо, відіграють важливу роль в процесах обміну в тканинах, входячи до складу біологічних сполук екстрацелюлярного матриксу. У новонароджених тварин ШЙК-позитивні речовини виявляються в капсулі, в стінці кровоносних судин та основній речовині сполучної тканини. В капсулі їх кількість поступово зростає з першої по сьому добу, з сьомої по двадцять першу добу життя вміст ШЙК-позитивних речовин не змінюється, а на сорок п'яту є добу максимальним. В судинах кількість глікопротеїнів мінімальна у новонароджених та у тварин третьої доби життя, а на сьому добу зростає та залишається на цьому рівні до дев'яностої доби. В основній речовині сполучної тканини вміст ШЙК-позитивних речовин на першу та третю добу мінімальний, кількість їх зростає з сьомої по двадцять першу добу спостереження. На сорок п'яту та дев'яносту добу залишається на одному рівні. Встановлена динаміка загального розподілу глікопротеїдів в структурах та з віком співпадає з аналогічними даними інших дослідників [59,61,64,65].

У новонароджених тварин обох експериментальних груп незалежно від способу введення антигену вміст ШЙК-позитивних речовин збільшений в капсулі з першої по третю добу життя тварин, а в основній речовині

сполучної тканини з першої по чотирнадцяту добу спостереження. Після проведення ферментативного контролю з амілазою в антигенпремійованих групах тварин відмічається збільшення вмісту глікогену в клітинах основної речовини сполучної тканини з першої по чотирнадцяту добу життя, а також в клітинах капсулі залози з першої по третю добу спостереження. Підвищений вміст діастазолабільних сполук у міжклітинній речовині сполучної тканини підшлункової залози вказує на зміни синтетичної активності клітин сполучної тканини у тварин, які отримали антиген в пренатальному періоді розвитку.

Розподіл глікопротеїдів в ацинарних клітинах підшлункової залози в експериментальних групах тварин також відрізняється від контрольної групи. У новонароджених щурів вміст ШЙК-позитивних речовин в цитоплазмі ациноцитів зменшений у порівнянні до контрольної групи та зберігається до двадцять першої доби життя. Зменшення більш виразне з сьомої доби спостереження. В цитоплазмі протокових клітин також спостерігається зменшення вмісту вуглеводних сполук від народження до двадцять першої доби життя. Таким чином, в ацинарних клітинах та клітинах протокового епітелію вміст діастазолабільних речовин зменшений у порівнянні до контрольної групи тварин, що свідчить про зниження їх секреторної активності.

Розподіл та склад глікозаміногліканів в сполучній тканині підшлункової залози відображають ступінь її морфофункціональної зрілості, оскільки спричиняють модулюючий вплив на диференціювання клітин, забезпечують дифузію та обмін речовин, створюють тургор тканини за рахунок зв'язування води [161]. При виявленні глікозаміногліканів в сполучній тканині в контрольній групі щурів максимальна кількість їх встановлена в капсулі та судинах підшлункової залози з першої по третю добу життя. В сполучній тканині вміст цих речовин дещо менший та практично не змінюється від народження до періоду статевої зрілості, що збігається з отриманими даними інших дослідників [51]. Після дії антигенів

в пренатальному періоді у новонароджених тварин встановлені зміни в накопиченні глікозаміногліканів в сполучній тканині органу. В експериментальних групах у новонароджених тварин з внутрішньоплідним способом введення антигену та з введенням антигену в навколоплідні води спостерігається більший загальний вміст глікозаміногліканів в сполучнотканинних структурах за рахунок низькосульфатованих сполук та гіалуронової кислоти у порівнянні до контрольної групи тварин, який зберігається до чотирнадцятої доби життя. В групі з внутрішньоплідним введенням антигену відмічається збільшений вміст гіалуронової кислоти, у порівнянні з групою тварин, яким антиген вводили в навколоплідні води. Оскільки глікозаміноглікани здатні зв'язувати воду, то збільшення їх вмісту є причиною збільшення площі сполучної тканини та зміни мікрооточення сполучної тканини підшлункової залози, яке може впливати та морфофункціональний стан ацинарних клітин у тварин експериментальних груп.

Важливу роль в розумінні процесів морфогенезу відіграють лектини, які визнані інформативними молекулярними зондами, що дозволяють ідентифікувати глікокон'югати клітин і тканин, вивчити їх динаміку у фізіологічних і патологічних умовах, що дозволяє поглибити розуміння особливостей морфогенезу тканин і органів, що було описано в роботах [5,12,15,17]. Лектини та їх рецептори забезпечують міжклітинні, клітинно-матриксні взаємодії, приймають участь в регуляції процесів проліферації, диференціювання і апоптозу клітин [79,228].

Максимальна кількість вуглеводних залишків N-ацетил-D-глюкозаміну встановлена в капсулі на двадцять першу добу життя, в сполучній тканині на сьому та чотирнадцяту добу спостереження, в стінці протоків та судин найбільша кількість рецепторів на чотирнадцяту та двадцять першу добу життя. В ацинарних клітинах WGA-позитивних речовин більше в базальному відділі, цитоплазма клітин має незначну їх кількість, що співпадає з даними [156,157].

У експериментальних тварин незалежно від шляху введення антигену спостерігається збільшення щільності розподілу вуглеводних залишків N-ацетил-D-глюкозаміну в усіх досліджуваних структурах, найбільш виразне в стінці протоків та судин, це співпадає з даними щодо розподілу WGA-позитивних речовин в нижньощелеповій залозі [86]. Зв'язування зимогенних гранул панкреатоцитів ацинусів з залишками вуглеводу N-ацетил-D-глюкозаміну свідчить, що перетворення профермента у активну форму відбувається при участі глікополімерів. Оскільки вуглеводні детермінанти входять до складу зимогенних гранул панкреатоцитів, виявлене збільшення в кількості рецепторів до лектину зародків пшениці може вплинути на склад та властивості ферментів, що синтезуються в ациноцитах.

Відносно розподілу рецепторів до лектину арахісу в структурах підшлункової залози в групі контрольних тварин експресія рецепторів зростає з першої доби життя тварин до чотирнадцятої в капсулі, стінці кровоносних судин, протоків і сполучній тканині, та в ці терміни спостереження більш виразна у експериментальних щурів. На двадцять першу, сорок п'яту та дев'яносту добу життя кількість вуглеводних залишків β -D-галактози в усіх групах спостереження на одному рівні.

Лектин сої проявляє афінність до вуглеводних залишків N-ацетил-D-галактозаміну. Експресія рецепторів до лектину сої в капсулі, сполучній тканині, в стінці протоків та судин підшлункової залози у інтактних та контрольних щурів є мінімальною на першу добу життя, поступово зростаючи з сьомої по двадцять першу добу спостереження. На сорок п'яту та дев'яносту добу життя кількість рецепторів зменшується та є однаковою в обидва терміни. В експериментальних групах тварин з першої по двадцять першу добу життя, щільність розподілу рецепторів до лектину сої в досліджуваних структурах збільшена, у порівнянні до контрольної групи щурів. На сорок п'яту та дев'яносту добу різниця в експресії рецепторів нівелюється та є однаковою в усіх групах спостереження.

Кількість SBA-позитивних лімфоцитів, що відносяться до популяції В-лімфоцитів, відносно стабільна у контрольних тварин протягом першого тижня життя. На сьому та чотирнадцяту добу кількість клітин незначно зростає щодо попередніх термінів спостереження, а з двадцять першої доби життя поступово зменшується, а на сорок п'яту та дев'яносту добу життя знаходиться на одному рівні. В групі експериментальних тварин спостерігається тенденція до підвищення кількості SBA⁺-лімфоцитів на сьому та чотирнадцяту добу життя, що можливо пояснити антигенним навантаженням, яке збільшується в процесі переходу тварин на самостійний тип харчування. Відносно динаміки розподілу SBA-позитивних лімфоцитів отримані дані співпадають з даними інших досліджень [86,229].

У експериментальних тварин, з різним способом введення антигену залишки α -D-манози на першу та третю добу життя експресують в меншій кількості у порівнянні до інтактної та контрольної груп, а з сьомої по чотирнадцяту добу життя щільність рецепторів збільшується в експериментальних групах тварин. З двадцять першої доби життя тварин по дев'яносту експресія рецепторів до лектину сочевиці в усіх групах спостереження на одному рівні, що узгоджується з даними, отриманими при дослідженні розподілу рецепторів до лектину сочевиці в стінці глотки [88].

В роботі встановлено що розподіл рецепторів до лектинів зародків пшениці, арахісу, сої та сочевиці в структурах підшлункової залози істотно не змінюється з віком тварин, але змінюється під впливом антигенів. В період формування та становлення структур в експериментальній групі тварин відбувається збільшення експресії рецепторів до лектинів арахісу, зародків пшениці, в меншій ступіні прояву до лектину сої, що пояснюється сіалізацією залишків вуглеводних детермінант. Дана закономірність щодо найбільш повільного накопичення вуглеводних залишків α -D-манози в структурах паренхіматозних органів є ознакою їх незрілості [23,238]. Відставання у накопиченні рецептрів до манози на структурних компонентах

підшлункової залози у антигенпремійваних тварин вказує на затримку диференціального становлення органу.

Таким чином, у щурів, які внутрішньоутробно отримали антиген, відмічено збільшення абсолютної та відносної маси підшлункової залози протягом перших двох тижнів життя з поступовим зменшенням її з двадцять першої доби спостереження. Збільшення абсолютної маси органу відбувається за рахунок збільшення площі, яку займає сполучна тканина по відношенню до ацинарної частини. Відбуваються зміни в клітинному складі сполучної тканини: збільшується загальна кількість лімфоцитів, фібробластів, тучних клітин та клітин з фігурами мітозу. Зміни у лімфоїдній популяції, після антенатальної дії антигенів, призводять до зміни мікрооточення клітин, яке викликає дисбаланс клітинного складу сполучної тканини, збільшення фібробластів та зменшення фіброцитів. Як наслідок відбуваються зміни синтетичної активності клітин, що призводить до дисбалансу в накопиченні глікопротеїдів, глікозаміногліканів та вуглеводних залишків в сполучній тканині підшлункової залози та в ацинарних клітинах.

ВИСНОВКИ

Підшлункова залоза як орган починає функціонувати у внутрішньоутробному періоді, але морфофункціональне становлення її продовжується тривалий час після народження в умовах зміни типу харчування. Від правильного розвитку і формування структурних компонентів підшлункової залози залежить становлення травної системи та різних видів обміну в цілому. Відомо, що на підшлункову залозу в плідному періоді можуть діяти різні чинники, в тому числі антигени бактеріальної та вірусної природи, які можуть призвести до порушень її морфогенезу. Тому в експерименті була використана модель внутрішньоплідної дії антигену у вигляді протигрипозної вакцини. Комплексним анатомо-експериментальним дослідженням з використанням анатомічних, гістологічних, гістохімічних, лектингістохімічних методів вирішено актуальне наукове завдання нормальної анатомії, що полягає у встановленні особливостей будови і реактивності підшлункової залози щурів в нормі та після дії антигену в плідному періоді.

1. У щурів, які в плідному періоді отримали антиген, незалежно від шляху введення, з 1-ї по 21-у добу життя спостерігається достовірне збільшення абсолютної маси підшлункової залози (у новонароджених тварин експериментальних груп $13,20 \pm 0,31$ мг та $13,10 \pm 0,64$ мг, $p < 0,05$, а у інтактних та контрольних щурів – $10,33 \pm 0,49$ мг та $10,20 \pm 0,42$ мг відповідно). Показник відносні маси підшлункової залози експериментальних груп також збільшений від народження до 21-ї доби життя, у порівнянні з контрольною групою ($0,22 \pm 0,02\%$ – в експериментальних новонароджених тварин обох груп, та $0,18 \pm 0,01\%$ – у контрольних).

2. Незалежно від способу введення антигену плодам, у новонароджених тварин спостерігаються зміни у співвідношенні паренхіми органу та сполучної тканини: встановлено достовірне збільшення відносної площі сполучної тканини з 1-ї по 14-у добу життя, що особливо виражене у

новонароджених тварин: $12,35 \pm 0,21\%$ – після внутрішньоплідного введення антигену, $11,90 \pm 0,25\%$, $p < 0,05$ – у новонароджених щурів після введення антигену в навколоплідні води, у порівнянні з контрольною групою ($9,15 \pm 0,28\%$). Площа, яку займає екзокринна частина, на 4% зменшена у новонароджених щурів в обох експериментальних групах в порівнянні з контрольною групою.

3. На тлі зменшення відносної площі екзокринної частини в експериментальних тварин обох груп збільшується загальний вміст лімфоцитів у сполучній тканині підшлункової залози з 1-ї по 7-у добу життя тварин ($8,92 \pm 0,07$ лімфоцитів в групі тварин з введенням вакцини внутрішньоплідно, $8,71 \pm 0,05$, $p < 0,05$ – в групі тварин з введенням антигену в навколоплідні води, у порівнянні з контрольною групою $7,41 \pm 0,09$). Серед лімфоцитів збільшується вміст PNA⁺-лімфоцитів, максимальна кількість яких спостерігається на 1-у добу життя: $4,59 \pm 0,13$ та $4,48 \pm 0,09$, $p < 0,05$, у порівнянні з контрольною групою ($3,60 \pm 0,14$). До 14-ї доби життя тварин кількість PNA⁺-лімфоцитів зменшується, а з 45-ї та на 90-у добу тварин їх кількість в усіх групах не відрізняється між собою.

4. В обох експериментальних групах тварин перших двох тижнів життя на фоні збільшення кількості PNA⁺-лімфоцитів встановлені зміни у складі клітин сполучної тканини залози, що проявляються в збільшенні кількості фібробластів, при зменшенні вмісту фіброцитів ($26,4 \pm 0,9$ та $25,0 \pm 1,2$, $p < 0,05$, в експериментальних групах тварин, у порівнянні з контрольною групою $22,2 \pm 0,9$). З 1-ї по 14-у добу життя тварин виявлені якісні зміни компонентів екстрацелюлярного матриксу в бік перевищення вмісту нессульфатованих і низькосулфатованих глікозаміногліканів.

5. У тварин, які отримали антиген в плідному періоді розвитку, встановлено зниження загальної кількості глікопротеїнів в цитоплазмі ацинарних клітин та збільшення вмісту глікогену від народження до 21-ї доби життя, що відображає зниження їх синтетичної активності.

6. Розподіл вуглеводних залишків (N-ацетіл-D-глюкозаміну, β -галактози, α -D-манози, N-ацетіл-D-галактозаміну) в сполучній тканині та ацинарних клітинах підшлункової залози характеризується зональністю. Після внутрішньоутробного введення антигена встановлено збільшення накопичення залишків N-ацетіл-D-глюкозаміну та β -галактози в стінці протоків, судин, капсулі та ацинарних клітинах підшлункової залози з 1-ї по 14-у добу життя тварин, у порівнянні з контрольною групою спостереження. Експресія рецепторів до лектину сочевиці зменшена на 1-шу та 3-тю добу життя, а з 7-ї по 14-у добу збільшена, у порівнянні до контрольної групи тварин.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамов А. В. Особенности влияния хронического пренатального стресса на структурно-функциональную организацию бета-эндокриноцитов / А. В. Абрамов, М. А. Тихоновская, Ю. М. Колесник // Клінічна та експериментальна патологія. – 2001. – Т. 3, № 2. – С.176–178.
2. Автандилов И. Г. Медицинская морфометрия / И. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Авцын А. П. Принципы и методы гистохимического анализа в патологии / А. П. Авцын, А. И. Струков, Б. Б. Фукс. – Л.: Медицина, 1971. – 368с.
4. Акопджанян Ж. С. Морфология островков Лангерганса поджелудочной железы крыс в эмбриональном периоде / Ж. С. Акопджанян // Журн. эксперим. и клинич. медицины. – 1972. – Т. 12, № 5. – С. 34–39.
5. Антенатальная антигенная стимуляция – фактор развития висцеромегалии внутренних органов после рождения / Н. А. Волошин, М. Е. Иванов, О. Г. Куц [та ін.] // Актуальні питання морфології. – Луганськ, – 1998. – С. 51–52.
6. Антонюк В. О. Лектини та їх сировинні джерела / В. О. Антонюк – Львів: ПП Кварт, 2005. – 554 с.
7. Бархина Т. Г. Ультраструктура поджелудочной железы крыс линии Wistar albicans/ Т. Г. Бархина, М. В. Донской, А. В. Савищев // Морфологические ведомости – 2008. – С. 9–10.
8. Брюхин Г. В. Влияние хронических холестатических поражений печени матери на потомство в условиях эксперимента / Г. В. Брюхин // Морфология. – 1994. – № 2. – С. 18–21.
9. Белоусов Ю. В. Панкреатит и панкреатопатия: классификационные характеристики, принципы диагностики и лечения у детей / Ю. В. Белоусов // Здоровье ребенка. – 2012. – № 8(43). – С. 25–27.

10. Боткина А. С. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему / А. С. Боткина // Лечащий врач. – 2012. – № 6. – С. 24–26.
11. Брондз Б. Д. Т – лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании / Брондз Б. Д. – М.: Наука, 1987. – 470с.
12. Бархина Т. Г., Донской М. В., Савищев А. В. Ультраструктура поджелудочной железы в условиях изменения газовой среды. Сб. науч. трудов Всероссийской юбилейной конференции патологоанатомов, посвященной 100-летию проф. П. Г. Подзолкова. – Красноярск, – 2008, С. 94-95.
13. Влияние особенностей брюшинного покрова поджелудочной железы на распространение воспалительного экссудата при деструктивном панкреатите по данным морфологического и видеолaparоскопического исследования / И. Ю. Федина, Ю. А. Высоцкий, В. Г. Лубянский [и др.] // The XII symposium of the Russia – Japan Medical Exchange: Abstr. – Krasnoyarsk, 2005. – P. 555–556.
14. Влияние особенностей кровоснабжения поджелудочной железы на развитие деструктивных форм острого панкреатита / И. Ю. Федина, Ю. А. Высоцкий, В. Г. Лубянский [и др.] // Морфология. – 2008. – Т. 133, № 2: материалы докл. 9 конгресса Междунар. ассоциации морфологов, г. Бухара. – С. 141.
15. Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения морфогенеза органов / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, О. Г. Куш [и др.] // Морфологические ведомости. – 2006. – № 1-2. – С. 57–59.
16. Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения симптомокомплекса висцеромегалии / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, М. С. Щербаков [и др.] // Таврический медико-биологич. вестник. – 2006. – Т. 9, № 4. – С. 57–59.
17. Волошин Н. А. Лимфоциты как фактор морфогенеза органов / Волошин Н. А., Иванов М. Е., Новоселова О. А., // Матер., наук, конф.; Актуальні питання морфогенезу – Чернівці, – 1996. – С. 19.

18. Волошин М. А. Внутрішньоутробне введення антигенів – модель для вивчення ролі лімфоцитів в процесах морфогенезу внутрішніх органів / М. А. Волошин, О. А. Григорєва, О. Г. Куш [та ін.] // Запороз. мед. журн. – 2005. – № 3(30). – С. 25.
19. Возрастные особенности организации соединительнотканного остова некоторых органов человека / И. Ю. Федина, Ю. А. Высоцкий, А. В. Лепилов [и др.] // Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. тр., посвящ. 70-летию проф. В. Г. Николаева. – Красноярск, 2005. – С. 46.
20. Волкова О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека / О. В. Волкова, М. И. Пекарський // – М.: Медицина, 1976. – С. 166–192.
21. Волошин М. А. Внутрішньоутробна дія антигена як фактор, що сприяє розвитку алергічно-інфекційних захворювань у новонароджених / Волошин М. А., Матвейшина Т. М. // Вісник наук. дослідж. – 2012. – № 3. – С. 111-114.
22. Волошин М. А. Реактивність підшлункової залози щурів після внутрішньоутробної дії антигенів / М. А. Волошин, Н. В. Гринівецька // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Вип. 3, Т. 2.(88). – С. 29–32.
23. Волошин Н. А. Использование методов лектиновой гистологии в цитологии / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, М. А. Довбыш // Таврический медико-биологич. вестник. – 2004. – Т. 7, № 4. – С. 40–41.
24. Волошин Н. А. Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева // Журн. АМН Украины. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 223–227.
25. Волошин Н. А. Лимфоцит - фактор морфогенеза / Н. А. Волошин // Запороз. мед. журн. – 2005. – № 2. – С. 122.
26. Волошин Н. А. Розподіл рецепторів до лектину арахісу в структурах підшлункової залози щурів в ранньому постнатальному періоді в нормі та після внутрішньоутробної дії антигенів / Н. А. Волошин, Н. В.

- Грінівецька // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т. 22. – № 3(ч. 1). – С. 42–44.
27. Волошин Н. А. Особенности формирования островкового аппарата поджелудочной железы новорожденных крыс в норме и после внутриутробного введения антигенов различной природы / Н. А. Волошин, А. Е. Медведев // Труды Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. – 1999. – Т. 135, ч. I. – С. 192–196.
28. Волошин Н. А. Экспериментальная модель развития синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева // Патологія. – 2009. – Т. 6, № 1. – С. 39–42.
29. Гантиевская Ю. А. Дендритные клетки: роль в системе иммунитета / Ю. А. Гантиевская, В. В. Селявко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – № 4. – С. 5–21.
30. Гасилина Т. В. Болезни поджелудочной железы у детей. Первичная и вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность / Т. В. Гасилина, С. В. Бельмер // Лечащий врач. – 2010. – № 6. – С. 30–34.
31. Генова О. А. Распространенность и некоторые клинко-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / О. А. Генова. – Хабаровск. – 2011. – 24 с.
32. Гістохімічні методи дослідження екстрацеллюлярного матриксу сполучної тканини / М. М. Багрій, М. В. Дем'янчук, І. В. Мельник [та ін.] // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Т. 1, вип. 2. – С. 248–251.
33. Гістоморфологія та морфометричні показники органів і тканин у статевозрілих собак / Л. П. Горальський, О. Ф. Дунаєвська, І. М. Сокульський [та ін.] // Вісник Держ. агроєкологічного ун-ту. – Житомир, – 2008. – Т. 2, № 1(21). – С. 23–29.

34. Гистотопография рецепторов лектинов в некоторых эмбриональных структурах кур и человека / Е. В. Лутай, М. А. Машталир, А. С.Бразалук, И. В. Твердохлеб / Вісник проблем біології та медицини. – 2004. – № 3. – С.42–49.
35. Горальський Л. П. Морфогенез підшлункової залози собак у постнатальному періоді онтогенезу / Л. П. Горальський, І. М. Дубич // Вісник Білоцерківського держ. аграрного ун-ту. – Біла Церква, 2009. – Вип. 60, ч. 1. – С. 30–32.
36. Горальський Л. П. Органометричні показники підшлункової залози собак у постнатальному періоді онтогенезу / Л. П. Горальський, І. М. Дубич // Матеріали наук. конгресу «IV міжнародні Пироговські читання» (2-5 черв. 2010 р.). – Вінниця, 2010. – С. 25–26.
37. Горальський Л. П. Органометричні показники та гістоморфологія підшлункової залози собак у віковому аспекті / Л. П. Горальський, І. М. Дубич // Науковий вісник Львівського нац. ун-ту ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. – Львів, 2009. – Т. 11, № 2 (41). – С. 86–89.
38. Грінівецька Н В. Особливості розподілу рецепторів до лектину зародків пшениці в структурах підшлункової залози в нормі та після дії антигену / Н. В. Грінівецька // Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених. – Запоріжжя. – 2015. – С. 13–14.
39. Григорьева И. Н. Матриксные металлопротеиназы и роль некоторых из них в патогенезе панкреатита / И. Н. Григорьева, Т. М. Никитенко // Материалы 9-й конф. «Клинико-эпидемиологическме и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Иркутск, 2009. – С. 186–192.
40. Грінівецька Н. В. Розподіл глікопротеїнів в сполучній тканині підшлункової залози з 1-ї по 90-у добу життя після внутрішньоутробної дії антигенів / Н. В. Грінівецька // Науково-практична конференція

- «Морфологічні дослідження – виклики сучасності» Суми – 2015. – С. 25–26.
41. Григорьева И. Н. Роль матриксных металлопротеиназ и некоторых цитокинов в развитии фиброза поджелудочной железы / И. Н. Григорьева, Ю. И. Рагино // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 5 (73). – С. 16–20.
 42. Волошин Н. А. Клеточный состав соединительной ткани поджелудочной железы крыс после антенатального действия антигенов с 1-х по 21-е сутки жизни / Н. А. Волошин, Н. В. Грінівецька // Сборник научных статей I научно практической интернет конференции с международным участием (г. Гомель, Республика Беларусь). – 2014 Т. 1. – С. 24–26.
 43. Грінівецька Н. В. Динаміка розмірів острівців підшлункової залози новонароджених щурів після внутрішньоутробної антигенної дії / Н. В. Грінівецька // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 15, № 5. – С. 39 – 42.
 44. Грінівецька Н. В. Особливості розподілу глікопротеїдів в структурах підшлункової залози з 1-ї до 90-ї доби життя після антенатального антигенного впливу / Н. В. Грінівецька // Морфологія. – 2014. – Т. 8, № 1. – С. 30–34.
 45. Грінівецька Н. В. Розподіл глікозаміногліканів у сполучнотканинній стромі підшлункової залози новонароджених щурів в нормі та після внутрішньоутробної дії антигенів / Грінівецька Н. В. // Експериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 3 (64). – С. 50–56.
 46. Волошин М. А. Динаміка співвідношення структур підшлункової залози в нормі та після внутрішньоплідного введення антигенів вірусної природи / М. А. Волошин, Н. В. Грінівецька // Український медичний альманах . – 2012. – Т. 15. № 5. – С.57–60.
 47. Грінівецька Н. В. Внутрішньоплідне введення антигену як фактор розвитку цукрового діабету / Н. В. Грінівецька // Актуальні питання

- теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей. – Суми. – 2013. – С. 9–10.
48. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич // – Донецк: Лебедь, 2000. – С. 416–418.
49. Губергриц Н. Б. Поражение поджелудочной железы при вирусных гепатитах / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (40). – С.87–91.
50. Губергриц Н. Б. Экзо и эндокринная функции поджелудочной железы: один шаг от дуэта до дуэли / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 4 (30). – С. 18–23.
51. Довгаль Г. В. Гистохимическая динамика гликозаминогликанов в поджелудочной железе крыс при естественном изменении типа питания в постнатальном периоде / Г. В. Довгаль, М. А. Довгаль, Ю. В. Супонько, Н. А. Волошин // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Випуск 2, – Т. 2 (129). – С. 27–29.
52. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник // . – М.: ООО Мед. информ. агенство, 2003. – 392 с.
53. Дубич І. М. Гістоморфологія та органометричні показники підшлункової залози цуценят / І. М. Дубич // Науковий вісник Львівського нац. ун-ту ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького. – Львів, 2008. – Т. 10, № 3 (38). – С. 73–76.
54. Дубич І. М. Гістоструктура підшлункової залози собак за панкреатиту / І. М. Дубич // Науково-технічний бюлетень / Ін-т біології тварин ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2009. – Вип. 10, № 4. – С. 394–398.
55. Дынина С. А. Морфометрические особенности эпителиоцитов поджелудочной железы в онтогенезе человека // Бюллетень СГМУ. – № 2. – 2002. – С. 56–58.

56. Дынина С. А. Вариантная анатомия поджелудочной железы человека на различных стадиях ее индивидуального развития / С. А. Дынина, А. В. Горбунов // Бюллетень СГМУ. – № 1. – 2003. – С. 28–29.
57. Дынина С. А. Региональные особенности морфогенеза поджелудочной железы человека / С. А. Дынина // Материалы Всероссийской конференции с международным участием: Биологические аспекты экологии человека. – Т. 1. – Архангельск СГМУ, 2004. – С. 227–229.
58. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), Страсбург, 18 марта 1986 г. [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://uristu.com/library/konventsii/konvenciy_571.
59. Захарова И. В. Строение поджелудочной железы после воздействия на организм гравитационных перегрузок теория / И. В. Захарова // Морфология – 2006. – Т. 129, № 1, – С. 60–65.
60. Закономерности строения соединительнотканых образований поджелудочной железы и узлов симпатического ствола человека / И. Ю. Федина, Ю. А. Высоцкий, В. Г. Лубянский [и др.] // Журн. теоретич. и практич. медицины. – 2010. – Т. 8, спец. вып. – С. 225–228.
61. Захарова И. В. Структурные компоненты поджелудочной железы крыс в условиях острого воздействия гравитационных перегрузок. // Вопросы прикладной анатомии и хирургии: Материалы VII-ой межвуз. конф. СНО и молодых ученых. – СПб., 1999. – С. 19–20.
62. Игнатов В. В. Углеводузнающие белки – лектины / В. В. Игнатов // Соросовский образоват. журн. – 1997. – № 2 – С. 14–20.
63. Ингибирование активированных панкреатических звездчатых клеток (витаминами А и Е) для предупреждения фиброза поджелудочной железы в модели хронического панкреатита / М. Е. Нечитайло, Д. А. Кравченко, Е. Б. Медвецкий [и др.] // Морфология. – 2012. – Т. VI, № 2. – С. 34–42.

64. Курч Н. М. Морфо-биохимические корреляции у крыс при моделировании этаноловой интоксикации / О. З. Мкртчян, Е. И. Аносов // Морфология. – 2002. – № 2-3. – С. 106–107.
65. Курч Н. М. Роль антиоксидантов в процессах органогенеза у пренатально алкоголизированного потомства крыс / О. З. Мкртчян, В. Е. Высокогорский [и др.] /// Мед. акад. журнал. – 2003. – № 3. – Прилож.4. – С. 15–18.
66. Клеменев А. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения / А. В. Клеменев // – М.: ООО «Информтех», 2005. – 136 с.
67. Клер Х. У. Хронический панкреатит: современные аспекты патофизиологии и лечения / Х. У. Клер // Материалы V Нац. школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины. – К., 2003. – С. 64–66.
68. Ключева Г. Ф. Биохимические изменения в соединительной ткани животных под влиянием антенатального стресса / Г. Ф. Ключева, Г. И. Гулида, Л. П. Рябикова // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1997. – № 3. – С. 56–57.
69. Костюк Г. Я. Наслідки підвищеного тиску у протоці підшлункової залози / Г. Я. Костюк, О. Г. Костюк, І. А. Бурков // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 1, № 1,2.1(Т. 18). – С. 30–32.
70. Колесник Ю. М. Изменения эндокринной части поджелудочной железы белых лабораторных крыс при сахарном диабете, адаптации к гипоксии и их сочетании (иммуноцитохимическое исследование) / Ю. М. Колесник // Морфология. – 1996. – № 1. – С. 91–94.
71. Колесник Ю. М. Морфофункциональное состояние островков Лангерганса интактных самцов крыс линии Wistar в возрастном аспекте / Ю. М. Колесник, Т. А. Грекова // Патологія. – 2009. – Т. 6, № 2. – С. 73–78.

72. Колесник Ю. М. Панкреатические островки: некоторые аспекты морфологии, физиологии и процессов деструкции при сахарном диабете типа 1 / Ю. М. Колесник, М. А. Орловский // Проблемы эндокринологии. – 2004. – № 2. – С. 3–10.
73. Колесник Ю. М. Современные представления об анатомо-физиологических особенностях островков Лангерганса и механизмах их деструкции при сахарном диабете 1 типа / Ю. М. Колесник, М. А. Орловский // Запорож. мед. журн. – 2000. – № 3. – С. 3–11.
74. Кононский А. И. Гистохимия / А. И. Кононский // – К.: Вища шк., 1976. – 279 с.
75. Коротько Г. Ф. Секреция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. – Краснодар: Изд-во Кубан. мед. ун-та. – 2005. – 312 с.
76. Кравець О. В. Динаміка морфологічних та морфометричних змін підшлункової залози за умов техногенних мікроелементозів / О. В. Кравець // Вісник морфології. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 4–7.
77. Кривова Ю. С. Иммунологическое исследование развития нервной и эндокринной ткани в поджелудочной железе человека / Кривова Ю. С., Барабанов В. М., Савельев С. В. // Материалы III съезда Рос. о-ва патологоанатомов (Актуальные вопросы патологической анатомии). – Самара. – 2009. – С. 265–266.
78. Коваленко И. С. Иммуногистохимическая характеристика фиброза поджелудочной железы при хроническом панкреатите / И. С. Коваленко. // Патологія. – 2012. – № 3. (26). – С. 106–107.
79. Куш О.Г. Методика вивчення популяції $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів із використанням панелі лектинів / О. Г. Куш, М. А. Волошин // Вісник морфології. – 2010. – № 16(1). – С.76–81.
80. Лазарик А. Л. Распределение PNA+ лимфоцитов в стенке двенадцатиперстной кишки новорожденных крыс в раннем постнатальном онтогенезе в норме и после внутриутробного введения

- антигена / А. Л. Лазарик, А. А. Светлицкий // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Вип. 3. – Т. 2 (88). – С.116–119.
81. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия : пер. с англ. / Р. Лили. – М.: Мир, 1974. – 957 с.
 82. Лупа Х. Основы гистохимии / Х. Лупа. – М.: Мир. – 1980. – 344 с.
 83. Луцик А. Д. Лектины в гистохимии / А. Д. Луцик, Е. С. Детюк, М. Д. Луцик. – Львов: Вища шк., 1989. – 140 с.
 84. Луцик А. Д. Рецепторы лектинов в морфогистохимической характеристике органов и тканей: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук / А. Д. Луцик. – М., 1989. – 34 с.
 85. Луцик М. Д. Лектины: биологические свойства и применение в иммунологии / М. Д. Луцик. – К.: Наук. думка, 1984. – С. 69–79.
 86. Маслова І. М. Особливості змін показників маси великих слинних залоз щурів в ранньому післянатальному періоді після внутрішньоутробної антигенної дії / В. К. Сирцов, І. М. Маслова // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2(38). – С. – 83–85.
 87. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. – М.: Медицина. – 2005. – 504 с.
 88. Матвейшина Т. М. Особливості морфогенезу внутрішніх органів щура після внутрішньоутробного впливу інактивованої антивірусної вакцини / Т. Н. Матвейшина, О. С. Таланова, Н. В. Грінівецька // Укр. мед. альманах. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 180–182.
 89. Медведев А. Е. Изменение структуры поджелудочной железы новорожденных крыс после внутриплодного введения чужеродных антигенов / А. Е. Медведев // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 5. – С. 126–129.
 90. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов / Ленинград: Медгиз, 1961. – 341 с.
 91. Міжнародна анатомічна номенклатура / за ред. І. І. Бобрика, В. Г. Ковешнікова. – К.: Здоров'я, 2001. – 284 с.

92. Міжнародна гістологічна номенклатура (українсько-англійсько-латинський словник термінів з цитології, гістології та мікроанатомії) / [В. В. Дудок, А. Й. Іванова-Согомонян, О. Д. Луцик, Ю. Б. Чайковський]. – Львів: Наутілус. – 2001. – 284 с.
93. Молдавская А. А. Ультраструктура поджелудочной железы крыс линии (Wistar albicans) / А. А. Молдавская, А. В. Савищев, М. Ф. Донской // Морфологич. ведомости. – М., 2008. – № 3–4. – С. 7–9.
94. Молдавская А. А. Эмбриогенез поджелудочной железы человека и ее топографо-анатомические взаимоотношения с окружающими органами. / А. А. Молдавская, А. В. Савищев // Анатоми-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології. – Чернівці: БУКРЕК, 2007. – С. 74–75.
95. Николаева О. В. Морфофункциональные изменения экзо и эндокринной части поджелудочной железы беременных крыс, получавших гиперкалорийную диету / О. В. Николаева, М. В. Ковальцова, Н. И. Горголь [и др.] // Медицина сьогодні і завтра. – 2013. – № 2 (59). – С. 28–33.
96. Нагорная Н. В. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы и методы ее оценки / Н. В. Нагорная, М. П. Лимаренко // Здоровье ребенка. – 2012. – № 8 (43). – С. 36–39.
97. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова // – К.: Авіцена, 2000. – 156 с.
98. Кривова Ю. С. Неврогенные механизмы развития сахарного диабета 1-го типа / С. В. Савельев, В. М. Барабанов, Ю. С. Кривова, А. Е. Прошина // Арх. патологии. – 2008. – № 6. – С. 9–13.
99. Недельська С. М. Епідеміологія, чинники та сприятливі фактори розвитку алергічних захворювань у дітей. / С. М. Недельська, Т. Г. Бессікало // Запорозж. мед. журн. – 2001. – № 3–4 (10). – С. 8–11.

100. Нечаева Г. И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями / Г. И. Нечаева, И. В. Викторова, И. М. Друк // *Врач.* – 2006. – № 1. – С. 19–23.
101. Ноздрачев А. Д. *Анатомия крысы* / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – СПб., 2001. – 153 с.
102. Омельченко Л. И. Дисплазия соединительной ткани у детей / Л. И. Омельченко, В. Б. Николаенко // *Doctor.* – 2004. – № 1. – С. 44–47.
103. Особенности изменения коллагеновых волокон некоторых органов при старении / И. Ю. Федина, Ю. А. Высоцкий, Т. Г. Требушина [и др.] // *Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. тр., посвящ. 70-летию проф. В. Г. Николаева.* – Красноярск. – 2005. – С. 47–48.
104. Особенности постнатального морфогенеза инсулярного аппарата поджелудочной железы самцов крыс / Ю. М. Колесник, Т. А. Грекова, А. В. Абрамов, М. А. Тихоновская // *Патологія.* – 2009. – Т. 6, № 3. – С. 67–68.
105. Особенности строения опорно-сократительного комплекса / И. Ю. Федина, Ю. А. Высоцкий, Г. Н. Бородина [и др.] // *Морфологич. ведомости.* – 2004. – № 1–2: тезисы V Общерос. съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. – С. 23.
106. Остапенко О. В. Ультроструктурные изменения ациноцитов поджелудочной железы крыс в динамике развития врожденного гипотиреоза / О. В. Остапенко, Ю. Б. Чайковский // *Биомедицина.* – 2014. – № 1. – С. 38–44.
107. Особенности формирования иммуноморфологического комплекса органов дыхания и простаты при антигеном раздражении / В. К. Сырцов, Е. Г. Алиева, Е. И. Потоцкая [и др.] // *Світ медицини та біології.* – 2005. – № 3. – С. 64–66.
108. Пат. 63020 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії антигенів / Волошин М. А., Матвейшина Т. М., Грінівецька Н. В., Бурегга Ю. О., Таланова О. С.; заявник та

патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № 2011 02218; заявл. 25.02.11 ; опубл. 26.09.11, Бюл. № 18.

109. Патогенетичні основи внутрішньоутробних інфекцій / В.Ф. Мислицький, С. С. Ткачук, О. В. Ткачук, Г. О. Мислицька // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 2(36), ч. 1. – С.137–141.
110. Передерий В. Г. Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, Л. М. Парунян // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 2. – С. 12–16.
111. Попик П. М. Особливості морфології підшлункової залози в нормі та за умов патології / П. М. Попик // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2015. – № 1. – С. 50–56.
112. Попик П. М. Морфологічні зміни судин підшлункової залози білого щура за умов впливу опію / П. М. Попик // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 5 – С.170–172.
113. Пирс Э. Гистохимия: пер. с англ. / Э. Пирс. – М.: Изд-во иностр. лит., 1962. – 293 с.
114. Португалов В. В. Гистохимические методы в нормальной и патологической морфологии / В. В. Португалов, А. И. Струков. – М.: Медгиз, 1958. – 245 с.
115. Порівняння морфологічних змін паренхіми підшлункової залози щурів при гострому експериментальному панкреатиті та його лікувально-профілактичної корекції / Кошельник О. Л., Попов О. Г. / Актуальні питання медичної науки та практики Збірник наукових праць. Запоріжжя. – 2015. – Вип. 82. – Т. 2 – Книга 2.
116. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / А. Г. Резников, Н. П. Пишак, Н. Д. Косенко, В. Ф. Мыслицкий. – Черновцы: Медакадемия, 2004. – 351 с.

117. Пузырев А. А. Дифференцировка эндокриноцитов поджелудочной железы человека в плодный период развития / А. А. Пузырев, В. Ф. Иванова // Морфология. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 65–68.
118. Пуликов А. С. Возрастная гистология / А. С. Пуликов. – Р-н/Д.: Фенікс, 2006. – 176 с.
119. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
120. Рецептори лектинів WGA та ConA в структурних компонентах підшлункової залози в нормі та за умов гіперглікемії / Панкевич Л. В. / Актуальні питання медичної науки та практики Збірник наукових праць Запоріжжя, 2015. – Вип. 82. – Т. 2. – Книга 2.
121. Рой І. В. Прояви дисплазії сполучної тканини у новонароджених / І. В. Рой, І. І. Біла, А. Я. Вовченко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – № 3. – С. 69–73.
122. Роль соединительнотканых образований в исходах осложненных острых панкреатитов / И. Ю. Федина, Ю. А. Высоцкий, В. Г. Лубянский, П. В. Андреев // Однораловские морфологические чтения: сб. науч. тр. – Воронеж, – 2009. – Вып. 8. – С. 224–226.
123. Савищев А. В. Воздействие гипоксии на ультраструктуру ацинарных клеток поджелудочной железы / А. В. Савищев // Морфология. – 2008. – № 4. – С. 91.
124. Савищев А. В. Ультраструктурная характеристика кровеносных капилляров поджелудочной железы в условиях / А. В. Савищев // Естественные науки. – Астрахань. – 2008. – № 4. – С. 73–75.
125. Савищев А. В. Морфогенез и функциональная анатомия поджелудочной железы на этапах онтогенеза / А. В. Савищев, А. А. Молдавская // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та. Медицина и фармация. – 2011. – № 10 (105), вып. 14. – С. 123–126.

126. Савищев А. В. Морфогенез поджелудочной железы на этапах онтогенеза при экспериментальном моделировании под воздействием стрессогенных факторов / А. В. Савищев, А. А. Молдавская // – Астрахань; Москва, – 2011. – 164 с.
127. Савищев А. В. Особенности ультраструктуры поджелудочной железы в поздние сроки плодного периода пренатального онтогенеза человека / А. В. Савищев, А. А. Молдавская // Успехи совр. естествознания. – 2009. – № 7. – С. 87.
128. Савищев А. В. Современные тенденции в изучении морфологии поджелудочной железы в эмбриогенезе / А. В. Савищев, А. А. Молдавская // Фундаментальные исследования. – М., 2011. – № 5 – С. 211–217.
129. Савищев А. В. Ультраструктура клеток эндокринной и экзокринной частей поджелудочной железы в неонатальном периоде / А. В. Савищев // Фундаментальные исследования. – М., 2010. – № 8. – С. 63–68.
130. Савищев А. В. Характерные особенности формирования кровоснабжения поджелудочной железы в пренатальном онтогенезе / А. В. Савищев, А. А. Молдавская, М. Д. Осипенко / Пермский мед. журн. – 2011. – Т. 28, № 4. – С. 147–151.
131. Севустьяненко А. В. К вопросу о хроническом панкреатите: срез знаний – 2011 / А. В. Севустьяненко // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 18. – С. 14–15.
132. Состояние нейроэндокринной регуляции эндокринной функции панкреатических островков при нарушении толерантности к глюкозе / Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов, О. В. Ганчева [и др.] // Патология. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 4–6.
133. Слободян О. М. Гістотопографічні особливості панкреатодуоденального органокomплексу у плодів та новонароджених // Морфологія. – 2008. – Т. 2, № 4. – С. 47–50.

134. Слободян О. М. Інтегроване морфометричне дослідження підшлункової залози в перинатальному періоді онтогенезу // Таврич. мед.-біол. вест. – 2008. – Т. 11, № 3, ч. II. – С. 134–138.
135. Слободян О. М. Анатомія артеріальних судин панкреатодуоденального органокomплексу в перинатальному періоді онтогенезу // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2008. – Т. 7, – № 3. – С. 75–80.
136. Степанов Ю. М. Динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років / Ю. М. Степанов, Н. Г. Гравіровська // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Д., 2012. – Вип. 46. – С. 312.
137. Стефанов С. Б. Ускоренный способ количественного сравнения морфологических признаков / С. Б. Стефанов, Н. С. Кухаренко. – Благовещенск, 1988. – 29 с.
138. Сырцов В. К. Морфофункциональные особенности структур местной иммунной системы / Сырцов В. К., Криворучко Е. Г., Ковалев С. П. // Буковинський мед.вісник. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 95–100.
139. Тихоновская М. А. Морфогенез В-эндокриноцитов поджелудочной железы у крыс в постнатальном онтогенезе / М. А. Тихоновская // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2003. – Вип. 11. – С. 292–297.
140. Тихоновская М. А. Структурно-функциональная организация панкреатических островков у крыс различного возраста / М. А. Тихоновская // Запорж. мед. журн. – 2004. – № 4 (25). – С. 71–73.
141. Ткач С. М. Достижения гастроентерологи в 2010 году / С. М. Ткач // Здоров'я України. – 2010. – № 4. – С. 52–53.
142. Трансплантація підшлункових залоз ембріонів курей у лікуванні цукрового діабету / С. М. Генік, О. І. Дельтова, А. В. Герашенко [та ін.] // Трансплантологія. – 2002. – № 3 (2). – С. 62–67.
143. Гуманский В. А. Тяжелый фиброз поджелудочной железы при хроническом панкреатите: основные патоморфологические

- составляющие, иммунофенотип фиброгенных клеток и коллагена / В. А. Туманский, И. С. Коваленко // Патологія. – 2013. – № 1 (27). – С. 27–30.
144. Савищев А. В. Ультраструктурная организация поджелудочной железы крыс в эксперименте / Т. Г. Бархина, А. А. Молдавская, А. В. Савищев, М. В. Донской // Морфологические ведомости. – М., 2007. – № 3. – С. 247–249.
145. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В. Ю. Урбах. – М.: Медицина, 1975. – 295с.
146. Романова Т. И. Уровни интерферона гамма и трансформирующего фактора роста 1 бета у больных хроническим панкреатитом с и без желчекаменной болезни / Григорьева И. Н. Романова Т. И. Логвиненко Е. В. [и др.] // 2012. – № 5 (прил.40). – С. 90.
147. Федина И. Ю. Изменчивость брюшинного покрова поджелудочной железы / И. Ю. Федина // Естествознание и гуманизм: сб. науч. работ. – Томск, – 2006. – Т. 3, № 2. – С. 28.
148. Федина И. Ю. Капсула поджелудочной железы в возрастном аспекте / И. Ю. Федина, Ю. А. Высоцкий, В. Г. Лубянский // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 4: материалы докл. 8 конгресса Междунар. ассоциации морфологов, г. Орел. – С. 81.
149. Федина И. Ю. Морфологические аспекты развития деструктивных форм острого панкреатита / И. Ю. Федина, П. В. Андреев // Вестн. РГМУ. – 2008. – № 2 (61). – С. 391–392.
150. Федина И. Ю. Некоторые особенности капсулы поджелудочной железы в возрастном аспекте / И. Ю. Федина, Ю. А. Высоцкий, В. Г. Лубянский // Актуальные вопросы эволюционной, возрастной и экологической морфологии: сб. ст. – Белгород, 2006. – С. 107.
151. Федина И. Ю. Особенности морфологии соединительнотканых покровов поджелудочной железы / И. Ю. Федина, Ю. А. Высоцкий, В. Г. Лубянский // Вісник ВНМУ. – 2006. – Т. 10. – № 2. – С. 351.

152. Федосов А. А. Особенности становления экзокринной и эндокринной части поджелудочной железы у потомства самок крыс с хроническим экспериментальным поражением печени / А. А. Федосов, М. А. Ильиных // Вестник Челябинского государственного университета. – 2013. – № 7(298). – С. 130–132.
153. Харченко Н. В. Международный конгресс гастроэнтерологов @Гастро - 2009 / Н. В. Харченко // Здоров'я України. – 2009. – № 23. – С. 17–19.
154. Харченко Н. В. На пути серьезных преобразований гастроэнтерологической службы в Украине / Н. В. Харченко // Здоров'я України. – 2008. – № 19/1. – С. 7–10.
155. Шамычкова А. А. Оценка внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных вирусными гепатитами В и С / А. А. Шамычкова, Е. В. Никушкин // Клинич. лаб. диагностика. – 2007. – № 2. – С. 47–49.
156. Шаповалова Е. Ю. Закономерности появления и локализации коллагенов I, II, III и IV типов в раннем эмбриогенезе поджелудочной железы у человека при типической имплантации / Е. Ю. Шаповалова, Н. И. Майструк, И. А. Демьяненко // Світ біології та медицини. – 2009. – № 3. – С. 119–122.
157. Шаповалова Е. Ю. Ранний гистогенез волокнистого каркаса поджелудочной железы и легких человека / Е. Ю. Шаповалова, Б. В. Троценко, Т. И. Забашта // Труды Крымского гос. мед. ун-та им. Георгиевского, 1998. – Т. 134, ч. 1. – С. 78–80
158. Шиляев Р. Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р. Р. Шиляев, С. И. Шальнова // Вопр. совр. педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 61–67.
159. Ульяновская С.А. Закономерности морфогенеза поджелудочной железы в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе в условиях северного региона: автореф. дис. док. мед. наук / С. А. Ульяновская. – Архангельск, 2015 – 35 с.

160. Эндокринный статус и уровень экспрессии белков VcI-2 и p53 в панкреатических островках у крыс с экспериментальным сахарным диабетом / Т. В. Иваненко, А. В. Абрамов, Ю. М. Колесник, Г. В. Василенко // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 18–20.
161. Юрина Н. А. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани / Н. А. Юрина, А. И. Радостина. – М.: Изд-во УДН, 1990. – 322 с.
162. Ященко А. М. Лектини як гістохімічні маркери в нормі і у патології: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук / А. М. Ященко. – К., 2004. – 35 с.
163. Achord I. L. Acute pancreatitis with infectious hepatitis / I. L. Achord // JAMA. – 1968. – Vol. 205. – P.129–132.
164. Acute pancreatitis associated with non-A non-B hepatitis / C. Eugene, J. F. Cadranel, A. Bergue, M. L. Anciaux // J. Clin. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 12. – P. 195–197.
165. Adler G. Interaction of the cholinergic system and cholecystokinin in the regulation of endogenous and exogenous stimulation of pancreatic secretion in humans / G. Adler, C. Beglinger, U. Braun // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 100. – P. 537 - 543.
166. Agonist of growth hormone-releasing hormone as a potential effector for survival and proliferation of pancreatic islets / B. Ludwiga, Ch. G. Zieglera, A. V. Schallyc [et al.] // PNAS. – 2010. – Vol. 107, № 28. – P. 2623–2628.
167. Apoptosis and proliferation of acinar and islet cells in chronic pancreatitis evidence for differential cell loss mediating preservation of islet function / A. C. Bateman, S. M. Turner, K. S. A. Thomas [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 542–548.
168. Apte M. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells / M. Apte, R. Pirola, J. Wilson // Antioxid Redox. Signal. – 2011. – Vol. 15, № 10. – P. 2711–2722.

169. Apte M. V. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells / M. V. Apte, J. S. Wilson // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 27, suppl. 2. – P. 69–74.
170. Apte M. V. Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas / M. V. Apte, R. C. Pirola, J. S. Wilson // *Front Physiol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 344–354.
171. Aynaci M. Does matrix metalloproteinase activity predict severity of acute pancreatitis / M. Aynaci, P. Tuncyurek, D. Nart // *ANZ J. Surg.* – 2006. – Vol. 76, № 9. – P. 801–804.
172. Banks P. A. Acute pancreatitis: Infectious agents and toxins / Banks P. A. // *Bockus Gastroenterology* / P. A. Banks. – Philadelphia, 1995. – Vol. 4. – P. 2894.
173. Basaranoglu M. Gallbladder sludge and acute pancreatitis induced by acute hepatitis A11 / M. Basaranoglu, N. C. Bald, H. U. Klor // *Pancreatology.* – 2006. – Vol. 6, № 1-2. – P. 141–144.
174. Beger H. G. Duodenum-Preserving Subtotal and Total Pancreatic Head Resections for Inflammatory and Cystic Neoplastic Lesions of the Pancreas / H. G. Beger, B. M. Rau, F. Gansauge // *J. Gastrointest. Surg.* – 2008. – Vol. 12. – P. 1127–1132.
175. Berney T. Long-term metabolic results after pancreatic resection for severe chronic pancreatitis / T. Berney, T. Rudisuhli, J. Oberholzer // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 135. – P. 1106–1111.
176. Bister V. Increased expression of matrix metalloproteinases-21 and -26 and TIMP-4 in pancreatic adenocarcinoma / V. Bister, T. Skoog, S. Virolainen // *Mod. Pathol.* – 2007. – Vol. 20, № 11. – P. 1128–1140.
177. Cabrera O. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function / O. Cabrera, D. M. Berman, N. S. Kenyon // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103. – P. 2334–2339.

178. Cadranel J. F. Acute pancreatitis in benign viral hepatitis A / J. F. Cadranel, P. Guivarch, C. Duvoux // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1987. – Vol. 11, № 4. – P. 344–345.
179. Casini A. Collagen type I synthesized by pancreatic periacinar stellate cells (PSC) co-localizes with lipid peroxidation-derived aldehydes in chronic alcoholic pancreatitis / A. Casini, A. Galli, P. Pignalosa // *J. Pathol.* – 2000 – Vol. 192, № 1. – P. 81–89.
180. Charmot G. Functional exploration of the pancreas in 30 cases of epidemic viral hepatitis. Statistical and clinical study / G. Charmot, P. Clergeaud, L. J. Andre // *Presse Med.* – 1963. – Vol. 71. – P. 57–58.
181. Chaudhari S. Acute pancreatitis associated with interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C / S. Chaudhari, J. Park, B. S. Anand // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 49, № 6. – P. 1000–1006.
182. Chen P. Serum matrix metalloproteinase 9 as a marker for the assessment of severe acute pancreatitis / P. Chen, Y. Yuan, S. Wang // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 208, № 3. – P. 261–266.
183. Chen R. Quantitative proteomics analysis reveals that proteins differentially expressed in chronic pancreatitis are also frequently involved in pancreatic cancer / R. Chen, T.A. Brentnall, S. Pan // *Mol. Cell. Proteomics.* – 2007. – Vol. 6. – P. 1331–1342.
184. Choi E. K. Differences in pancreatic immunohistochemical staining profiles of TGF-beta1, MMP-2, and TIMP-2 between autoimmune and alcoholic chronic pancreatitis / E. K. Choi, M. H. Kim, S. J. Jang // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 38, № 7. – P. 739–745.
185. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy / H. Witt, M. W. Apte, V. Keim, J. S. Wilson // *Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 132, № 4. – P. 1557–1573.
186. Crosstalk between the canonical NF- κ B and 5 Notch signaling pathways inhibits Ppar γ expression and promotes pancreatic cancer progression in mice

- / E. Maniati, M. Bossard, N. Cook [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 5995–6004.
187. D'Alessio S. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 binding to membrane-type 1 matrix metalloproteinase induces MAPK activation and cell growth by a non-proteolytic mechanism / S. D'Alessio, G. Ferrari, K. Cinnante // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, № 1. – P. 87–99.
188. Darwin L. C. Chronic Pancreatitis / L. C. Darwin, A. B. Peter // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 24, № 5. – P. 54–60
189. De Oliveira L. C. Concurrent acute hepatitis and pancreatitis associated with hepatitis B virus / L. C. De Oliveira, P. B. Rezende, A. L. Ferreira // *Pancreas.* – 1998. – Vol. 16, № 4. – P. 559–561.
190. Detection of hepatitis B virus DNA in pancreas, kidney and skin of two human carriers of the virus / A. Dejean, C. Lugassy, S. Zafrani [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 1984. – Vol. 65, pt. 3. – P. 651–655.
191. Dimcevski G. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system / G. Dimcevski, S. A. K. Sami, P. Funch-Jensen // *Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 132. – P. 1546–1556.
192. Duck hepatitis B virus infection of non-hepatocytes / E. Walter, K. Teubner, H. E. Blum [et al.] // *Liver.* – 1991. – Vol. 11. – P. 53–62.
193. Dunning B. E. The role of cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications / B. E. Dunning, J. E. Gerich // *Endocrin. Revue.* – 2007. – Vol. 28. – P. 253–283.
194. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus / B. M. Frier, J. H. B. Saunders, K. G. Wormsley, I. A. D. Bouchier // *Gut.* – 1996. – Vol. 17. – P. 685–691.
195. Extracellular matrix dynamics in hepatocarcinogenesis: a comparative proteomics study of PDGFC transgenic and Pten null mouse models / K. K. Lai, S. Shang, N. Lohia [et al.] // *PLoS Genet.* – 2011. – Vol. 7. – P. 102–115.

196. Extrahepatic hepatitis B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection / B. Yoffe, D. K. Burns, H. S. Bhatt, B. Combes // *Hepatology*. – 1990. – Vol. 12, № 2. – P. 187–192.
197. Fibrogenesis in the pancreas / V. Ellenrieder, W. Schneiderhan, M. Bachem, G. Adler // *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* – 2004. – Vol. 49. – P. 40–46.
198. Frequency of pancreatitis in fulminant hepatic failure using isoenzyme markers / R. J. Ede, K. R. Moore, W. J. Marshall, R. Williams // *Gut*. – 1988. – Vol. 29. – P. 778–781.
199. Frey C. F. Surgery of chronic pancreatitis / C. F. Frey // *Am. J. Surg.* – 2007. – Vol. 194. – P. 53–60.
200. Fulminant autoimmune Type 1 diabetes during interferon- alpha therapy: a case of Th1-mediated disease? / E. Bosi, R. Minelli, E. Bazzigaluppi, M. Salvi // *Diabet. Med.* – 2001. – Vol. 18, № 4. – P. 329–332.
201. Functional damage of the pancreas during different clinical forms of viral hepatitis / C. Laverdant, J. Meunier, C. Molinie, A. Baudet // *Ann. Gastroenterol. Hepatol.* – 1989. – Vol. 7, № 2. – P. 119–136.
202. Functional involvement of the pancreas during viral hepatitis (study of 45 cases) / C. Laverdant, J. Meunier, C. Molinie, A. Baudet // *Ann. Med. Intern.* – 1971. – Vol. 122, N 3. – P. 343–352.
203. Giannopoulos G. The expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 and their tissue inhibitor 2 in pancreatic ductal and ampullary carcinoma and their relation to angiogenesis and clinicopathological parameters / G. Giannopoulos, K. Pavlakis, A. Parasi // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28, N 3B. – P. 1875–1881.
204. Grigorieva I. N. Changes of serum cytokines and matrix metalloproteinase 9 levels in biliary, alcoholic and idiopathic pancreatitis / I. N. Grigorieva, M. F. Osipenko, Yu. I. Ragino // *Gut*. – 2009. – Vol. 58, suppl. II. – P. A386.
205. Grigorieva I. N. MMP9 and TGF-1beta serum levels in pancreatitis with different severity Index / I. N. Grigorieva, Yu. Ragino, T. M. Nikitenko // *Gut*. – 2010. – Vol. 59, suppl. III. – P. 328.

206. Guo K. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol / K. Guo, Q. Ma, L. Wang // *Oncol Rep.* – 2009. – Vol. 22, № 4. – P. 825–830.
207. Hardt R. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease / R. Hardt, H. Kloer. – London, 1999. – P. 33–39.
208. Hartmann D. Protein expression profiling reveals distinctive changes in serum proteins associated with chronic pancreatitis / D. Hartmann, K. Felix, M. Ehmman // *Pancreas.* – 2007. – Vol. 35. – P. 334–342.
209. Hilska M. Prognostic significance of matrix metalloproteinases-1, -2, -7 and -13 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2, -3 and -4 in colorectal cancer / M. Hilska, P. J. Roberts, Y. U. Collan // *Int. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 121, N 4. – P. 714–723.
210. Hiroshi K. Development of an animal model of chronic alcohol-induced pancreatitis in the rat / K. Hiroshi, M. Nakagami, I. Rusyn // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 1178–1186.
211. Hirota M. Alterations of plasma immunoreactive glucagons-like peptide-1 behavior in non-insulin-dependent diabetics / M. Hirota, M. Hashimoto, M. Hiratsuka // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 1990. – Vol. 9. – P. 179–185.
212. Histology of the islet in insulin-dependent diabetes mellitus: a positive sequence of events: Textbook of diabete / eds.: J. C. Pickup, G. Williams. – Oxford, 1997. – Vol. 15. – P. 24–29.
213. Hu R. Ethanol augments PDGF-induced NADPH oxidase activity and proliferation in rat pancreatic stellate cells / R. Hu, Y. L. Wang, M. Edderkaoui // *Pancreatology.* – 2007. – Vol. 7. – P. 332–340.
214. Ishihara T. Immunohistochemical study of transforming growth factor-beta 1, matrix metalloproteinase-2, 9, tissue inhibitors of metalloproteinase-1, 2, and basement membrane components at pancreatic ducts in chronic pancreatitis / T. Ishihara, A. Hayasaka, T. Yamaguchi // *Pancreas.* – 1998. – Vol. 17, № 4. – P. 412–418.

215. Jaster R. Regulation of pancreatic stellate cell function in vitro: biological and molecular effects of all-trans retinoic acid / R. Jaster, I. Hilgendorf, B. Fitzner // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 66, № 4. – P. 633–641.
216. Jewer M. Posttranscriptional regulation in cancer progression: Microenvironmental control of alternative splicing and translation / M. Jewer, S. D. Findlay, L. M. Postovit // *J. Cell Commun. Signal.* – 2012. – Vol. 6. – P. 233–248.
217. Jiang Y. Complex roles of tissue inhibitors of metalloproteinases in cancer / Y. Jiang, I. D. Goldberg, Y. E. Shi // *Oncogen.* – 2002. – Vol. 21. – P. 2245–2252.
218. Joergensen M. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study / M. Joergensen, K. Brusgaard, D. G. Crüger // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55, № 10. – P. 2988–2998.
219. Jun J. I. Taking aim at the extracellular matrix: CCN proteins as emerging therapeutic targets / J. I. Jun, L. F. Lau // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2011. – Vol. 10. – P. 945–963.
220. Katayama A. Expressions of matrix metalloproteinases in early-stage oral squamous cell carcinoma as predictive indicators for tumor metastases and prognosis / A. Katayama, N. Bandoh, K. Kishibe // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 634–640.
221. Keller J. Acinar-islet interactions: Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus / J. Keller, P. Layer // *Pancreatic disease: Basic science and clinical management.* – 2004. – P. 267–278.
222. Lankisch P. G. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus / P. G. Lankisch, G. Manthey, J. Otto // *Digestion.* – 1982. – Vol. 25. – P. 210–216.
223. Layer P. Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestion in health and disease / P. Layer, J. Keller // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 28. – P. 3–10.

224. Leask A. CCN1: a novel target for pancreatic cancer / A. Leask // *J. Cell Commun. Signal.* – 2011a. – Vol. 5. – P. 123–124.
225. Leask A. Meeting report: novel targets for cancer and connective tissues diseases / A. Leask // *Cell Commun. Signal.* – 2011. – Vol. 5. – P. 251–252.
226. Li X. C. A-Tocopherol treatment ameliorates chronic pancreatitis in an experimental rat model induced by trinitrobenzene sulfonic acid / X. C. Li // *Pancreatology.* – 2011. – Vol. 10, № II. – P. 5–11.
227. Loss of PTEN expression by dermal fibroblasts causes skin fibrosis / S. K. Parapuram, X. Shi-wen, C. Elliott [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2011. – Vol. 131. – P. 1996 - 2003.
228. Napper E. C. Collagen binding by the mannose receptor mediated through the fibronectin type II domain / C. E. Napper // *Biochemical Journal.* -2006. – Vol.395. – P. 579–586.
229. I. N. Maslova PNA- and SBA-positive lymphocytes content in the major salivary glands' structures during early postnatal period after intrauterine antigenic action / I.N. Maslova // *Патологія.*- 2014. – № 3(32). – С. – 78–82.
230. Maartense S. Effect of surgery for chronic pancreatitis on pancreatic function: Pancreaticojejunostomy and duodenum-preserving resection of the head of the pancreas / S. Maartense, M. Ledebøer, W. A. Bemelman // *Surgery.* – 2004. – Vol. 135. – P. 125–130.
231. Malka D. Acinar-islet cell interactions: Diabetes mellitus in chronic pancreatitis / D. Malka, Ph. Levy // *Pancreatic disease: Basic science and clinical management.* – 2004. – Vol. 20. – P. 251–266.
232. Matricellular proteins: a sticky affair with cancers / H. C. Chong, C. K. Tan, R. L. Huang, N. S. Tan // *J. Oncol.* – Vol. 2012. – P. 211–213.
233. Mccarroll J. A. Vitamin A inhibits pancreatic stellate cell activation: implications for treatment of pancreatic fibrosis / J. A. Mccarroll, P. A. Phillips, N. Santucci // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 79–89.

234. Milnerowicz H. Dysfunction of the pancreas in healthy smoking persons and patients with chronic pancreatitis / H. Milnerowicz, M. Sliwinska-Mosson, J. Rabczynski // *Pancreas* 2007. – Vol. 34. – P. 46–54.
235. Miskiv V. Morphometric features of islet apparatus structural organization in 3-month rats on second week of streptozotocin diabetes / V. Miskiv // 4-th Int. Scientific Interdisciplinary Conf. for Medical Students and Young doctors, 13-14 apr., 2011 : abstract book. – Kharkiv, 2011. – P. 28.
236. Molina Infante J. Acute pancreatitis as a presentation of panarteritis nodosa associated with hepatitis C: tuberculous reactivation due to triple immunosuppressive therapy / J. Molina Infante, C. Sanz Garcia, F. J. Lopez Longo // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 29, № 10. – P. 652–653.
237. Muhs B. E. Increased matrix metalloproteinase expression and activation following experimental acute pancreatitis / B. E. Muhs, S. Patel, H. Yee // *J. Surg. Res.* – 2001. – Vol. 101, № 1. – P. 21–28.
238. Napper C. E Collagen binding by the mannose receptor mediated through the fibronectin type II domain / Napper C. E., Drickamer K., Taylor M.E., // *Biochem J.* – 2006. - № 395(3). – P.579–586.
239. Nair R. J. Chronic pancreatitis / R. J. Nair, L. Lawler, M. R. Miller // *Am. Family Physician.* – 2007. – Vol. 76, №11. – P. 64–68.
240. Nakae H. Matrix metalloproteinase-1 and cytokines in patients with acute pancreatitis / H. Nakae, S. Endo, Y. Inoue // *Pancreas.* – 2003. – Vol. 26, № 2. – P. 134–138.
241. Omary M. B. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases / M. B. Omary, A. Lugea, A. W. Lowe // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 50–59.
242. Onodera M. Immune complex specific for the pancreatic duct antigen in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjogren syndrome / M. Onodera, K. Okazaki, M. Morita // *Autoimmunity.* – 1994. – Vol. 19. – P. 23–29.

243. Pandol S. Epidemiology, risk factors, and the promotion of pancreatic cancer: role of the stellate cell / S. Pandol, A. Gukovskaya, M. Edderkaoui // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 27, suppl. 2. – P. 127–134.
244. Provenzano P. P. Hyaluronan, fluid pressure, and stromal resistance in pancreas cancer / P. P. Provenzano, S. R. Hingorani // *Br. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 108. – P. 1–8.
245. Rathmann W. Low fecal elastase 1 concentration in type 2 diabetes mellitus / W. Rathmann, B. Haastert, A. Icks // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 1056–1061.
246. Ries C. Cytokine functions of TIMP-1 / Ries C. // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2013. – Vol. 71 (4). – P. 659–672.
247. Sandhu B. S. Recurrent flares of pancreatitis predict development of exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / B. S. Sandhu, W. A. Hackworth, S. Stevens // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 1085–1091.
248. Sato T. Tumor necrosis factor alpha (TNFalpha) induces pro-matrix metalloproteinase 9 production in human uterine cervical fibroblasts but interleukin 1alpha antagonizes the inductive effect of TNFalpha / T. Sato, A. Ito, Y. Ogata // *FEBS Lett.* – 1996. – Vol. 392, № 2. – P. 175–178.
249. Schafer E. A comparative study of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes mellitus and chronic pancreatitis / E. Schafer, A. Fekete, R. Gasparics // *Pancreatology.* – 2006. – Vol. 6. – P. 375.
250. Sevenet F. Acute pancreatitis and viral hepatitis A. Report of a case / F. Sevenet, G. Coche, J. L. Dupuis // *Ann. Gastroenterol. Hepatol.* – 1990. – Vol. 26, № 7. – P. 291–292.
251. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis / K. Shimizu // *J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43, № 11. – P. 823–832.
252. Sochor M. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 with doxycycline reduces pancreatitis-associated lung injury / M. Sochor, S. Richter, A. Schmidt // *Digestion.* – 2009. – Vol. 80, № 2. – P. 65–73.