

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВОЛОШИНА ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК: 616.36-002:615.244

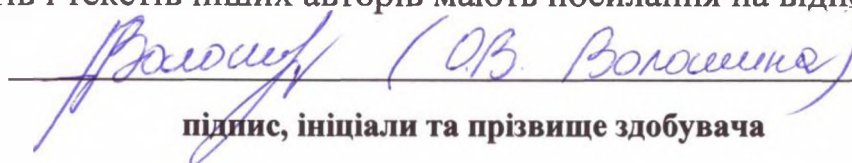
ДИСЕРТАЦІЯ

**Морфофункціональна характеристика гепатоцитів печінки при введенні
кріоконсервованої плаценти на тлі асептичного запалення**

222 - Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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


підпис, ініціали та прізвище здобувача

Науковий керівник: завідувач кафедри гістології,
цитології та ембріології УМСА, д. мед. н., професор
Шепітько Володимир Іванович

Полтава-2020

АНОТАЦІЯ

Волошина О. В. Морфофункціональна характеристика гепатоцитів печінки при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі асептичного запалення.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина – Українська медична стоматологічна академія, Полтава, 2020.

Дисертація присвячена вивченню морфофункціонального стану гепатоцитів інтактних щурів, реакції їх на одноразове підшкірне введення кріоконсервованої плаценти та введенні її при гострому експериментальному асептичному запаленні очеревини.

На сьогодні основними ускладненнями гострої хірургічної патології є гостре асептичне запалення очеревини, що за пато- і морфогенезом, клінічними проявами суттєво відрізняється від інших форм запалення. Бактеріальні токсини, продукти аутолізу тканин у великих дозах надходять у лімфу, загальний кровообіг та пошкоджують органи-цілі, що відносяться до високодиференційованих систем організму: легені, печінка, нирки та наднирники, центральна нервова система. Це призводить до порушення їх структурно-функціональної організації та метаболізму, що сприяє прогресуванню ендотоксемії.

Печінка відіграє центральну роль в обміні речовин: білковому, вуглеводному, ліпідному, біологічно-активних речовин, вітамінів і мікроелементів. Порушення структури і функції гепатоцитів займає одне з провідних місць в патогенезі асептичного запалення очеревини у щурів. В літературі описані експериментальні дані та позитивні клінічні результати щодо ефективного використання кріоконсервованої плаценти при різних патологічних станах, в тому числі її вплив на перебіг запальних процесів. Але досить багато аспектів у питаннях механізмів дії тканинної терапії залишаються недостатньо вивченими, що й зумовлює необхідність подальших досліджень у даній області.

Метою роботи було визначити морфофункціональну характеристику гепатоцитів у інтактних щурів, реакцію їх на одноразове підшкірне введення кріоконсервованої плаценти та введення її при гострому експериментальному асептичному запаленні очеревини.

Завданнями дослідження було:

1. Визначити особливості структурної організації та метричних показників гепатоцитів у інтактних щурів.
2. Вивчити морфофункціональний стан гепатоцитів при одноразовому підшкірному введенні кріоконсервованої плаценти.
3. Дослідити зміни гепатоцитів при експериментальному асептичному запаленні.
4. Встановити особливості впливу одноразового підшкірного введення кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан гепатоцитів при гострому експериментальному асептичному запаленні очеревини.

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань дослідження використані гістологічний, електронномікроскопічний, морфометричний метод, метод варіаційної статистики.

У результаті комплексних морфологічних досліджень вперше отримані нові дані стосовно особливостей структурної перебудови гепатоцитів печінки інтактних щурів, після одноразового підшкірного введення кріоконсервованої плаценти та введенні її при гострому експериментальному асептичному запаленні очеревини. А також морфометричних параметрів діаметру гепатоцитів, їх площі, ядерно-цитоплазматичного співвідношення, діаметру та площі ядер гепатоцитів у щурів інтактною групи.

Встановлено, що у щурів інтактною групи структурна організація печінки принципово від людини не відрізняється. Вона має часточкову будову. В тонких міжчасточкових сполучнотканинних прошарках судини формують триаду - міжчасточкову артерію та міжчасточкову вену, які супроводжує міжчасточкова жовчна протока. Між синусоидами розміщуються гепатоцити у вигляді печінкових балок. Середній показник площі гепатоцитів складає у

тварин інтактною групи $1364,226 \pm 35,982$ мкм², ядерно-цитоплазматичне співвідношення – $0,196 \pm 0,006$. Середня площа ядер дорівнює $249,304 \pm 5,861$ мкм².

Доведено, що при введенні щурам кріоконсервованої плаценти змінюється клітинний і судинний компоненти печінки, що проявляється повнокров'ям і розширенням синусоїдів на ранніх термінах спостереження, з 7-ої до 14 доби збільшуються діаметри просвітів навколочасточкових та центральних вен. На підставі отриманих даних встановлено, що відновлення перфузії крові і структурної організації судин визначається на 21-у добу експерименту. З 7-ої доби в гепатоцитах виявляється коагуляція цитоплазми та дрібнокрапельна гідропічна дистрофія, кількість двоядерних клітин збільшена, локально візуалізувались гепатоцити з великими гіперхромними ядрами, помірно розширені жовчні капіляри. На 10-у добу виявляється вогнищева гідропічна дистрофія цитоплазми в окремих гепатоцитах, двоядерні клітини зустрічаються зрідка. Відновлення гістофункціонального стану гепатоцитів визначається на 14-у добу спостереження.

Після дії ККП визначаються зміни метричних параметрів гепатоцитів. Середня площа клітин і ядер прогресивно збільшувалась з 1-ої до 10-ої доби і сягала 37 % і 42 % відповідно ($p < 0,001$). До 30-ої доби спостерігалась тенденція до зменшення показників, але повного відновлення не визначається. Значення ядерно-цитоплазматичного індексу збільшились на 24,9 % на 2-у добу і відновились на 3-ю.

Встановлено, що на ранніх термінах гострого експериментального асептичного запалення очеревини спостерігаються помірно розширені, повнокровні центральні вени, просвіти синусоїдів нерівномірно розширені. Балкова структура печінкових часточок є збереженою. У більшості гепатоцитів ядра контурувалися, окремі з ознаками каріопікнозу або каріолізису. Спостерігається зерниста дистрофія цитоплазми. Локально визначаються лімфо-гістіоцитарні інфільтрати. Деструктивні зміни гепатоцитів максимально проявляються на 21-у добу експерименту. Більшість клітин містить пікнотичні

ядра, великі вакуолі в перинуклеарній зоні, що є ознаками цитолізу більшості гепатоцитів. Розширені сінусоїди заповнені форменими елементами крові, в ендотеліоцитах спостерігаються значні деструктивні зміни. До 30-ої доби експерименту на тлі зруйнованих гепатоцитів виявляються у невеликій кількості цілі одноядерні гепатоцити, зменшилась кількість тромбів у центральних венах, відновлювались судини на периферії печінкових часточок, але повного відновлення структурних компонентів не встановлено.

Доведено, що гостре експериментальне асептичне запалення очеревини впливає на метричні показники гепатоцитів, що проявляється збільшенням на 3-ю добу ядерно-цитоплазматичного індексу на 47 % ($p < 0,001$), який до 30-ї доби не відновився і на 24 % ($p < 0,001$) переважає значення в інтактній групі тварин. На тлі недостовірних змін площі клітин, площа ядер на 66 % ($p < 0,001$) збільшується на 7-у добу і до 30-ї доби на 19 % є більшою за значення в інтактній групі ($p < 0,001$). Кількість багатоядерних гепатоцитів прогресивно зменшувалась до 10-ї доби на 37 %.

При підшкірному введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого експериментального асептичного запалення очеревини в клітинному і судинному компонентах часточок печінки щурів до 10-ї доби експерименту встановлені стереотипні зміни як і в групі з асептичним запаленням. З 14-ї доби спостереження у складі часточок визначаються переважна більшість незмінених гепатоцитів та гемокапілярів, ультраструктура їх була наближена до печінки тварин інтактної групи. На 30-у добу структура гепатоцитів і гемомікросудин відновились.

Ядерно-цитоплазматичний індекс на 7-у добу експерименту збільшується на 47 % ($p < 0,001$) і відновлюється до 30-ї доби. Середня площа клітин змінювалась недостовірно. Показники середньої площі ядер гепатоцитів на 5-у добу спостереження на 32 % ($p < 0,001$) перевищує значення в інтактній групі щурів і до 30-ї доби вірогідно від значень в інтактній групі не відрізняється. Кількість багатоядерних гепатоцитів вірогідно не змінюється протягом спостереження.

Встановлено, що при гострому експериментальному асептичному запаленні очеревини застосування біологічно активних речовин, які містить кріоконсервована плацента, дозволяє нормалізувати морфологічний стан компонентів печінкової часточки. Отже, протизапальний ефект біологічно активних речовин кріоконсервованої плаценти проявляється обмеженням альтеративних і посиленням репаративних явищ.

Ключові слова: печінка, гепатоцит, гостре експериментальне асептичне запалення, введення, кріоконсервована плацента, щури.

SUMMARY

Voloshina O.V. Morphofunctional characteristics of the hepatocytes in administration of cryopreserved placenta in aseptic inflammation.

PhD thesis on the Specialty 14.03.09. – “Histology, Cytology and Embryology” (222 – Medicine) – Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, 2020.

The dissertation is aimed at the study of morphofunctional state of hepatocytes of intact rats, their response to single-dose subcutaneous administration of cryopreserved placenta (CPP) and its administration in experimental acute aseptic peritoneal inflammation (EAAP).

Currently, the main complications of acute surgical pathology are the acute aseptic inflammation of the peritoneum, which is significantly different from other forms of inflammation by its clinical manifestations in patho- and morphogenesis. Bacterial toxins and tissue autolysis products enter the lymph and circulatory system in large doses, damaging the target organs that are assigned to highly differentiated systems of the body: lungs, liver, kidneys and adrenal glands, central nervous system. This leads to disruption of their structural and functional organization and metabolism, which promotes the progression of endotoxemia.

The liver play a leading role in the protein, carbohydrate, lipid, biologically

active substances, vitamins and microelements metabolism. Disruption of the structure and function of hepatocytes occupies one of the leading places in the pathogenesis of aseptic inflammation of the peritoneum in rats. The literature describes experimental data and positive clinical results on the effective use of cryopreserved placenta in various pathological conditions, including its influence on the course of inflammatory processes. However, many aspects of the mechanisms of action of tissue therapy remain insufficiently studied, which necessitates further research in this area.

The aim of the study was to determine the morphofunctional characteristics of hepatocytes in intact rats, their reaction to a single subcutaneous injection of cryopreserved placenta and its introduction in acute experimental aseptic inflammation of the peritoneum.

The objectives of the research were:

1. To determine the features of structural organization and metric parameters of hepatocytes in intact rats.
2. To study the morphofunctional state of hepatocytes with a single subcutaneous injection of cryopreserved placenta.
3. Investigate changes in hepatocytes in experimental aseptic inflammation.
4. To establish the features of the effect of a single subcutaneous injection of cryopreserved placenta on the morphofunctional state of hepatocytes in acute experimental aseptic peritonitis.

To achieve the goal and solve the objectives of the research were used histological, electron microscopic, morphometric method, the method of variation statistics.

As a result of complex morphological researches, new data were obtained for the first time on the features of structural rearrangement of hepatocytes of intact rats, after a single subcutaneous injection of cryopreserved placenta and its introduction in acute experimental aseptic inflammation of the peritoneum. As well as morphometric parameters of hepatocyte diameter, their area, nuclear-cytoplasmic ratio, diameter and area of hepatocyte nuclei in rats of the intact group.

It was found, that in rats of the intact group, the structural organization of the liver is not fundamentally different from humans. It has a lobular structure. In the thin interparticle connective tissue layers, the vessels form a triad - the interparticle artery and the interparticle vein, which are accompanied by the interparticle bile duct. Hepatocytes in the form of hepatic beams are located between sinusoids. The average hepatocyte area in animals of the intact group is $1364.226 \pm 35.982 \mu\text{m}^2$, the nuclear-cytoplasmic ratio is 0.196 ± 0.006 . The average area of the nuclei is $249,304 \pm 5,861 \mu\text{m}^2$.

It is proved that the introduction of cryopreserved placenta in rats changes the cellular and vascular components of the liver, which is manifested by plethora and dilation of sinusoids in the early stages of observation, from the 7th to the 14th day the diameters of the lumens of the peripheral and central veins increase. Based on the obtained data, it was found that the restoration of blood perfusion and structural organization of blood vessels is determined on the 21st day of the experiment. From the 7th day in hepatocytes coagulation of cytoplasm and small-droplet hydropic dystrophy is revealed, the number of dinuclear cells is increased, hepatocytes with large hyperchromic nuclei are locally visualized, moderately dilated bile capillaries. On the 10th day there is a focal hydropic dystrophy of the cytoplasm in some hepatocytes, binuclear cells are rare. Restoration of the histofunctional state of hepatocytes is determined on the 14th day of observation.

After action of CPP changes of metric parameters of hepatocytes are defined. The average area of cells and nuclei progressively increased from the 1st to the 10th day and reached 37% and 42%, respectively ($p < 0.001$). By the 30th day, there was a tendency to decrease, but full recovery is not determined. The values of the nuclear cytoplasmic index increased by 24.9% on the 2nd day and resumed on the 3rd.

It had been established that in the early stages of acute experimental aseptic peritoneal inflammation there are moderately dilated, full-blooded central veins, sinusoidal lumens unevenly dilated. The beam structure of the liver lobes is preserved. In most hepatocytes, the nuclei were contoured, some with signs of karyopyknosis or karyolysis. There is granular dystrophy of the cytoplasm. Lympho-

histiocytic infiltrates are determined locally. Destructive changes in hepatocytes are most pronounced on the 21st day of the experiment. Most cells contain pyknotic nuclei, large vacuoles in the perinuclear zone, which are signs of cytolysis of most hepatocytes. Dilated sinusoids are filled with shaped elements of blood, in endotheliocytes there are significant destructive changes. By the 30th day of the experiment, against the background of destroyed hepatocytes, a small number of whole mononuclear hepatocytes were detected, the number of clots in the central veins decreased, vessels on the periphery of the hepatic lobules were restored, but complete restoration of structural components was not found.

It is proved that acute experimental aseptic inflammation of the peritoneum affects the metric parameters of hepatocytes, which is manifested by an increase on the 3rd day of the nuclear cytoplasmic index by 47% ($p < 0,001$), which by the 30th day has not recovered and by 24% ($p < 0.001$) predominates in the intact group of animals. Against the background of insignificant changes in the area of cells, the area of nuclei increases by 66% ($p < 0.001$) on the 7th day and by the 30th day by 19% is higher than the value in the intact group ($p < 0.001$). The number of multinucleated hepatocytes progressively decreased by the 10th day by 37%.

At subcutaneous administration of cryopreserved placenta on the background of acute experimental aseptic inflammation of the peritoneum in the cellular and vascular components of the lobes of the rat liver to the 10th day of the experiment, stereotyped changes were found as in the group with aseptic inflammation. From the 14th day of observation, the vast majority of unchanged hepatocytes and hemocapillaries are determined in the composition of the lobes, their ultrastructure was close to the liver of animals in the intact group. On the 30th day, the structure of hepatocytes and hemomicrovascular was restored.

It was found that the nuclear cytoplasmic index on the 7th day of the experiment increases by 47% ($p < 0.001$) and recovers by the 30th day. The average cell area varied insignificantly. Indicators of the average area of hepatocyte nuclei on the 5th day of observation by 32% ($p < 0.001$) exceeds the value in the intact group of rats and to the 30th day probably does not differ from the values in the intact group.

The number of multinucleated hepatocytes probably does not change during observation.

It is established that in acute experimental aseptic peritonitis the use of biologically active substances contained in cryopreserved placenta allows to normalize the morphological state of the components of the hepatic lobe. Therefore, the anti-inflammatory effect of biologically active substances of cryopreserved placenta is manifested by the restriction of alterative and increased reparative phenomena.

Key words: liver, hepatocyte, acute experimental aseptic inflammation, administration, cryopreserved placenta, rats.

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Волошина О.В. Методи експериментальних досліджень гепатоцитів при асептичному перитоніті / О.В. Волошина, А.С. Григоренко, І.М. Донець // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – Полтава. – 2018. – Т. 18. – Вип. 2(62) – С. 151-154. *(Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел стосовно морфологічних методів дослідження, проведення експерименту, аналіз результатів, написання розділу 2 дисертації, відповідь рецензентам).*
2. Волошина О.В. Морфологічна структура гепатоцитів при асептичному запаленні очеревини щурів / О.В. Волошина, В.І. Шепітько // Світ медицини та біології. – 2018. – №4(66). – С. 149-151. *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, проведення гістологічних досліджень, опис електронномікроскопічного дослідження, аналіз результатів, статистична обробка результатів, написання розділу 4 та 6 дисертації, відповідь рецензентам).*
3. Шепітько В.І. Порівняльна характеристика морфології гепатоцитів при впливі різних патогенних факторів / В.І. Шепітько, О.В. Волошина,

Л.Б. Пелипенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2019.– Т.2(149). – Вип.1. – С. 55-59. *(Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел, написання розділу огляд літератури, відповідь рецензентам).*

4. Voloshyna O.V. Structural organization of rat hepatic cells and their correction with cryopreserved placenta in experimental peritonitis / Voloshyna O.V. // East European Science Journal. – 2019. –3 №10 (50). – part 2. – P. 23-28.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Волошина О.В., Шепітько В.І. Електронномікроскопічна характеристика гепатоцитів печінки у щурів в нормі / О.В. Волошина, В.І. Шепітько. Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції „Морфологія людини та тварин”, присвяч. 70-й річниці з дня народження О.І. Цебржинського, 2-3 листопада 2017 р. – Миколаїв. – С. 36-37. *(Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел, оформлення тексту публікації).*

2. Шепітько В.І. Порушення структури гепатоцитів на тлі асептичного запалення та можливий взаємозв'язок з органами порожнини рота / В.І. Шепітько, Т.П. Скрипнікова, О.В. Волошина // Матеріали міжнародної заочної наук. практ. конф., присвяч. 95-річчю від дня народження проф. Т.П. Максименка "Актуальні питання стоматології". – Полтава. – 2018. *(Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел, аналіз результатів власного дослідження, оформлення тексту публікації).*

3. Волошина О.В. Запальні захворювання в порожнині рота та їх роль в функціональному порушенні печінкових клітин / О.В. Волошина, В.І. Шепітько // Матеріали обласної наук. практ. конф. "Актуальні питання дитячої стоматології", присвяч. пам'яті к.мед.н., доц. Павленко Л.Г., стендова доповідь, 4 грудня 2018 р. – Полтава. *(Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та*

узагальнення літературних джерел, аналіз результатів власного дослідження, оформлення тексту публікації).

4. Волошина О.В. Динаміка ультраструктурних змін гепатоцитів при експериментальному перитоніті / О.В. Волошина, А.С. Григоренко. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря», 10-11 квітня 2019 року. – Вінниця: „Твори”. – С.16-18. *(Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел, аналіз результатів власного дослідження, оформлення тексту публікації).*

5. Волошина О.В. Електронно-мікроскопічні зміни гепатоцитів щурів при запальному процесі очеревини / О.В. Волошина. Матеріали наук. прак. конф., присвячена 100-річчю з дня народження проф. М.А. Дудченка "Від нових наукових концепцій в терапії до конкретного пацієнта", стендова доповідь, 29 серпня 2019 р. – Полтава.

6. Волошина О.В. Морфологічні зміни структур печінки щурів при одноразовій трансплантації кріоконсервованої плаценти / О.В. Волошина, В.І. Шепітько. Збірник наук. практ конф. „Прикладні аспекти морфології. Експериментальні і клітинні дослідження”, 10-11 жовтня 2019 р. – Тернопіль. – С.27-29. *(Особистий внесок здобувача: пошук, аналіз та узагальнення літературних джерел, проведення експерименту та аналіз результатів власного дослідження, оформлення тексту публікації).*

7. Волошина О.В. Ультраструктура гепатоцитів щурів при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного перитоніту / О.В. Волошина. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених „Медична наука в практику охорони здоров'я”, 22 листопада 2019 р. – Полтава. – С. 44-45.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

8. Патент України №134352 на корисну модель. Спосіб корекції гепатоцитів щурів трансплантацією кріоконсервованої плаценти на фоні асептичного запалення очеревини щурів / Волошина О.В., Шепітько В.І., Пелипенко Л.Б., Григоренко А.С. – №134352 U20182574; заявл.17.12.2018 р., опубл. 10.05.2019 р. Бюл. №.9.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МОРФОЛОГІЮ ТА ФУНКЦІЮ ГЕПАТОЦИТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	23
1.1 Гісто- і морфологічна характеристика гепатоцитів	23
1.2 Функція гепатоцитів	25
1.3 Реакція гепатоцитів на вплив патогенних факторів.....	25
1.4 Асептичне запалення.....	28
1.5 Лікування асептичного запалення.....	34
1.6 Застосування біологічно активних речовин для лікування асептичного запалення	36
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	45
2.1 Загальна характеристика дослідженого матеріалу.....	45
2.2 Методи дослідження.....	46
2.3 Стадії дослідження.....	48
РОЗДІЛ 3. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОЦИТІВ У ІНТАКТНИХ ЩУРІВ ТА ПРИ ВВЕДЕННІ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ	51
3.1 Структурна характеристика компонентів печінкової часточки та морфометричні показники гепатоцитів щурів у нормі.....	51
3.2 Структурна організація гепатоцитів при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти	54
РОЗДІЛ 4. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГЕПАТОЦИТІВ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АСЕПТИЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ ОЧЕРЕВИНИ.....	70

РОЗДІЛ 5. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГЕПАТОЦИТІВ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ КОРЕКЦІЇ ГЕАЗО ВВЕДЕННЯМ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ	90
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	109
ВИСНОВКИ.....	126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	129
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	130
ДОДАТКИ	164

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

aЕПС – агранулярна ендоплазматична сітка

БАР – біоактивні речовини

ГЕАЗО – гостре експериментальне асептичне запалення очеревини

грЕПС – гранулярна ендоплазматична сітка

ЕПС – ендоплазматична сітка

КГ – комплекс Гольджі

ККП – кріоконсервована плацента

УВЧ – ультрависока частота

УФО – ультрафіолетове опромінення

D – великий діаметр гепатоцита

d – малий діаметр гепатоцита

S – площа гепатоцита

M – середнє арифметичне площі

m – похибка середнього

IG_S – ядерно-цитоплазматичний індекс

ВСТУП

Актуальність теми. Запалення є універсальною фізіологічною реакцією організму на ушкодження, може викликатися інфекційними, алергічними, токсичними, фізичними і нейрогенними чинниками та локалізувати патологічний процес, що призводить до елімінації збудника і відновлення гомеостазу. Однак, при високій вірулентності збудника та наявності факторів ризику запальний процес нерідко стає причиною патологічних змін [1-3].

На сьогодні основним ускладненням гострої хірургічної патології є гостре асептичне запалення очеревини, що за пато- і морфогенезом, клінічними проявами суттєво відрізняється від інших форм запалення [4-6]. Летальність від поліорганної недостатності, що розвивається при асептичному перитоніті складає від 76% до 100% та протягом останніх десятиліть не має стійкої тенденції до зниження. За даними багатьох авторів важливу роль у розвитку поліорганної недостатності при асептичному запаленні (перитоніті) різного генезу має ендотоксикоз [6-10].

Бактеріальні токсини, продукти аутолізу тканин у великих дозах надходять у лімфу, загальний кровообіг та пошкоджують органи-цілі, що відносяться до високодиференційованих систем організму: легені (респіраторний дистрес-синдром), печінка (печінкова недостатність), нирки та наднирники (токсична нефропатія, ниркова недостатність, гостра недостатність кори наднирників), центральна нервова система (токсична енцефалопатія), серцево-судинна система (кардіоміопатія, серцева недостатність) [1, 2, 11-13]. Це призводить до порушення їх структурно-функціональної організації та метаболізму, що сприяє прогресуванню ендотоксемії [7, 9, 12].

Печінка складається з печінкових клітин, навколо яких розташовані кровоносні капіляри синусоїдного типу. Більше 80% клітинного складу печінки становлять гепатоцити, 15-20% – ендотеліальні клітини. Основна структурна одиниця печінки – печінкова часточка, яка формується головним чином із 15-20 гепатоцитів. У центрі печінкової часточки знаходиться центральна вена.

Радіально від неї розміщуються гепатоцити, утворюючи печінкові перекладки, що являють собою пластинки з одного ряду клітин, які тісно контактують з синусоїдними капілярами з однієї сторони та жовчним каналцем з іншої сторони гепатоциту.

Часточки відокремлені одна від одної прошарками слабо вираженої сполучної тканини, які називаються портальними полями. Вони пов'язані з фіброзною капсулою печінки.

Гепатоцит має багатокутну форму, одне або два великих округлих ядра, величина яких коливається від 7 до 16 мкм. Це пояснюється наявністю в печінкових клітинах, поряд зі звичайними ядрами (диплоїдними), більш крупніших – поліплоїдних. Ядра з перевагою еухроматину і 1-2 ядерцями. Цитоплазма зерниста, містить численні мітохондрії, лізосоми, пероксисоми, ліпідні краплі, частки глікогену, добре розвинені аЕПС і грЕПС, чисельні елементи комплексу Гольджі [14, 15].

Печінка відіграє центральну роль в обміні речовин: білковому, вуглеводному, ліпідному, біологічно-активних речовин, вітамінів і мікроелементів.

Функціональна активність гепатоцитів проявляється в їхній участі в поглинанні, синтезі, накопиченні та хімічному перетворенні різноманітних речовин, які надалі можуть виділятися в кров або жовч [16].

Таким чином, гепатоцити виконують різноманітні функції і одна з їх важливих властивостей – накопичення та виведення токсичних агентів.

Порушення структури і функції гепатоцитів займає одне з провідних місць в патогенезі асептичного запалення очеревини у щурів.

Описані експериментальні дані та позитивні клінічні результати щодо ефективного використання кріоконсервованої плаценти при різних патологічних станах [17-21]. Перевагою у використанні плацентарної тканини є те, що пацієнт одержує ряд біологічно активних, збалансованих сполук природного походження, здатних впливати на різні ланки метаболізму цілісного організму, стимулювати репаративні процеси, підвищувати

неспецифічну резистентність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища та стресових ситуацій [19, 20, 22, 23]. На підставі глибоких наукових досліджень був доведений позитивний вплив кріоконсервованої плаценти на перебіг запальних процесів [19, 24-29].

Не дивлячись на велику кількість наявних клінічних та експериментальних даних, досить багато аспектів у питаннях механізмів дії тканинної терапії залишаються недостатньо вивченими, що й зумовлює необхідність подальших досліджень у даній області.

Таким чином, на сьогоднішній день актуальною є проблема впливу кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан гепатоцитів в нормі та при експериментальному асептичному запаленні черевної порожнини, розв'язання якої дасть можливість удосконалити методи лікування запалення очеревини та прискорити покращення функціонального стану гепатоцитів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи Української медичної стоматологічної академії МОЗ України „Експериментально-морфологічне вивчення дії трансплантатів кріоконсервованої плаценти та інших екзогенних чинників на морфофункціональний стан внутрішніх органів” (№ державної реєстрації 0113U006185), „Експериментально-морфологічне вивчення дії кріоконсервованих препаратів кордової крові та ембріофетоплацентарного комплексу (ЕФПК), дифереліну, етанолу та 1% ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряда внутрішніх органів” (№ державної реєстрації 0119U102925). Автор є співвиконавцем даної роботи.

Мета дослідження. Визначити морфофункціональну характеристику гепатоцитів у інтактних щурів, реакцію їх на одноразове підшкірне введення кріоконсервованої плаценти та введення її при гострому експериментальному асептичному запаленні очеревини.

Для досягнення поставленої мети було передбачено вирішення наступних завдань:

1. Визначити особливості структурної організації та метричних

показників гепатоцитів у інтактних щурів.

2. Вивчити морфофункціональний стан гепатоцитів при одноразовому підшкірному введенні кріоконсервованої плаценти.

3. Дослідити зміни гепатоцитів при експериментальному асептичному запаленні.

4. Встановити особливості впливу одноразового підшкірного введення кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан гепатоцитів при гострому експериментальному асептичному запаленні очеревини.

Об'єкт дослідження – гепатоцити печінки щурів.

Предмет дослідження – морфофункціональні та електронно-мікроскопічні зміни гепатоцитів щурів у динаміці гострого експериментального асептичного запалення очеревини та введенні кріоконсервованої плаценти.

Методи дослідження:

– гістологічний – для вивчення морфофункціональних особливостей гепатоцитів та кровоносних капілярів у інтактних тварин та в умовах експерименту;

– електронної мікроскопії – для виявлення особливостей ультраструктури гепатоцитів та синусоїдних капілярів щурів;

– морфометричний метод – для визначення кількісних параметрів гепатоцитів щурів в різних експериментальних групах;

– методи варіаційної статистики – для встановлення об'єктивності та достовірності отриманих результатів і виявлення основних тенденцій реактивних змін у структурі гепатоцитів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше за допомогою адекватних методів дослідження було отримано морфологічну, електронно-мікроскопічну характеристики особливостей зміни клітин печінки щурів при одноразовому підшкірному введенні кріоконсервованої плаценти.

Вперше встановлено морфологічні, електронно-мікроскопічні зміни клітин печінки (гепатоцитів) щурів при введенні λ -карагінеу, який викликає

гостре експериментальне асептичне запалення – з терміном реалізації процесу протягом 30-ти діб. Електронно-мікроскопічним дослідженням було підтверджено, що зміни гепатоців виявлялись вже з першої доби експерименту.

Також вперше доведено, що гепатоцити щурів починають відновлюватися під дією одноразового підшкірного введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини. Ці зміни починали виявлятися на гістологічних препаратах на 10-14-у доби експерименту. Електронномікроскопічні дослідження показали початкові зміни, починаючи з 5-7-ої доби.

Практичне значення отриманих результатів. Дані про особливості ультраструктури компонентів печінкової часточки щурів у нормі, при одноразовому підшкірному введенні кріоконсервованої плаценти, при гострому експериментальному асептичному запаленні очеревини та при одноразовому підшкірному введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого експериментального асептичного запалення очеревини можуть використовуватися як теоретичне підґрунтя для пошуку нових методів лікування в гастроентерології, гепатології. Розширені та уточнені відомості щодо морфофункціональних особливостей гепатоцитів доцільно ввести в навчальний процес кафедр гістології, цитології, ембріології, анатомії людини, патологічної анатомії, топографічної анатомії, внутрішніх хвороб та кафедри загальної практики та сімейної медицини.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом визначені мета та задачі дослідження, самостійно проведено патентно-інформаційний пошук за темою дисертації, виконано всі етапи експериментального дослідження, статистичну обробку отриманих даних, систематизовано та узагальнено отримані результати, визначено наукову новизну дисертації та її практичну значимість, спільно з науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації.

Морфологічна та статистична обробка даних, проведений науковий аналіз, написання й оформлення глав дисертаційної роботи виконані

дисертантом самостійно. Автор сформулювала і довела основні положення роботи, запропонувала впровадження отриманих результатів у практику. У співавторстві в опублікованих наукових працях і патенті, участь дисертанта є визначальною.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було обговорено та позитивно оцінено на: III Всеукраїнської науково-практичної конференції „Морфологія людини та тварин”, присвяч. 70-й річниці з дня народження О.І. Цебржинського (2-3 листопада 2017 р., м. Миколаїв.); міжнародній заочній науково-практичній конференції „Актуальні питання стоматології” (5 квітня 2018 р.), присвяченої 95-річчю від дня народження професора П.Т. Максименка; обласній науково-практичній конференції „Актуальні питання дитячої стоматології”, присвяченої пам’яті кандидата медичних наук, доцента Л.Г. Павленко (4 грудня 2018 р., м. Полтава); міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря». „Твори” (10-11 квітня 2019 р., м. Вінниця); науково-практичній конференції до 100-річчя з дня народження засновника і першого завідувача кафедри факультетської терапії (1974-1990), професора кафедри факультетської терапії внутрішньої медицини №1 УМСА, доктора медичних наук, професора М.А. Дудченка. „Від нових наукових концепцій в терапії до конкретного пацієнта” (5 серпня 2019 р., м. Полтава); науково-практичній конференції „Прикладні аспекти морфології. Експериментальні і клітинні дослідження” (10-11 жовтня 2019 р., м. Тернопіль); Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених „Медична наука в практику охорони здоров’я” (22 листопада 2019 р., м. Полтава).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, із них 4 статті у фахових наукових виданнях (1-у виданні, яке входить до наукометричної бази Web of Science, 1- у виданні в країні Євросоюзу), 1 стаття опубліковано одноосібно, 7 тез доповідей надруковано в матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 1 патент України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА МОРФОЛОГІЮ ТА ФУНКЦІЮ ГЕПАТОЦИТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Печінка – складна залоза, що поєднує ендокринні та екзокринні функції. Складається з фіброзної капсули, яка щільно зростається з вісцеральним листком очеревини, та печінкових часточок, які містять клітини печінки та кровоносні судини. Більшість клітин печінки становлять гепатоцити (близько 60%), які виконують основні її функції, та розміщені у паренхімі у вигляді печінкових часточок. Класична печінкова часточка, в свою чергу, складається з печінкових балок та внутришньочасточкових синусоїдних капілярів, велика кількість яких забезпечує обмін між кров'ю та клітинами печінки, виконуючи основні її функції [14, 16, 30, 31].

Гепатоцит (печінковий епітеліоцит) – основна клітина печінки, що має при світловій мікроскопії вигляд чотирьох- або шестикутника з поперечним розміром від 13 до 30 мкм. У печінці дорослої людини – приблизно 250 млрд. гепатоцитів. У гепатоциті є два полюси: синусоїдальний і біліарний (40% і 15% поверхні клітин відповідно). Синусоїдальний полюс морфологічно характеризується численними мікрворсинками, що виступають в перисинусоїдальний простір Діссе (щілина між гепатоцитами і стінкою синусоїда), та забезпечують всмоктування речовин із кровотока [14, 30-34].

1.1 Гісто- і морфологічна характеристика гепатоцитів

Гепатоцити – великі клітини. Близько 25% з них двуюдерні, 70% – одноядерні тетраплоїдні гепатоцити і близько 2% – октаплоїдні, тобто з 4- або 8-кратним диплоїдним набором хромосом.

Середній діаметр клітин – (20-25) мкм. Розрізняють апікальну (біліарну) поверхню гепатоцита, звернену в просвіт жовчного капіляра, і базальну

(васкулярну) поверхню – убік синусоїдного капіляра. Своїми латеральними поверхнями гепатоцити формують печінкові балки. В центральній частині клітини лежать одне–два округлі ядра. Частина з них це великі, поліплоїдні ядра, кількість таких ядер збільшується з віком, і може досягати в старості 80%.

Поліплоїдні ядра характеризуються більшими розмірами, які пропорційні їхній оліплоїдності. В цитоплазмі гепатоцитів добре розвинена ендоплазматична сітка (ЕПС), як агранулярна ендоплазматична сітка (аЕПС), так і гранулярна ендоплазматична сітка (грЕПС). ГрЕПС у гепатоциті утворює агрегати, розсіяні по цитоплазмі – базофільні тільця. В цих структурах на полірибосомах синтезується ряд білків (наприклад, альбумін і фібриноген крові). Різні важливі процеси відбуваються в аЕПС, яка дифузно розподілена по всій цитоплазмі. Ця органела відповідальна за процеси окиснення, метилування й кон'югації, необхідні для інактивації або детоксикації різних речовин до їхнього виділення з організму, аЕПС є лабільною системою, що швидко реагує на молекули, що потрапили в гепатоцит [14, 32, 35, 36].

Метаболізм вуглеводів пов'язаний із гладкою ендоплазматичною сіткою, яка розсіяна в цитоплазмі в формі трубочок і пухирців. Поблизу цих елементів гладкої ендоплазматичної сітки виявляються гранули глікогену. Цитоплазма гепатоцитів містить багато мітохондрій, число яких в клітині перевищує 1000. Комплекс Гольджі добре розвинений. Зустрічаються пероксисоми, лізосоми, а також різні включення (жирові, пігментні та ін.). Кількість включень у гепатоцитах перебуває в зв'язку з фазами травлення. Гепатоцити розташовуються звичайно в вигляді двох тісно прилягаючих один до одного рядів, утворюючи при цьому печінкові балки. Між апікальними (біліарними) поверхнями двох гепатоцитів утворюється щілиноподібний простір діаметром (0,5-1) мкм. Ці міжклітинні вузькі щілини називають жовчними капілярами. Останні починаються сліпо і в своїй початковій частині не мають власної стінки. Однак ближче до периферії часточки формують каналці Герінга – жовчні протоки, стінка яких представлена як гепатоцитами, так і епітеліоцитами протоків (холангіоцитами) [14, 15, 30, 32, 36].

1.2 Функція гепатоцитів

Печінка об'єднує в собі функції екзокринного та ендокринного органу, тому її дії надзвичайно різноманітні. Як ендокринна залоза вона синтезує велику кількість речовин, наприклад, більшу частину білків плазми крові (альбуміни, фібриноген, протромбін та інш.), фактори гемопоезу (тромбопоетин, еритропоетин). В ній утворюється глікоген, що забезпечує постійний рівень глюкози у крові. В печінці інактивуються продукти метаболізму, алкоголь, нікотин та інші токсичні речовини, а також гормони, біогенні аміни, більшість лікарських препаратів. З гепатоцитів ці речовини надходять через базальну (синусоїдну) поверхню клітини. Між гепатоцитом і гемокапіляром розташовується перисинусоїдальний простір Діссе, в який гепатоцит виділяє білки, глюкозу, сечовину та інші речовини в процесі здійснення метаболічних функцій. Важлива роль печінки в обміні холестерину, якій входить до складу клітинних мембран. В клітинах печінки накопичуються необхідні для організму жиророзчинні вітаміни – А, D, Е, К. Печінка приймає участь в метаболізмі заліза.

Як екзокринна залоза печінка виробляє жовч, яка через систему жовчних каналців та протоків виділяється через загальний жовчний проток в жовчний міхур, а потім в дванадцятипалу кишку, де вона забезпечує процеси перетравлення та всмоктування ліпідів.

Печінка активно бере участь в захисних реакціях організму проти мікробів та інших чужорідних речовин завдяки великій кількості макрофагів та ямкових клітин. В ембріональному періоді печінка є універсальним органом кровотворення. Завдяки великій кількості гемокапілярів в паренхімі органу, печінка здатна депонувати велику масу крові [14-16, 36-38].

1.3 Реакція гепатоцитів на вплив патогенних факторів

У деяких умовах лікарські препарати, які інактивуються печінкою,

можуть індукувати зміни гепатоцитів, тим самим підсилюючи здатність органа до детоксикації [39-43]. Регенерація печінки, незважаючи на низьку швидкість відновлення клітин, має надзвичайну здатність. Втрата тканини печінки внаслідок хірургічного видалення, травми або дії токсичних речовин запускає механізм, завдяки якому гепатоцити починають ділитися, що триває доти, поки не відновиться первинна маса тканини. Тканина печінки, що регенерувала, звичайно добре організована, в ній виявляється типова часточкова будова, і функціонально вона заміщає зруйновану тканину. Однак, коли відбувається безперервне або повторне ушкодження гепатоцитів протягом тривалого часу, розмноження клітин печінки супроводжується істотним збільшенням вмісту сполучної тканини. Замість утворення нормальної тканини печінки, відбувається формування вузликів різних розмірів, більша частина яких помітна неозброєним оком. Ці вузлики складаються із центральної маси дезорганізованих гепатоцитів, оточених значною кількістю сполучної тканини, дуже багаті колагеновими волокнами. Таке порушення, відоме як цироз, є прогресуючим і незворотним процесом, який викликає печінкову недостатність [15, 44-49] і звичайно приводить до смерті. Цей тип фіброзу є дифузним та вражає повністю печінку. Цироз являє собою кінцевий результат ряду захворювань, які порушують архітектоніку печінки, звичайно внаслідок довгостроково прогресуючого ушкодження гепатоцитів, викликаного такими факторами, як етиловий спирт [50-56], при алкогольному і неалкогольному гепатиті [51-74], прийомі лікарських препаратів [75-79], прооксидантів [80-82]. Важкі ушкодження печінки автори одержали при впливі етанолом і солями важких металів, наприклад, свинцю, солей свинцю та наночасточок свинцю [55, 83-88], технічного вугілля [89, 90], діоксиду титану, кремнію та інших речовин [91-96]; препаратів циклофосфану [97, 98], селену натрію і селеніта [99-101], пестицидів аміної солі 2, 4-ТА та нітратів, нітридів [102-105], з'єднань сукцинату [106], кадмію [107], комбінований вплив промислових хімічних речовин [56, 108-110]. Також серйозні ушкодження викликали препарати натрію на тлі тютюнової інтоксикації [56, 111], при хронічній кадмієвій

інтоксикації [112], при холестазі, викликаному а-нафтилозотоціанатом [44], гіпергідратації, гіпоксії і гіпертермії організму експериментальної тварини [113-116], механічні травми [117, 118], дія магнітного поля та радіаційні пошкодження [119-121], тютюнопаління [56].

Найбільш серйозні зміни викликали герпесвірусна інфекція [122, 123], цитостатики та етоксидол [124], експериментальний і вірусний гепатит, головним чином В, С або Д і аутоімунні захворювання печінки [43, 125-128]. У деяких регіонах світу частою причиною цирозу є інфекція кишковим паразитом *Schistosoma*. Яйця цього паразита переносяться венозною кров'ю та захоплюються печінковими синусоїдами з ушкодженням гепатоцитів. Ушкодження печінки, викликане алкоголем, обумовлює більшу частину цирозу, тому що етанол метаболізується переважно в печінці. Деякими передбачуваними патогенетичними механізмами ушкодження печінки, індукованими алкоголем є утворення кисневих радикалів (імовірно внаслідок перекисного окиснення ліпідів), ацетальдегіду, протизапальних і протифіброгенних цитокинів. Етанол також змінює регенерацію печінки за допомогою невідомого механізму, що сприяє розвитку цирозу [16, 46, 50, 51, 55].

Відповідна реакція гепатоцитів можлива не тільки на вплив тих або інших лікарських або патогенних засобів, але також при різних захворюваннях і станах організму. Так, при моделюванні у тварин експериментального шоку, стресу в печінці розбудовується гідропічна дистрофія гепатоцитів. Автори припускають, що в розвитку цієї дистрофії приймає участь надниркова залоза в вигляді викиду глюкокортикоїдів, які мають катаболічну дію. Однак введений для корекції препарат семакса виявляє гепатопротекторну дію [57, 129-131].

Виникає непостійна зміна гепатоцитів при таких станах організму як непрохідність тонкого кишечника тварин [132], геморагічний інсульт [133], при якому вже на третю добу виявляються ознаки регенерації гепатоцитів; експериментальний діабет [134], тиреотоксикоз [135], опікова хвороба [81], експериментальний панкреатит [136, 137], гепатопульмональний синдром [138],

портальна гіпертензія [139], гіпо- і гіперкінезії [140]. Виявлені морфологічні зміни найбільш виражені при гіпокінезії, мають хвилеподібний характер, залежать від тривалості експерименту.

Л.Д. Сандомірська зі співавторами [141] відзначила реакцію печінки на вплив струмом на точки акупунктури. Вважає зміни, що виникають можна розглядати як еквіваленти підвищення функціональної активності гепатоцитів.

Субплантарне введення формаліну та системне введення зимозана інтактним тваринам викликають запальну реакцію, дистрофічні і некротичні зміни гепатоцитів у тканині печінки. Ушкодження сенсорних нейронів капсаїцином підсилювало запальну дію індукторів запалення, збільшувало кількість дистрофічно змінених гепатоцитів, при введенні формаліну, і некротично змінених гепатоцитів, більшою мірою при введенні зимозана. Отримані дані говорять про важливу роль капсидан-чутливих нейронів у модуляції запальної реакції та у підтримці морфофункціональної цілісності тканини при впливі ушкоджуючих факторів [80, 138, 140].

Відповідна реакція організму на запалення, незалежно від локалізації запального процесу, розгорталася відповідно до загальних закономірностей, властивих будь-якому гострому запаленню. Запальний процес і відповідна реакція на нього розвивались при участі численних медіаторів, у тому числі цитокінової системи, по тих самих закономірностях, як при впровадженні інфекції, так і при впливі травми, вогнищ некрозу тканин, опіків та деяких інших факторів.

Таким чином, синдром системної реакції на запалення – це початок безперервного патологічного процесу, що розвивається, є відбиттям надлишкової, недостатньо контрольованої імунної системної секреції цитокінів та інших медіаторів запалення, клітинної дегенерації і деструкції гепатоцитів внаслідок порушення міжклітинних взаємин у відповідь на важкі антигенні стимули як бактеріальної, так і небактеріальної природи [1, 4, 6].

1.4 Асептичне запалення

Запалення є найбільш частою формою типового патологічного процесу, який розгортається у результаті впливу на організм фактора, що ушкоджує. Воно є основою багатьох соматичних хвороб, а його локалізація нерідко визначає особливість хвороби та її нозологічну форму. На сьогодні вважається, що запалення – це складна, створена в процесі еволюції, нейро-судинно-тканинна реакція організму в васкуляризованих органах (тканинах) у відповідь на місцевий вплив фактора, що ушкоджує та спрямована на нейтралізацію (зв'язування, руйнування, розведення, ізоляцію) флогогенного агента і на відновлення ушкодженої тканини, місцеве за локалізацією та загальне за реалізацією. Дане визначення підкреслює, що виникнення, розвиток та результат запалення, незважаючи на те, що цей процес є аутохтомним, залежить від резистентності та реактивності організму, тобто від стану генотипу, конституції, статі, віку та умов життя організму. Під аутохтомністю запалення слід розуміти, його властивість, розпочавшись, протікати незалежно від продовження дії етіологічного фактора. В розвитку запалення аутохтомні місцеві механізми переважають над системною ендокринною регуляцією. Патологи і клініцисти традиційно вказують на бар'єрну роль запалення [1, 48]. Завдяки формуванню венозної гіперемії, стазу, лейкоцитарного вала, активації антимедіаторної системи, формуванню інфільтратів (гранульом), біогенної мембрани абсцесу, секвестрації при остеомієліті обмежується поширення мікроорганізмів, медіаторів ушкодження, продуктів розпаду клітин і міжклітинного матрикса за межі запального вогнища, тим самим упереджується генералізація процесу. Ці бар'єрні фактори діють як при інфекційному, так і неінфекційному (асептичному) запаленні. Системна дія медіаторів ушкодження (запалення) може настати, якщо бар'єри не забезпечують локалізацію (зниження резистентності організму, велике ушкодження). Прорив медіаторів запалення у системну циркуляцію або їх активація у середині кровоносних судин (активація системи комплементу, калікреїн-кінінової системи), утворення ендотелінів ведуть до зміни функціонування регуляторних і виконавчих

органів, тобто системної дії на організм [2-6].

Таким чином, розвиток запалення характеризується не тільки комплексом місцевих тканинних змін, але в ряді випадків, особливо при гострому перебігу процесу, виникають морфофункціональні зрушення в системах і органах, безпосередньо не порушених флогогенним фактором. Крім того, розвиток запального процесу обумовлений не тільки автоматизмом комплексу місцевих судинних, нервових і гуморальних реакцій, але й рядом загальних умов, що стосуються організму (стан генотипу, вік, стать, умови життя, характер харчування). Виникнення системних змін в організмі при запаленні, тобто поза вогнищем первинної альтерації, залежить не тільки від особливостей етіологічного фактора, але й від місця його дії (від локалізації процесу), а також резистентності організму. При запаленні порушуються всі види обміну речовин не тільки в вогнищі запалення, але й за його межами. Про це свідчать: активація гліколізу в багатьох тканинах, особливо при ексудативному запаленні, збільшення в крові проміжних продуктів вуглеводного, білкового і ліпідного обміну. Розвивається гіпопротеїнемія з відносним збільшенням змісту глобулінів, особливо гамма-глобуліну (найбільш тісне відношення, що має значення до утворення антитіл) і фібриногену (гіперфібриноз) [3, 5, 7-12].

Асептичне запалення виникає під впливом механічних, фізичних і хімічних ушкоджень [1, 5, 118-122]. За перебігом процесу воно може бути гострим і хронічним, а за характером ексудату серозним, серозно-фібринозним і фібринозним. В тих випадках, коли у серозному ексудаті втримується значна кількість еритроцитів, його називають геморагічним. Під впливом ін'єкцій скипидару та деяких хімічних речовин розвивається асептичне гнійне запалення [1, 6, 13].

Запалення, як єдиний двофазний захисно-приспосувальний процес, включає два основні взаємозалежні компоненти: руйнівний і регенеративно-відновлювальний. Воно може протікати з перевагою нейродистрофічних (руйнівних) або компенсаторних (відновлювальних) явищ [1, 142-144].

На підставі інтенсивності запального процесу розрізняють за перебігом:

нормергічне, гіперергічне, гіпоергічне.

Нормергічне запалення характеризується адекватною відповідною реакцією організму на механічний, фізичний, хімічний або біологічний вплив, що ушкоджує. Результатом такої запальної реакції є видужання, тому що під впливом її відбувається нейтралізація, придушення або повне знищення шкідливих агентів, виведення, розсмоктування або ізоляція сторонніх предметів, що потрапили в тканини організму. В клінічному плані при нормергічному запаленні переважають регенеративні явища. При цьому формується біологічно відтворений клітинний грануляційний бар'єр, а реактивний ферментоліз обмежується переважно зоною травмованих тканин [1, 3, 144, 145].

Гіперергічне запалення виникає при порушенні адаптаційно-трофічної функції нервової системи, алергійному стані організму. При ньому руйнівні явища (процеси гістолізу і некрозу) переважають над регенеративними. Таким чином, гіперергічне запалення, поряд з активним впливом на шкідливий агент, супроводжується додатковими великими реактивними некрозами тканин і в зв'язку з цим, затримкою формування клітинного та грануляційного бар'єрів, неповноцінних в біологічному відношенні. Унаслідок цього у кров і лімфу всмоктується велика кількість токсичних продуктів тканинного розпаду, токсинів і мікроорганізмів, що приводить до важкої інтоксикації та навіть генералізації інфекта [1, 3, 5, 7].

Надсильні подразнення, що виходять із такого вогнища запалення, викликають переподразнення нервових центрів, що, погіршуючи трофіку та захисну роль запалення, сприяє розвитку нервоводистрофічних явищ, у результаті чого підсилюються й прогресують дегенеративні і некротичні процеси в неушкоджених тканинах.

Гіпоергічне запалення характеризується невідповідно слабкою реакцією на шкідливий вплив агента, що ушкоджує. Така запальна реакція може бути обумовлена використанням захисних сил організму попередніми захворюваннями, фізичною перевтомою, голодуванням, слабким типом вищої

нервової діяльності. Недостатність і неповноцінність запальної реакції сприяє розвитку прогресуючої, нерідко швидко генералізуючої важкої інфекції. Ураховуючи недостатню захисну реакцію, слід нормалізувати запалення шляхом підвищення загальної опірності організму та вживання заходів для пригнічення і ліквідації агента, що ушкоджує [6-9, 130-132].

Фази розвитку запалення. Асептичне запалення характеризується двофазним перебігом. Кожній фазі властиві певні біо-фізико-хімічні, морфологічні та клінічні зміни.

Встановлено, що кожна фаза запалення включає взаємозалежні та взаємообумовлені стадії. Розподіл єдиного запального процесу на фази та стадії до відомого ступеня умовний. Однак, він обґрунтований практичною необхідністю, а також клінічними і патогенетичними особливостями, характерними для кожної з них, з урахуванням яких і повинне проводитися лікування [1, 3-6, 15].

Перша фаза гострого асептичного запалення включає дві стадії:

- запального набряку;
- клітинної інфільтрації і фагоцитозу, остання нерідко буває виражена слабо.

Виникаючі на даній стадії початкові біо-фізико-хімічні зміни не носять стійкого характеру; трофічна і гуморальна регуляція запального процесу не має різких патологічних зрушень. У кров починають надходити у значно великій кількості гормони гіпофіза (соматотропний, тиреотропний), а також гормон кори надниркової залози (дезоксикортикостерон). У зоні запалення значно підвищується кількість і активність ацетилхоліну, адреналіну, гістаміну, лейкотоксину та інших фізіологічно активних речовин і збільшується кількість лейкоцитів у крові [2, 6, 116, 146-149].

Наведені біо-фізико-хімічні порушення, що спостерігалися у зоні запалення, зворотні, тому що в організмі не виникає глибоких порушень трофіки, крово- і лимфообігу обміну речовин і місцевого декомпенсованого ацидозу. Якщо вчасно не прийняти заходів для пригнічення інфекта та

нормалізації трофіки, то ця стадія запалення переходить у наступну стадію – клітинної інфільтрації і фагоцитозу. Ця фаза характеризується подальшою фіксацією, нейтралізацією шкідливих агентів і активним пригніченням їх, а також формуванням клітинного бар'єра [1-9, 11-13, 126].

На тлі зміни трофіки і викиду в кров значної кількості запальних гормонів, порушеного кровообігу й обміну речовин у вогнищі запалення виникають більш стійкі біо-фізико-хімічні порушення. Порушується кислотно-лужна рівновага, підвищується місцевий ацидоз, який починає набувати декомпенсованого характеру. Одночасно з цим підсилюється онкотичний і осмотичний тиск, змінюється співвідношення електролітів – збільшується кількість калію, у значній кількості накопичуються фізіологічно активні речовини, переважно нуклеїнові кислоти, а також речовини адреналової системи: гістамін, лейкотоксін, некрозин та інші. В вогнищі запалення утворюються токсичні продукти тканинного і мікробного походження. В результаті всього цього в центрі запального вогнища розгортаються нервово-дистрофічні явища, а на границі неушкоджених тканин формується первинний клітинний бар'єр і розгортається активний фагоцитоз [4, 8, 12, 13, 116].

Описані біо-фізико-хімічні зміни та нервово-дистрофічні порушення, які виникли на цій стадії набувають більшу або меншу стійкість і тому виявляються незворотними або важкозворотними під впливом етіопатогенетичних засобів, тому дана фаза звичайно переходить у наступну.

Друга фаза асептичного запалення також представлена двома стадіями:

- біологічного очищення;
- регенерації та рубцювання.

Друга фаза гострого асептичного запалення з вогнищем нагноєння включає три стадії: до перших двох перерахованих додається абсцес, що дозріває.

Стадія регенерації та рубцювання характеризується заповненням гнійної порожнини сполучною тканиною, яка надалі перетворюється в рубець. Чим більшою була зона некрозу та порожнина гнійника, тим масивним формується

рубець, у центральній зоні він ущільнюється, а до периферії поступово розпушується. Однак процес розпушення при великих рубцях виявляється недостатнім. Тому масивні рубці нерідко механічно утруднюють або повністю порушують функцію відповідного органа. Щоб попередити розвиток великих рубців, зменшити їх, необхідно застосовувати теплові та інші фізіотерапевтичні процедури, тканинну терапію, пирогенол та інші засоби [15, 19, 47, 48].

1.5 Лікування асептичного запалення

Запалення може мати різну локалізацію та вражати тканини різного походження, але підкоряється однаковим законам. Щоразу, коли ми виявляємо класичні ознаки запального процесу: набряк, біль, почервоніння, жар і порушення функції, ми можемо впевнено діагностувати запалення і застосувати загальні антигемотоксичні підходи. Локалізація запалення вносить певні особливості в лікувальну тактику: в комплекс терапії включається відповідний органотропний препарат.

Імунологічна допоміжна реакція являє собою схоластичний процес, і чим більше рослинних компонентів будуть присутні в комплексі, тим більша ймовірність формування клонів Th3 клітин, що реалізують вироблення протизапальних агентів [6].

Велике значення в виборі адекватної терапії мають психосоматичні симптоми, як у вигляді реакції на хворобу, так й у вигляді преморбідних дезадаптивних особистісних особливостей.

Лікування гострих асептичних процесів спрямоване на усунення етіологічних факторів, що викликають ушкодження, зменшення проникності судин у зоні травми, зниження ексудації, больової реакції, лізис і розсмоктування згустків крові та фиброгенного ексудату девіталізованих тканин і наступного забезпечення сприятливих умов регенерації й відновлення функцій.

Асептичне запалення може виникати в будь-якому органі, будь-якої

тканини організму. Залежно від локалізації призначається й відповідне лікування.

Таким чином, лікування гострого асептичного запалення складається із двох основних видів лікування: загального і місцевого, застосування яких залежить в основному від фази перебігу запалення.

Залежно від характеру запалення використовується специфічна й неспецифічна терапія. Специфічна терапія спрямована на знищення біологічного збудника, якщо при асептичному запаленні приєднується інфекція. В першу чергу призначаються антибіотики, лікувальні сироватки, протитуберкульозні засоби та інші препарати [15, 47, 48, 99].

При виникненні асептичного запалення в першій його фазі в першу чергу призначаються нестероїдні протизапальні препарати групи німесуліда.

Антибактеріальні засоби також можна призначати для профілактики нагноєння, тобто при можливості переходу серозного запалення в гнійне. Рекомендуються знеболюючі засоби.

Протизапальні препарати гальмують утворення медіаторів – кинінів, простагландинів, серотоніну, гістаміну, фактора проникності. Серйозну протизапальну дію має індометацин, бруфен. Крім того, вони запобігають денатурації білка та мають антикомплементарну активність. Ряд протизапальних речовин, типу флавоноїдів (ритин, венорутин і ін.) знижують проникність судин, поліпшують реологію крові та венозний кровообіг.

Можливе використання для лікування запалення глюкокортикоїдів, тому що вони забезпечують стабілізацію мембран лізосом, знижують проникність, ексудацію та еміграцію лейкоцитів, фагоцитоз, пригнічують імунітет і проліферацію кліток у вогнищі запалення, це в цілому гальмує запалення та в той же час є причиною млявого загоєння. Протизапальна дія антигістамінних препаратів обумовлено гальмуванням мобілізації або блокадою рецепторів гістаміну обмінних судин, внаслідок чого гальмується розширення судин та їх проникність, особливо вен.

Широке застосування, як для загального, так і для місцевого лікування

знайшли протеолітичні ферменти – пепсин, трипсин, хемотрипсин та інші. Вони найбільше ефективно очищують раньову поверхню і в такий спосіб прискорюють загоєння. Навпаки, антипротеазні препарати – ϵ -амінокапронова кислота, тразилол, інікрол та інші мають протизапальну дію [15, 67, 71, 129].

В якості місцевого лікування в серозній фазі запалення показане фізіолікування: УФО, УВЧ, електрофорез протизапальними препаратами, що розсмоктують пов'язки з 30% розчином діметилсульфоксиду, змазування йодом, вібромасаж. Подразнюючі засоби поліпшують крово- і лімфообіг, збільшують геперемію, міграцію лейкоцитів, фагоцитоз, що забезпечує посилення та прискорення запалення [15, 47, 48, 76].

Вивчення ультраструктурних даних морфологічних досліджень у експерименті на щурах показали, що для корекції гепатоцитів після патологічних подразників були рекомендовані різні препарати: сухий екстракт солодки, густий екстракт чоловічих бруньок обліпихи крушиновидної; фармакологічні препарати: тіотриазолін, лакторотеїн, цитрати металів, мікроелементи та інші [42, 43, 79, 80, 86, 150]. Всі препарати позитивно впливають на стан відновлення гепатоцитів, однак деякі автори не відмічають термінів відновлювання їх при прийомі тих чи інших лікувальних речовин. Тому актуальним є пошук активних препаратів для корекції не тільки структури гепатоцитів, а й відновлення їх функціональної активності. Одними з таких препаратів, на наш погляд, є біологічно активні препарати.

1.6 Застосування біологічно активних речовин для лікування асептичного запалення

Відомо, що запальні захворювання – одна з основних проблем медицини, тому що вони є причиною більш 70% патологічних станів організму. В цей час важлива розробка нових методів протизапальної терапії, засновано на дії біологічно активних речовин (БАР) [19-22], що містяться в натуральних

продуктах, а також в багатьох тканинах ссавців, зокрема в плацентарній тканині, яка під час вагітності є залозою внутрішньої секреції [17-22].

Наявність у тканинних препаратах великої кількості БАР виявляє істотний лікувальний ефект на серцево-судинну, ендокринну, нервову системи, а також ферментні системи енергетичного, білкового (активація синтезу білка) та інших видів обміну речовин [17, 19-22, 151] за рахунок протизапальних, протипухлинних, імунокорегуючих і радіопротекторних властивостей [19, 20, 151-167].

Плацента утворюється найчастіше в слизовій оболонці задньої стінки матки з ендометрію і цитотрофобласту.

Між плодовою та материнською частиною плаценти – базальною децидуальною оболонкою – знаходяться наповнені материнською кров'ю поглиблення. Ця частина плаценти розділена децидуальними септами на 15-20 чашеподібних просторів (котиледонів). Кожний котиледон містить основну ворсинку, яка складається з пуповинних кровоносних судин плода, що розгалужується далі в безлічі ворсинок хоріона, які утворюють поверхню котиледону. Завдяки плацентарному бар'єру кровотік матки і плода не змішуються між собою. Обмін речовинами відбувається за допомогою дифузії, осмосу або активного транспорту. З 3-го тижня вагітності, коли починає битися серце дитини, плід забезпечується киснем та живильними речовинами через плаценту [14, 20, 30, 32].

Плацента формує гемоплацентарний бар'єр, який морфологічно представлений шаром кліток ендометрію судин плода, їх базальною мембраною, шаром пухкої прикапілярної сполучної тканини, базальною мембраною трофобласту й синцитіотрофобласту. Судини плода, розгалужуючись у плаценті до дрібних капілярів, утворюють ворсини хоріона, які занурені в лакуни, наповнені материнською кров'ю. Хоріон обумовлює наступні функції плаценти:

– газообмінну: кисень із організму матері проникає в кров плода за простими законами дифузії, у зворотному напрямку трансформується

вуглекислий газ;

– трофічну та видільну: через плаценту плід одержує воду, електроліти, живильні і мінеральні речовини, вітаміни, також плацента бере участь у видаленні метаболітів (сечовини, креатину, креатиніну) за допомогою активного та пасивного транспорту;

– гормональну: плацента відіграє роль ендокринної залози, в якій утворюється хоріонічний генадотропін, що підтримує функціональну активність плаценти та стимулюючий вироблення великої кількості прогестерона жовтим тілом, плацентарний лактоген, що відіграє важливу роль у дозріванні й розвитку молочних залоз під час вагітності та в їхній підготовці до лактації; пролактин, відповідальний за лактацію; прогестерон, що стимулює ріст ендометрія та запобігає виходу нових яйцеклітин; естрогени, які викликають гіпертрофію ендометрія. Крім того, плацента здатна секретировать тестостерон, серотонін, релаксін та інші гормони;

– захисну: плацента має імунні властивості – пропускає до плода антитіла матері, тим самим, забезпечуючи імунологічний захист. Частина антитіл проходять через плаценту, забезпечуючи захист плода. Плацента відіграє роль у регуляції й розвитку імунної системи матері і плода. В цей же час вона попереджає виникнення імунного конфлікту між організмами матері й дитини – імунні клітини матері, розпізнавши чужорідний об'єкт, могли б викликати відторгнення плода. Синцитій поглинає деякі речовини, що циркулюють у материнській крові та перешкоджає їхньому потраплянню в кров плода.

Плацента людини – гемохоріального типу: материнська кров циркулює навколо тонких ворсинок, що містять плодові капіляри [14, 20].

У вітчизняній промисловості з 30-х років були розроблені професором В.П. Філатовим та випускаються препарати екстракту плаценти і суспензії плаценти. Препарати плаценти активно використовуються у фармакології. З пуповинної крові й плаценти можна одержувати стовбурні клітини, що зберігаються в Банках пуповинної крові [17, 20-22, 153, 168, 169].

Плацентарні екстракти мають також антибактеріальні та противірусні дії.

Препарати із плаценти забезпечують організм необхідними субстратами: вітамінами, амінокислотами, що дозволяє здійснювати стимуляцію організму без виснаження його енергетичних, пластичних та інших ресурсів. Наявність у плаценті амінокислот, ферментів, мікроелементів і унікальних біологічно активних речовин, особливо білків-регуляторів, дозволяє препаратам із плаценти активувати „сплячі” клітини дорослого організму, що приводить до їхнього розмноження, відновлення клітинного складу, а в остаточному підсумку – до омолодження [17, 20, 22, 170].

У плаценти короткий вік. Але за час, відведений плаценті для високої місії виношування плода, її дії унікальні.

Для лікування захворювань людини застосовується кріоконсервована людська плацента, екстракт плаценти, препарати на основі плаценти. Всі препарати проходять ретельну перевірку на інфекції [20, 152, 153, 155, 156].

Виражені ранозагоювальні властивості плаценти та фрагментів плацентарної тканини були відомі ще Гіппократу (V століття до н.е.). Не вгасає інтерес до плаценти і в сучасній науці, якою розроблені високоефективні кріотехнології, що дають можливість тривалого зберігання плацентарної тканини в рідкому азоті – 196 °C без втрати її коштовних біологічно активних речовин, у тому числі й факторів росту. Також доведено, що плацента – багате джерело гемопоетичних і мезенхімальних стовбурних кліток, які знаходять широке застосування в регенеративній медицині, біоінженерії органодів, насамперед кістково-хрящових кондуїтів, оскільки, як доведено вченими, саме стовбурні клітки плаценти мають найвищий остеогенний потенціал [19, 20, 151, 162, 165, 169-171].

Амніотична оболонка – це нетуморогенна тканина, що характеризується низкою імуногенністю, протизапальною, антифібротичною і протимікробною діями, що пояснюється здатністю синтезувати цитокіни й фактори росту. З погляду вчених, амніотична мембрана плаценти, яка переважно викидається після пологів, може застосовуватися в якості біологічної пов'язки для лікування хронічних ран у хворих діабетом та в інших пацієнтів [172, 173].

Застосування кріоконсервованої плаценти роблять як в експериментальних дослідженнях, так і в клініці.

Плацентарні екстракти, мають антибактеріальну та противірусну дію. Завдяки цьому ефекту можливе забезпечення організму необхідними субстратами (вітамінами, амінокислотами), усе це дозволяє здійснювати стимуляцію організму без виснаження його енергетичних, пластичних та інших ресурсів. Доктор медичних наук, професор Кантаро в Японії виготовив з плаценти препарат Лаеннек, який рекомендував для відновлення печінки після бомбардування мість Хіросіми і Нагасакі, як гепатопротекторний засіб.

Враховуючи все викладене, препарати плаценти не мають протипоказань і вікових обмежень, не викликають звикання та не виявляють системного впливу на організм. Це дає можливість і право застосовувати препарат плаценти, зокрема, кріоконсервовану плаценту в клініці [174-175].

У сучасній офтальмології зростає індекс для використання стромальних клітин для лікування захворювань сітківки. При цьому захворюванні використовували кріоконсервовані мезенхімальні стромальні клітини плаценти, тому що вони містять достатню кількість стромальних клітин [22, 153, 154, 176, 177].

Кріоконсервована плацента знайшла своє застосування при лікуванні захворювань серця [178, 179], захворювань печінки [180-191], підшлункової залози [25, 192], травматичних ушкоджень [193, 194], опіків [195], захворювань суглобів [196-199], лікування захворювань подагричного артриту в хворих з ожирінням, атеросклерозу [200-203], цукрового діабету I типу [204]. Застосовувалася консервована плацента при переохолодженні [205], в жінок при менопаузі [206].

Крім того, широко застосовувалася кріоконсервована плацента в експерименті у тварин для дослідження й лікування гастриту [28, 207, 208] на тлі гострого експериментального запалення [29, 209-212], запалення кишечника, селезінки [188, 213-218]; для вивчення гемоциркуляторного русла піднижньощелепної слинної залози [219] і сіалоденіту [220-222], запалення

сім'яників тварин [223, 224]; сітківки очей [26, 27, 225]. Вивчали реакцію піднебінних слинних залоз [226], острівців червоного кісткового мозку [227], а також досліджували вплив на морфофункціональний стан органів і тканин пацюків під впливом кріоконсервованої плаценти [18, 23, 156, 228, 229]. В експерименті вивчали стан лімфатичних вузлів підщелепної ділянки [230-233].

Н.Л. Марченко із співавторами [234] провели морфологічні дослідження тканини при підшкірному введенні плаценти. Відзначено, що на 7-у добу структура інкапсульованої нативної плаценти в порівнянні із кріоконсервованою зазнала більш глибокої дегенерації й активної моноцитарно-макрофагальної інфільтрації. Через 14 діб у 2/3 тварин відбувалася повна резорбція нативної плаценти та заміщення її сполучною тканиною з рясною васкуляризацією. В кріоконсервованій плаценті в усіх експериментальних тварин через 14 діб дегенеративні процеси і інфільтрація клітинами реципієнта були суттєво вповільнені в порівнянні з нативною плацентою [235].

А.А. Лихицкий [236-240] досліджував в експерименті вплив кріоконсервованої плацентарної тканини на остеогенез при переломі нижньої щелепи. Морфологічно досліджений процес остеогенезу при лікуванні перелому нижньої щелепи на тлі остеопорозу. Виявлено, що в порівнянні з контрольною групою застосування комплексного лікування в вигляді підшкірного введення кріоконсервованої плаценти й цитрату калію визначався менший ступінь розвитку некрозу і секвестрування в ділянці травми, що створювало умови для зрощення фрагментів на 30-у добу за рахунок дрібнопетлястої мережі новостворених кісткових балочок. При цьому спостерігалася перевага активності остеогенного компонента за рахунок мережі дрібнопетлястих кісткових балочок. Препарат кріоплаценти в комбінації із введенням цитрату кальцію впливав на формування провізорних тканин регенерату в ранній термін – з 14-ої по 21-у добу.

Проведені експериментальні дослідження І. Кондаковим [241] і О. Фалько [242-243] виявили характер морфологічних змін дії кріоконсервованої

плаценти при експериментальному атеросклерозі.

Створена експериментальна модель атеросклерозу, морфологічно визначені структурні зміни у аорті та міокардіальних судинах, характерні для цієї патології. В якості альтернативної терапії використана кріоконсервована плацентарна тканина, що вводиться підшкірно. Виявлено, що після її введення вірогідно прискорюються процеси регресії структурних змін. Отримані дані вказують на виражені ангіопротекторні та ангіотрофічні ефекти дії кріоконсервованої плаценти.

О.С. Якушко [244] вивчала вплив кріоконсервованої плаценти при асептичному запаленні зорового нерва і одержала позитивні результати. Стан надниркової залози при асептичному перитоніті у тварин вивчали Т.А. Скотаренко із співавторами [245, 246]. І.І. Кондаков із співавторами присвятив свої дослідження застосуванню кріоконсервованої плаценти при захворюваннях нирок [247-252]. Морфофункціональному стану тканини здорової печінки на введення кріоконсервованої плаценти присвятили свої роботи В.І. Шепітько із співавторами [188, 189, 253] і відзначили, що введення нативної плаценти стимулює структурні елементи печінки, які відповідають за трофічну, захисну та інші функції органа, не викликаючи ушкоджень. У печінці не утворюється міжклітинна сполучна тканина, що вказує на стійкий баланс стромально-паренхіматозних відносин при активації різноманітних функцій органа.

Найцікавіші дослідження проведені В.І. Шепітько [253]. Автор застосував у експерименті на тваринах кріоконсервовану плаценту на тлі екзогенного подразника (розріз). Розглядаючи отримані результати при трансплантації фрагмента кріоконсервованої плаценти, і дії екзогенного подразника виявлено, що в тварин контрольної групи (з розрізом) на другому тижні проявлялась виражена реакція паренхіми у вигляді збільшення числа двохядерних клітин, що свідчить про розвиток регенеративного процесу.

При введенні кріоконсервованої плаценти виражена реакція печінки була виявлена вже в більш ранній період. Морфофункціональний стан паренхіми печінки характеризувався більш активно функціонуючими гепатоцитами з

округлими світлими ядрами й рівномірно розташованим хроматином. У більш пізніший час (30-60 днів) у печінці перевищували за кількістю щільні темні гепатоцити, в яких утрималась велика кількість глікогену, збільшувалось число двоядерних гепатоцитів, а потім їх число зменшувалось.

Алотрансплантація кріоконсервованої плаценти стимулює структурні елементи печінки, які відповідають за трофічну, захисну та інші функції органа.

Таким чином, провівши аналіз вивчених клінічних і експериментальних робіт із застосуванням кріоконсервованої плаценти людини можна зробити висновок, що кріоконсервована плацента, володіючи унікальними властивостями, застосовується для лікування захворювань усіх систем і органів людини [17, 19, 20, 153, 154, 254-259].

Враховуючи, що більшістю дослідників запальний процес розглядається як одна із захисно-адаптаційних реакцій організму, основна увага в вивченні механізмів регуляції запалення приділяється гіпоталамо-гіпофіз-адреналовій системі. Отже, можна припустити виникнення морфологічних змін у гістіоцитах печінки при створенні експериментального запалення в очеревині. Беручи до уваги унікальні властивості плаценти, які дозволяють уникнути порушень гепатоцитів при асептичному запаленні в найкоротший строк, тому екстракти плаценти можуть бути використані для імунорегуляції, гепатопротекції в терапії запальних процесів у організмі. Розглянуті клінічні і експериментальні дані екстрактів плаценти є наслідком складнішого молекулярного складу плацентарних препаратів. Систематичний аналіз всіх наявних даних відносно складу плацентарних препаратів – важливіше направлення подальших біоінформаційних досліджень. Цьому й будуть присвячені наші дослідження. Ураховуючи результати морфологічних досліджень гепатоцитів щурів при дії патологічних подразників та корекції їх структури, а також властивості біоактивних препаратів, було доведено що:

а) не вивчена дія препаратів плаценти при її одноразовому введенні на структуру гепатоцитів, як при морфологічному, так і електронномікроскопічному дослідженнях;

б) недостатньо вивчені морфологічні і електронномікроскопічні зміни гепатоцитів при асептичному запаленні очеревини;

в) не вивчений вплив препаратів кріоконсервованої плаценти на структуру, а також функціональну дію гепатоцитів на тлі асептичного запалення очеревини щурів, що є предметом наших досліджень.

Публікації за темою розділу:

1. Шепітько В.І. Порівняльна характеристика морфології гепатоцитів при впливі різних патогенних факторів / В.І. Шепітько, О.В. Волошина, Л.Б. Пелипенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2019. – Т. 2(149). – Вип. 1. – С. 55-59.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика дослідженого матеріалу

Дослідження було проведено на 140 статевозрілих щурах – самцях лінії „Вістар”, масою (180-200) г. Тварини знаходилися в умовах віварію Української медичної стоматологічної академії, яких до початку експерименту втримували при натуральному світовому режимі на стандартному раціоні *ad libitum*.

Експериментальні дослідження проводили відповідно до „Загальних принципів експериментів на тваринах”, схвалених V Національним конгресом із біоетики (Київ, 2013) і узгоджених із положенням „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1986), а також згідно з Законом України №3447-IV від 21.02.2006 р. „Про захист тварин від жорстокого поводження” та Гельсінською декларацією про гуманне відношення до тварин [260-262].

Для виключення впливу на експеримент добового та сезонного ритмів біологічної активності, експеримент проводився у осінній період, через 18 годин після останнього годування, в ранковий час. Експерименту підлягали тільки здорові щури [262, 263].

Об’єктом дослідження була печінка щурів. Експериментальні тварини, згідно запланованих завдань, були поділені на чотири групи, як показано в таблиці 2.1.

У першу групу входила інтактна група тварин, яких було 5. Другу групу склали тварини (45 щурів), яким була введена підшкірно одноразово ККП методом, який розробили в Інституті проблем кріобіології та кріомедицини НАН України (м. Харків) [20, 155, 211, 215, 226, 264].

Розподіл тварин згідно терміну експерименту та груп

Групи досліджених тварин	Терміни експерименту, доба									Всього тварин
	1	2	3	5	7	10	14	21	30	
I група (інтактні тварини)										5
II група (ККП)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	45
III група (ЕП)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	45
IV група (ЗП+ККП)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	45
Всього	15	15	15	15	15	15	15	15	15	140

Тваринам III групи (45 щурів) було змодельовано ГЕАЗО, яке викликали шляхом введення внутрішньочеревно 5 мг λ -карагінену (Sigma, США), який розводили в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду на 1 тварину.

У IV групу входили тварини (45 щурів), яким моделювали ГЕАЗО шляхом, описаним для тварин III групи та проводили одноразове введення ККП.

Виведення тварин з експерименту проводили в наступні терміни: на 1-у, 2-у, 3-ю, 5-у, 7-у, 10-у, 14-у, 21-у та 30-у доби.

2.2 Методи дослідження

Плацента зберігалася в рідкому азоті при температурі мінус 196 °С в контейнерах у банку біологічних об'єктів. Перед застосуванням ККП визначали герметичність й цілісність контейнера, правильність паспортизації та термін її зберігання.

Плаценту розморожували на водяній бані при температурі 38 °С, виділяли фрагмент розміром (0,5x0,5x0,5) см та об'ємом 0,125 см³, у малій операційній

віварію Української медичної стоматологічної академії, дотримуючись усіх умов стерильності.

Введення фрагмента ККП тваринам здійснювали під наркозом тіопенталу натрію в розрахунку 20 мг на 1 кг ваги тварини (ПАТ „Київмедпрепарат”, Україна).

Після наркозу на стегні тварини вистригали шерсть, операційне поле обробляли 70° спиртом і 5% розчином йоду, обкладали стерильним матеріалом. Утворювали розріз шкіри розміром 2 см, з одного боку розрізу відсепаровували шкіру і формували підшкірну кишеню, в яку поміщали фрагмент ККП, рану ушивали вузлуватими швами и накладали асептичну пов'язку [211, 215, 223, 226].

ГЕАЗО в тварин визивали шляхом внутрішньочеревного введення, як було описано раніше, 5 мг λ -карагінену (Sigma, США), розведеного в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду для однієї тварини.

λ -карагінен – це сульфатизований полісахарид, який був виділений з червоних морських водоростей. Він має гелеутворюючі властивості, тому використовується в харчовій промисловості, а в експериментальних дослідженнях як природний флогоген для моделювання запалення.

Для моделювання гострого асептичного запалення препарат вводили внутрішньочеревно, тварину фіксували вниз головою, черевну стінку брали в складку в нижній третині живота, проколювали її і вводили препарат [211, 215, 223, 226].

Тваринам IV групи на початку експерименту в першу добу вводили внутрішньоочеревно 5 мг препарату λ -карагінену (Sigma, США), розведеного в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду на одну тварину для моделювання експериментального перитоніту [211, 215, 223, 226].

Одночасно проводили введення кріоконсервованої плаценти, методом підшкірного застосування фрагмента плаценти, розробленого в Інституті проблем кріобіології та кріомедицини НАН України (м. Харків) [211, 215, 223, 226].

Тварин виводили з експерименту шляхом тіопенталового наркозу при передозуванні його: 200 мг/кг розчину тіопенталу натрію ін'єкційно внутрішньочеревно на одну тварину в ті терміни, які представлені в таблиці 2.1.

2.3 Стадії дослідження

Матеріал для морфологічного дослідження (печінку) брали відразу після евтаназії тварин. З печінки вилучали фрагмент для дослідження, розміром (0,5x0,5x0,5) см.

У подальшому забрані фрагменти печінки в інтактних тварин та в II, III і IV групах тварин підлягали морфологічним дослідженням за допомогою загальногістологічних методів [265-267].

Метод морфологічного дослідження на світлооптичному рівні був використаний для визначення форми і структури гепатоцитів - кількості ядер та стану цитоплазми клітин, а також сполучної тканини та кровоносних судин печінки.

Електронномікроскопічні дослідження були застосовані для виявлення стану структурних компонентів цитоплазми гепатоцитів у всіх групах експериментальних тварин.

Всі одержані результати морфологічного дослідження підлягали методу варіаційної статистики з метою достовірності отриманих результатів та виявлення змін у структурі дослідженого об'єкта [268-270].

Гістологічне дослідження гепатоцитів на світлооптичному рівні проводили після виготовлення парафінових зрізів. Фрагменти печінки фіксували у 10% розчині формаліну. В подальшому фрагменти зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, починаючи з 50° і до 96°. Препарати перебували в спиртах по 30 хвилин з триразовою зміною в кожній порції. Фрагменти печінки ущільнювались в парафін за загальноприйнятими методиками. Зрізи товщиною (4-5) мкм виготовляли на санному мікротомі МС-

2, та розміщували на предметному склі по 1-2 на кожному склі. Готові препарати фарбували гематоксиліном та еозином для гістологічного і морфологічного дослідження [265-267].

Макрофотографування вибраних зрізів проводились на мікроскопі BIOREX 3 „KONUS” (№5604) за програмою Scope Photo.

Морфологічні дані були отримані після аналізу серії парафінових зрізів з одержаних парафінових блоків. При вивченні цих препаратів звертали увагу на: наявність ділянок печінкової сполучнотканинної стромы, печінкових часточок, їх судин (тріада); печінкових артерій, вен, жовчних проток, лімфатичних судин; розташування печінкових клітин. Виявляли форму та структуру гепатоцитів, наявність, колір, кількість і величину ядер. Електронномікроскопічне дослідження дозволило встановити зміни структурних компонентів ядра та цитоплазми: хроматину, мітохондрій, лізосом, аЕПС та грЕПС, елементів комплексу Гольджі.

Дослідження гепатоцитів на електронному мікроскопі проводили на базі лабораторії електронної мікроскопії Інституту морфології ДВНЗ „Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського” МОЗ України.

Для електронномікроскопічних досліджень маленькі шматочки органу фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду, постфіксували в 1% розчині тетраокису осмію на фосфатному буфері (7,2-7,4) рН, зневоднювали в спиртах й пропіленоксиді та заливали в суміш епоксидних смол з аралдитом. Були підготовлені ультратонкі зрізи на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція) та виготовляли сітки. Проводили контрастування зрізів спочатку в 1% розчині ураніл ацетату на метанолі, а потім цитратом свинцю за Reynolds. Препарати вивчали на електронному мікроскопі ПЕМ – 125 К (серійний номер 38-76, ТУ 25-07-871-70), при прискорюючій напрузі (50-75) КВт [267].

Морфометричні та кількісні методи дослідження дали можливість більш об'єктивно оцінити морфофункціональний стан гістологічних структур печінки в нормі, а також виявити в них закономірності перебігу деструктивних,

компенсаторних та регенераторних процесів.

Аналіз морфометричних досліджень структурних компонентів печінки тварин у всіх групах експерименту був проведений згідно з загальноприйнятими статистичними методами за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007 [270].

При виявленні показників для кожного визначали середнє значення (M), середнє квадратичне відхилення (σ), стандартну помилку середнього (m).

Вірогідність відмінностей кількісних результатів для різних груп визначалася за допомогою t -критерію Стюдента. Відмінності вважали статистично значущими при загальноприйнятій в медико-біологічних обстеженнях вірогідності помилки $p < 0,05$.

Застосовані методи дослідження дають можливість для вивчення структури та морфофункціональних змін компонентів печінкової часточки, послідовності розвитку деструктивних та регенераторних процесів, динаміки змін показників при одноразовому підшкірному введенні ККП, при ГЕАЗО та при корекції ГЕАЗО введенням ККП.

Публікації за темою розділу:

1. Волошина О.В. Методи експериментальних досліджень гепатоцитів при асептичному перитоніті / О.В. Волошина, А.С. Григоренко, І.М. Донец // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – Полтава. – 2018. – Т.18. – Вип. 2(62). – С. 151-154.
2. Патент України №134352 на корисну модель. Спосіб корекції гепатоцитів щурів трансплантацією кріоконсервованої плаценти на фоні асептичного запалення очеревини щурів / Волошина О.В., Шепітько В.І., Пелипенко Л.Б., Григоренко А.С. – №134352 U20182574; заявл. 17.12.2018 р., опубл. 10.05.2019 р. Бюл. №9.

РОЗДІЛ 3

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОЦИТІВ У ІНТАКТНИХ ЩУРІВ ТА ПРИ ВВЕДЕННІ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ

3.1 Структурна характеристика компонентів печінкової часточки та морфометричні показники гепатоцитів щурів у нормі

При вивченні гістологічних зрізів печінки інтактної групи щурів виявили будову печінкової часточки, яка кровопостачалась судинами з розгалуження воротної вени, що збирала кров від органів шлунково-кишкового тракту, і печінкової артерії. В тонких міжчасточкових сполучнотканинних прошарках судини формували тріаду - міжчасточкову артерію та міжчасточкову вену, які супроводжувала міжчасточкова жовчна протока, а в окремих часточках і лімфатична судина (рис. 3.1).

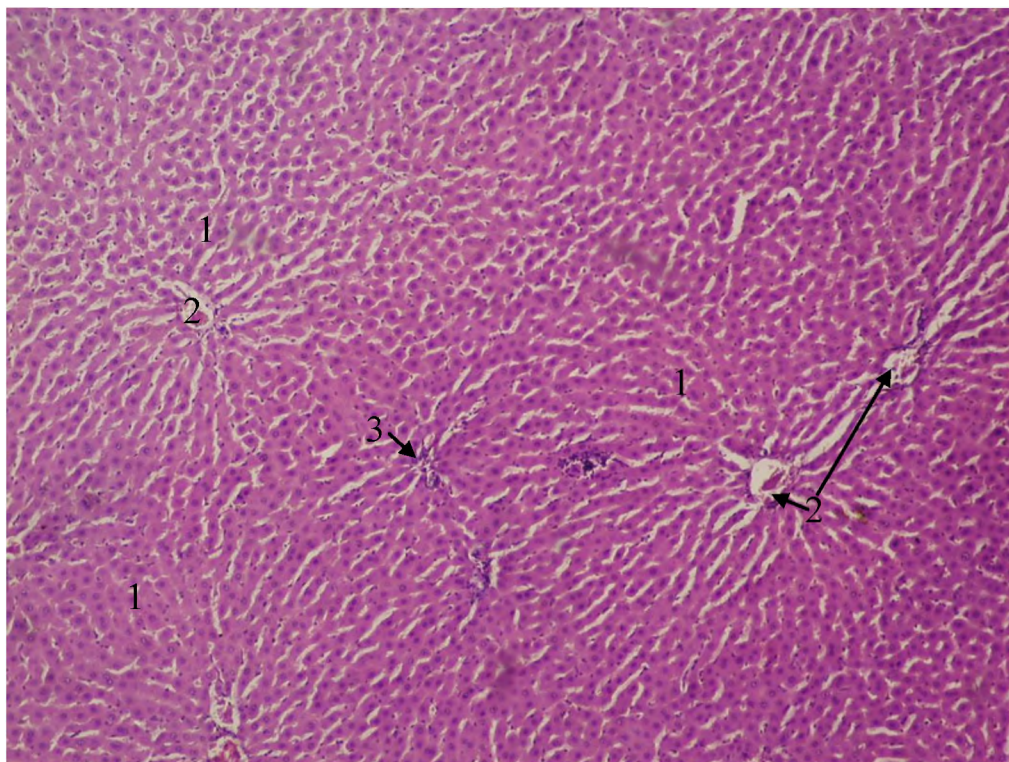


Рис. 3.1 Печінка інтактних щурів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: ок.:10; об.10. Умовні позначки: 1 – печінкові часточки; 2 – центральна вена; 3 – печінкова тріада.

В порталних полях проходила жовчна протока, лімфатичні судини, нерви. Проходячи через термінальну пластинку гепатоцитів, розгалуження міжчасточкової вени та артерії у вигляді навколочасточкових судин заходили в часточку і, зливаючись, утворювали внутрішньочасточкові синусоїди, які становили системи циркуляції крові всередині печінкових часточок. Між синусоїдами розміщувались гепатоцити у вигляді печінкових балок. Синусоїди містили змішану кров, ток якої мав направлення від периферії до центру часточки. Мікросудини були нормального кровонаповнення. Синусоїди, розташовуючись між печінковими балками часточки, сходились до центру, до центральної вени, яка починала систему відтоку крові від часточок.

У групі інтактних тварин привенулярні гепатоцити (центральна зона), проміжні (проміжна зона) і припортальні (периферична зона) не мали патологічних змін, двоядерні клітини зустрічались не часто.

Проведені електронномікроскопічні дослідження печінки тварин інтактної групи показали, що для гепатоцитів були характерні ядра круглої форми, які переважно розміщувалися в центрі клітини. Ядерні мембрани каріолеми були чітко контуровані, між ними був наявний неширокий перинуклеарний простір, спостерігалось багато ядерних пор. У каріоплазмі переважав еухроматин та були наявні великі ядерця. Спостерігались також двоядерні клітини, в таких гепатоцитах був більший об'єм цитоплазми.

У цитоплазмі гепатоцитів органели розміщувалися зонально, залежно від функціонального призначення. В біліарних ділянках були розташовані переважно грЕПС, комплекс Гольджі, мітохондрії та лізосоми. Агранулярна ендоплазматична сітка, грудки глікогену були локалізовані в васкулярному полюсі. Мітохондрій досить багато, вони були розсіяні по всій цитоплазмі, утворювали невеликі скупчення, мали округлу або овальну видовжену форму, помірно осміофільний матрикс та нечисельні кристи (рис. 3.2).

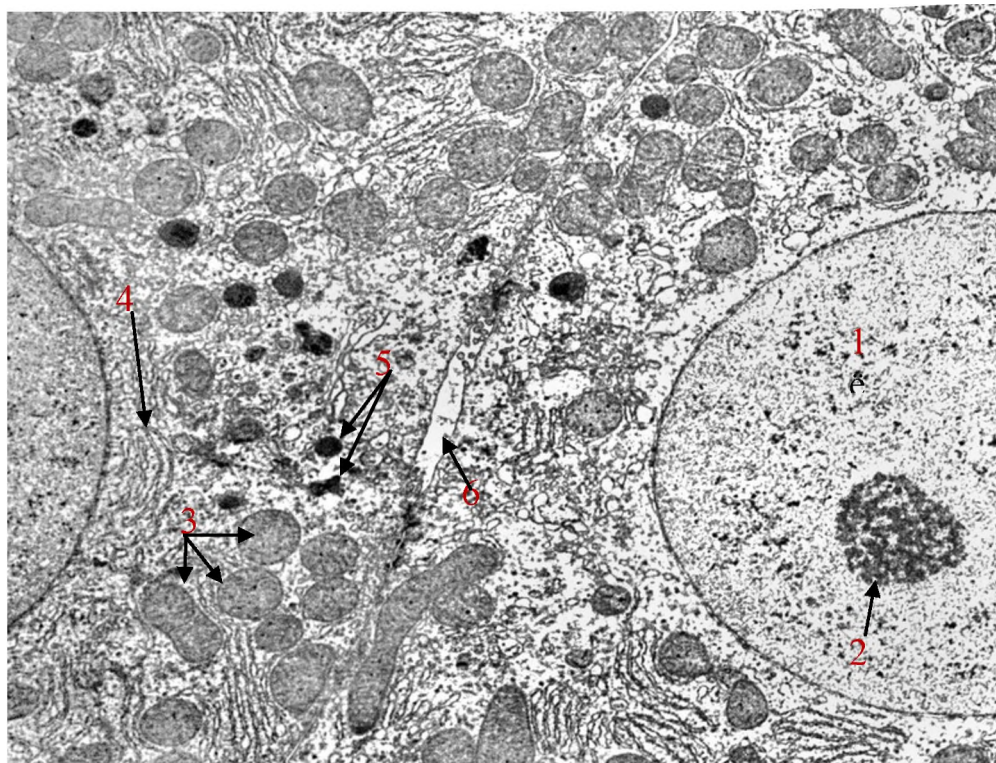


Рис. 3.2 Гепатоцит печінки тварини інтактної групи. Електроннограма. Зб. 12000. Умовні позначки: 1 – ядро; 2 – ядерце; 3 – мітохондрії; 4 – гранулярна ендоплазматична сітка; 5 – лізосоми; 6 – жовчний капіляр.

Плазмолеми гепатоцитів мали чітко виражену структуру. Між ними в біліарних ділянках були розташовані жовчні капіляри, в просвіт яких виступали мікроворсинки. Суміжні плазматичні мембрани біля просвітів жовчних капілярів були з щільними контактами та десмосомами.

Плазмолеми, які контактували з гемокапіляром мали чисельні мікроворсинки, які були занурені в простір Діссе та наближалися до ендотеліальних клітин. У складі стінки синусоїдів були наявні видовжені ендотеліоцити. В тонких цитоплазматичних ділянках ендотеліальних клітин спостерігались перфорації. В ядерних ділянках ендотеліоцити були потовщені, включали органели, мікропухирці, вакуолі. Плазмолема клітин утворювала мікроворсинки, цитоплазматичні вирости, інвагінації (рис. 3.3).

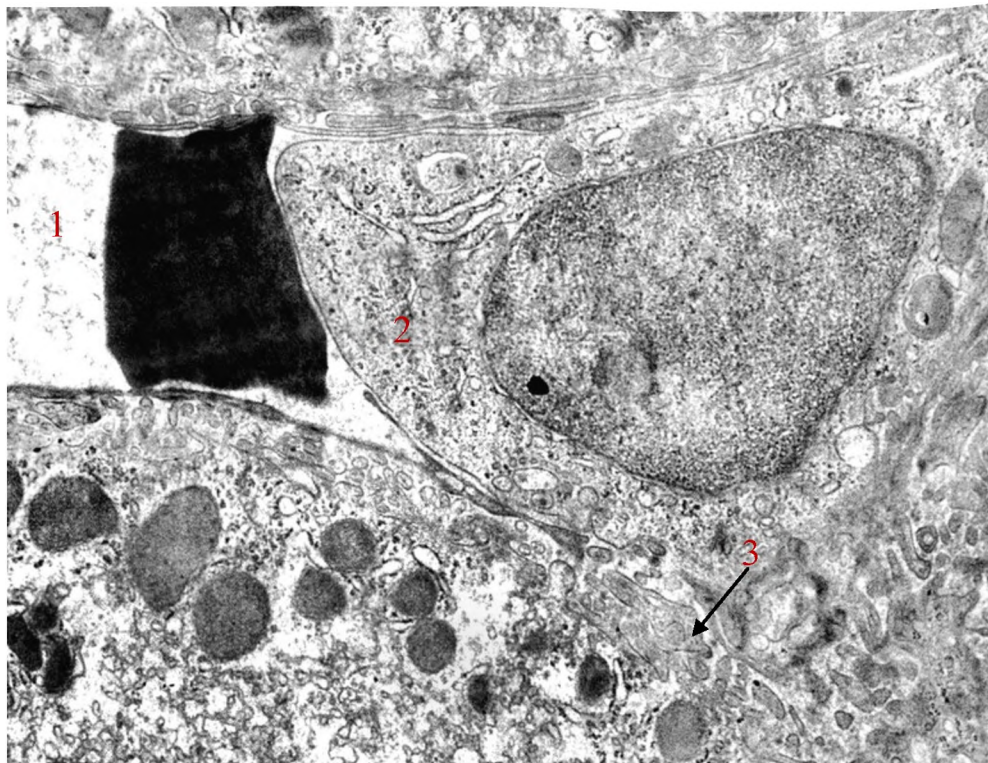


Рис. 3.3 Гемокапіляр печінки тварини інтактної групи. Електронограма. Зб. 17000. Умовні позначки: 1 – еритроцит в просвіті; 2 – ендотеліоцит; 3 – простір Діссе з мікрворсинками.

Проведені гістологічні та електронномікроскопічні дослідження печінки щурів інтактної групи показали, що будова структурних компонентів її часточок не мала видових особливостей. Отримані результати ультраструктури органа інтактної групи є контрольними і необхідні для встановлення змін, що можуть виникнути у експериментальних групах тварин.

3.2 Структурна організація гепатоцитів при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти

При дослідженні на світлооптичному рівні одноразове підшкірне введення плаценти на 1-у та 2-у доби викликало розширення синусоїдів, їх повнокрів'я, гепатоцити частково втрачали зв'язок між собою, однак були й ділянки, де збереглися неушкоджені часточки.

При електронномікроскопічному дослідженні у ранні терміни (1-3-я доби) досліду виявлялися реактивні зміни ультраструктури гепатоцитів та гемокапілярів. В ядрах клітин спостерігалися крупні одне або два ядерця, в каріоплазмі переважно еухроматин, багато рибосом. Чітко контуровані ядерні мембрани каріолеми, між ними неширокий перинуклеарний простір, багато ядерних пор. У цитоплазмі розширені каналці грЕПС та цистерни КГ, окремі вакуолеподібно змінені. Помірна кількість мітохондрій, вони були незмінні, мали округло-овальну форму, в мітохондріальному матриксі були наявні кристи. Чисельні вільні рибосоми й полірибосоми, мало лізосом. Плазмолемі чіткі, просвіти жовчних капілярів невеликі, в них багато мікрворсинок (рис. 3.4).

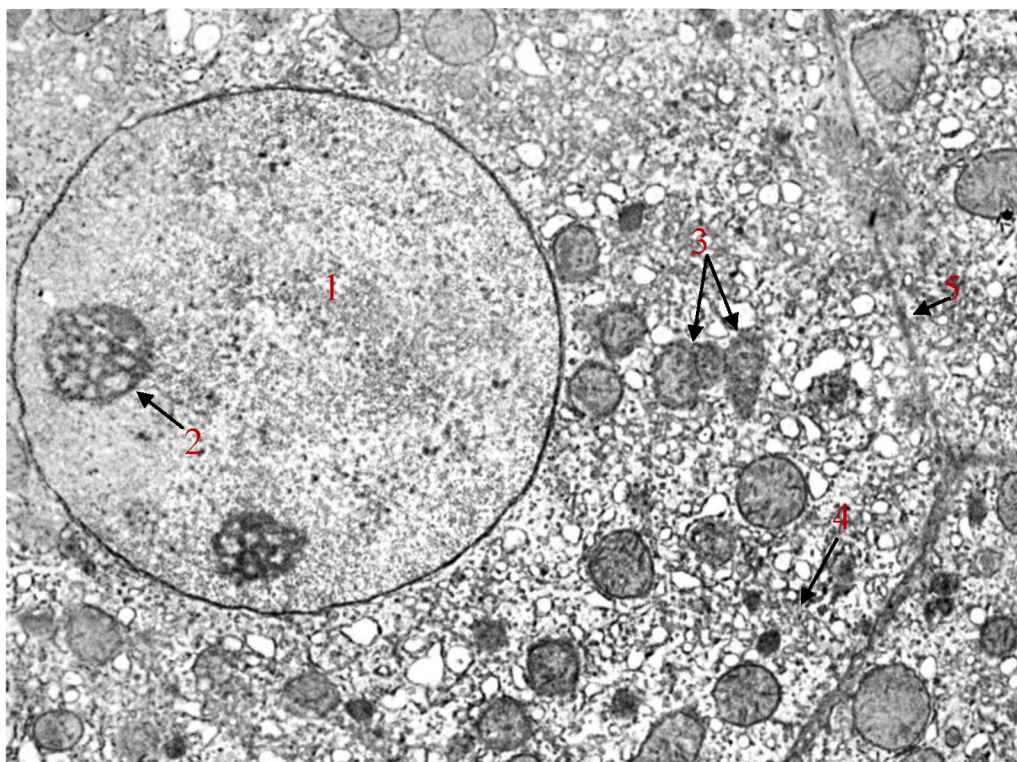


Рис. 3.4 Гепатоцит при введенні ККП. 3-я доба експерименту. Електронограма. Зб. 14000. Умовні позначки: 1 – ядро; 2 – ядерець; 3 – мітохондрії; 4 – гранулярна ендоплазматична сітка; 5 – жовчний капіляр.

Аналіз мікроскопічного дослідження парафінових зрізів печінки щурів, забарвлених гематоксилін-єозином, показав, що паренхіма печінки була добре структурована, вираженої судинної реакції не виявлено. Гепатоцити були в

основному двоядерні, цитоплазма гомогенна.

При введенні ККП, починаючи з 7-ої доби незначно збільшився розмір судин - навколочасточкової та центральної вени, просвіт центральних вен містив тромби. Збільшення діаметру цих судин починалось з 7-ої доби та значно зростало до 14-ої доби (рис. 3.5).

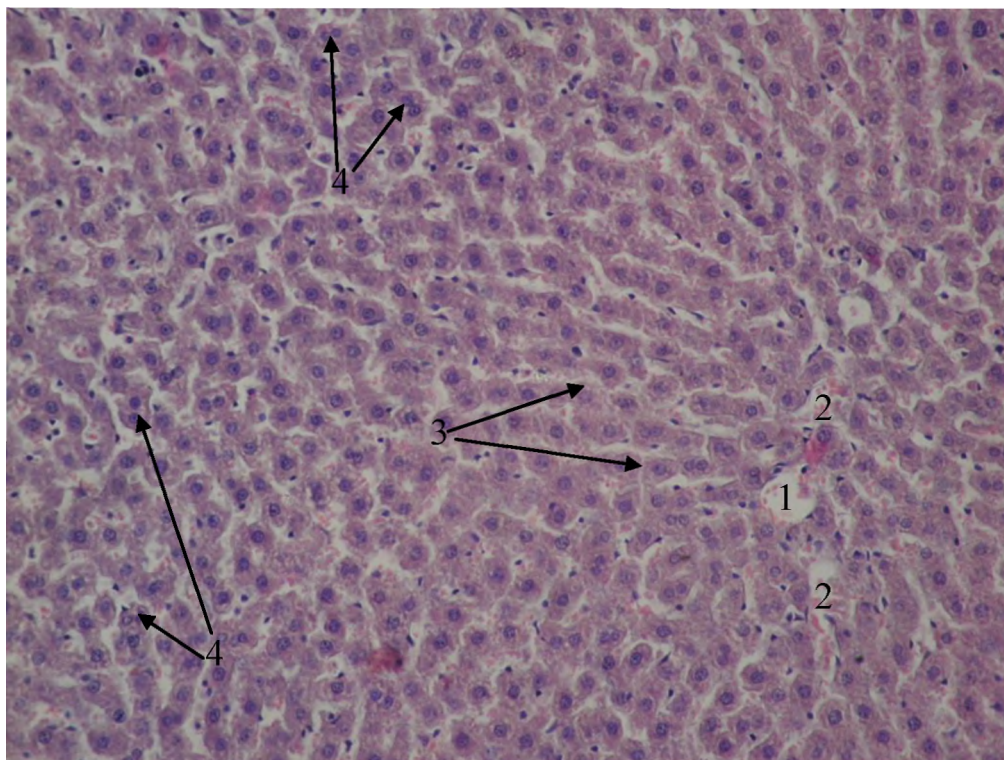


Рис. 3.5 Гепатоцити при введенні ККП. 7-а доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: ок.:10; об.20. Умовні позначки: 1 – центральна вена; 2 – синусоїдні капіляри; 3 – зерниста дистрофія гепатоцитів; 4 – багатоядерний гепатоцит.

В гепатоцитах виявлялась коагуляція цитоплазми та дрібнокрапельна гідропічна дистрофія. Кількість двоядерних клітин збільшилась. Зустрічались гепатоцити з великими гіперхромними ядрами.

У середні терміни (5-а, 7-а доби) досліді електронномікроскопічно виявлялися помірно змінені гепатоцити та гемокапіляри. Частина клітин містила ядра, що мали неправильну форму внаслідок інвагінацій каріолеми. В каріоплазмі були наявні ядерця, еухроматин. Перинуклеарний простір місцями

був збільшений. У цитоплазмі канальці грЕПС, цистерни КГ були не змінені, мали невеликі просвіти, візуалізувались численні вільні рибосоми і полірибосоми. Мітохондрій було багато, частина їх - гіпертрофована. Помірна кількість лізосом, переважно первинні. Контур плазмолем чіткий, жовчні капіляри помірно розширені, в їх просвітах багато мікрворсинок (рис. 3.6).

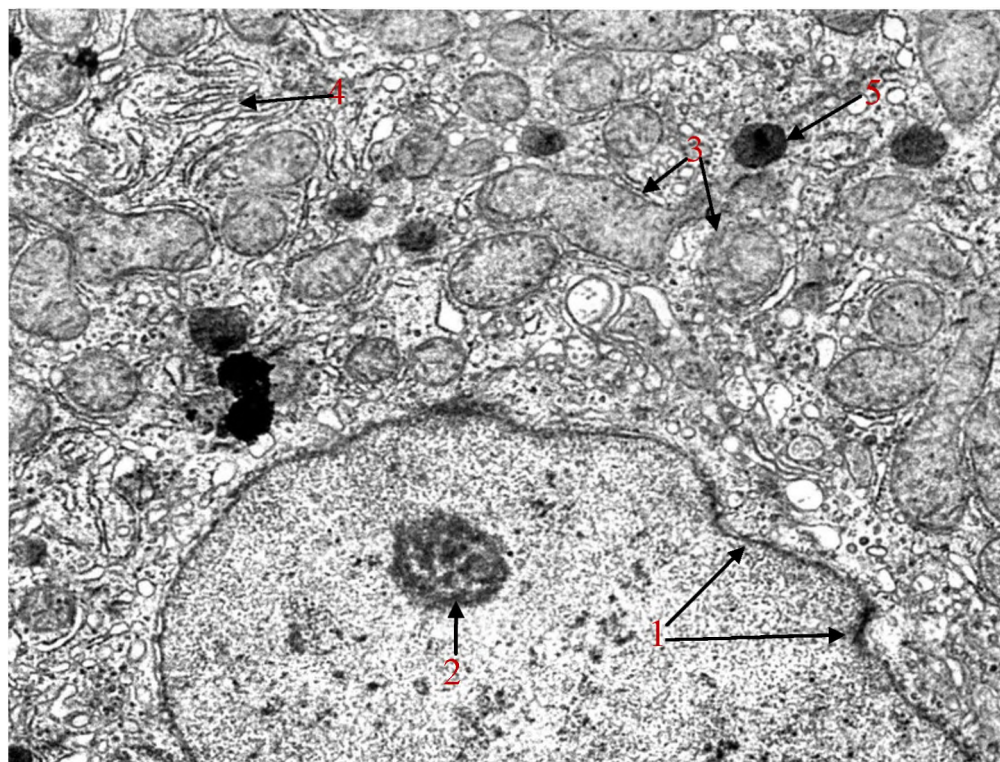


Рис. 3.6 Гепатоцит при введенні ККП. 5-а доба експерименту. Електронограма. Зб. 17000. Умовні позначки: 1 – ядро з інвагінаціями каріолеми; 2 – ядерце; 3 – мітохондрії; 4 – гранулярна ендоплазматична сітка; 5 – лізосома.

У окремих гепатоцитах були наявні жирові включення округлої форми, осміюфільні (рис. 3.7), первинні і вторинні лізосоми. Кровоносні капіляри мали притаманну їм будову. В складі їх стінки спостерігалися клітини Купфера, які у цитоплазмі мали первинні та іноді вторинні лізосоми (рис. 3.8).

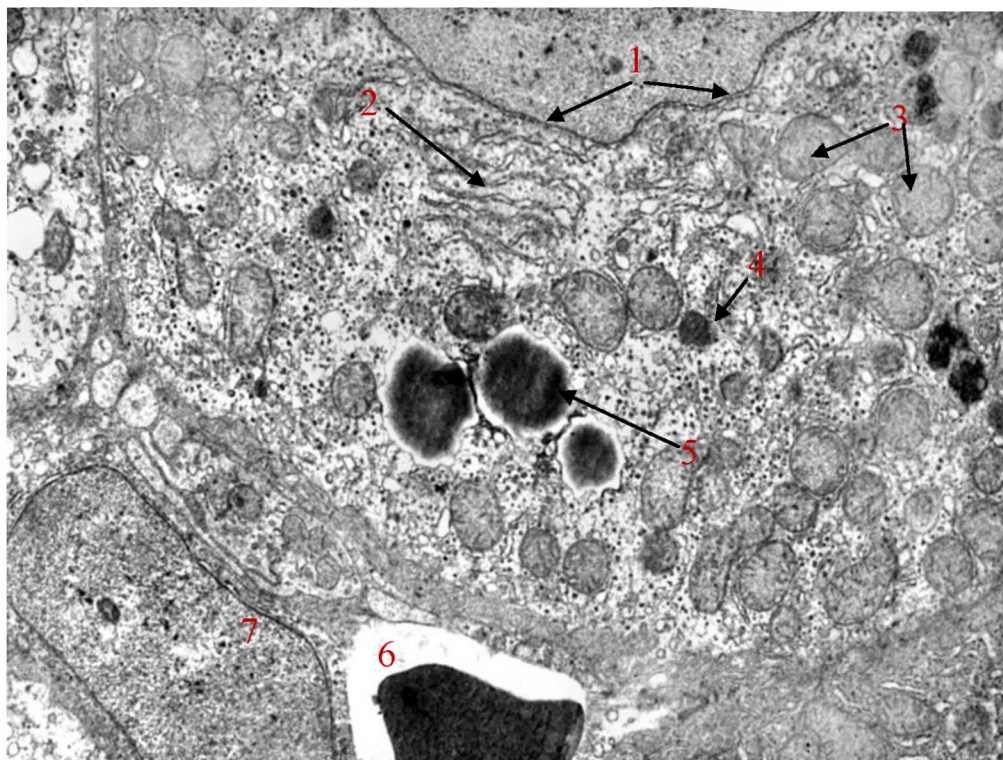


Рис. 3.7 Гепатоцит при введенні ККП. 5-а доба експерименту. Електронограма. Зб. 15000. Умовні позначки: 1 – ядро з інвагінаціями каріолеми; 2 – гранулярна ендоплазматична сітка; 3 – мітохондрії; 4 – лізосома; 5 – жирове включення; 6 – просвіт капіляру; 7 – ендотеліоцит гемокапіляра .

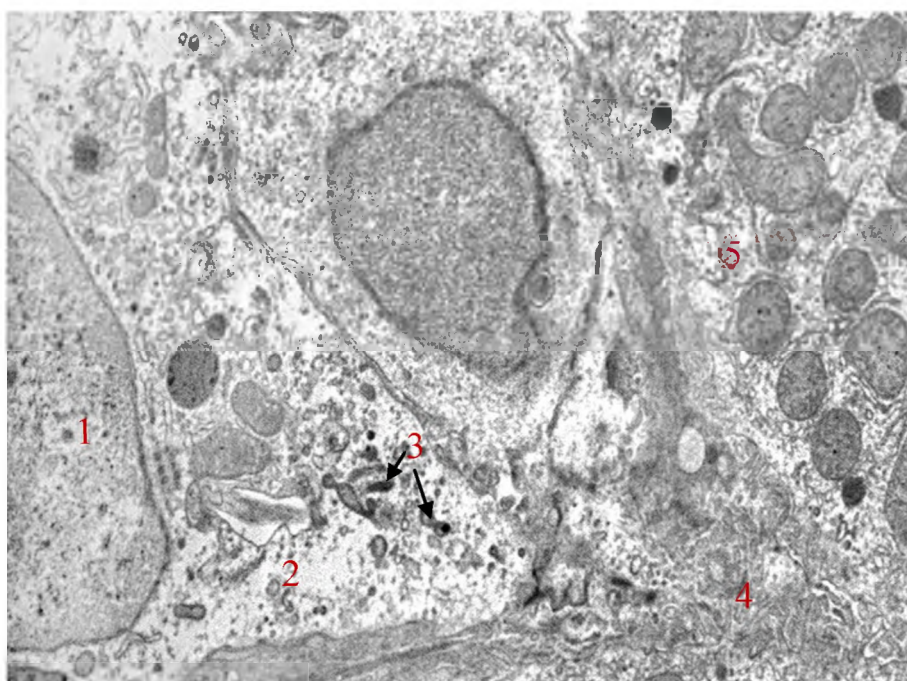


Рис. 3.8 Клітини Купфера печінки при введенні ККП. 5-а доба експерименту. Електронограма. Зб. 15000. Умовні позначки: 1 – ядро клітини Купфера; 2 – цитоплазма клітини Купфера; 3 – лізосома; 4 – простір Діссе; 5 –

фрагмент цитоплазми гепатоцита.

На 10-у добу експерименту мікроскопічно встановлено виражене повнокрів'я центральної вени, просвіт капілярів протягом розширених, містить формені елементи крові. Зміни у гепатоцитах на 10-у добу подібні змінам, які були виявлені на 3-ю та 7-у добу (рис. 3.9).

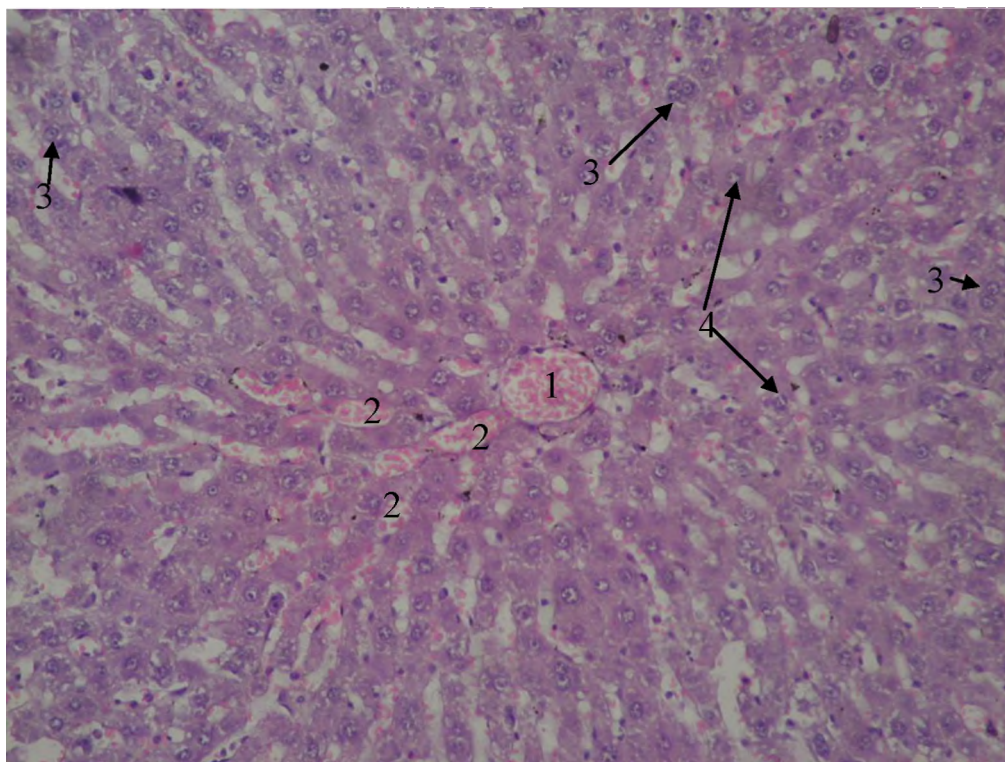


Рис. 3.9 Гепатоцити при введенні ККП. 10-а доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: ок.:10; об.20. Умовні позначки: 1 – центральна вена; 2 – синусоїдні капіляри; 3 – багатоядерний гепатоцит; 4 – цитоплазма гепатоцита.

На 14-у добу експерименту судини тріади та міждолькових капілярів стали набувати характер звичайного наповнення, але в центральних венах і поодиноких синусоїдах визначено значне повнокрів'я, деякі центральні вени містили тромби.

В окремих гепатоцитах була виявлена вогнищева гідропічна дистрофія цитоплазми, її глибокий розпад. Частина гепатоцитів були великі, з

порожньою цитоплазмою та з невеликими круглими ядрами. Двоядерні клітини зустрічались рідко (рис. 3.10).

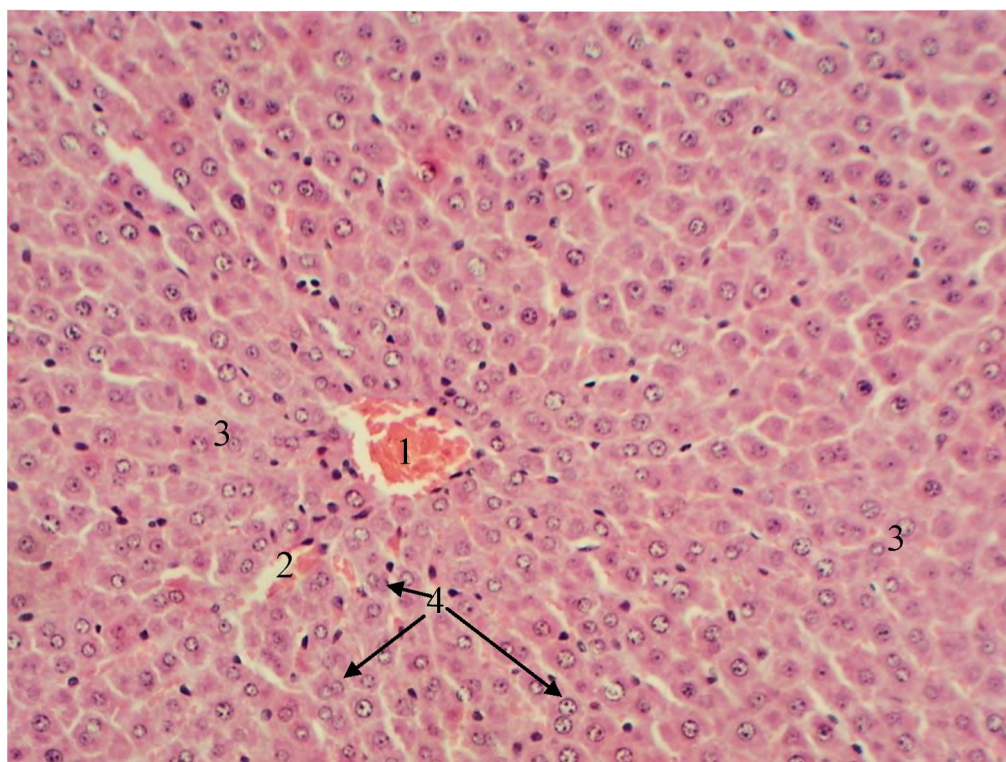


Рис. 3.10 Гепатоцити при введенні ККП. 14-а доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: ок.:10; об.20. Умовні позначки: 1 – центральна вена; 2 – синусоїдний капіляр; 3 – гепатоцити зі світлою цитоплазмою; 4 – багатоядерний гепатоцит.

У пізні терміни (14-а, 21-а доби) досліду субмікроскопічно в складі часточок спостерігалися мало змінені гепатоцити та гемокапіляри. В більшості клітин було кругле ядро з великим ядерцем, чітка каріолема. Відмічалася гіперплазія мітохондрій, добре структуровані каналці грЕПС та цистерни КГ, наявні первинні лізосоми. Неширокі просвіти ЖК з мікрворсинками, обмежені міжклітинними контактами (рис. 3.11).

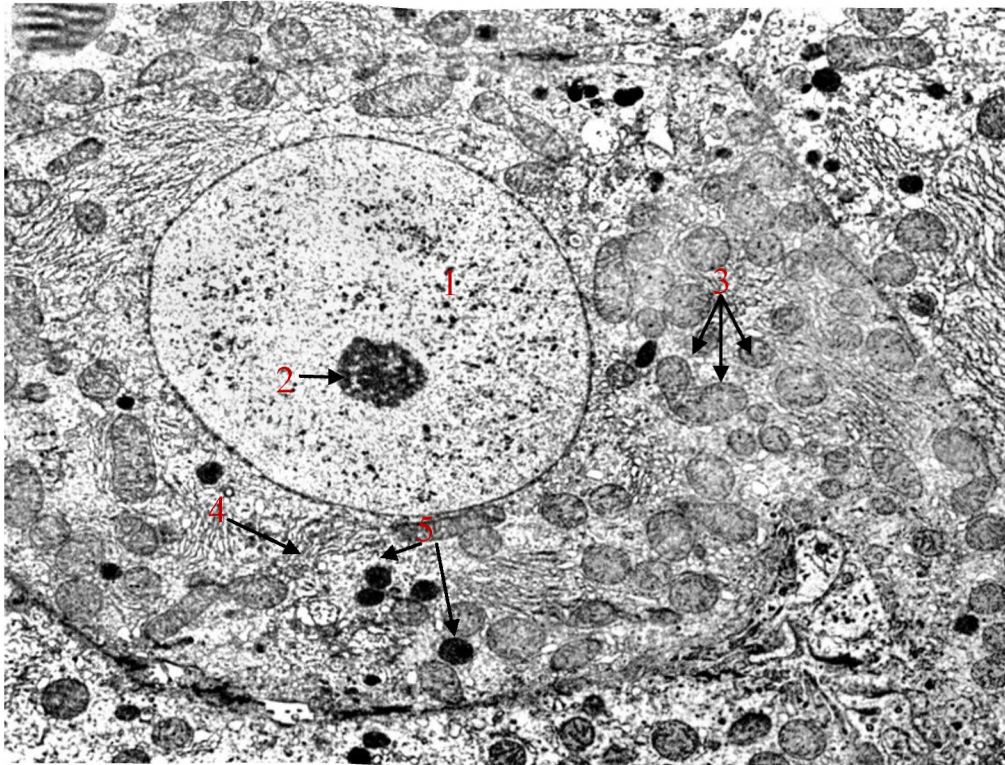


Рис. 3.11 Гепатоцит при введенні ККП. 14-а доба експерименту. Електронограма. Зб. 12000. Умовні позначки: 1 – ядро; 2 – ядерце; 3 – мітохондрії; 4 – гранулярна ендоплазматична сітка; 5 – лізосома.

Електронномікроскопічна організація кровоносних капілярів мала ультраструктуру, подібну печінці тварин інтактної групи.

З 21-ої по 30-у доби показники структурних елементів часточки відповідали показникам інтактної групи, судини були звичайного кровонаповнення, гепатоцити знаходились у нормальному морфологічному стані, зустрічались поодинокі двоядерні гепатоцити, визначалось незначне розширення перисинусоїдальних просторів. (рис. 3.12)

Проведені електронномікроскопічні дослідження печінки в динаміці досліду за умов підшкірного введення плаценти встановили помірні зміни структурних компонентів печінкових часточок.

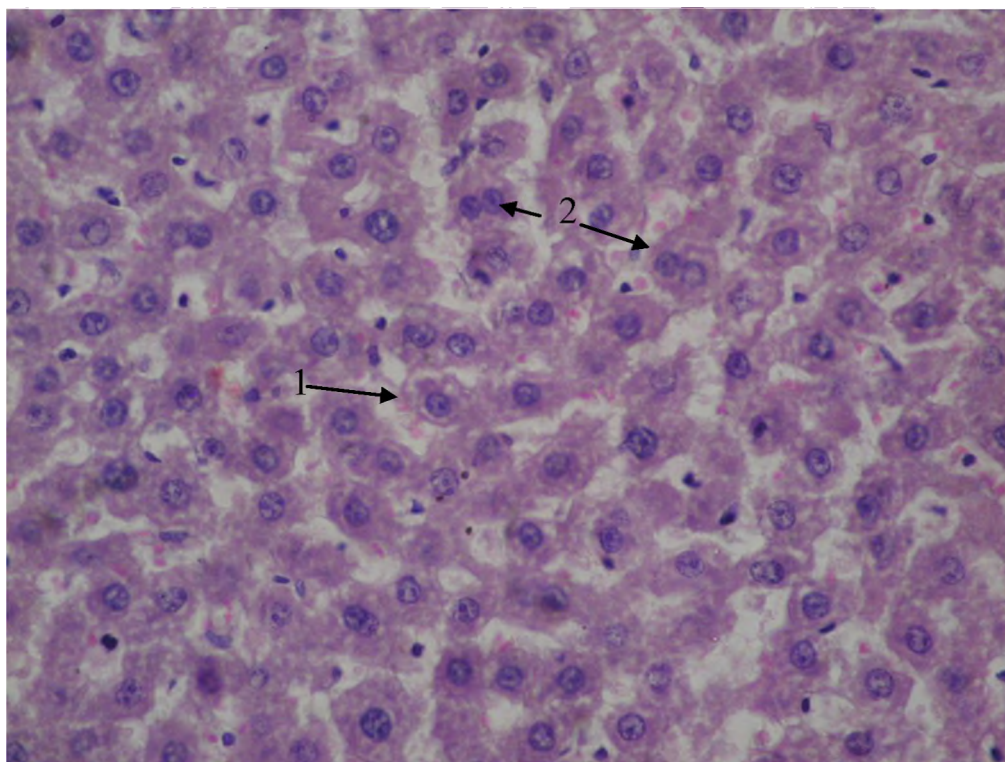


Рис. 3.12 Гепатоцити при введенні ККП. 21-а доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: ок.:10; об.40. Умовні позначки: 1 – капіляр; 2 –багатоядерний гепатоцит.

Аналіз морфометричних досліджень при введенні ККП показав, що великий діаметр поступово збільшувався починаючи з 7-ої доби експерименту в порівнянні з інтактною групою та досягав найбільшої величини з 7-ої по 21-у доби $27,959 \pm 0,363$ мкм (при $p < 0,001$), а малий діаметр був найбільш великим, порівнюючи з інтактом на 7-у та 10-у доби експерименту $21,205 \pm 0,257$ мкм (при $p < 0,001$). Площа гепатоцитів також збільшувалася, починаючи з 3-ої доби та була найбільшою на 7-у та 10-у доби експерименту (табл. 3.1).

Ядерно-цитоплазматичний індекс гепатоцитів збільшувався на 7-у та 10-у доби $1872,067 \pm 40,188$ мкм (при $p < 0,001$), а на 30-у добу експерименту досягав величини інтактної групи. Збільшення ядерно-цитоплазматичного індексу відмічалось тільки на 21-у добу експерименту при порівнянні з інтактом $0,193 \pm 0,006$.

Результати морфометричних досліджень діаметру ядер гепатоцитів показали, що в порівнянні з інтактом діаметр ядер при введенні ККП поступово

збільшувався, починаючи з 2-ої доби експерименту $10,699 \pm 0,123$ мкм (при $p < 0,001$) і досягав найбільшої величини на 10-у добу експерименту $11,289 \pm 0,149$ мкм (при $p < 0,001$), а потім діаметр ядер гепатоцитів поступово зменшувався та досягав величини інтактної групи на 30-у добу експерименту $9,959 \pm 0,112$ мкм (при $p > 0,005$).

Малий діаметр ядер гепатоцитів поступово збільшувався, починаючи з 1-ої доби експерименту, порівнюючи з інтактом, і досягав величини в 1,5 рази більше від нього на 7-у та 10-у доби експерименту $9,836 \pm 0,140$ мкм (при $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$) (табл. 3.2).

Таблиця 3.1

Середні показники розміру діаметрів і площі гепатоцитів ($M \pm m$, мкм)

Показник	Інтактна група	Доби експерименту								
		1	2	3	5	7	10	14	21	30
Великий діаметр (D)	26,412 ±0,324	24,144 ±0,488 p<0,001 p ₁ >0,05	26,363 ±0,468 p>0,05 p ₁ <0,001	26,086 ±0,357 p>0,05 p ₁ <0,001	26,998 ±0,253 p<0,05 p ₁ <0,001	27,877 ±0,363 p<0,001	27,959 ±0,363 p<0,001	27,482 ±0,245 p<0,001	27,028 ±0,360 p>0,05	26,571 ±0,362 p>0,05 p ₁ <0,001
Малий діаметр (d)	16,355 ±0,325	17,238 ±0,291 p>0,05 p ₁ >0,05	14,774 ±0,263 p<0,001 p ₁ <0,001	20,679 ±0,302 p<0,001 p ₁ <0,001	20,918 ±0,192 p<0,001 p ₁ <0,001	21,124 ±0,257 p<0,001	21,205 ±0,257 p<0,001	19,298 ±0,225 p<0,001	17,363 ±0,357 p<0,001	16,906 ±0,349 p>0,05 p ₁ >0,05
Площа (S)	1364,225 ±35,982	1321,025 ±41,060 p>0,05 p ₁ >0,05	1236,095 ±36,488 p<0,02 p ₁ <0,001	1712,075 ±43,458 p<0,001 p ₁ <0,001	1780,652 ±28,773 p<0,001 p ₁ <0,001	1859,555 ±40,062 p<0,001	1872,067 ±40,188 p<0,001	1671,694 ±28,729 p<0,001	1484,553 ±42,067 p<0,001	1420,904 ±40,541 p>0,05 p ₁ <0,05
Ядерно-цитоплазматичний індекс (IG_S)	0,196 ±0,006	0,195 ±0,006 p>0,05 p ₁ <0,002	0,261 ±0,010 p<0,001 p ₁ >0,05	0,196 ±0,005 p>0,05 p ₁ <0,001	0,191 ±0,004 p>0,05 p ₁ <0,001	0,197 ±0,007 p>0,05	0,195 ±0,006 p>0,05	0,184 ±0,005 p>0,05	0,193 ±0,006 p>0,05	0,182 ±0,006 p>0,05 p ₁ <0,001

Примітка:

p – показник статистичної значимості різниці з показниками інтактної групи.

p₁ – показник статистичної значимості різниці з показниками ГЕАЗО у відповідний термін спостереження.

Середні показники розміру ядер гепатоцитів ($M \pm m$, мкм)

Таблиця 3.2

Показник	Інтактна група	Доби експерименту								
		1	2	3	5	7	10	14	21	30
Великий діаметр (D)	9,976± 0,094	9,278 ±0,094 p<0,001 p ₁ <0,001	10,699 ±0,123 p<0,001 p ₁ >0,05	10,670 ±0,095 p<0,001 p ₁ <0,001	10,939 ±0,087 p<0,001 p ₁ <0,001	11,241 ±0,149 p<0,001 p ₁ <0,001	11,289 ±0,149 p<0,001 p ₁ >0,05	10,406 ±0,112 p<0,01 p ₁ <0,001	10,416 ±0,112 p<0,01 p ₁ <0,001	9,959 ±0,112 p>0,05 p ₁ >0,05
		8,088 ±0,089 p>0,05 p ₁ <0,001	8,763 ±0,140 p<0,001 p ₁ <0,001	9,465 ±0,095 p<0,001 p ₁ <0,001	9,610 ±0,081 p<0,001 p ₁ <0,001	9,787 ±0,140 p<0,001 p ₁ <0,001	9,836 ±0,140 p<0,001 p ₁ <0,001	9,024 ±0,098 p<0,001 p ₁ <0,001	8,190 ±0,154 p<0,05 p ₁ <0,001	7,733 ±0,148 p>0,05 p ₁ <0,001
Площа (S)	249,304 ±5,861	237,329 ±4,592 p>0,05 p ₁ <0,001	297,535 ±7,329 p<0,001 p ₁ <0,001	318,350 ±5,124 p<0,001 p ₁ <0,001	331,582 ±4,880 p<0,001 p ₁ <0,001	350,767 ±9,235 p<0,001 p ₁ <0,001	353,966 ±9,270 p<0,001 p ₁ <0,001	296,344 ±5,476 p<0,001 p ₁ <0,001	270,967 ±7,312 p<0,02 p ₁ <0,001	244,658 ±6,781 p>0,05 p ₁ <0,001

Примітка:

p – показник статистичної значимості різниці з показниками інтактної групи.

p₁ – показник статистичної значимості різниці з показниками ГЕАЗО у відповідний термін спостереження.

Середня площа ядер гепатоцитів в інтактній групі була $249,304 \pm 5,861$ мкм і починала збільшуватися з 2-ої доби експерименту $297,535 \pm 7,329$ мкм (при $p < 0,001$). Найбільшої величини вона досягала на 10-у добу експерименту $353,966 \pm 9,270$ мкм (при $p < 0,001$), потім поступово зменшувалася і досягала цифр інтактної групи на 30-у добу експерименту.

Ядерно-цитоплазматичний індекс гепатоцитів збільшувався на 7-у та 10-у доби $1872,067 \pm 40,188$ мкм (при $p < 0,001$), а на 30-у добу експерименту досягав величини інтактної групи. Збільшення ядерно-цитоплазматичного індексу відмічалось тільки на 21-у добу експерименту в порівнянні з інтактом $0,193 \pm 0,006$ мкм.

Аналіз морфометричних досліджень кількості багатоядерних гепатоцитів у найбільш показові доби експерименту показав, що кількість одноядерних гепатоцитів суттєво не змінювалася. Однак, кількість багатоядерних гепатоцитів починала збільшуватися, починаючи з 3-ої доби експерименту і досягала максимальних показників на 10-у добу спостереження ($13,09 \pm 1,1$ при $p < 0,05$), порівнюючи з інтактною групою ($8,57 \pm 0,55$ при $p > 0,05$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Кількість багатоядерних гепатоцитів ($M \pm m$)

	Інтакт	Доби експерименту			
		2-а	3-а	7-а	10-а
Одноядерні	$91,43 \pm 0,55$	$91,21 \pm 0,99$	$89,17 \pm 0,65$	$87,97 \pm 1,02$	$86,91 \pm 1,1$
Багатоядерні	$8,57 \pm 0,55$	$8,79 \pm 0,99$ $p < 0,05$	$10,83 \pm 0,65$ $p < 0,05$	$12,03 \pm 1,02$ $p < 0,05$	$13,09 \pm 1,1$ $p < 0,05$

Проведений кореляційний аналіз між площею гепатоцитів та великим діаметром ядер показав прямий кореляційний зв'язок між ними, який при порівнянні з інтактом ($r = 0,53$ $p < 0,001$) починав збільшуватись з 1-ої доби експерименту і поступово зменшувався на 30-у добу ($r = 0,59$ при $p < 0,001$) (табл. 3.4).

Кореляція розміру великого діаметру гепатоцита з площею клітин

Показники	Інтакт	Доби експерименту								
		1	2	3	5	7	10	14	21	30
r	0,53	0,83	0,76	0,83	0,78	0,70	0,70	0,69	0,59	0,59
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Кореляційний аналіз між площею гепатоцитів та малим діаметром не проводився, так як дані були мало інформативними.

Проведений кореляційний аналіз між площею і діаметром ядер показав прямий кореляційний зв'язок та найбільші результати були виявлені на 7-у та 10-у доби ($r = 0,94$ при $p < 0,001$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Кореляція розміру площі і діаметру ядра гепатоцита

Показники	Інтакт	Доби експерименту								
		1	2	3	5	7	10	14	21	30
r	0,53	0,86	0,76	0,77	0,89	0,94	0,94	0,77	0,73	0,72
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Таким чином, морфологічна організація гепатоцитів печінки інтактних щурів на мікроскопічному та електронікроскопічному рівнях відповідала загальним закономірностям структурно-функціональної організації органу. Встановлено, що будова структурних компонентів часточок печінки білих щурів інтактної групи, а саме гепатоцитів та кровоносних капілярів не мала видових особливостей. Середній діаметр гепатоцитів складав $26,412 \pm 0,324$ мкм (великий діаметр) та $16,355 \pm 0,325$ мкм (малий діаметр), площа їх становила $1364,225 \pm 35$ мкм, ядерно-цитоплазматичний індекс (IG_S) $0,196 \pm 0,006$. Середні показники ядер гепатоцитів становили: великий діаметр - $9,976 \pm 0,094$ мкм, малий діаметр - $7,881 \pm 0,134$ мкм, площа - $249,304 \pm 5,861$ мкм. Кількість одноядерних гепатоцитів коливалась в межах $91,43 \pm 0,55$, багатоядерних -

8,57±0,55.

Отримані результати якісних та кількісних показників печінки тварин інтактної групи є контрольними і необхідними для порівняння з результатами експериментальних досліджень.

При введенні кріоконсервованої плаценти піддослідним тваринам на ранніх термінах експерименту (1-а,3-я доби) у печінці встановлені реактивні зміни ультраструктури гепатоцитів та незначні зміни гемокапілярів. Діаметр гепатоцитів, в середньому, складав 25,531мкм (великий діаметр) та 17,564 мкм (малий діаметр), площа їх становила 1423,065 мкм, ядерно-цитоплазматичний індекс (IG_S) 0,217±0,005. Середні показники ядер гепатоцитів становили: великий діаметр – 10,215 мкм, малий діаметр – 8,772 мкм, площа – 284,405 мкм. Кількість одноядерних гепатоцитів коливалась в межах 89,17±0,65, багатоядерних – 10,83±0,65 p<0,05.

Поступово відбувалася фізіологічна реакція структур гепатоцитів та кровоносних капілярів, де на 5-7-10-у доби експерименту виявились помірні зміни якісного та кількісного характеру. На 7-му та 10-ту добу експерименту збільшувались: великий діаметр гепатоцитів 27,959±0,363 мкм (при p<0,001), малий діаметр 21,205±0,257 мкм (при p<0,001), площа гепатоцитів та ядерно-цитоплазматичний індекс 1872,067±40,188 мкм (при p<0,001).

Діаметри ядер гепатоцитів (великий та малий) та площа ядра також мали тенденцію збільшуватися на 7-му та 10 доби експерименту (11,289±0,149 мкм при p<0,001- великий, 9,836±0,140 мкм при p<0,001 – малий, площа 353,966±9,270 мкм при p<0,001). Кількість багатоядерний гепатоцитів на 10-ту добу досягала максимуму і становила 13,09±1,1 (при p<0,005).

У пізні терміни дослідження (14, 21, 30-а доби) більшість гепатоцитів та гемокапілярів не мають відмін ультраструктурної організації від печінки тварин інтактної групи.

Публікації за темою розділу:

1. Волошина О.В. Морфологічна зміни структур печінки щурів при одноразовій трансплантації кріоконсервованій плаценти / О.В. Волошина, В.І. Шепітько.

Збірник наук. практ конф. „Прикладні аспекти морфології. Експериментальні і клітинні дослідження”, 10-11 жовтня 2019 р. – Тернопіль. – С. 27-29.

2. Волошина О.В., Шепітько В.І. Електронномікроскопічна характеристика гепатоцитів печінки у щурів в нормі / О.В. Волошина, В.І. Шепітько. Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції „Морфологія людини та тварин”, присвяч. 70-й річниці з дня народження О.І. Цебржинського, 2-3 листопада 2017 р. – Миколаїв. – С. 36-37.

РОЗДІЛ 4

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГЕПАТОЦИТІВ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АСЕПТИЧНОМУ ЗАПАЛЕННІ ОЧЕРЕВИНИ

Вивчення гістологічних препаратів печінки після відтворення моделі ГЕАЗО показало, що реакція гепатоцитів на асептичне запалення була виявлена вже на 1-у та 2-у доби експерименту.

У реактивній фазі ГЕАЗО загальна структура печінки збережена. Строма порталних трактів була представлена судинним компонентом та незначним лімфо-гістіоцитарним інфільтратом. Центральні вени печінкової часточки були помірно розширені, повнокрівні, містили велику кількість еритроцитів, просвіти синусоїдів нерівномірно просвітлювались і на деяких ділянках не містили еритроцитів.

Балкова структура печінкової часточки була збережена. Структура гепатоцитів була різною. У більшості клітин ядра контурувалися, але вони мали різну форму та інтенсивність забарвлення, з ознаками каріопікнозу або каріолізісу. Спостерігалась зерниста дистрофія цитоплазми. Жовчні протоки були звичайної форми.

Проведені нами субмікроскопічні дослідження за умов ГЕАЗО показали, що вже в ранні терміни досліду (1-а, 3-а доби) в складі часточок печінки виявлялися початкові деструктивні зміни, що проявлялись змінами її складових компонентів. Спостерігалися судинні розлади, про що свідчить реорганізація будови синусоїдних гемокапілярів. Були наявні капіляри з розширеними і вузькими просвітами, які відображали явища стазу. У розширених просвітах відмічались формені елементи крові: еритроцити, нейтрофіли, лімфоцити (рис. 4.1).

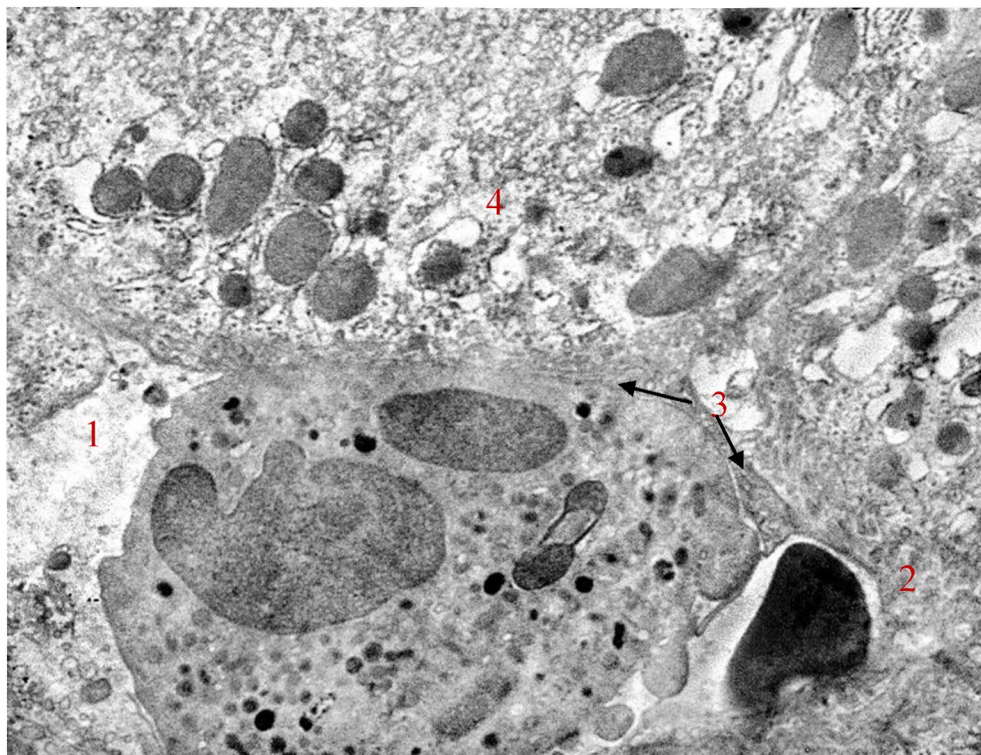


Рис. 4.1 Гемокапіляр печінки в умовах ГЕАЗО. 1-а доба експерименту. Електроннограма. Зб. 14000. Умовні позначки: 1 – просвіт з форменими елементами крові; 2 – цитоплазма ендотеліоцита; 3 – простір Діссе з мікрворсинками; 4 – цитоплазма гепатоцита.

В цитоплазмі ендотеліоцитів спостерігалось небагато органел та їх структурна організація була змінена. Невеликі мітохондрії мали електронно світлий матрикс і редуковані кристи. Канальці ЕПС нерівномірно потовщені, частково редуковані, частина її фрагментів була вакуолеподібною. Піноцитозних пухирців і кавеол у цитоплазмі клітин мало. Простори Діссе нерівномірні, мали розширені і вузькі ділянки, а кількість мікрворсинок в них зменшувалася.

Такий стан стінки гемокапілярів печінки відображав реактивні зміни та початкові порушення транскапілярного обміну.

У різних ділянках часточок органу виявлялись гепатоцити з електронно просвітленими ділянками гіалоплазми, щільність органел у яких була зменшена, порівняно з клітинами тварин інтактної групи. Плазмолемі гепатоцитів місцями були нечітко контуровані. У округлої форми ядрах

розташовувалась гомогенна електроннопрозора каріоплазма, у якій виявлялись невеликі ущільнені ядерця. Зовнішня ядерна мембрана мала нерівні контури, місцями відшаровувалась, що збільшувало перинуклеарний простір.

Зміни ультраструктури органел проявлялися гіпертрофією частини мітохондрій, вони мали округло-овальну форму, гомогенний, помірної електронної щільності матрикс, небагато крист внаслідок пошкодження частини з них. Канальці грЕПС та аЕПС були потовщені, частково фрагментовані та вакуолеподібні. В цитоплазмі гепатоцитів мало рибосом і полірибосом, гранули глікогену поодинокі, кількість лізосом була значною (рис. 4.2).

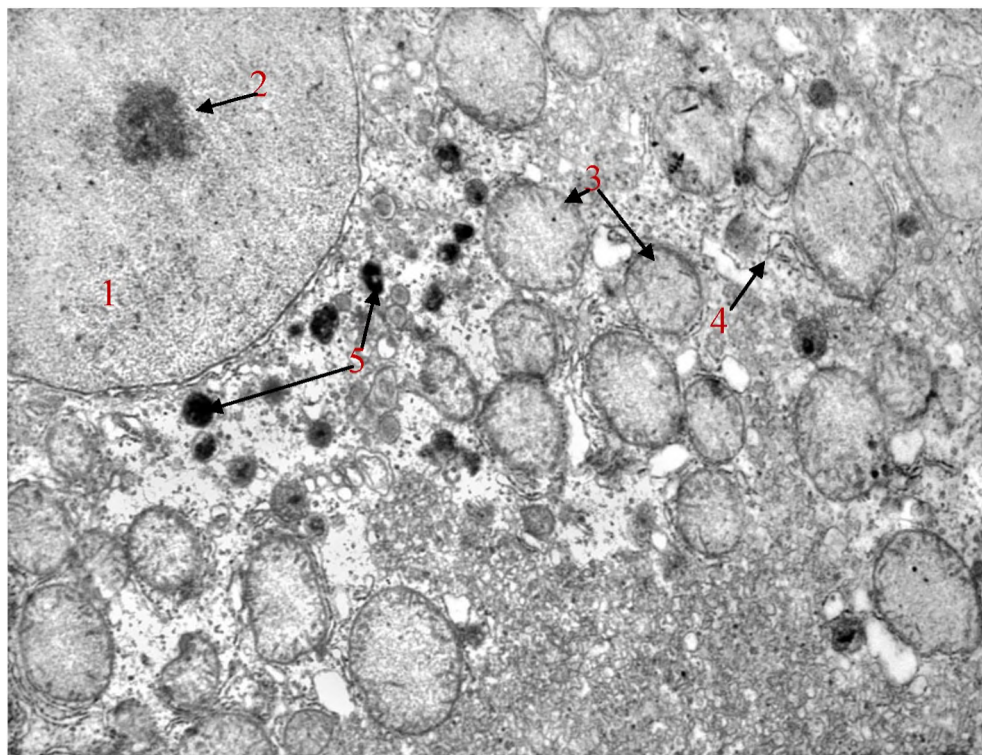


Рис. 4.2 Гепатоцит в умовах ГЕАЗО. 1-а доба експерименту. Електронорама. Зб. 17000. Умовні позначки: 1 – ядро; 2 – ядерце; 3 – мітохондрії; 4 – гранулярна ендоплазматична сітка; 5 – лізосоми.

У біліарних ділянках цитоплазми погано виражені структурні компоненти КГ. У просвітах жовчних капілярів було мало мікроворсинок, в них наявні випинання плазмолем гепатоцитів (рис. 4.3).

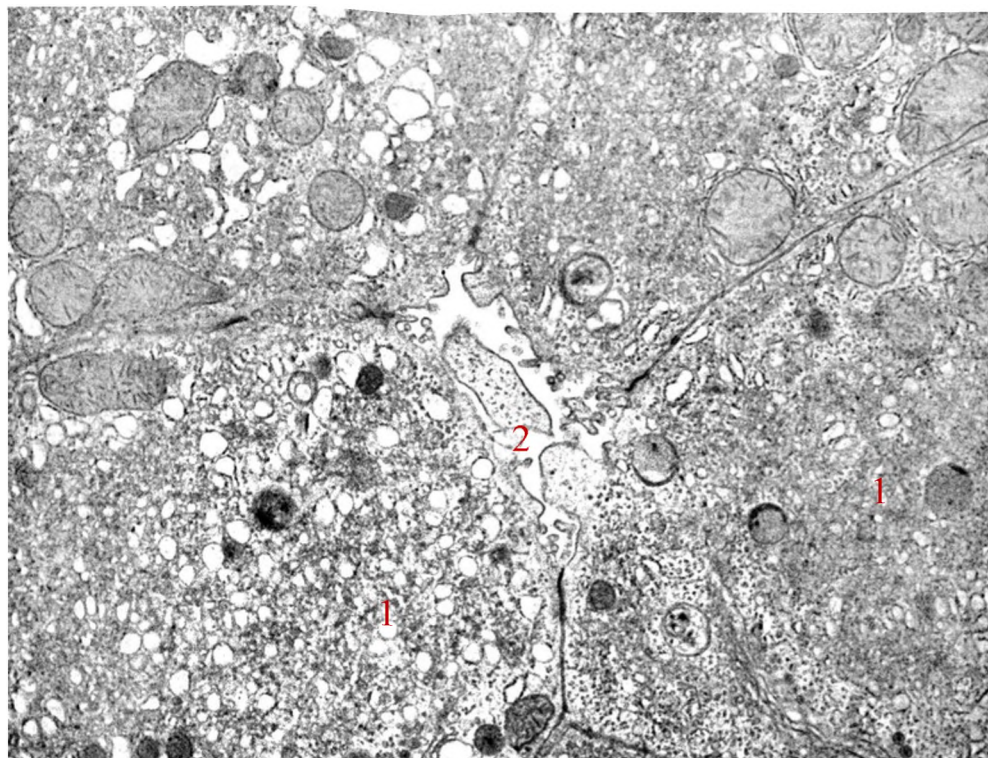


Рис. 4.3 Біліарні ділянки гепатоцитів в умовах ГЕАЗО. 3-я доба експерименту. Електронограма. Зб. 14000. Умовні позначки: 1 – цитоплазма гепатоцита; 2 – просвіт жовчного капіляра.

На 5-у добу експерименту на тлі ГЕАЗО спостерігалися два типи гепатоцитів. Структура однієї групи гепатоцитів знаходилася у стані функціонального напруження. Гепатоцити другої групи зазнавали дистрофічних і деструктивних порушень, їх ядерна мембрана мала вогнища деструкції. На 7-у добу виникала гідропічна дистрофія та глибокий розпад цитоплазми. В деяких гепатоцитах виявлялися вакуолі, заповнені напівпрозорою рідиною, каріолізис. Відмічались повнокрів'я вен та складж-феномен центральної вени (рис 4.4).

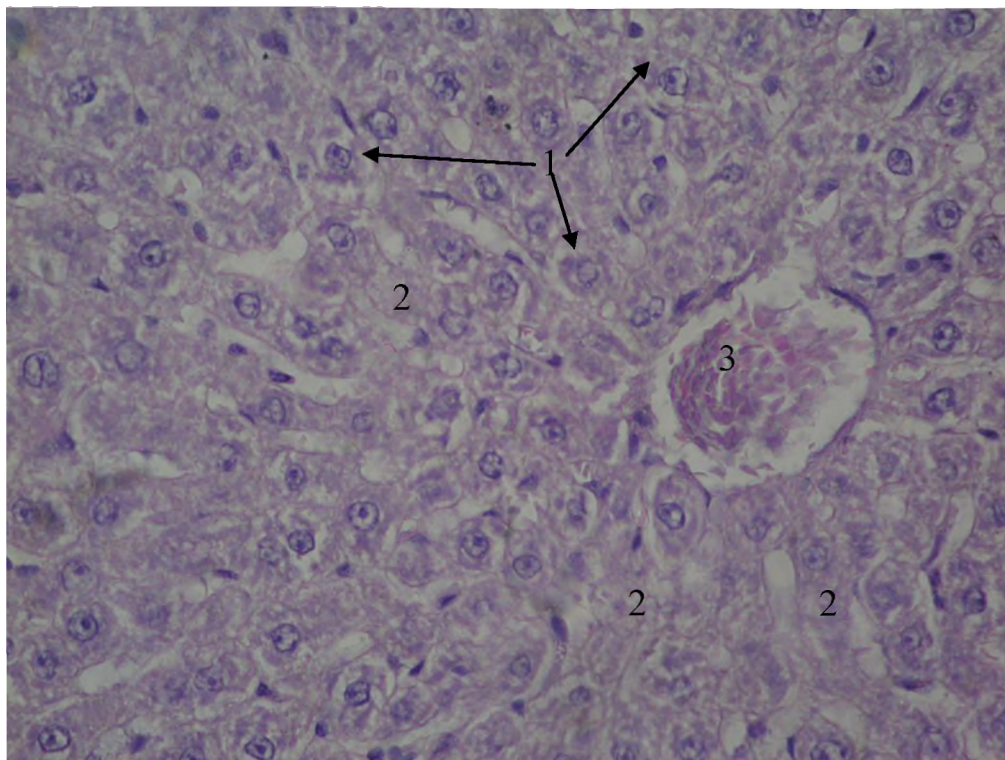


Рис. 4.4 Гепатоцити в умовах ГЕАЗО. 7-а доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: ок.:10; об.40. Умовні позначки: 1 – гідропічна дистрофія гепатоциту; 2 – кариолізіс та глибокий розпад цитоплазми гепатоциту; 3 – тромбоз центральної вени.

Електронномікроскопічні дослідження печінки тварин на 5-у, 7-у доби за умов ГЕАЗО встановили зростання деструктивних змін всіх компонентів часточок, порівняно з ранніми термінами досліду.

Спостерігалися значні порушення ультраструктури гемокапілярів. Більшість їх мали широкі просвіти, у яких були наявні еритроцити, тромбоцити, нейтрофіли та лімфоцити. Для ендотеліальних клітин була характерною набрякла цитоплазма. В ядерновмісних, потовщених ділянках в органелах спостерігалися деструктивні зміни, а в цитоплазматичних було мало піноцитозних пухирців. Простори Діссе мали нечіткі, більш розширені і вузькі ділянки, мікроворсинки в них короткі, кількість їх була незначною. Часто виявлялися клітини Купфера, в складі цитоплазми яких спостерігалось багато крупних вторинних лізосом (рис. 4.5).

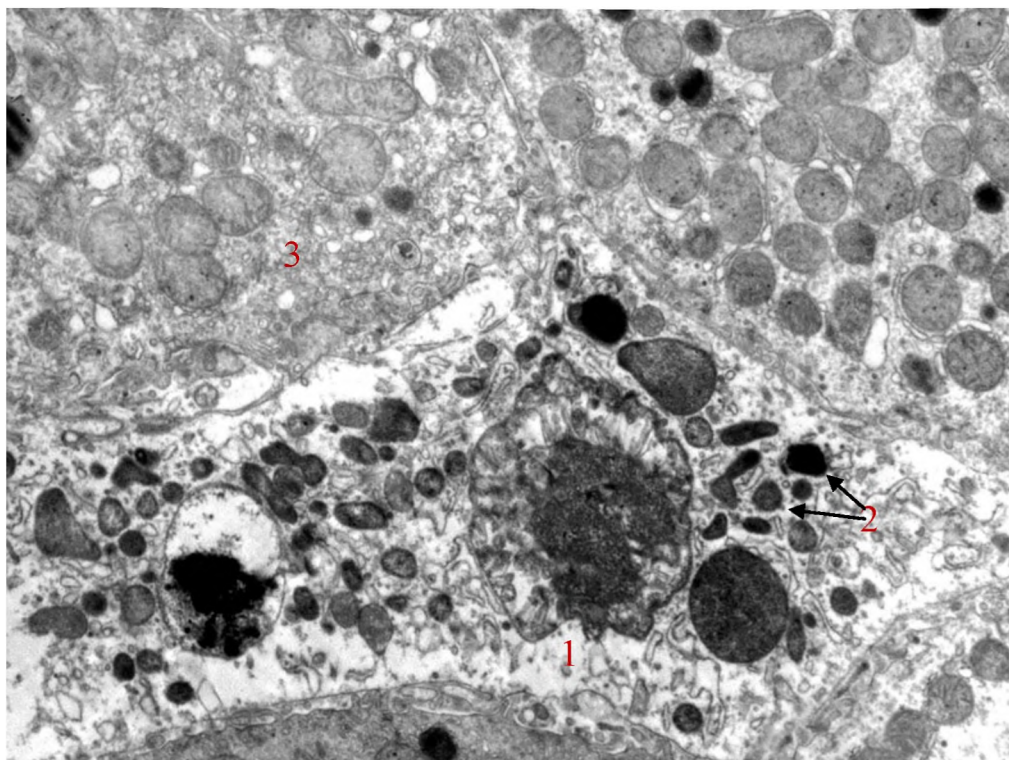


Рис. 4.5 Гемокапіляр печінки в умовах ГЕАЗО. 5-а доба експерименту. Електроннограма. Зб. 12000. Умовні позначки: 1 – клітина Купфера в просвіті гемокапіляра; 2 – лізосоми у цитоплазмі клітини Купфера; 3 – фрагмент цитоплазми гепатоцита.

Субмікроскопічно в складі часточок були наявні гетерогенні зміни гепатоцитів. Виявлялися „темні” клітини з підвищеною осміофілією гіалоплазми, в яких спостерігались змінені органели. Були пошкоджені каналці грЕПС та цистерни КГ, що проявлялось нерівномірним їх потовщенням та фрагментацією. На мембранах ЕПС було розташовано мало рибосом. Наявні осміофільні лізосоми та крупні – вторинні, що переважно локалізовані у біліарних полюсах гепатоцитів. Жовчні капіляри мали переважно вузькі просвіти, також були наявні значно розширені жовчні капіляри з невеликою кількістю мікроворсинок (рис. 4.6).

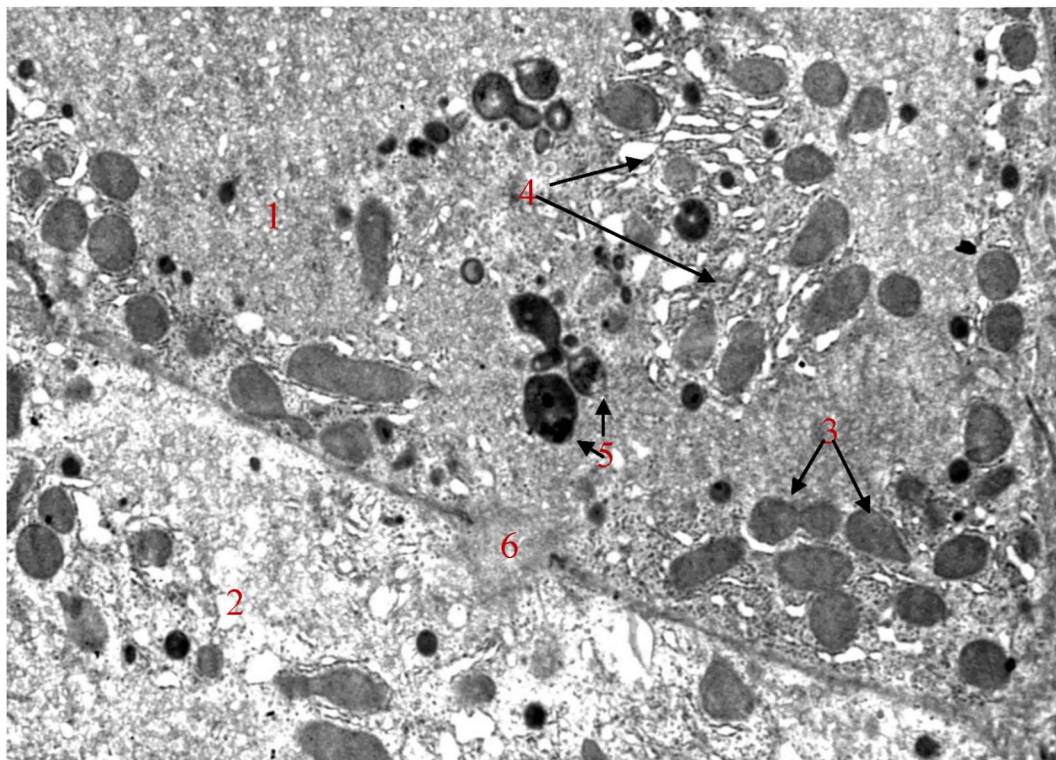


Рис. 4.6 Гепатоцит в умовах ГЕАЗО. 7-а доба експерименту. Електронограма. Зб. 12000. Умовні позначки: 1 - осміюфільна гіалоплазма “темного” гепатоцита; 2 - електроннопрозора гіалоплазма “світлого” гепатоцита; 3 - мітохондрії ; 4 - гранулярна ендоплазматична сітка; 5 – лізосоми; 6 - жовчний капіляр.

Ультраструктура “світлого” гепатоцита характеризувалась електроннопрозорою гіалоплазмою, у якій було менше органел. Канальця грЕПС та цистерни КГ були фрагментовані та потовщені, мітохондрії з гомогенним матриксом, у якому погано контуруються кристи (рис. 4.6).

На 10-у добу експерименту розвивалася термінальна фаза ГЕАЗО. Вона характеризувалася коагуляцією цитоплазми гепатоцитів, в деяких гепатоцитах визначалась зерниста дистрофія цитоплазми. В термінальній фазі експерименту було виявлено велику кількість гепатоцитів з каріолізисом та глибоким розпадом цитоплазми, тромбозом портальних вен (рис. 4.7).

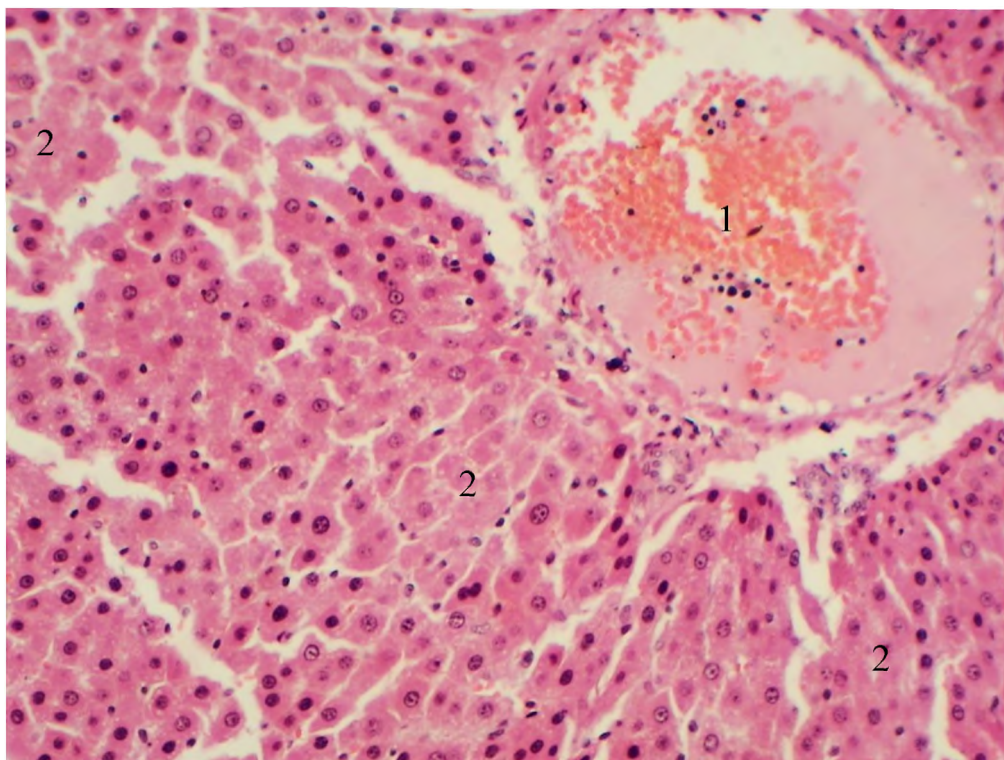


Рис. 4.7 Гепатоцити в умовах ГЕАЗО. 10-а доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: ок.:10; об.10. Умовні позначки: 1 –сладж-феномен підчасточкової вени; 2 – каріолізис та глибокий розпад цитоплазми гепатоциту.

14-а доба експерименту характеризувалася тотальним розпадом органел гепатоцитів, окремі ділянки мали зони лізису, глибокий розпад цитоплазми гепатоцитів, балонну дистрофію гепатоцитів в стані паранекрозу і некробіозу. Виявлявся тромбоз центральних вен, повнокров'я синусоїдів (рис. 4.8).

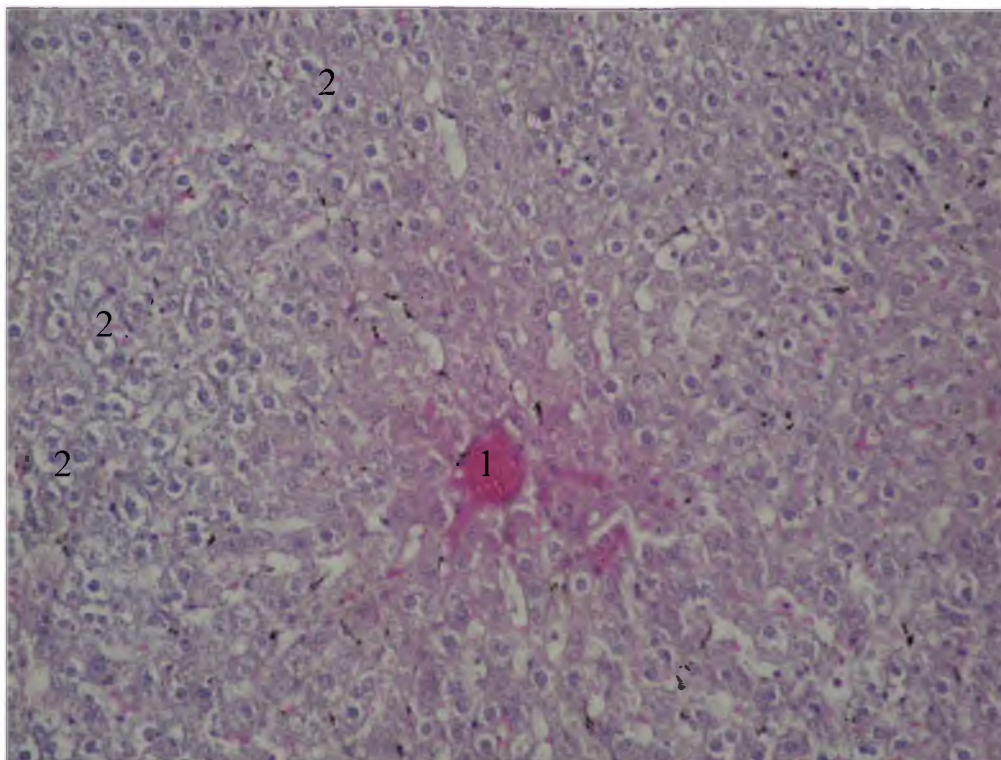


Рис. 4.8 Гепатоцити в умовах ГЕАЗО. 14-а доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: ок.:10; об.20. Умовні позначки: 1 – тромбоз центральної вени; 2 – балонна дистрофія гепатоцитів.

На 21-у добу експерименту тяжкі ураження мали більшість гепатоцитів, що були характерні для агонізуючих клітин: пікнотичні ядра, запусніння цитоплазми, наявність величезних вакуолей в перинуклеарній зоні, тобто виявлявся значний некроз і цитоліз більшості гепатоцитів (рис. 4.9).

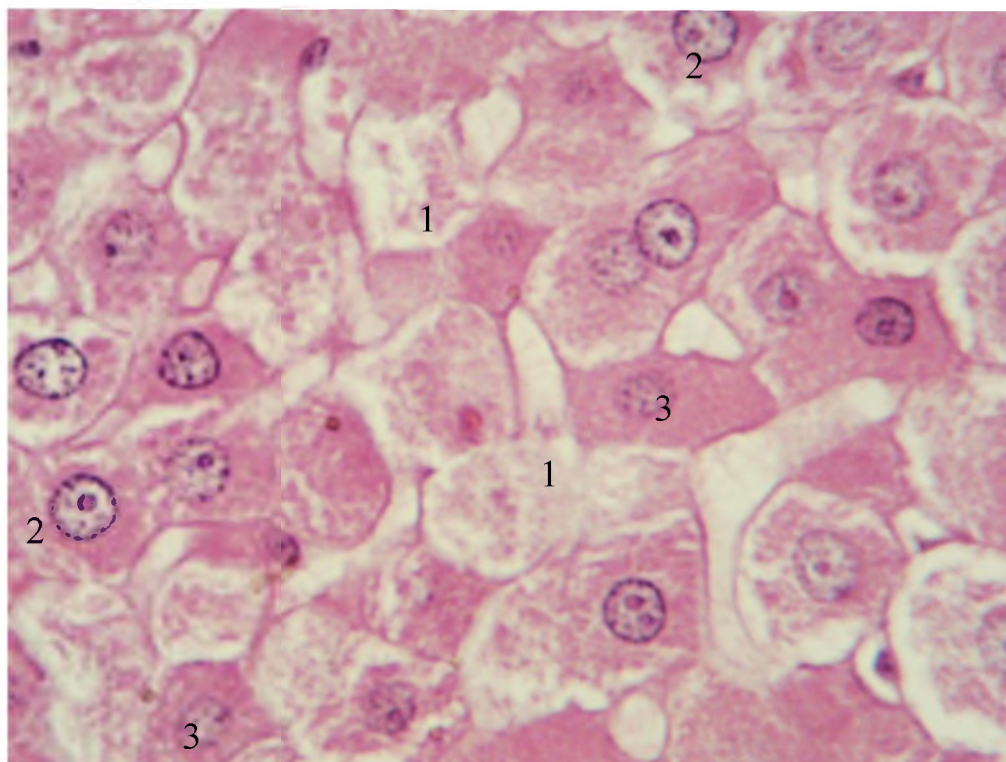


Рис. 4.9 Гепатоцити в умовах ГЕАЗО. 21-а доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: ок.:10; об.40. Умовні позначки: 1 – некроз і цитоліз гепатоцитів; 2 – збережений гепатоцит; 3 – пікноз ядра гепатоциту.

Електронномікроскопічні дослідження печінки тварин, проведені у віддалені терміни досліду (14-а, 21-а доби) за умов ГЕАЗО встановили найбільш виражені деструктивні зміни всіх компонентів часточок органу. Значно порушувалася ультраструктура кровоносних капілярів. Спостерігалися синусоїди з широкими просвітами, у яких були наявні еритроцити, тромбоцити, нейтрофіли та лімфоцити. Виявлялися фрагменти зруйнованих клітин з великими вакуолями.

Частина ендотеліоцитів мала значні деструктивні зміни. Їх ядра були пікнотичні, осміофільні, каріолема нерівна, перинуклеарні простори нерівномірно потовщені. Були наявні ділянки значного відшарування зовнішньої ядерної мембрани та її пошкодження. У цитоплазмі ендотеліальних клітин визначались зруйновані органели, гіалоплазма була гомогенною, включала вакуолі різних розмірів. У цитоплазматичних ділянках було мало

піноцитозних пухирців і кавеол. Плазмолемі гепатоцитів васкулярної ділянки нечіткі, мікроворсинок в просторах Діссе виявлялось мало, вони були зруйновані, тому ці простори погано візуалізувались (рис. 4.10).

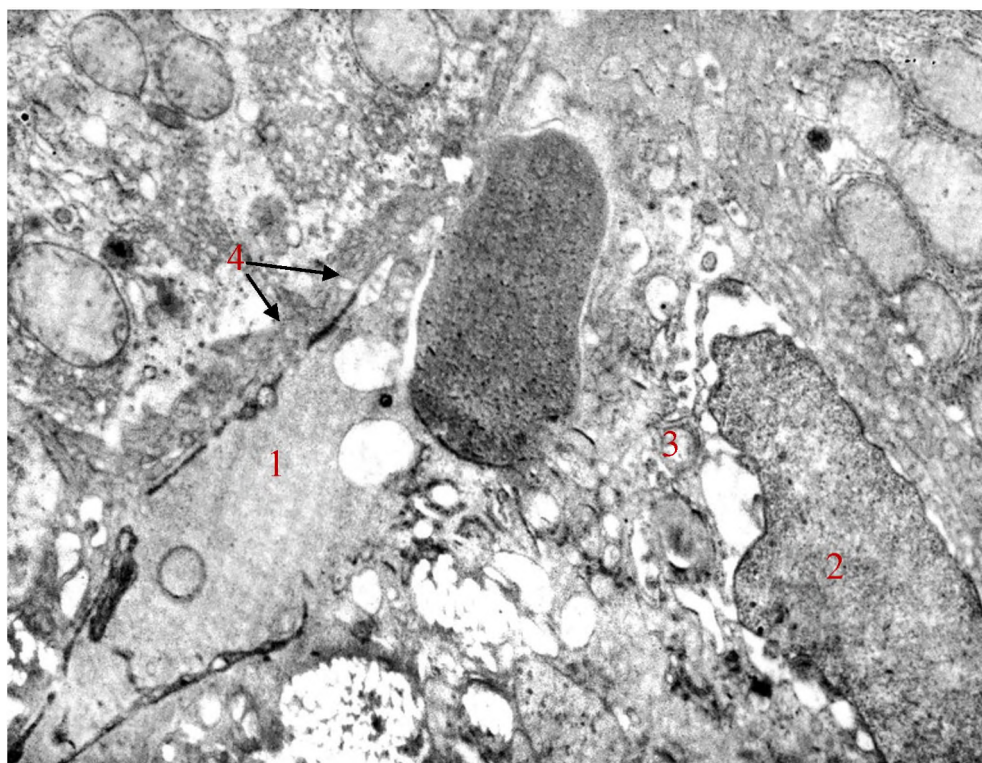


Рис. 4.10 Гемокапіляр печінки в умовах ГЕАЗО. 14-а доба експерименту. Електроннограма. Зб. 21000. Умовні позначки: 1 – просвіт з форменими елементами крові; 2 – ядро; 3 – цитоплазма ендотеліюцита; 4 – простір Діссе.

В складі часточок печінки субмікроскопічно у різних її ділянках відмічались гетерогенні зміни гепатоцитів. Визначались “темні” клітини з підвищеною осміофілією гіалоплазми. Площа таких гепатоцитів виглядала меншою, ніж клітин в складі часточок печінки тварин інтактної групи. Характерним для даного різновиду змінених гепатоцитів є електроннощільна гіалоплазма. В ній виявлялись суттєві зміни цитоплазматичних структур у вигляді пошкоджених каналців грЕПС та цистерн КГ. На мембранах ЕПС було розташовано мало рибосом. Відмічалась гетерогенність стану мітохондрій. Частина їх була гіпертрофована, мала деформовані мембрани і пошкоджені кристи. Інші розташовувались групами та мали невеликі розміри, в їх помірно осміофільному матриксі містились невеликі, короткі кристи.

Виявлялось багато осміюфільних лізосом, особливо в цитоплазмі “темних” гепатоцитів. Жовчні капіляри мали переважно вузькі просвіти, також були наявні значно розширені жовчні капіляри з невеликою кількістю мікрворсинок (рис. 4.11).

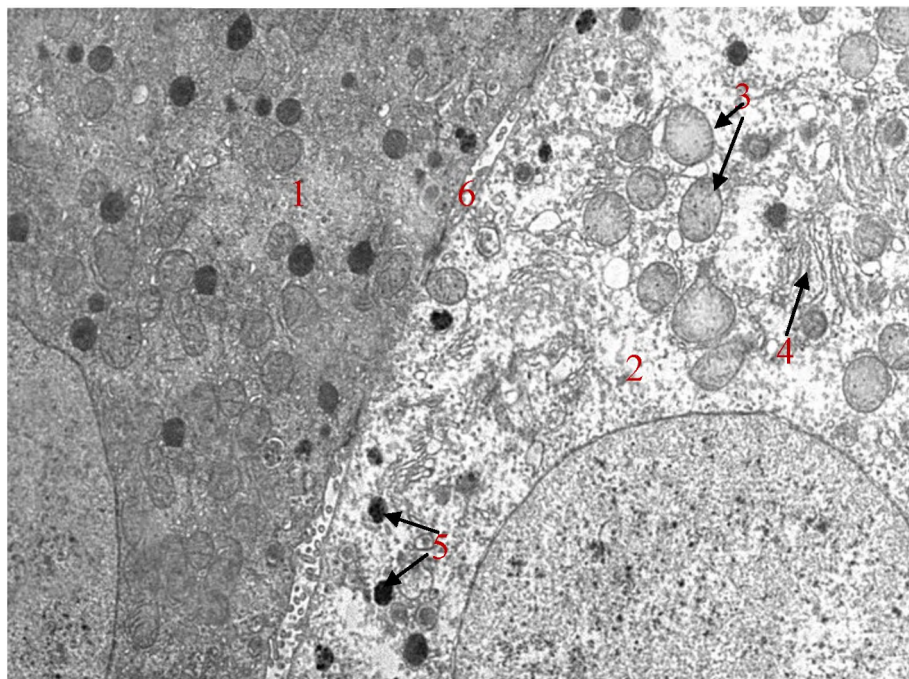


Рис. 4.11 Гепатоцит в умовах ГЕАЗО. 14-а доба експерименту. Електронограма. Зб. 12000. Умовні позначки: 1 - осміюфільна гіалоплазма “темного” гепатоцита; 2 - електроннопрозора гіалоплазма “світлого” гепатоцита; 3 - мітохондрії ; 4 - гранулярна ендоплазматична сітка; 5 – лізосоми; 6 - жовчний капіляр.

У печінкових часточках також спостерігались гепатоцити з невисокою електронною щільністю гіалоплазми. Округло овальної форми ядра були оточені ядерною оболонкою, що мала нерівномірні перинуклеарні простори. Невеликі, щільні ядерця у світлій каріоплазмі виявлялись рідко.

Органели в таких клітинах значно змінювались. Канальці грЕПС та аЕПС були значно розширені, їх мембрани місцями пошкоджені. Частина гіпертрофованих мітохондрій мала нерівні контури мембран та пошкоджені кристи, їх залишки спостерігались по периферії органели. У цитоплазмі гепатоцитів містились неоднорідні осміюфільні жирові включення (рис. 4.12).

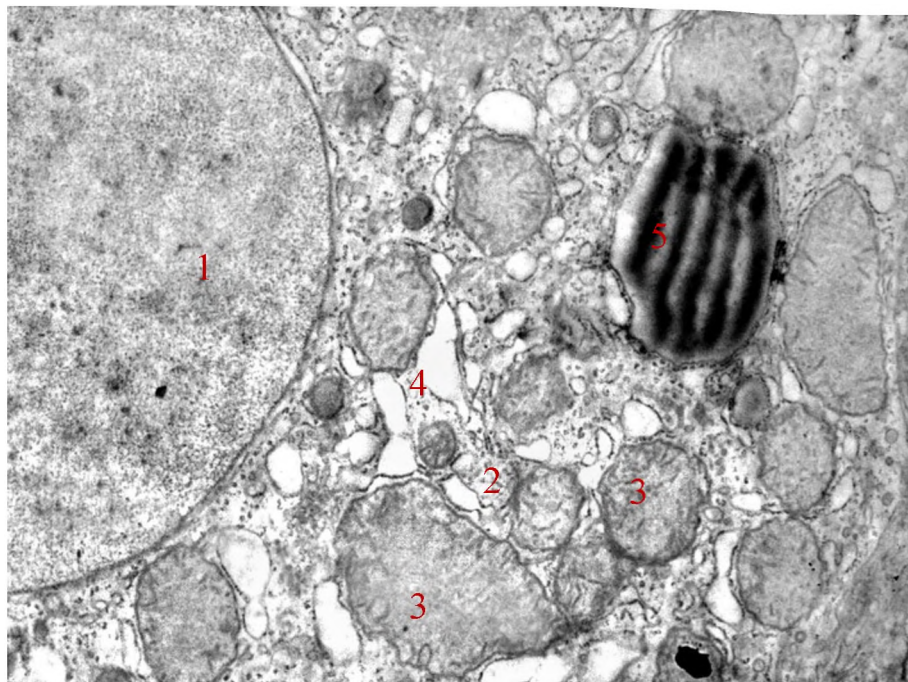


Рис. 4.12 Гепатоцит в умовах ГЕАЗО. 21-а доба експерименту. Електронограма. Зб. 27000. Умовні позначки: 1 - ядро; 2 - електроннопрозора гіалоплазма “світлого” гепатоцита; 3 - мітохондрії; 4 - гранулярна ендоплазматична сітка; 5 – жирове включення.

На 30-у добу експерименту на тлі зруйнованих гепатоцитів виявлялися у невеликій кількості цілі одноядерні гепатоцити, зменшилась кількість тромбів у центральних венах, відновлювались судини на периферії печінкових часточок.

На 30-у добу експерименту електронномікроскопічно також виявлялася гіпертрофія КГ, мембрани якого оточувались великими і дрібними електроннопрозорими вакуолями. Поблизу від КГ зустрічалися численні первинні лізосоми. Проявлялись дистрофічні зміни ендотеліоцитів синусоїдних капілярів, цитоплазматична мембрана їх була помірно розпушена, цитоплазма клітин, матрикс ядра та мітохондрій гіпертрофовані та просвітлені.

Підводячи підсумок проведених електронномікроскопічних досліджень було встановлено, що за умов експериментального асептичного запалення в печінці щурів поступово розвивались суттєві розлади судин

мікроциркуляторного русла. У часточках порушувалась ультраструктура гепатоцитів, пошкоджувались їх плазматичні та мембрани органел. У ранні терміни дослідю були встановлені компенсаторно пристосувальні зміни, які проявлялись розширенням синусоїдних капілярів, активацією клітин Купфера. У гепатоцитах була наявна гіпертрофія мітохондрій, розширення каналців грЕПС та цистерн КГ, зменшувалась кількість рибосом та полісом.

У наступні терміни експерименту були виявлені більш глибокі зміни всіх структурних компонентів часточок печінки. На тлі значних розладів мікроциркуляції і порушення транскапілярного обміну у пізні терміни дослідю наступали незворотні деструктивні пошкодження гепатоцитів, що значно погіршувало стан метаболічних процесів в печінці та її детоксикаційні можливості.

Аналіз морфометричних досліджень показав, що великий діаметр гепатоцитів, починаючи з 1-ої доби експерименту при порівнянні з інтактною групою поступово зменшувався $23,923 \pm 0,376$ мкм (при $p < 0,001$), а на 7-у, 10-у, 14-у та 21-у доби експерименту розмір гепатоцитів неможливо було визначити, так як вони були різними за розміром, деякі з них були деформовані та деструктивно змінені і тільки на 30-у добу величина більшості гепатоцитів досягала величини 1-ої доби, однак не ставала рівною інтакту $23,888 \pm 0,376$ мкм (при $p < 0,001$) (табл. 4.1).

Малий діаметр незначно збільшувався, порівнюючи з інтактною групою ($16,355 \pm 0,325$) з 1-ї по 5 добу $17,742 \pm 0,289$ мкм (при $p < 0,001$) і на 30 добу не досягав величини інтакту $17,382 \pm 0,254$ мкм (при $p < 0,001$).

Середня площа гепатоцитів незначно зменшувалась, порівнюючи з інтактною групою ($1364,225 \pm 35,982$ мкм) з 1-ї по 5-у добу $1395,785 \pm 39,614$ мкм (при $p > 0,05$) і на 30 добу була незначно менше ($1311,889 \pm 32,803$ мкм $p > 0,05$).

Ядерно-цитоплазматичний індекс незначно збільшувався з 1-ої до 5-ої доби експерименту, порівняно з інтактом $0,289 \pm 0,009$ мкм (при $p < 0,001$), а на 7-у, 10-у, 14-у і 21-у доби його визначити було неможливо.

Великий діаметр ядер гепатоцитів збільшувався у порівнянні з інтактною

групою вже з 1-ої доби експерименту, особливо зростав з 3-ої доби та досягав своєї найбільшої величини на 7-у добу $12,147 \pm 0,118$ мкм (при $p < 0,001$), потім повільно зменшувався але і на 30-у добу не досягав величини інтактної групи (табл. 4.2).

Малий діаметр ядер гепатоцитів починав поступово збільшуватись вже з 1-ї доби експерименту у порівнянні з інтактною групою $9,836 \pm 0,254$ мкм (при $p < 0,001$). На 7-у, 10-у, 14-у та 21-у доби експерименту визначити його було неможливо в зв'язку з тим, що гепатоцити були різного розміру та форми, і тільки на 30-у добу малий діаметр піддавався вимірам, але не досягав величини інтактної групи $17,382 \pm 0,254$ мкм (при $p < 0,001$).

Середня площа ядер гепатоцитів збільшувалась, починаючи з 1 доби і досягала високих показників на 7 добу експерименту $415,060 \pm 7,153$ мкм (при $p < 0,001$), потім повільно зменшувалась і на 30 добу практично досягала інтакту $297,687 \pm 8,230$ мкм (при $p < 0,001$).

Таблиця 4.1

Середні показники розміру гепатоцитів ($M \pm m$, мкм)

Показник	Інтакт	Доби експерименту								
		1	2	3	5	7	10	14	21	30
Великий діаметр (D)	26,412 ±0,324	23,923 ±0,376 p<0,001	24,071 ±0,256 p<0,001	24,182 ±0,373 p<0,001	24,778 ±0,414 p<0,001					23,888 ±0,376 p<0,001
Малий діаметр (d)	16,355 ±0,325	17,418 ±0,254 p<0,001	17,582 ±0,181 p<0,001	17,709 ±0,261 p<0,001	17,742 ±0,289 p<0,001					17,382 ±0,254 p<0,001
Площа (S)	1364,225 ±35,982	1316,546 ±32,863 p>0,05	1334,190 ±22,768 p>0,05	1353,143 ±33,292 p>0,05	1395,785 ±39,614 p>0,05					1311,889 ±32,803 p>0,05
Ядерно-цитоплазматичний індекс (IG S)	0,196 ±0,006	0,228 ±0,006 p<0,001	0,252 ±0,005 p<0,001	0,289 ±0,009 p<0,001	0,288 ±0,009 p<0,001					0,243 ±0,010 p<0,001

Примітка:

p – показник статистичної значимості різниці з показниками інтактної групи.

p₁ – показник статистичної значимості різниці з показниками ГЕАЗО у відповідний термін.

Таблиця 4.2

Середні показники розміру ядер гепатоцитів ($M \pm m$, мкм)

Показник	Інтакт	Доби експерименту								
		1	2	3	5	7	10	14	21	30
Великий діаметр (D)	9,976±0,094	10,136 ±0,092 p>0,05	10,815 ±0,067 p<0,001	11,475 ±0,104 p<0,001	11,579 ±0,122 p<0,001	12,147 ±0,118 p<0,001	11,624 ±0,093 p<0,001	11,102 ±0,146 p<0,001	11,018 ±0,147 p<0,001	10,230 ±0,147 p>0,05
Малий діаметр (d)	7,881±0,134	8,957 ±0,099 p<0,001	9,607 ±0,080 p<0,001	10,238 ±0,113 p<0,001	10,354 ±0,125 p<0,001	10,809 ±0,104 p<0,001	10,393 ±0,084 p<0,001	9,976 ±0,137 p<0,001	9,892 ±0,138 p<0,001	9,104 ±0,138 p<0,001
Площа (S)	249,304±5,861	287,233 ±5,387 p<0,001	326,439 ±3,395 p<0,001	371,561 ±6,954 p<0,001	380,377 ±8,496 p<0,001	415,060 ±7,153 p<0,001	381,331 ±5,638 p<0,001	352,950 ±8,943 p<0,001	347,496 ±8,944 p<0,001	297,687 ±8,230 p<0,001

Примітка:

p – показник статистичної значимості різниці з показниками інтактної групи.

p₁ – показник статистичної значимості різниці з показниками ГЕАЗО у відповідний термін.

При ГЕАЗО в щурів кількість одноядерних гепатоцитів у порівнянні з інтактною групою незначно збільшувалась у найбільш показові доби: 1-у, 3-ю, 5-у, 7-у та 14-у, а найбільше число одноядерних гепатоцитів було виявлено на 5-у добу $92,95 \pm 0,87$ (при $p < 0,05$). Аналіз досліджень кількості багатоядерних гепатоцитів показав, що їх число значно зменшувалось, і на 10-у добу майже на 50% було меншим порівняно з 1-ою добою експерименту $7,05 \pm 0,87$ (при $p < 0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Кількість багатоядерних гепатоцитів ($M \pm m$)

	Інтакт	Доби експерименту			
		2-а	3-а	7-а	10-а
Одноядерні	$90,67 \pm 0,58$	$91,37 \pm 1,03$	$92,95 \pm 0,87$	$92,03 \pm 1,23$	$93,22 \pm 1,1$
Багатоядерні	$9,33 \pm 0,58$	$8,63 \pm 1,03$ $p < 0,05$	$7,05 \pm 0,87$ $p < 0,05$	$7,97 \pm 1,23$ $p < 0,05$	$6,78 \pm 1,1$ $p < 0,05$

Кореляційний аналіз був проведений між площею гепатоцитів і великим діаметром клітин. Результати проведених досліджень наведені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Кореляційний зв'язок між площею і великим діаметром гепатоцита

Показники	Інтакт	Доби експерименту								
		1	2	3	5	7	10	14	21	30
r	0,69	0,69	0,86	0,86	0,76					0,70
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001					<0,001

Аналіз кореляційних зв'язків між площею гепатоцитів і великим діаметром ядер були виявлені в перші доби експерименту, вони незначно збільшувалися, в порівнянні з інтактом. Слід відмітити, що гепатоцити реагували на запалення. На 7-у, 10-у, 14-у і 21 доби експерименту результатів ми не виявили, так як гепатоцити були різних розмірів, частина була невелика, частина їх значно збільшувалась, частина з них була деформована, частина

підлягала деструкції. Наші дані співпадають с даними літератури [126]. На 30-у добу експерименту показники досягали майже величини інтактної групи ($r = 0,70$ при $p < 0,001$), що можна віднести до регенеративних здібностей печінки тварин.

Також визначені кореляційні зв'язки площі гепатоцитів зі значеннями великого діаметру ядер (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Кореляційний зв'язок між площею гепатоцита та великим діаметром ядра

Показ- ники	Інтакт	Доби експерименту								
		1	2	3	5	7	10	14	21	30
r	0,71	0,87	0,60	0,69	0,90	0,89	0,93	0,92	0,92	0,92
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Аналіз кореляції величини великого діаметру ядер з площею гепатоцитів показав прямий кореляційний зв'язок, починаючи з 5-ої по 30-у доби експерименту ($r = 0,92$ при $p < 0,001$) при порівнянні з інтактом ($r = 0,71$ при $p < 0,001$).

Таким чином, аналізуючи отримані гістологічні, морфометричні та електронномікроскопічні дані результатів експерименту, можна підвести, що ГЕАЗО виникало вже з перших діб експерименту. Однак, виражені зміни в структурі гепатоцитів виявлялися поступово в наступні доби. Термінальна фаза запалення розвивалась на 7-10-у доби експерименту, що доведено як гістологічними, так і електронномікроскопічними дослідженнями.

Тому морфологічні дослідження в повному обсязі провести було неможливо, особливо на 7-у, 10-у, 14-у і 21-у доби експерименту із-за різної величини та форми клітин печінки, які були деформовані, деякі гепатоцити зазнавали деструкції. Однак, ті дані, що нам вдалося отримати, показали, що великий діаметр гепатоцитів повільно зменшувався і на 30-у добу не досягав величини інтактної групи. Малий діаметр незначно збільшувався та також на 30-у добу експерименту не досягав значень інтактної групи тварин.

Площа гепатоцитів незначно зменшувалась. Ядерно-цитоплазматичний індекс незначно збільшувався. Середні показники розміру ядер гепатоцитів, навпаки, частково збільшувалися з 1-ої доби експерименту.

Виявлений кореляційний зв'язок великого діаметру з площею клітин був прямий, незначно посилювався в перші доби експерименту. Більш показовим був кореляційний зв'язок між площею і великим діаметром ядер гепатоцитів і також був прямий, починаючи з 5-ої доби та досягав величини інтакту на 30-у добу експерименту. Ці дані дають нам змогу стверджувати, що клітини печінки, особливо ядра, знаходяться в функціональній напрузі при патологічному стані в організмі тварини.

Публікації за темою розділу:

1. Волошина О.В. Морфологічна структура гепатоцитів при асептичному запаленні очеревини щурів / О.В. Волошина, В.І. Шепітько // Світ медицини та біології. – 2018. – №4(66). – С. 149-151.
2. Волошина О.В. Динаміка ультраструктурних змін гепатоцитів при експериментальному перитоніті / О.В. Волошина, В.І. Шепітько, Л.Б. Пеліпенко. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, 10-11 квітня 2019 року. Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря. – Вінниця: „Твори”. – 2019. – С.16-18.

РОЗДІЛ 5

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГЕПАТОЦИТІВ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ КОРЕКЦІЇ ГЕАЗО ВВЕДЕННЯМ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ

Корекція морфофункціонального стану клітин печінки проводилась на тлі ГЕАЗО, починаючи з 1-ої доби.

Але, результати експериментальних досліджень на 1-у та 3-ю доби показали, що виявлені зміни є такими ж, як при запальному процесі. Загальна структура печінки була збережена, відмічались різноманітні зміни в структурі окремих гепатоцитів, ядра яких були збережені, але у деяких гепатоцитах спостерігались ознаки каріопікнозу та зерниста дистрофія цитоплазми. У перші 3 доби в судинах, як у венах, так і у капілярах було виражене повнокрів'я, просвіти судин були розширені та містили велику кількість еритроцитів, спостерігалися тромби.

Проведені електронномікроскопічні дослідження часточок печінки тварин при ГЕАЗО та введенні ККП в ранні терміни (1-а, 3-я доби) досліду встановили реактивні зміни ультраструктури гепатоцитів та гемокапілярів. Субмікроскопічні зміни в ці терміни були подібні групі тварин, ураженим ГЕАЗО.

Печінкові балки оточували синусоїдні гемокапіляри, які мали широкі і нерівномірні просвіти, у яких були наявні формені елементи крові: еритроцити, нейтрофіли, лімфоцити (рис. 5.1).

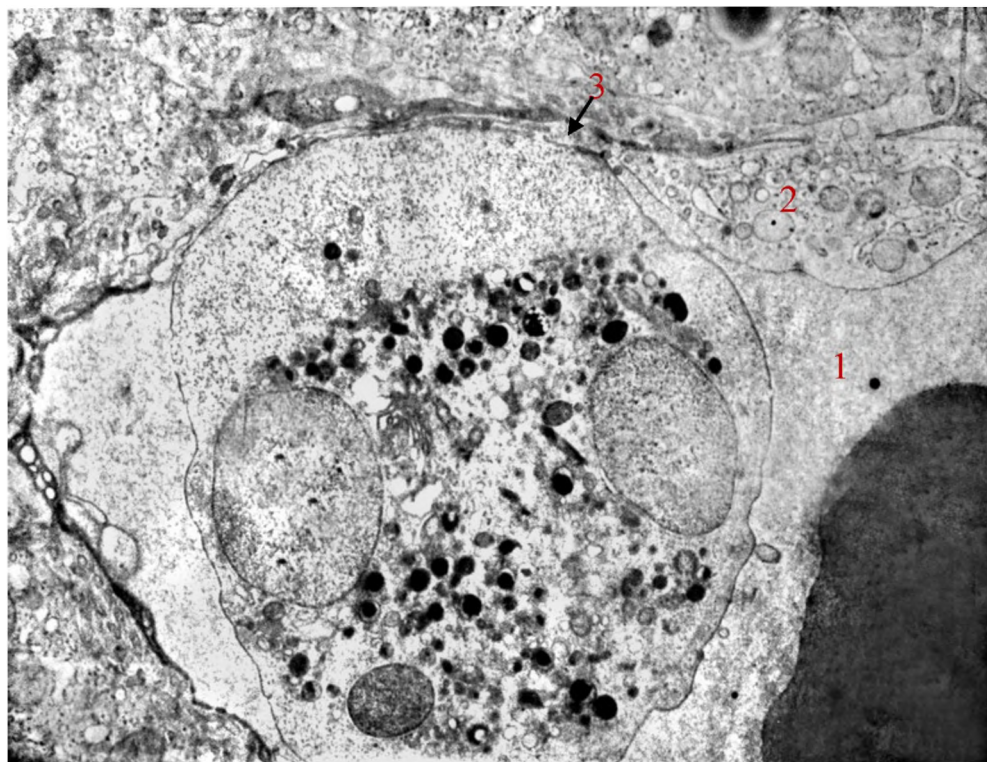


Рис. 5.1 Гемокапіляр печінки в умовах корекції ГЕАЗО введенням ККП. 1-а доба експерименту. Електронограма. Зб. 15000. Умовні позначки: 1 – просвіт з форменими елементами крові; 2 – цитоплазма ендотеліоцита; 3 – простір Діссе з мікрворсинками.

У потовщених, набряклих ділянках цитоплазми ендотеліоцитів визначалось небагато органел. Короткі канальці ЕПС були потовщені. Невеликих розмірів округлі мітохондрії включали електронно світлий матрикс, з невеликою кількістю крист. Цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів мали небагато піноцитозних пухирців і кавеол. Нерівномірні простори Діссе включали розширені і вузькі ділянки з невеликою кількістю мікрворсинок. Виявлялись також тонкі осміюфільні ділянки цитоплазми ендотеліальних клітин.

У різних ділянках часточок органу спостерігались гепатоцити з ядрами округлої форми, які мали однорідну зернисту каріоплазму та невеликі ядерця. Між ядерними мембранами перинуклеарний простір був незначно розширений, окремі ділянки його були потовщені. У цитоплазмі наявні електронно світлі ділянки гіалоплазми з незначною кількістю рибосом та полірибосом. Звертала

увагу гіпертрофія частини мітохондрій, вони мали видовжену овальну форму, гомогений, помірної електронної щільності матрикс. Кристи були розташовані переважно по периферії органел, внаслідок редукції їх у центральних ділянках.

При застосуванні препарату ККП відмічалось не таке значне як при запаленні розширення каналців грЕПС та аЕПС, розширені та вакуолеподібні лише окремі їх ділянки. Подібні зміни виявлялись в цистернах КГ. У біліарних ділянках цитоплазми зріс вміст первинних та вторинних лізосом (рис. 5.2.). Плазмолеми гепатоцитів були місцями погано структуровані, нечіткі, проте були збережені міжклітинні контакти, що обмежували жовчні капіляри. У їх помірних просвітах, краще ніж у печінці тварин без корекції, були збережені мікроворсинки.

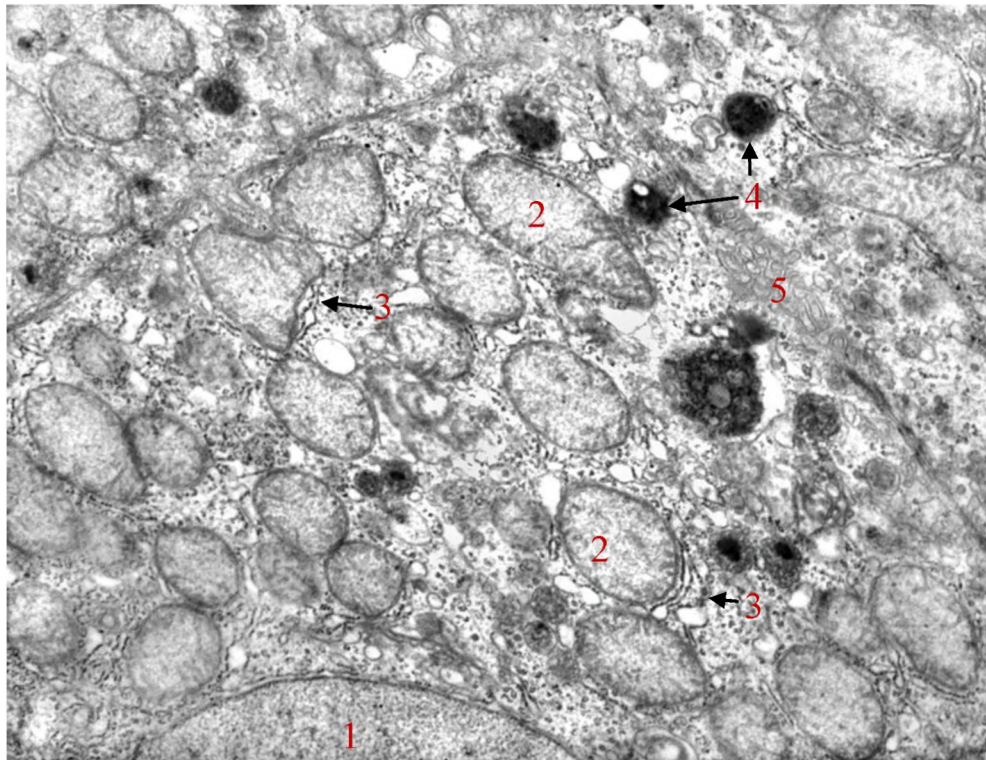


Рис. 5.2 Гепатоцит в умовах корекції ГЕАЗО введенням ККП. 3-я доба експерименту. Електроннограма. Зб. 21000. Умовні позначки: 1 - ядро; 2 - мітохондрії; 3 - гранулярна ендоплазматична сітка; 4 – лізосоми; 5 – жовчний капіляр.

В наступні 5-7-у доби експерименту структура гепатоцитів була різною, деякі гепатоцити змінювали форму, мали різну ступінь забарвлення, їх ядра

були збережені, але змінювалась кількість двоядерних гепатоцитів у бік збільшення, вони були з ознаками каріопікнозу. Відмічено часткове руйнування гепатоцитів навколо центральних вен та в термінальних зонах часточок - біля триад. Виявлялось значне повнокрів'я судин: центральних вен і синусоїдів. Однак, була невелика частина не зруйнованих гепатоцитів, які мали одно або два ядра (рис. 5.3).

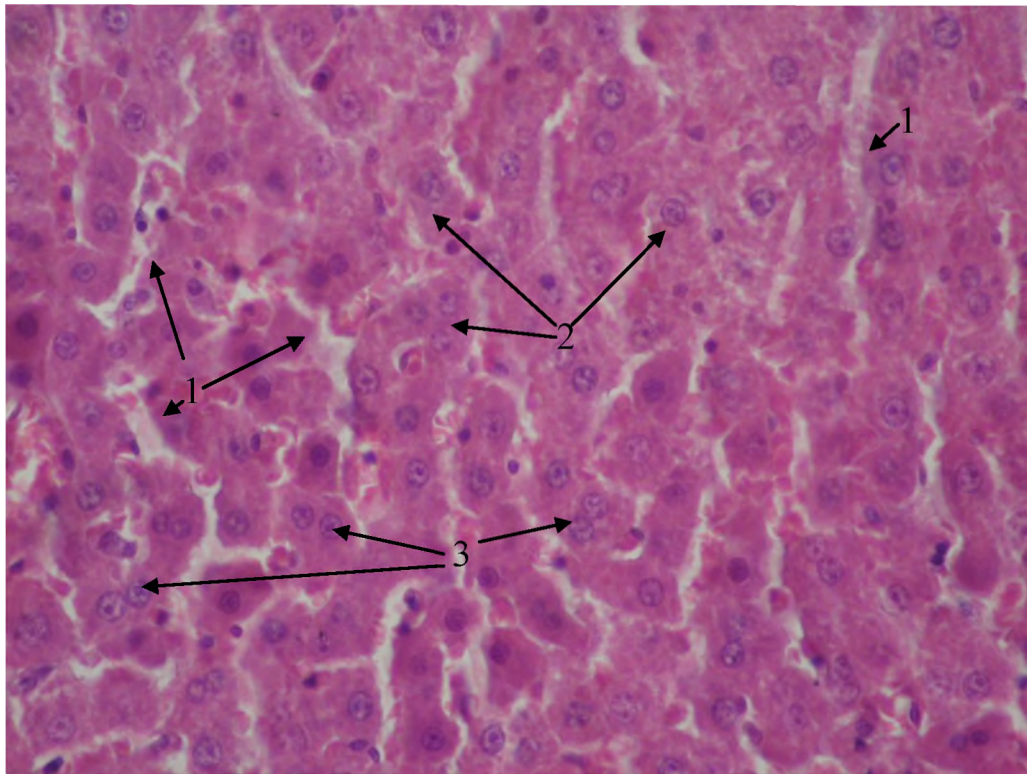


Рис. 5.3 Гепатоцити в умовах корекції ГЕАЗО введенням ККП. 7-а доба експерименту. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення: ок.:10; об.40. Умовні позначки: 1 – синусоїди з повнокрів'ям; 2 – зернистість цитоплазми; 3 – двоядерні гепатоцити.

У середні терміни (5-а, 7-а) доби експерименту були встановлені субмікроскопічні ознаки позитивного впливу застосування ККП на структуру гепатоцитів та гемокапілярів часточок печінки.

Ультраструктурні компоненти більшості синусоїдних кровоносних капілярів в ці терміни експерименту мали більш збережену будову, ніж в печінці тварин при ГЕАЗО. Просвіти судин були помірно розширені, включали переважно еритроцити, окремі лейкоцити.

Ядра ендотеліоцитів мали овальну або видовжену форму. У їх каріоплазмі переважав еухроматин. Каріолема була чітко контурована, між ядерними мембранами місцями перинуклеарний простір був розширений. Ядерновмісна ділянка цитоплазми ендотеліальних клітин включала небагато невеликих за розмірами органел, які були менш змінені ніж при ГЕАЗО без корекції. Дещо були розширені короткі каналці грЕПС та просвітлений матрикс окремих мітохондрій.

Вузькі цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів мали добре виражені перфорації. У простірах Діссе спостерігались добре контуровані мікроворсинки (рис. 5.4).

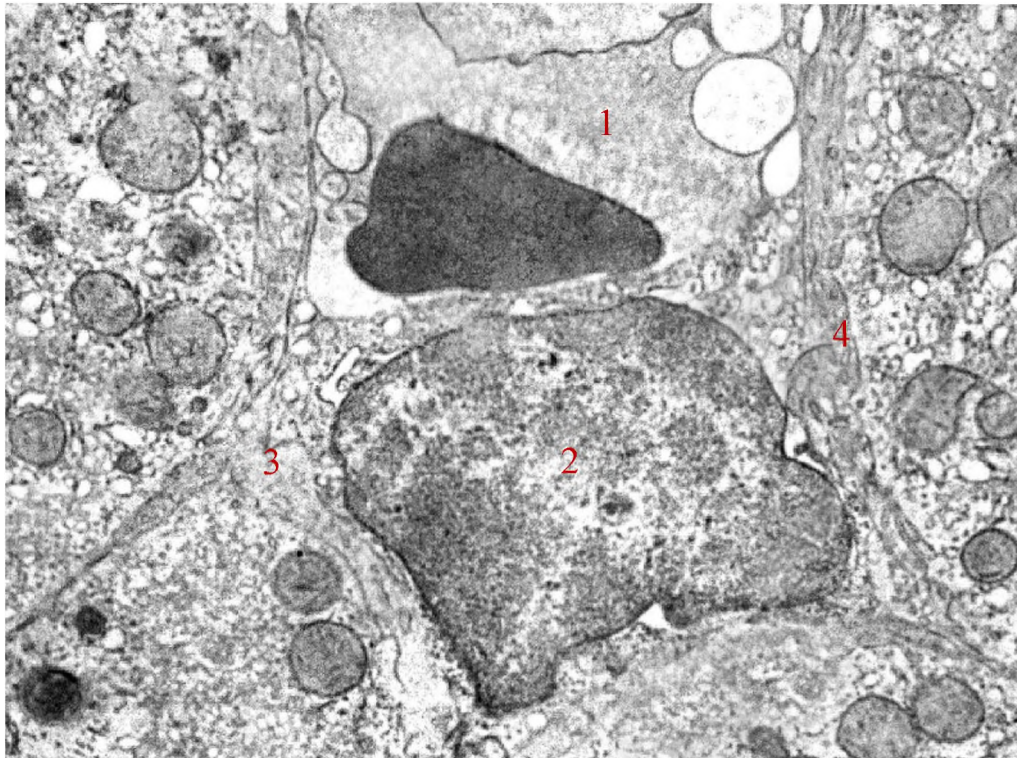


Рис. 5.4 Гемокапіляр печінки в умовах корекції ГЕАЗО введенням ККП. 5-а доба експерименту. Електронограма. Зб. 15000. Умовні позначки: 1 – еритроцит у просвіті капіляра; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 - цитоплазма ендотеліоцита; 4 – простір Діссе з мікроворсинками.

В окремих ділянках гемокапілярів спостерігались макрофаги, в цитоплазмі яких визначались лізосоми.

Електронномікроскопічно в складі часточок спостерігалися гепатоцити із

різною електронною щільністю гіалоплазми – „темні” та „світлі” клітини. Ультраструктурні їх компоненти значно менш були змінені ніж у печінці групи тварин з ГЕАЗО. Так, у „світлих” гепатоцитах візуалізувались ядра округлої форми, які мали чіткі контури ядерних мембран, неширокі перинуклеарні простори та багато ядерних пор. У каріоплазмі переважав еухроматин, були наявні рибосомальні гранули. В частині ядер спостерігались крупні ядерця. Цитоплазма гепатоцитів включала краще структуровані органели. В „темних” гепатоцитах їх щільність була більшою. Округлої або овальної форми мітохондрії мали переважно середні розміри. Їх зовнішні мембрани і кристи були чіткими, мітохондріальний матрикс проявляв помірну осміофілію. У „світлих” клітинах мітохондрій виявлялось менше, частина їх була гіпертрофована.

Субмікроскопічно в гіалоплазмі гепатоцитів спостерігались вузькі або помірно розширені каналці грЕПС, на поверхні їх мембран визначалось багато рибосом. Відмічались добре структуровані компоненти КГ, цистерни і вакуолі були помірно розширені, мали чіткі мембрани. Грудочок глікогену у цитоплазмі небагато. Були наявні невеликі осміофільні первинні лізосоми та окремі більші за розмірами – вторинні (рис. 5.5).

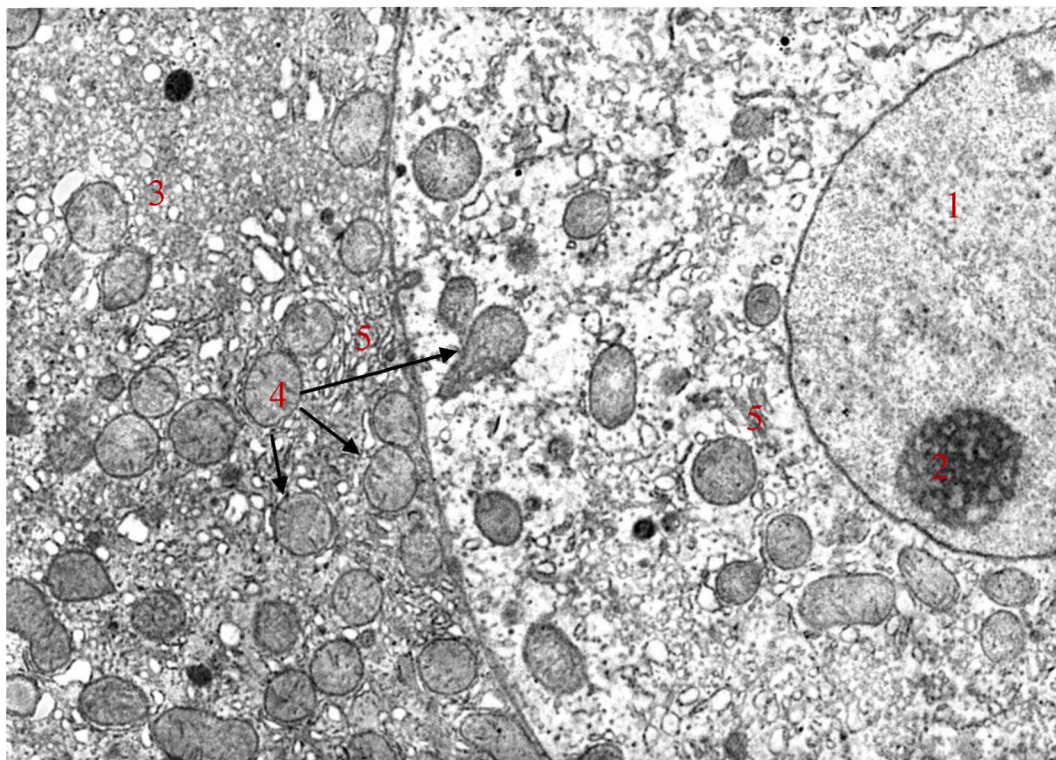


Рис. 5.5 Гепатоцит в умовах корекції ГЕАЗО введенням ККП. 7-а доба експерименту. Електроннограма. Зб. 15000. Умовні позначки: 1 – ядро "світлої" клітини; 2 – ядрце у "світлій" клітині; 3 - фрагмент цитоплазми "темної" клітини; 4 - мітохондрії; 5 - гранулярна ендоплазматична сітка.

Між плазмолемами біліарних ділянок гепатоцитів визначались жовчні капіляри з невеликими просвітами, з добре контурованими мікрворсинками. Десмосомальні та щільні контакти обмежували їх просвіти.

Починаючи з 10-ї доби експерименту, стан печінкових часточок був відносно збережений, в деяких гепатоцитах спостерігалася зерниста дистрофія цитоплазми, її коагуляція, глибоке руйнування цитоплазми гепатоцитів та вогнищевий некроз. Виявлена невелика кількість двоядерних гепатоцитів, а також поодинокі багатоядерні гепатоцити, поодинокі периваскулярні сегментоядерні лімфоцити, повнокрів'я в судинах, синусоїдні капіляри були не розширені. (рис. 5.6).

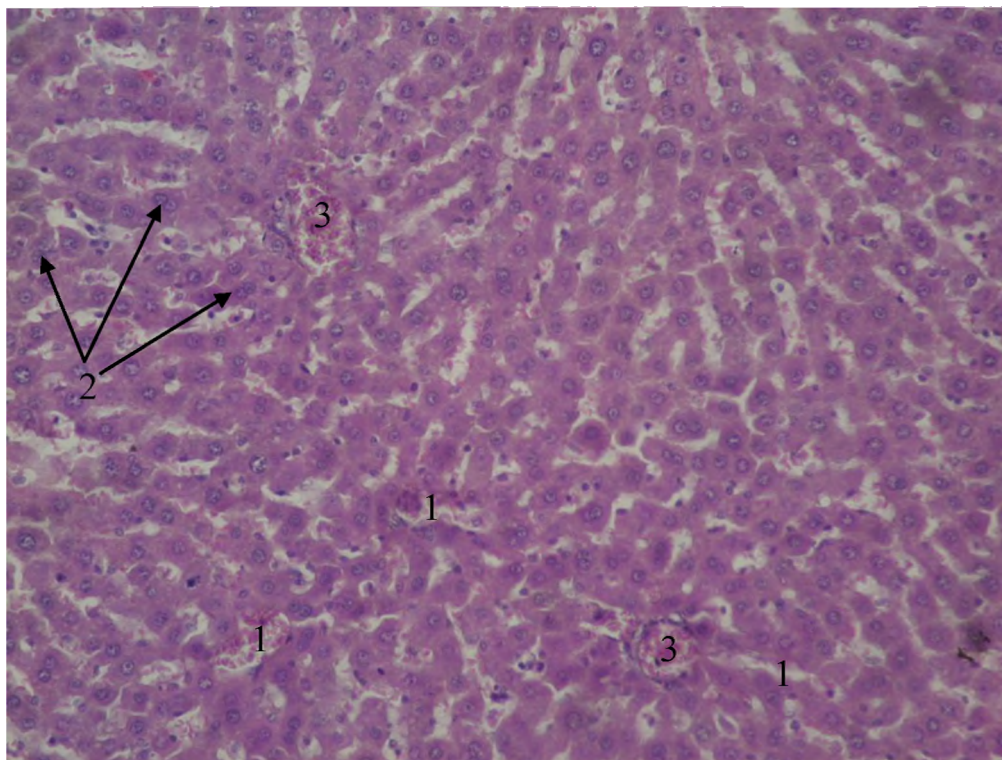


Рис. 5.6 Гепатоцити в умовах корекції ГЕАЗО введенням ККП. 10-а доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: ок.:10; об.20. Умовні позначки: 1 – синусоїдні капіляри; 2 – поодинокі двоядерні гепатоцити; 3 - центральна вена.

Проведене нами дослідження виявило на 14-у добу такі ж морфологічні зміни, які вже спостерігалися на 5-7-10-у доби (рис. 5.7). Необхідно зауважити, що ці морфологічні зміни виявлялись з 1-ї по 14-у доби експерименту, незважаючи на те, що паралельно ГЕАЗО корегувалось введенням ККП. Однак, відмічались ділянки збережених гепатоцитів. Слід думати про те, що ці гепатоцити були відновлені у процесі корекції введенням ККП. На цю добу також слід відмітити, наявність сегментоядерних лейкоцитів, присутність яких свідчить про прояви антибактеріальної, протизапальної та знешкоджувальної її дії.

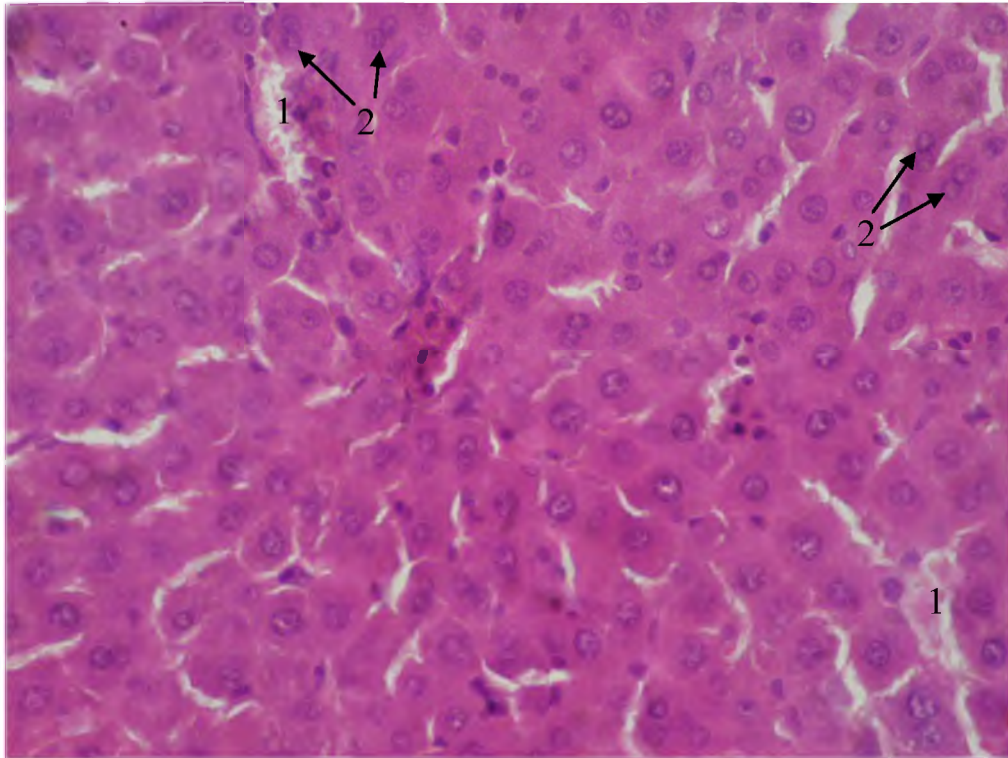


Рис. 5.7 Гепатоцити в умовах корекції ГЕАЗО введенням ККП. 14-а доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: ок.:10; об.40. Умовні позначки: 1 – синусоїдні капіляри з повнокрів'ям; 2 – багатоядерні гепатоцити.

На 21-у добу в переважній більшості виявлялись неушкоджені гепатоцити з чіткими ядрами, повнокрівні судини без тромбів. Гепатоцити були у більшості "темні", але зустрічались і "світлі". Наявність неушкоджених гепатоцитів, а також "темних" гепатоцитів свідчить про регенерацію печінкових клітин. Спостерігалось незначне повнокрів'я центральних вен і синусоїдів (рис. 5.8).

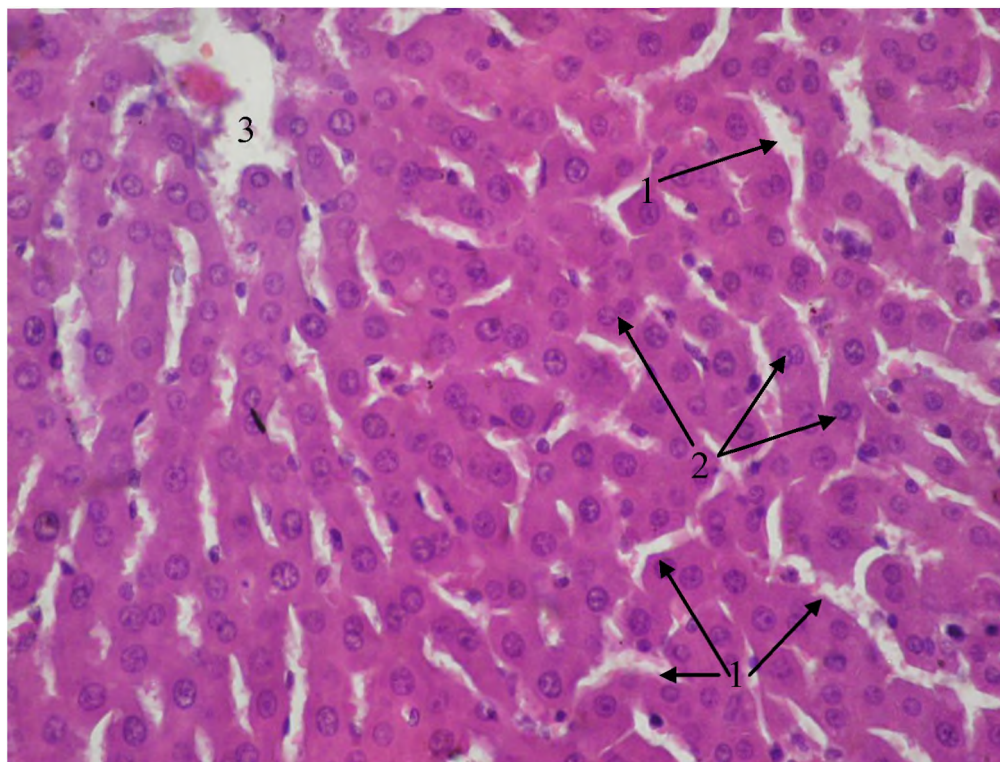


Рис. 5.8 Гепатоцити в умовах корекції ГЕАЗО введенням ККП. 21-а доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: ок.:10; об.40. Умовні позначки: 1 – синусоїдні капіляри; 2 – поодинокі двоядерні гепатоцити; 3 - центральна вена.

У пізні терміни (14-а, 21-а) доби дослідження за умов введення ККП на тлі ГЕАЗО електронномікроскопічно був встановлений найбільший позитивний вплив на структурні компоненти часточок. У їх складі було багато малозмінених гепатоцитів та гемокапілярів, ультраструктура яких була наближена до печінки тварин інтактної групи.

В гепатоцитах виявлялись округлі форми ядра з великими ядерцями в каріоплазмі. Каріолема мала чітко контуровані ядерні мембрани, рівномірний перинуклеарний простір. Ділянок його розширення не встановлено.

Більшість округлої або видовженої форми мітохондрій були добре структуровані, у помірно осміофільному їх матриксі визначались чіткі кристи. Просвіти каналців грЕПС та цистерн КГ були рівномірними, були наявні первинні лізосоми та багато рибосом. Неширокі просвіти ЖК з мікроворсинками, були обмежені міжклітинними контактами (рис. 5.9).

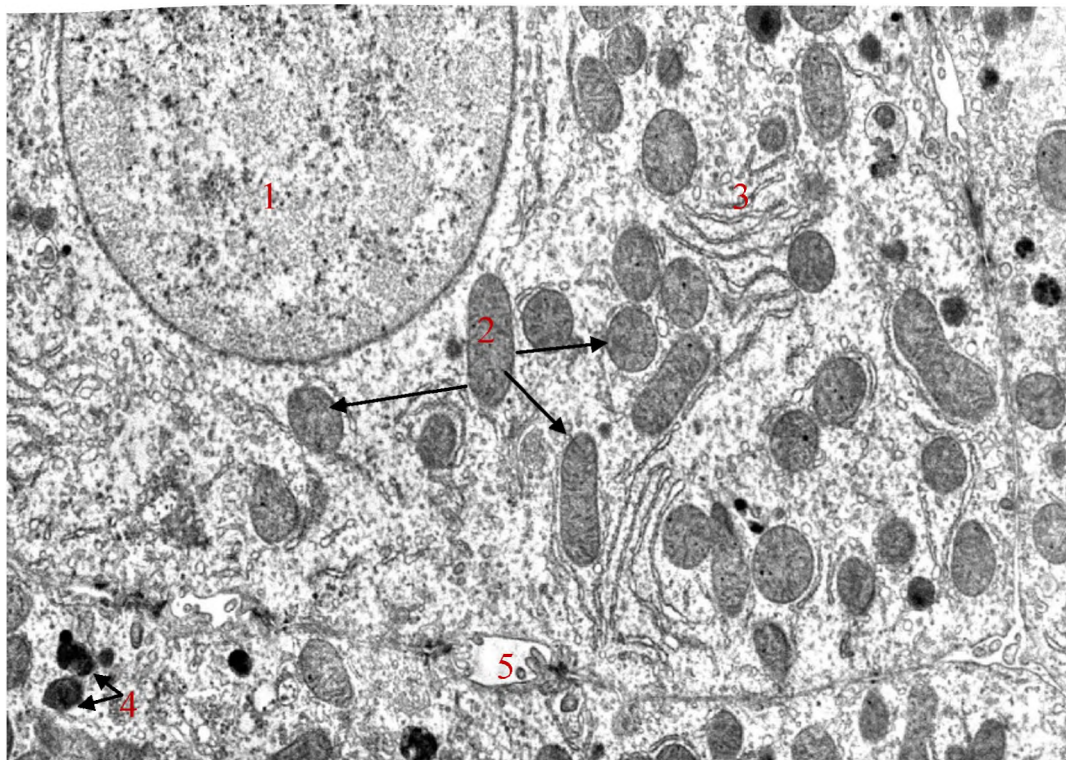


Рис. 5.9 Гепатоцит в умовах корекції ГЕАЗО введенням ККП. 14-а доба експерименту. Електронограма. Зб. 17000. Умовні позначки: 1 – фрагмент ядра; 2 – мітохондрії; 3 - гранулярна ендоплазматична сітка; 4 - лізосоми ; 5 – жовчний капіляр.

У складі часточок спостерігалися гепатоцити, що мали в ядрах два ядерця, останні були крупними з добре вираженими фібрилярним і гранулярним компонентами (рис. 5.10).

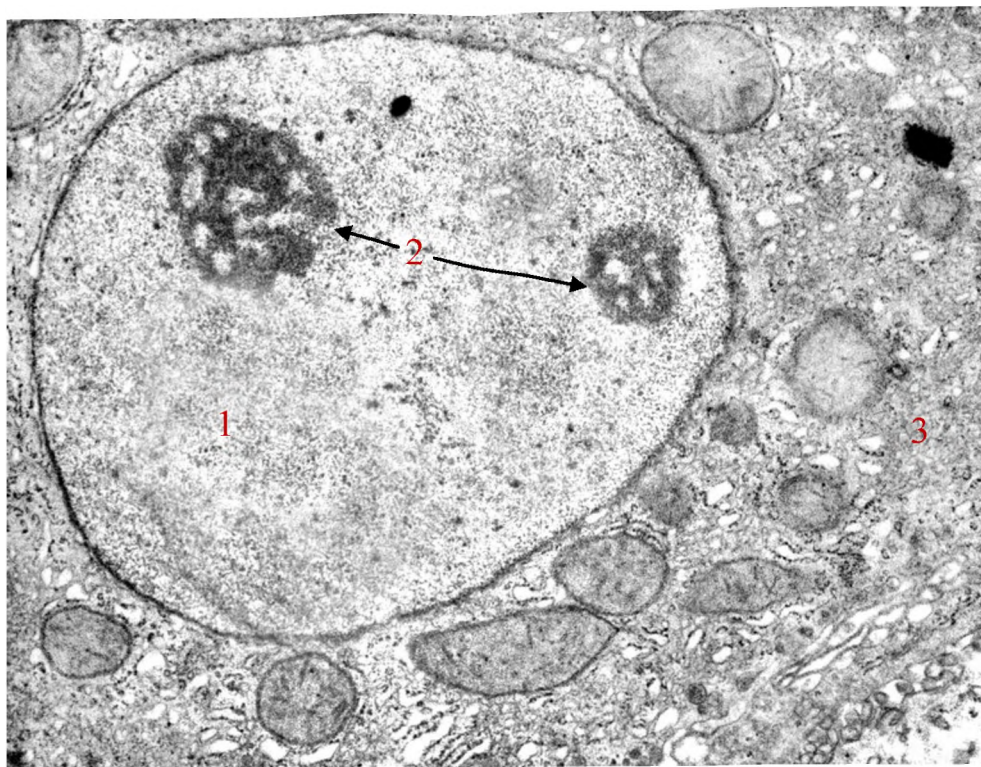


Рис. 5.10 Гепатоцит в умовах корекції ГЕАЗО введенням ККП. 21-а доба експерименту. Електронограма. Зб. 23000. Умовні позначки: 1 – ядро; 2 – ядерця; 3 – цитоплазма з органелами.

Більшість синусоїдних кровоносних капілярів часточок органу за умов цього експерименту мали притаманну їм будову, у просвітах визначались еритроцити та лейкоцити. Спостерігались макрофаги, цитоплазма яких містила багато лізосом.

На субмікроскопічному рівні організація ендотеліоцитів мала типову будову. Видовженої форми ядра містили каріоплазму, заповнену еухроматином, що була обмежена каріолемою з чіткими ядерними мембранами. Ядерна ділянка цитоплазми ендотеліальних клітин включала дрібні, добре структуровані органели. Помірно розширені короткі канальця грЕПС, та просвітлений матрикс окремих мітохондрій. Вузькі цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів мали багато піноцитозних пухирців, добре виражені перфорації. У просторах Діссе спостерігались добре контуровані чисельні мікроворсинки (рис. 5.11).

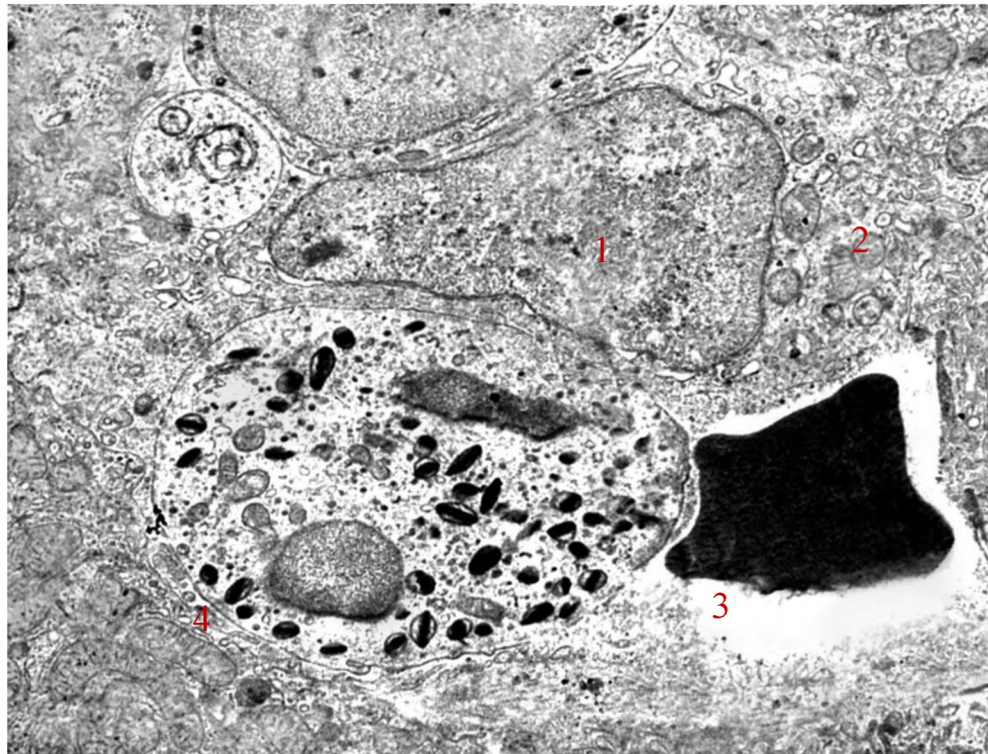


Рис. 5.11 Гемокапіляр печінки в умовах корекції ГЕАЗО введенням ККП. 21-а доба експерименту. Електроннограма. Зб. 12000. Умовні позначки: 1 – ядро ендотеліоцита; 2 – цитоплазма ендотеліоцита; 3 - просвіт з форменими елементами крові; 4 – простір Діссе.

На 30-у добу в складі печінкових часточок гепатоцити були неушкоджені, з чіткими ядрами, зустрічалися одно та багатоядерні клітини. Як центральні вени, так і синусоїдні капіляри не містили тромбів.

В результаті морфометричного дослідження встановлено, що середні показники великого діаметру гепатоцитів з 1-ої по 10-у доби експерименту були меншими у порівнянні з інтактною групою $23,128 \pm 0,488$ мкм (при $p < 0,001$, $p_1 > 0,05$), їх величина починала збільшуватись з 10-ої до 30-ої діб експерименту, але величини інтакту не досягала $24,143 \pm 0,488$ мкм (при $p < 0,001$, $p_1 > 0,05$). Малий діаметр гепатоцитів був таким, як у інтактної групи, але починав збільшуватися з 10-ої доби експерименту $17,583 \pm 0,281$ мкм (при $p < 0,001$) і на 10-у добу перевищував інтакт $17,538 \pm 0,197$ мкм (при $p < 0,001$, $p_1 > 0,05$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Середні показники розміру гепатоцитів ($M \pm m$, мкм)

Показник	Інтакт	Доби експерименту								
		1	2	3	5	7	10	14	21	30
Великий діаметр (D)	26,412 ±0,324	23,128 ±0,488 p<0,001 p ₁ >0,05	23,949 ±0,288 p<0,001 p ₁ >0,05	23,611 ±0,301 p<0,001 p ₁ >0,05	23,590 ±0,300 p<0,001 p ₁ >0,04	23,612 ±0,301 p<0,001 p ₁ >0,03	25,409 ±0,309 p>0,05	25,272 ±0,288 p<0,02	25,094 ±0,477 p<0,001	24,143 ±0,488 p<0,001 p ₁ >0,05
Малий діаметр (d)	16,355 ±0,325	16,222 ±0,291 p>0,05 p ₁ >0,05	16,797 ±0,195 p>0,05 p ₁ <0,005	16,230 ±0,271 p>0,05 p ₁ <0,002	16,234 ±0,271 p>0,05 p ₁ <0,002	16,312 ±0,271 p>0,05 p ₁ <0,002	17,583 ±0,281 p<0,001	17,552 ±0,156 p<0,002	17,479 ±0,247 p<0,001	17,237 ±0,291 p>0,05 p ₁ >0,05
Площа (S)	1364,225 ±35,982	1118,923 ±41,040 p>0,05 p ₁ >0,05	1266,038 ±22,603 p>0,05 p ₁ <0,05	1211,896 ±28,455 p<0,001 p ₁ <0,02	1212,896 ±28,450 p<0,001 p ₁ <0,02	1223,74 ±28,270 p<0,001 p ₁ <0,02	1407,001 ±24,080 p<0,001	1396,393 ±22,072 p>0,05	1387,491 ±38,039 p>0,05	1320,944 ±41,076 p>0,05 p ₁ >0,05
Ядерно-цитоплазматичний індекс (IG_S)	0,196 ±0,006	0,194 ±0,006 p>0,05 p ₁ <0,001	0,208 ±0,004 p<0,001 p ₁ <0,001	0,244 ±0,007 p<0,001 p ₁ <0,001	0,243 ±0,007 p<0,001 p ₁ <0,001	0,289 ±0,007 p<0,001 p ₁ <0,001	0,236 ±0,008 p<0,001	0,207 ±0,007 p>0,05	0,158 ±0,006 p<0,001	0,195 ±0,006 p>0,05 p ₁ <0,001

Примітка:

p – показник статистичної значимості різниці з показниками інтактної групи.

p₁ – показник статистичної значимості різниці з показниками ГЕАЗО у відповідний термін.

Середня площа гепатоцитів була менше величини інтактної групи у перші доби експерименту $1118,923 \pm 41,040$ мкм (при $p > 0,05$, $p_1 > 0,05$), починала збільшуватися з 10-ої доби та досягала інтакту на 30-у добу експерименту $1320,944 \pm 41,076$ мкм (при $p > 0,05$, $p_1 > 0,05$).

Ядерно-плазматичний індекс був більше інтакту з 2-ої по 14 доби експерименту $0,244 \pm 41,007$ мкм (при $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$), та на 21-у і 30-у доби досягав величини інтактної групи $0,195 \pm 0,006$ мкм (при $p > 0,05$, $p_1 < 0,001$).

Великий діаметр ядер гепатоцитів повільно збільшувався, у порівнянні з інтактом, починаючи з 3-ої доби експерименту $10,198 \pm 0,104$ мкм (при $p > 0,05$, $p_1 < 0,001$) та найбільша його величина відмічалась на 7-у та 10-у доби $11,223 \pm 0,115$ мкм (при $p < 0,001$, $p_1 < 0,02$) і досягала величини інтактної групи на 30-у добу експерименту $9,976 \pm 0,094$ мкм.

Малий діаметр ядер при порівнянні з інтактною групою, починав збільшуватися з 5-ої доби $9,594 \pm 0,083$ мкм (при $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$) та досягав її величини до 30-ої доби експерименту.

Середня площа ядер повільно збільшувалася, починаючи з 2-ої доби експерименту, і досягала величини у 1,3 рази більше інтакту на 5-у, 7-у і 10-у доби $322,848 \pm 6,275$ мкм (при $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$) та ставала рівною величині інтактної групи на 30-у добу експерименту (табл. 5.2).

Кількість одноядерних гепатоцитів починає збільшуватись з 3-ої доби до 10-ої доби експерименту $92,31 \pm 1,02$ мкм (при $p < 0,05$). Багатоядерні гепатоцити виявлялись збільшеними, у порівнянні з інтактною групою тварин, з 2-ої по 10-у доби експерименту $9,84 \pm 1,3$ мкм (при $p < 0,05$). Також слід відмітити, що всі показники гепатоцитів та ядер клітин були найбільшими на 10-у добу експерименту (табл. 5.3).

Таблиця 5.2

Середні показники розміру ядер гепатоцитів ($M \pm m$, мкм)

Показник	Інтакт	Доби експерименту								
		1	2	3	5	7	10	14	21	30
Великий діаметр (D)	9,976±0,094	9,262 ±0,094 p<0,001 p ₁ <0,001	9,691 ±0,068 p<0,02 p ₁ <0,001	10,198 ±0,104 p>0,05 p ₁ <0,001	10,874 ±0,089 p<0,001 p ₁ <0,001	11,080 ±0,094 p<0,001 p ₁ <0,001	11,223 ±0,115 p<0,001 p ₁ <0,02	10,106 ±0,150 p<0,001 p ₁ <0,001	8,941 ±0,110 p<0,001 p ₁ <0,001	9,278 ±0,094 p<0,001 p ₁ <0,001
Малий діаметр (d)	7,881±0,134	8,071 ±0,089 p>0,05 p ₁ <0,001	8,380 ±0,066 p<0,002 p ₁ <0,001	8,733 ±0,089 p<0,001 p ₁ <0,001	9,594 ±0,083 p<0,001 p ₁ <0,001	9,218 ±0,131 p<0,001 p ₁ <0,001	8,972 ±0,162 p<0,001 p ₁ <0,001	8,739 ±0,145 p<0,001 p ₁ <0,001	7,210 ±0,105 p<0,001 p ₁ <0,001	8,087 ±0,089 p>0,05 p ₁ <0,001
Площа (S)	249,304±5,861	236,435 ±4,577 p>0,05 p ₁ <0,001	255,496 ±3,053 p>0,05 p ₁ <0,001	280,007 ±4,165 p<0,001 p ₁ <0,001	328,737 ±4,664 p<0,001 p ₁ <0,001	322,848 ±6,275 p<0,001 p ₁ <0,001	319,653 ±7,699 p<0,001 p ₁ <0,001	282,693 ±8,152 p<0,001 p ₁ <0,001	204,407 ±4,793 p<0,001 p ₁ <0,001	237,282 ±4,585 p>0,05 p ₁ <0,001

Примітка:

p – показник статистичної значимості різниці з показниками інтактної групи.

p₁ – показник статистичної значимості різниці з показниками ГЕАЗО у відповідний термін.

Кількість багатоядерних гепатоцитів (M±m)

	Інтакт	Доби експерименту			
		2-а	3-а	7-а	10-а
Одноядерні	90,13±0,64	90,05±1,03	92,21±1,13	92,31±1,02	91,16±1,3
Багатоядерні	9,87±0,64 p<0,05	9,95±1,03 p<0,05	9,79±1,13 p<0,05	9,69±1,02 p<0,05	9,84±1,3 p<0,05

Проведений кореляційний аналіз великого діаметру з площею гепатоцитів виявив прямий кореляційний зв'язок: чим більше діаметр, тим більше площа. А після корекції ГЕАЗО введенням КПП цей кореляційний зв'язок збільшувався, починаючи з 14-ої доби експерименту в порівнянні з інтактною групою і досягав найбільшої величини на 30-у добу експерименту ($r = 0,82$ при $p < 0,001$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Кореляційний зв'язок між площею і великим діаметром гепатоцита

Показ- ники	Інтакт	Доби експерименту								
		1	2	3	5	7	10	14	21	30
r	0,53	0,83	0,73	0,72	0,72	0,71	0,66	0,80	0,72	0,82
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Кореляційний аналіз з меншим діаметром не проводився, так як ці дані були мало інформативними.

Проведений кореляційний аналіз середньої площі гепатоцита з величиною ядра показав, що кореляція була прямою і явно просліджувався зв'язок, починаючи з 14-ої доби експерименту: результати збільшувалися при порівнянні з інтактом ($r = 0,92$ при $p < 0,001$) і досягали його величини на 30-у добу експерименту (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Кореляційний зв'язок між площею гепатоцита та великим діаметром ядра

Показ- ники	Інтакт	Доби експерименту								
		1	2	3	5	7	10	14	21	30
r	0,71	0,76	0,69	0,81	0,73	0,66	0,92	0,85	0,85	0,86
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Починаючи з 14-ої доби експерименту відмічалось відновлення гепатоцитів, зникнення тромбів, появлялись такі клітини, як сегментоядерні лейкоцити, що підтверджувало підвищення реактивних властивостей організму.

Проведені електронномікроскопічні дослідження часточок печінки щурів при введенні ККП на тлі ГЕАЗО вже в ранні терміни (1-а-3-я доби експерименту) встановили реактивні зміни ультраструктури гепатоцитів та гемокапілярів. Субмікроскопічні зміни в ці терміни були подібні нелікованим. У середні терміни (5-а-7-а доби експерименту) були встановлені субмікроскопічні ознаки позитивного впливу застосування ККП на структуру гепатоцитів та гемокапілярів часточок печінки.

Проведені морфометричні дослідження дозволяють підтвердити, що середні показники великого діаметру гепатоцитів, а також малий діаметр гепатоцитів і площа збільшувались з 10-ої доби. Ядерно-цитоплазматичний індекс був більше величини інтактною групи з 2-ої по 14-у доби експерименту.

Що стосується ядер гепатоцитів, то і великий та малий діаметри ядер починали повільно збільшуватися з 3-5-ої доби експерименту і також досягали більших величин на 7-у, 10-у доби.

Одноядерні і багатоядерні гепатоцити починали збільшуватись з 2-3-ої доби і досягали великої кількості на 10-у добу експерименту.

Кореляційний аналіз великого діаметру з площею гепатоцита і площі гепатоцита з великим діаметром ядра показав прямий кореляційний зв'язок у порівнянні з інтактною групою.

Таким чином, введення ККП дозволяє покращити не тільки боротьбу з запальними процесами, але і проявляє свої множинні властивості: імуномодельюючу та імуностимулюючу, десенсибілізуючу, антитоксичну, потужну гепатопротекторну, активацію кровотоку, стимулює регенерацію, проявляє антиагрегантні властивості, перешкоджаючи тромбоутворенню.

Проведені електронномікроскопічні та гістологічні дослідження печінки тварин за умов корекції ГЕАЗО введенням ККП встановили, що вже в ранні терміни відбувається менше пошкодження ультраструктури гепатоцитів та структурних компонентів часточок органу.

Поступово і особливо у пізні терміни спостереження відбувається покращення і нормалізація структури синусоїдних гемокапілярів та гепатоцитів печінки.

Використання препарату попереджує і зменшує пошкодження мембранних органел, ядерних і плазматичних мембран ендотеліоцитів та гепатоцитів.

Публікації за темою розділу:

1. Voloshyna O.V. Structural organization of rat hepatic cells and their correction with cryopreserved placenta in experimental peritonitis / Voloshyna O.V. // East European Science Journal. – 2019. –3 №10 (50). – part 2. – P. 23-28.
2. Волошина О.В. Ультраструктура гепатоцитів щурів при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного перитоніту / О.В. Волошина. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених „Медична наука в практику охорони здоров'я”, 22 листопада 2019 р. – Полтава. – С. 44-45.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема лікування гепатитів на сьогоднішній день є дуже актуальною тому, що в Україні щороку захворюваність зростає приблизно на 1% [4, 6, 7, 8].

Стрімкий розвиток промисловості на сучасному етапі призводить до зростання кількості чужерідних, токсичних сполук, які можуть вражати важливі органи, в тому числі печінку.

Однією із важливих функцій печінки є метаболічна, вона відіграє центральну роль в обміні речовин, таких як білковий, вуглеводний, та ліпідний, а також біологічно-активних речовин, вітамінів, мікроелементів. Завдяки бар'єрної (детоксикуючої) функції в печінці відбувається знешкодження токсичних речовин ендogenous чи екзогенного походження.

Виходячи з цього, слід вважати, що патогенні фактори негативно впливають на клітини печінки, змінюючи не тільки структуру гепатоцитів, а й порушуючи їх основні функції.

Тому фармакотерапія гострих та хронічних гепатитів, особливо токсичних (алкогольної, хімічної, медикаментозної, радіаційної етіології) відноситься до актуальних питань сучасної медицини, оскільки значні структурні і функціональні зміни печінкових клітин при даній патології вимагають тривалого лікування та комплексного терапевтичного підходу [19, 47, 53, 69, 70, 72].

В літературі є дані про дію ГЕАЗО, яке викликає порушення морфологічної структури печінкових клітин, однак методи корекції стану гепатоцитів направлені на відновлення структури клітин препаратами, в основному, за механізмом дії гепатопротекторами. [19, 125, 128].

Виходячи з цього, актуальним є пошук та вивчення впливу нових корегуючих чинників на метаболічні порушення, які б відновлювали не тільки структуру, а й функціональний стан гепатоцитів у найбільш скорочений час.

В цьому напрямку нашу увагу привернула тканинна терапія.

Використання тканинної терапії при лікуванні різної патології зростає з кожним роком, тому даний напрямок є сучасним, діючим засобом боротьби з патологічними станами в багатьох галузях медицини [52, 153, 155, 157, 175].

Проведені дослідження доказали, що в тканині плаценти міститься велика кількість біологічно-активних речовин. Перевагою в використанні плацентарної тканини є те, що пацієнт одержує ряд біологічно-активних, збалансованих сполук природного походження, здатних впливати на різні ланки метаболізму цілісного організму, стимулюючи репаративні процеси, підвищувати неспецифічну резистентність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища та стресових ситуацій [138, 143, 147, 161, 167, 177].

На підставі глибоких наукових досліджень був доведений позитивний вплив ККП на перебіг запальних процесів [180, 182, 186, 199, 201, 213].

Не дивлячись на велику кількість наявних клінічних та експериментальних даних, досить багато аспектів у питаннях механізмів та термінів дії тканинної терапії в динаміці захворювання залишаються недостатньо вивченими, що й зумовлює необхідність подальших досліджень у даній галузі.

Морфологічне дослідження препаратів печінки щурів інтактної групи дало змогу визначити будову печінкової часточки, яка кровопостачалась судинами з розгалужень воротної вени, що збирала кров від органів шлунково-кишкового тракту, і печінкової артерії. В тонких міжчасточкових сполучнотканинних прошарках судини формували тріади: міжчасточкову артерію та міжчасточкову вену, які супроводжувала міжчасточкова жовчна протока, а в окремих часточках і лімфатична судина. Тріади були оточені сполучнотканинною стромою. Судини входили в часточку печінки і, зливаючись, формували капіляри. Судини були нормального кровонаповнення.

У групі інтактних тварин гепатоцити центральної, проміжної та периферичної зони печінкової часточки мали типову будову, що співпадає з даними літератури [251].

Електронномікроскопічні дослідження показали, що гепатоцити містили великі округлі ядра з ніжносітчастим хроматином, в цитоплазмі органили розміщувались зонально залежно від функціонального призначення. Цитоплазма гепатоцитів була обмежена чіткими плазмолемами. Між ними в біліарних ділянках були розташовані жовчні капіляри, в просвіт яких виступали мікрворсинки. Суміжні плазматичні мембрани біля просвітів жовчних капілярів були з'єднані щільними контактами та десмосомами.

Вивчаючи літературні дані, ми прийшли до висновку, що в літературі описані методи експерименту, які призводять до асептичного запалення очеревини (перитоніту), однак морфологічні зміни тканин печінки описані тільки протягом 3-х діб, також автори не дають чітких методів корекції патології [125, 126]. Викликане запалення печінки (гостре чи хронічне) у щурів лікували різними препаратами [19, 104, 105, 110, 112, 136].

Встановлено, що застосування одноразового підшкірного введення ККП в інтактних щурів позитивно впливає на морфологічний стан печінки - покращується кровопостачання печінкової часточки, підвищуються репаративні властивості тканин за рахунок збільшення гепатоцитів з двома або більше ядерцями, збільшується кількість глікогену [245, 246].

Введений матеріал (ККП) стимулює функцію печінки, що підвищує неспецифічну резистентність організму до негативних факторів зовнішнього середовища та стресових ситуацій [258, 272].

Однак, даних про застосування одноразового введення ККП на тлі ГЕАЗО та динаміки спостереження морфологічних змін гепатоцитів протягом 30 діб, в літературі ми не знайшли. Отже, вивчення змін у клітинах печінки в динаміці при введенні ККП на тлі ГЕАЗО є доречним та своєчасним. Проведені нами експериментальні дослідження впливу одноразового підшкірного введення ККП на морфофункціональний стан печінки дасть можливість обґрунтувати в подальшому застосування даного препарату для корекції реактивних змін в печінці при ГЕАЗО в клініці хірургічних хвороб, гастроентерологічних відділеннях та терапевтичній практиці.

Результати проведених нами морфологічних досліджень печінки при одноразовому введенні ККП показали, що початкова реакція печінкових часточок починалась на 3-5-у доби експерименту. На відміну від гістологічних досліджень електронномікроскопічні були більш інформативними і тому визначались реактивні зміни ультраструктури гепатоцитів з перших діб експерименту при одноразовому введенні ККП. У середні терміни спостереження виявлялись помірно змінені гепатоцити та гемокапіляри. Частина клітин з ядрами мали неправильну форму внаслідок інвагінацій каріолеми. В каріоплазмі були наявні ядерця, еухроматин. Перинуклеарний простір подекуди був збільшений, відмічалась помірна кількість лізосом, переважно первинних. У окремих гепатоцитах були наявні жирові включення. Кровоносні капіляри мали притаманну їм будову.

Виражені зміни резистивної, обмінної та ємнісної ланок були виявлені з 7-ої до 14-ої доби експерименту. Розмір судин незначно збільшився, в 3 рази зросла кількість двоядерних гепатоцитів, з'являлись гепатоцити з великими гіперхромними ядрами. В пізні терміни (14-а, 21-а доби) експерименту субмікроскопічно в складі часточок спостерігалися малозмінені гепатоцити та гемокапіляри. В більшості клітин було округле ядро з великим ядерцем, чіткі межі каріолеми. Відмічалась гіперплазія мітохондрій, добре структуровані каналці грЕПС та цистерни КГ, первинні лізосоми. Електронномікроскопічна організація кровоносних капілярів мала структуру подібну печінці тварин інтактною групи.

Починаючи з 21-ої до 30-ої доби експерименту показники елементів гепатоцитів вже відповідали показникам гепатоцитів щурів інтактною групи.

При морфофункціональному дослідженні клітин печінки щурів реакція гепатоцитів на ГЕАЗО була виявлена вже на 1-у та 2-у доби експерименту. Не зважаючи на те, що структура печінки була збереженою, судини печінкової часточки були розширеними, повнокровними. В деяких гепатоцитах ядра мали різну форму та інтенсивність забарвлення. Гепатоцити, в яких були збережені ядра, були з ознаками пікнозу або каріолізісу, спостерігалась зерниста

дистрофія цитоплазми.

На 3-5-у доби експерименту в токсичній фазі ГЕАЗО було також два типи змін гепатоцитів. Структура однієї групи гепатоцитів знаходилась в стадії функціонального напруження (добре розвинена грЕПС, гіпертрофований КГ, численні лізосоми), друга група гепатоцитів зазнавала дистрофічних та деструктивних порушень. Ядерна мембрана мала зони деструкції. Руйнування гепатоцитів починалось, як відмічено, з центру печінкової часточки. Проведені субмікроскопічні дослідження за умов ГЕАЗО показали, що вже в ранні терміни досліду (1-а, 2-а, 3-я) доби в складі часточок печінки виявлялись початкові деструктивні зміни її складових компонентів. Спостерігалися судинні розлади, про що свідчили зміни будови синусоїдних гемокапілярів. Визначались капіляри з розширеними й вузькими просвітами, які відображали явища стазу, а в розширених судинах відмічались еритроцити, нейтрофіли, лімфоцити.

На 5-у-7-у доби експерименту електронномікроскопічно спостерігались два типи змін ультраструктурної архітекτονіки гепатоцитів. Одні гепатоцити знаходились в стадії функціонального напруження, гепатоцити другої групи зазнавали дистрофічних й деструктивних змін. Набував електроннооптичної прозорості матрикс ядра, гранули гетерохроматину концентрувалися переважно по периферії ядра. Ядерна мембрана мала вогнища деструкції. Цитолема була суттєво набряклою, значно розширені цистерни грЕПС та їх вміст виглядав електроннопрозорим, КГ зазнавав редукції, поблизу нього часто виявлялись аутофагосоми й дрібні краплі ліпідів.

На 7-10-у доби експерименту розвивалась термінальна фаза ГЕАЗО. В деяких гепатоцитах виявлялись коагуляція цитоплазми гепатоцитів, вогнища зернистої дистрофії цитоплазми, складж-феномен у судинах. У поодиноких гепатоцитах були визначені вакуолі, заповнені напівпрозорою рідиною, каріолізис та глибокий розпад цитоплазми, повнокров'я вен та тромбоз центральної вени.

На термінальній фазі ГЕАЗО на 7-у-10-у доби експерименту гепатоцити

характеризувалися різною формою та масивним розпадом цитоплазматичних органел. Перинуклеарні простори ядер більшості гепатоцитів були суттєво розширені. На 10-у добу досліду була виявлена велика кількість гепатоцитів з каріолізісом та глибоким розпадом цитоплазми, тромбозом центральних вен.

На 14-у добу експерименту в більшості гепатоцитів визначалось запусіння цитоплазми, наявність величезних електроннопрозорих вакуолей у перинуклеарній зоні, які відтісняли від ядра інші органели, посилювався тотальний розпад цитоплазматичних органел. Також деструктивно були змінені ендотеліоцити синусоїдних капілярів. Спостерігалось вогнищеве руйнування ядерної мембрани, мітохондрії були значно гіпертрофовані, матрикс їх був електроннопрозорим, зберігався тромбоз судин.

На 21-у добу експерименту тяжкі ураження зберігались у більшості гепатоцитів. Визначались “темні” та “світлі” клітини з суттєвими змінами цитоплазматичних структур - пошкодження каналців грЕПС та цистерн КГ, гіпертрофовані мітохондрії з деформованими мембранами і пошкодженими кристами. У цитоплазмі гепатоцитів спостерігались неоднорідної осміофілії жирові включення. Значно порушилась ультраструктура кровоносних капілярів. Спостерігались синусоїди з широкими просвітами, в яких визначались формені елементи крові. Виявлялись фрагменти зруйнованих клітин. Частина ендотеліоцитів мала деструктивні зміни - ядра пікнотичні, каріолема нерівна, перинуклеарні простори розширені, наявні ділянки значного відшарування зовнішньої ядерної мембрани та її пошкодження, у цитоплазмі ендотеліальних клітин виявлялись зруйновані органели.

На 30-у добу експерименту на тлі пошкоджених клітин виявлялись у невеликій кількості цілі одноядерні гепатоцити, зменшилась кількість тромбів у судинах.

Одержані нами морфологічно-функціональні дані показали, що з 1-ої по 3-ю доби експерименту змін виявлено не було, гепатоцити були такими ж, як і при ГЕАЗО без введення ККП. Проведені електронномікроскопічні дослідження часточок печінки тварин при ГЕАЗО та введенні ККП, в ранні терміни (1-а-3-я)

доби досліду встановили реактивні зміни ультраструктури гепатоцитів та гемокапілярів. Субмікроскопічні зміни в ці терміни були подібні до змін у тварин, яким ККП на тлі ГЕАЗО не вводилась.

В наступні 5-7-у доби експерименту деякі гепатоцити змінили форму, були різного забарвлення, ядра були збережені. Незначно збільшилась кількість двоядерних гепатоцитів, вони були з ознаками каріопікнозу. Руйнування гепатоцитів відмічено в центрі печінкових часточок, біля центральних вен та печінкових трактів – тріади. Судини були повнокровними. Субмікроскопічні у середні терміни (5-а,7-а,10-а доби) спостереження було встановлено ознаки позитивного впливу застосування ККП на структуру гепатоцитів та гемокапілярів часточок печінки тварин.

Ультраструктурні компоненти більшості синусоїдних кровоносних капілярів у ці терміни експерименту були менш пошкоджені, ніж у печінці тварин при асептичному запаленні. Просвіти судин були помірно розширені, включали переважно еритроцити, іноді - лейкоцити.

Електронномікроскопічно в складі часточок печінки спостерігалися гепатоцити із різною електронною щільністю гіалоплазми – „темні” та „світлі” клітини. Ультраструктурні їх компоненти були майже не змінені.

В дослідженнях за даними літератури [237, 272] експериментально доведено, що при введенні нативної і кріоконсервованої плаценти з 1-ої по 14-у доби експерименту в місті оперативного втручання при введенні плаценти розвивається асептичний запальний процес, при якому плацента підпадає поступовій повільній деструкції, а потім наступає її резорбція, тільки після двох тижнів продукти лізису плаценти всмоктуються (резорбуються) в оточуючі тканини, в судини і плацента починає проявляти свої властивості.

Проведені нами дослідження підтверджують дані літератури.

У наступну 14-у добу експерименту спостерігалась зерниста дистрофія цитоплазми, її коагуляція в деяких гепатоцитах, глибоке руйнування цитоплазми, вогнищевий некроз, в невеликій кількості виявлялися двоядерні гепатоцити, поодинокі периваскулярні сегментоядерні лімфоцити, зустрічались

ділянки збережених гепатоцитів. Такі зміни свідчили про те, що плацента вже почала проявляти антибактеріальну, протизапальну та знешкоджуючу дію, яка призводить до підвищення захисних сил організму.

Експериментальні дані на 21-у добу підкреслюють, що печінкові клітини в своїй більшості досягали норми: гепатоцити в більшості були непошкодженими, “темні”, але зустрічалися і ”світлі“, з двома або трьома ядрцями. Наявність таких клітин свідчить про регенерацію печінкових клітин. Електронномікроскопічно у ці терміни досліду за умов введення ККП на тлі ГЕАЗО був встановлений найбільший позитивний вплив на структурні компоненти часточок. В їх складі було багато малозмінених гепатоцитів та гемокапілярів, ультраструктура їх була наближена до печінки тварин інтактної групи. Для гепатоцитів були характерні ядра круглої форми з великими ядрцями в каріоплазмі. Каріолема мала чітко контуровані ядерні мембрани, перинуклеарний простір рівномірний, ділянок його розширення не виявлено. У складі часточок спостерігалися гепатоцити, що мали в ядрах два ядрця, вони були крупні, в їх складі добре виражені фібрилярний і гранулярний компоненти.

На 30-у добу експерименту гепатоцити досягали норми, спостерігались повнокровні судини.

Таким чином, проведені нами морфофункціональні дослідження свідчать про те, що введення кріоконсервованої плаценти справляє на клітини печінки позитивний вплив, викликаючи поліпшення кровопостачання, збільшення кількості двоядерних гепатоцитів. Все це може свідчити про реактивну зміну клітин печінки, підвищення репаративних властивостей організму.

Експериментальні дослідження при ГЕАЗО свідчили про реакцію клітин печінки вже з 1-ої доби, незважаючи на те, що печінка має здатність до регенерації, ці властивості нами були відмічені тільки на 30-у добу експерименту, коли гепатоцити частково досягали норми.

При проведенні корекції ГЕАЗО введенням ККП було відмічено, що позитивний вплив плаценти на клітини печінки починав проявлятися з 14-ої

доби після того, як плацента починала резорбуватись та вже на 21-у добу клітини печінки набували в своїй більшості нормальну структуру і функцію, а до 30-ої доби експерименту всі гепатоцити не відрізнялися від норми, при цьому печінкова часточка починала відновлюватися з центру.

Підводячи підсумок, слід відмітити, що електронномікроскопічні дослідження більш ретельно показали ці зміни клітин печінки, які були виявлені при одноразовому введенні ККП, при ГЕАЗО, а також при його корекції веденням ККП.

Проведені нами морфометричні дослідження розміру великого діаметру гепатоцитів показали, що він збільшувався при одноразовому введенні ККП, починаючи з 7-ої доби $27,877 \pm 0,363$ мкм (при $p < 0,001$) і на 21-у добу експерименту досягав величини інтакту (рис.6.1).

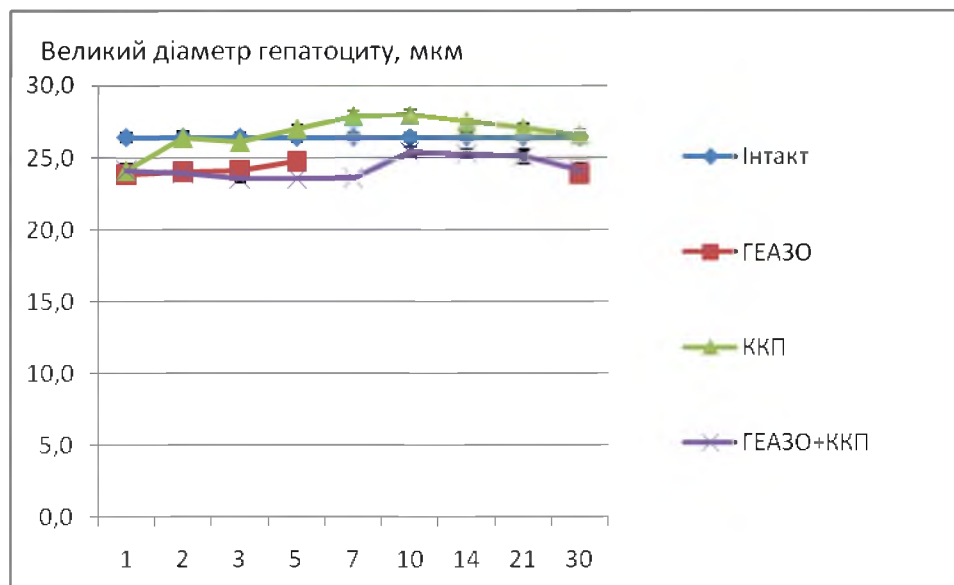


Рис. 6.1 Середні показники великого діаметру гепатоцитів

При ГЕАЗО великий діаметр зменшувався з 1-ої доби експерименту $23,923 \pm 0,376$ мкм (при $p < 0,001$), а з 7-ої по 21-у доби його неможливо було визначити в зв'язку з тим, що гепатоцити зазнавали такі структурні зміни, при яких неможливо було визначити діаметр клітини: вони були різні, великі, малі, частина клітин зазнавали деструкції й навіть на 30-у добу діаметр клітин не досягав норми $23,888 \pm 0,376$ мкм (при $p < 0,001$).

При корекції ГЕАЗО введенням ККП позитивний вплив плаценти на великий діаметр гепатоцита був відмічений, починаючи з 10-ої доби експерименту, однак не досягав величини інтакту на 30 добу $25,409 \pm 0,309$ мкм (при $p < 0,001$).

Малий діаметр гепатоцита значно збільшувався, починаючи з 3-ої доби експерименту при одноразовому введенні ККП $20,679 \pm 0,302$ мкм (при $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$), величина його зростала на 10-у добу експерименту $21,205 \pm 0,572$ мкм (при $p < 0,001$) та досягала інтакту на 21-у добу (рис.6.2).

При ГЕАЗО малий діаметр був незначно більшим величини інтакту до 5-ої доби експерименту $17,742 \pm 0,289$ мкм (при $p < 0,001$) та на 7-у, 10-у, 14-у, 21-у доби визначити його не було можливості, інтакту досягав на 30-у добу.

При корекції ГЕАЗО введенням ККП малий діаметр гепатоцита збільшувався на 10-у добу експерименту $17,583 \pm 0,197$ мкм (при $p < 0,001$) та досягав величини інтакту на 30-у добу.

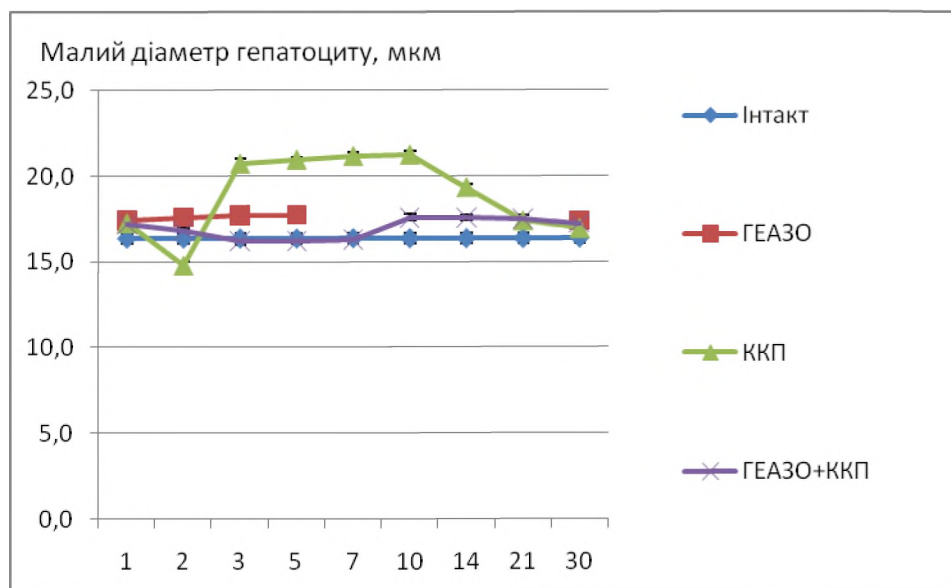


Рис. 6.2 Середні показники малого діаметру гепатоцитів

Площа гепатоцита при одноразовому введенні ККП починала збільшуватися з 3-ої доби експерименту і досягала високих величин на 10-у добу $1872,067 \pm 40,188$ мкм (при $p < 0,001$) та на 30-у порівнювалась з даними інтактної групи (рис.6.3).

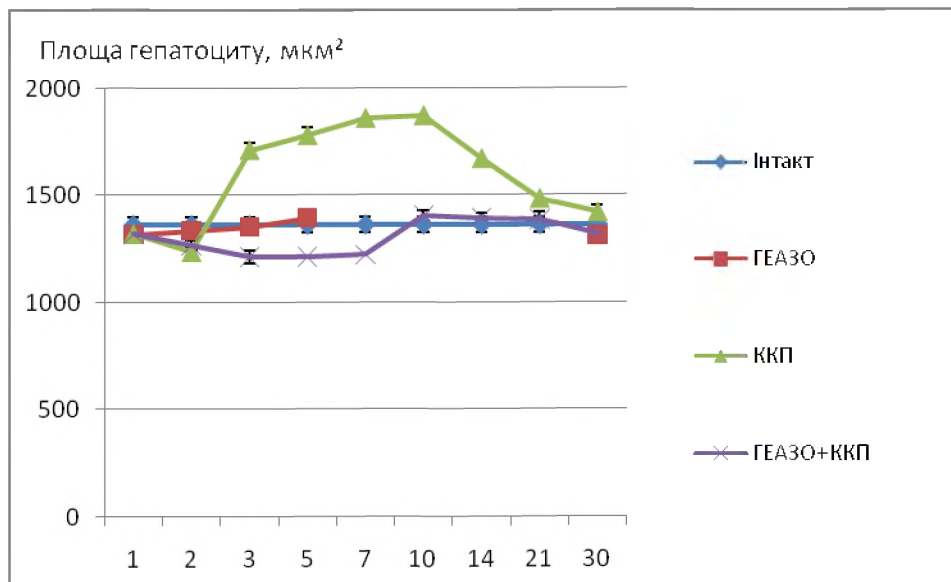


Рис.6.3 Середні показники площі гепатоцитів

При ГЕАЗО площа гепатоцита була незначно меншою від інтактної групи в 1-3-ю доби експерименту, на 5-у добу незначно збільшувалася $1395,785 \pm 39,614$ мкм (при $p > 0,05$), з 7-ої по 21-у доби вирахувати площу не було можливим в зв'язку з деструкцією частини гепатоцитів.

Морфометрія при корекції ГЕАЗО введенням ККП показала наступні результати: з 1-ої до 10-ї доби експерименту площа гепатоцита була незначно меншою від інтактної групи, а з 10-ої доби практично досягала її розмірів $1387,491 \pm 38,039$ мкм (при $p > 0,05$).

Нами було проведено визначення ядерно-цитоплазматичного індексу, який при одноразовому введенні ККП практично не перевищував норми, а в останні доби експерименту був незначно меншим від інтактної групи (рис. 6.4).

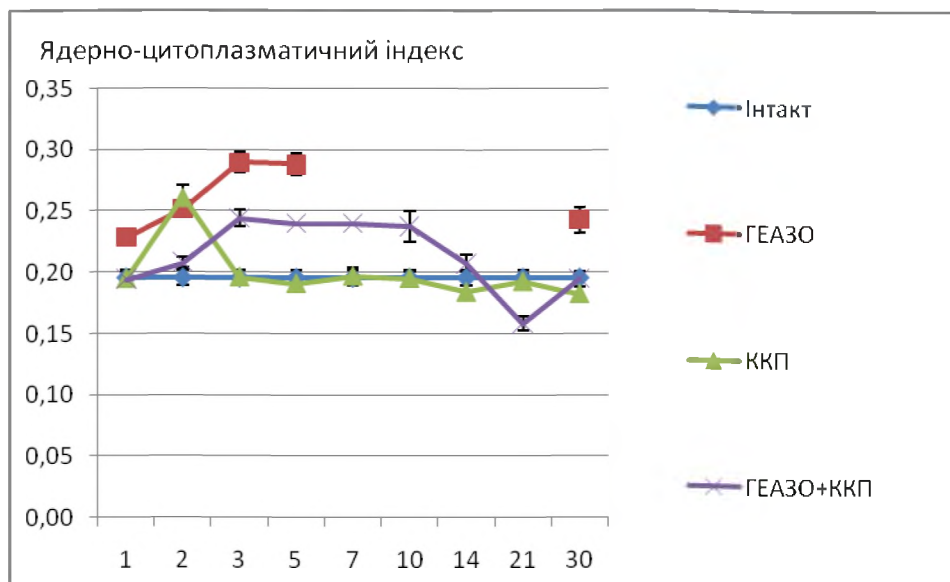


Рис. 6.4 Середні показники ядерно-цитоплазматичного індексу

При ГЕАЗО індекс був значно більшим до 5-ої доби $0,288 \pm 0,009$ мкм (при $p < 0,001$) та на 30-у добу досягав величини інтактної групи.

При корекції ГЕАЗО введенням ККП індекс був високим з 3-ої до 10-ої доби експерименту $0,239 \pm 0,007$ мкм (при $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$), а на 21-у добу декілька зменшувався і на 30-у добу досягав величини інтактної групи.

Зовсім інші результати були визначені при морфометрії ядер гепатоцитів (рис. 6.5).

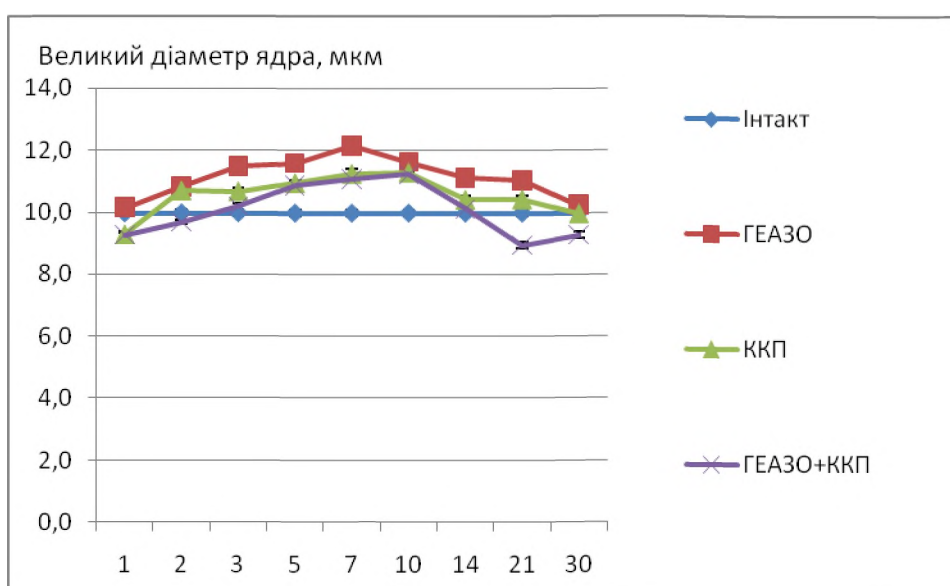


Рис 6.5 Середні показники великого діаметру ядер гепатоцитів

Великий діаметр ядра гепатоцитів при одноразовому введенні ККП збільшувався, починаючи з 2-ої доби експерименту та був помітно високим до 10-ої доби $11,289 \pm 0,149$ мкм (при $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$), а з 14-ої доби діаметр вже досягав величини інтактної групи.

При ГЕАЗО результати були показовими: великий діаметр ядра збільшувався на 2-у добу експерименту і на 7-у добу був в 1,5 рази більше від величини інтактної групи $12,147 \pm 0,118$ мкм (при $p < 0,001$), а потім повільно зменшувався та досягав інтакту на 30-у добу.

При корекції ГЕАЗО введенням ККП діаметр ядер збільшувався в порівнянні з інтактною групою на 3-ю добу експерименту, досягав найбільших величин на 10-у добу $11,223 \pm 0,115$ мкм (при $p < 0,002$), з 14-ої доби декілька зменшувався та досягав величини інтакту на 30-у добу.

Малий діаметр ядра гепатоцита при порівнянні з розміром великого діаметру майже не зазнавав різниці. Також всі показники збільшувалися, починаючи з 1-ої і 2-ої діб експерименту та самі високі величини були визначені на 7-у добу, потім повільно зменшувались та досягали величини інтактної групи на 30-у добу експерименту (рис.6.6).

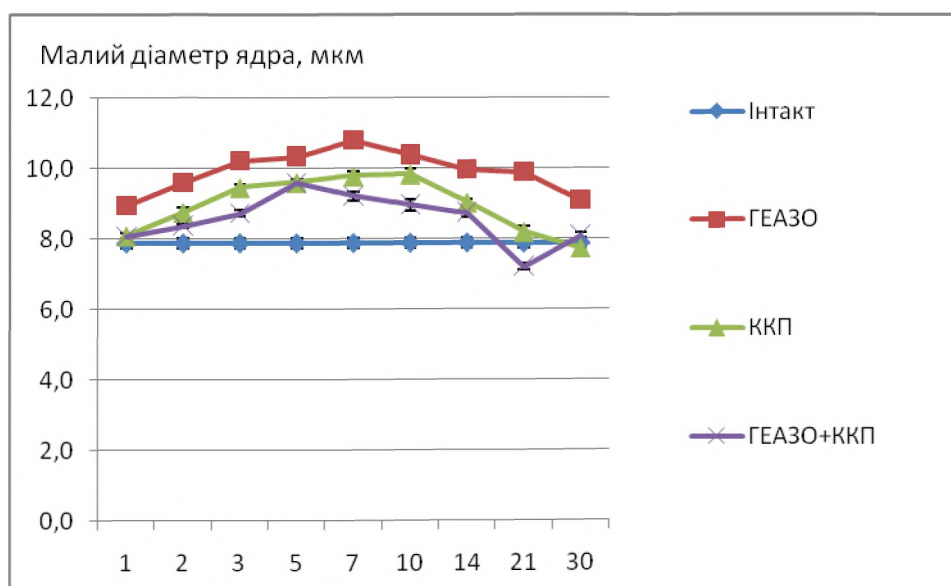


Рис 6.6 Середні показники малого діаметру ядер гепатоцитів

При вимірюванні площі гепатоцита результати були значно

показовішими (рис. 6.7).

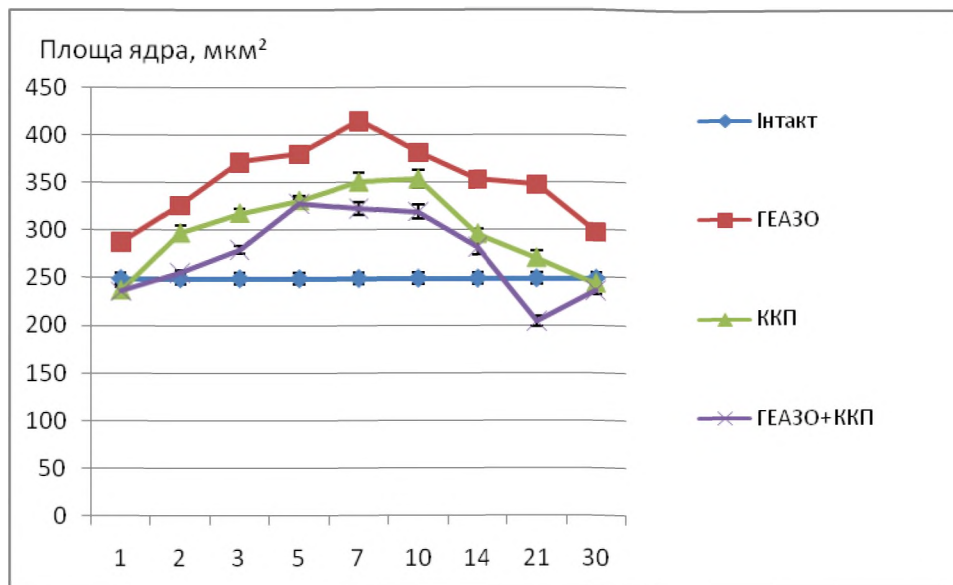


Рис 6.7 Середні показники площини ядер гепатоцитів

При одноразовому введенні ККП площа ядра гепатоцита збільшувалася, починаючи з 2-ої доби експерименту і досягала високих величин на 7-у та 10-у доби $353,966 \pm 9,270$ мкм (при $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$), на 30-у добу показники дорівнювали величині інтактної групи.

При ГЕАЗО результати були показовими: площа ядра збільшувалася з 1-ої доби експерименту й досягала високих показників на 7-у добу $415,060 \pm 7,153$ мкм (при $p < 0,001$), майже вдвічі, потім повільно зменшувалась до інтактної групи на 30-у добу.

При корекції ГЕАЗО введенням ККП площа ядра збільшувалася на 3-ю добу експерименту й досягала високих показників на 5-у добу при порівнянні з інтактом $322,848 \pm 6,275$ мкм (при $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$), на 14-у добу були невеликі зменшення площі ядер та вже на 30-у показники досягали величини інтактної групи.

Проведені нами дослідження виявили кількість одноядерних та багатоядерних гепатоцитів у найбільш показові доби експерименту – 2-а-3-я доби та 7-а-10-а доби.

При одноразовому введенні ККП кількість одноядерних гепатоцитів незначно зменшувалась в порівнянні з інтактною групою $91,41 \pm 0,55$ мкм (при

$p < 0,05$), особливо на 10-у добу $86,91 \pm 1,1$ мкм (при $p < 0,05$), а кількість багатоядерних гепатоцитів, навпаки, збільшувалася в 1,5 рази в порівнянні з інтактом $13,09 \pm 1,1$ мкм (при $p < 0,05$).

При ГЕАЗО кількість одноядерних гепатоцитів незначно збільшувалась на 10-у добу $93,22 \pm 1,1$ мкм (при $p > 0,05$), а багатоядерних – зменшувалась в порівнянні з інтактом на 10-у добу $6,78 \pm 1,1$ мкм (при $p < 0,005$).

При корекції ГЕАЗО введенням ККП кількість одноядерних і багатоядерних гепатоцитів незначно зростала з 7-ої доби експерименту, відповідно: $92,31 \pm 1,02$ мкм (при $p > 0,05$) і $9,69 \pm 1,02$ мкм (при $p > 0,05$).

Таким чином, слід відмітити, що результати вимірювання гепатоцитів були не такі інформативні, хоча на всіх графіках показані значні покращення показників при введенні ККП.

Слід думати, що цілісність ядер та збільшення їх величини у всіх групах досліджуваних тварин, можна віднести до компенсаторної гіпертрофії, можливо з метою послідууючої індукції до регенерації клітин печінки.

Проведений кореляційний аналіз розміру великого діаметру з площиною гепатоцита при одноразовому введенні ККП показав пряму кореляцію між цими величинами, починаючи з 1-ої доби експерименту ($r = 0,83$ $p < 0,001$), також відмічена пряма кореляція розміру площі і великого діаметра ядра гепатоцита при одноразовому введенні ККП ($r = 0,86$ $p < 0,001$).

Для прикладу наводимо графік кореляція діаметра і площі ядра гепатоцита при одноразовому введенні ККП (рис. 6.8).

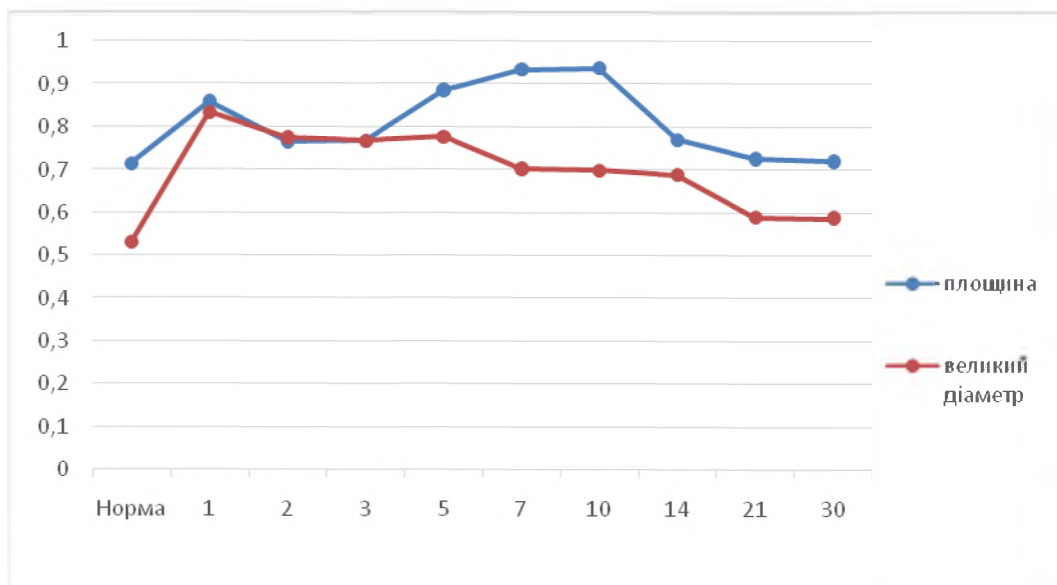


Рис 6.8 Показник кореляції великого діаметра і площі ядер гепатоцитів при одноразовому введенні ККП

При ГЕАЗО прямий кореляційний зв'язок був відмічений також між розміром великого діаметру і площею гепатоцита (рис. 6.9), починаючи з 1-ої доби експерименту ($r = 0,69$ $p < 0,001$) до 5-ої доби, поки можливо було визначити розмір гепатоцитів.

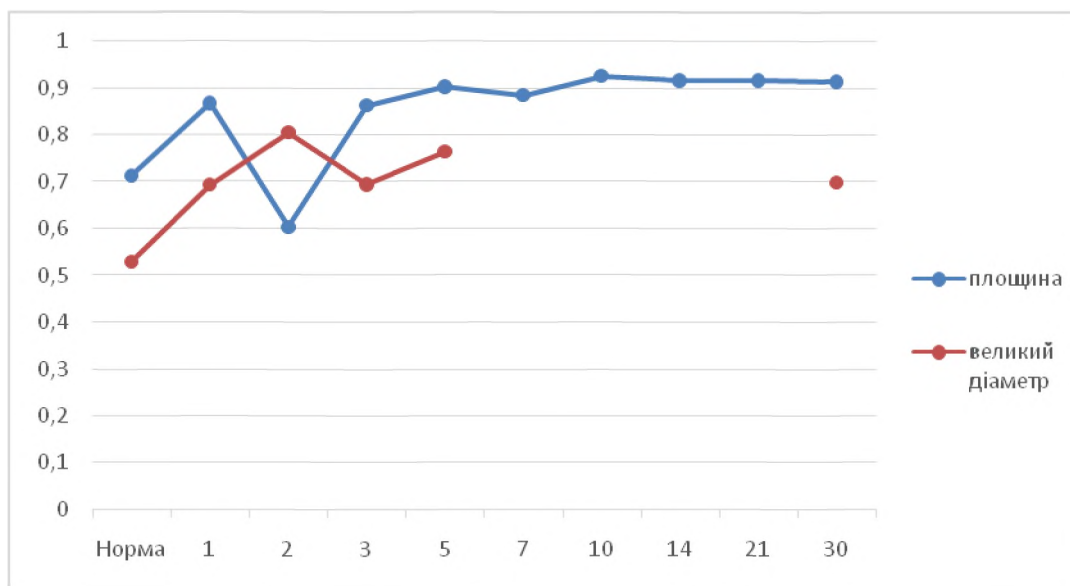


Рис 6.9 Показник кореляції великого діаметра і площини гепатоцитів при ГЕАЗО

Кореляційний зв'язок площі з великим діаметром ядра гепатоцита був відмічений також з 1-ої доби експерименту і до 30-ої доби ($r = 0,87$ $p < 0,001$) та

був найбільш показовим.

При дослідженні великого діаметра і площі гепатоцита при введенні ККП для корекції ГЕАЗО був виявлений прямий кореляційний зв'язок, починаючи з 1-ої доби експерименту ($r = 0,83$ $p < 0,001$) і до 30-ої доби (рис. 6.10).

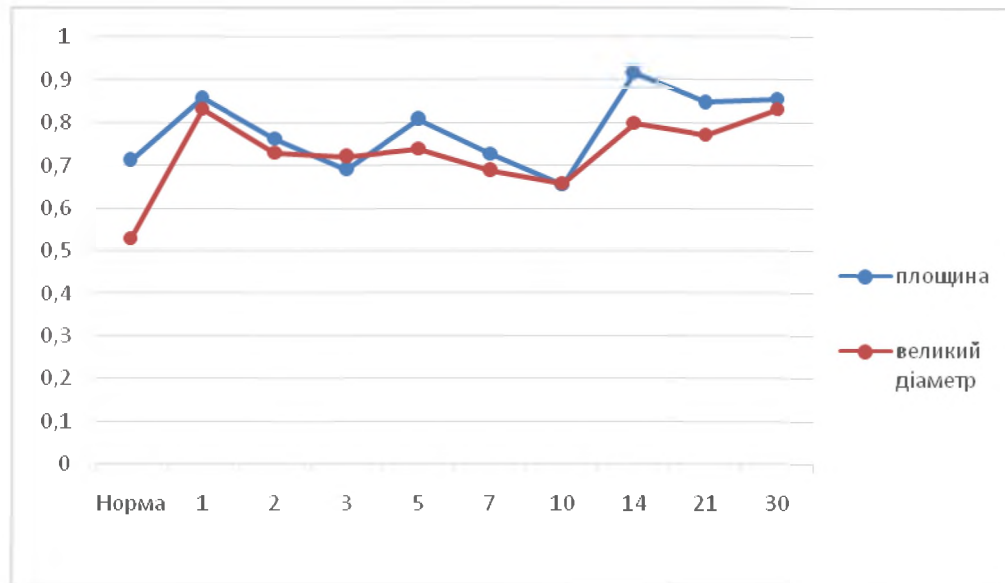


Рис 6.10 Показник кореляції великого діаметра і площини ядер гепатоцитів при корекції ГЕАЗО

Такий же прямий кореляційний зв'язок був нами визначений і при порівнянні площі з великим діаметром ядра гепатоцита ($r = 0,86$ $p < 0,001$). Розміри малого діаметра гепатоцита і ядер не брали до уваги в зв'язку з тим, що результати були мало інформативні.

Підводячи підсумок, слід відмітити, що запропонований нами спосіб лікування ГЕАЗО є актуальним, ефективним, легкодоступним з точки зору виконання, та не дає ускладнень.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у визначенні особливостей структурної перебудови гепатоцитів печінки інтактних щурів, після одноразового підшкірного введення кріоконсервованої плаценти та введенні її при гострому експериментальному асептичному запаленні очеревини.

1. Встановлено, що у щурів інактної групи структурна організація печінки принципово від людини не відрізнялась. Вона має часточкову будову. В тонких міжчасточкових сполучнотканинних прошарках судини формують тріаду - міжчасточкову артерію та міжчасточкову вену, які супроводжує міжчасточкова жовчна протока. Між синусоїдами розміщуються гепатоцити у вигляді печінкових балок. Середній показник площі гепатоцитів складає у тварин інтактної групи $1364,226 \pm 35,982$ мкм², ядерно-цитоплазматичне співвідношення – $0,196 \pm 0,006$. Середня площа ядер дорівнює $249,304 \pm 5,861$ мкм².

2. Введення щурам ККП впливає на клітинний і судинний компоненти печінки, що проявляється повнокров'ям і розширенням синусоїдних капілярів, на 3-14 доби збільшуються діаметри просвітів навколочасточкових та центральних вен. Відновлення перфузії крові і структурної організації судин визначається на 21-у добу експерименту. З 7-ої доби в гепатоцитах виявляється коагуляція цитоплазми та дрібнокрапельна гідропічна дистрофія, кількість двоядерних клітин збільшена, локально візуалізувались гепатоцити з великими гіперхромними ядрами, помірно розширені жовчні капіляри. Відновлення гістофункціонального стану гепатоцитів визначається на 14-у добу спостереження. Зміни метричних параметрів гепатоцитів проявляються в збільшенні середньої площі клітин і ядер з 1-ої до 10-ої доби на 37 % і 42 % відповідно ($p < 0,001$). До 30-ої доби спостерігалась тенденція до зменшення показників. Значення ядерно-цитоплазматичного індексу збільшились на 24,9 % на 2-у добу і відновились на 3-ю.

3. Встановлено, що на ранніх термінах ГЕАЗО спостерігаються помірно розширені, повнокровні центральні вени, просвіти синусоїдів нерівномірно розширені. Балкова структура печінкових часточок є збереженою. У більшості гепатоцитів ядра контурувалися, окремі з ознаками каріопікнозу або каріолізису. Спостерігається зерниста дистрофія цитоплазми. Локально визначаються лімфо-гістіоцитарні інфільтрати. Деструктивні зміни гепатоцитів проявляються з 3-ї по 21-у добу експерименту. Більшість клітин містить пікнотичні ядра, великі вакуолі в перинуклеарній зоні, що є ознаками цитолізу гепатоцитів. Розширені синусоїди заповнені форменими елементами крові, в ендотеліоцитах спостерігаються значні деструктивні зміни. До 30-ої доби експерименту на тлі зруйнованих гепатоцитів виявляються у невеликій кількості цілі одноядерні гепатоцити, зменшилась кількість тромбів у центральних венах, відновлювались судини на периферії печінкових часточок, але повного відновлення структурних компонентів не встановлено.

Доведено, що ГЕАЗО впливає на метричні показники гепатоцитів, що проявляється збільшенням на 3-ю добу ядерно-цитоплазматичного індексу на 47 % ($p < 0,001$), який до 30-ї доби не відновився і на 24 % ($p < 0,001$) переважає значення в інтактній групі тварин. На тлі недостовірних змін площі клітин, площа ядер на 66 % ($p < 0,001$) збільшується на 7-у добу і до 30-ї доби на 19 % є більшою за значення в інтактній групі ($p < 0,001$). Кількість багатоядерних гепатоцитів прогресивно зменшувалась до 10-ї доби на 37 %.

4. При підшкірному введенні ККП на тлі ГЕАЗО в клітинному і судинному компонентах часточок печінки щурів до 10-ї доби експерименту встановлені стереотипні зміни як і в групі з ГЕАЗО. З 14-ї доби спостереження у складі часточок визначаються переважна більшість незмінених гепатоцитів та гемокапілярів, ультраструктура їх була наближена до печінки тварин інтактною групи. На 30-у добу структура гепатоцитів і гемомікросудин відновилась. Морфометричні показники суттєво збільшуються на 7-му добу і на 30-ту добу досягають значень інтактною групи.

5. Встановлено, що при ГЕАЗО застосування біологічно активних речовин, які містять ККП, дозволяє нормалізувати морфологічний стан компонентів печінкової часточки. Отже, протизапальний ефект біологічно активних речовин ККП проявляється обмеженням альтеративних і посиленням репаративних явищ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Введення ККП супроводжується не тільки місцевою реакцією, але й стимуляцією внутрішньопечінкових місцевих механізмів системи імунного захисту, що слід враховувати при проведенні тканинної терапії.

2. Отримані дані поглиблюють знання про мікроскопічну будову печінки в нормі і особливості реакції паренхіматозних та стромальних елементів на вплив різних екзогенних чинників та можуть бути використані в курсах лекцій з анатомії людини, гістології, цитології та ембріології, патологічній анатомії, гастроентерології.

3. Одержані результати доцільно використовувати в клінічній практиці лікарів-гастроентерологів з метою удосконалення профілактики і комплексного лікування гепатитів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Потемина ТЕ, Ляляев ВА, Кузнецова СВ. Воспаление. Системные изменения в организме при воспалении. Хроническое воспаление: Методические разработки для самостоятельной работы студентов медицинских вузов. Нижний Новгород: НижГМА; 2010. 33 с.
2. OM Pronina, MM Koptev, SM Bilash, GA Yeroshenko. Response of hemomicrocirculatory bed of internal organs on various external factors exposure based on the morphological research data. *Світ медицини та біології*. 2018; 1(63): 153-157.
3. Балабекова МК, Рыспекова НН, Жукешева МК, Токушева АН, Мырзагулова СЕ, Ахмедшина ДА, и др. Динамика течения воспаления, вызванного на фоне металлиндуцированной иммунодепрессии. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2015;6:276.
4. Zheksenova AN. Vascular and cellular reactions during effect of fetal hepatocytes on the aseptic inflammation focus in experiment. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2010;3:161-6.
5. Асептическое воспаление как один из механизмов восстановления функции тканей [Интернет]. *Academie boling.ru*. Доступно: <http://www.tat90.ru/page.xhtml?u=B1D3137391934D1DA6D096FA4A99C574>
6. Омарова КП, Сундетов ЖС, Жексенова АН, Таскожина ГЕ. Сосудистые и клеточные реакции в очаге асептического воспаления у крыс при введении фетальной ткани печени. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2008;4(20):27-9.
7. Дгебуадзе МА. Морфологічна реакція печінки та селезінки бактеріальної інтоксикації при експериментальному сепсисі. *Світ медицини та біології*. 2015;2(50):126-8.
8. Гоженко АИ, Васильев АА, Насибуллин БА. Особенности течения экспериментального перитонита у крыс при промывании брюшной

- полости. Світ медицини та біології. 2014;2(44):111-4.
9. Daniels R. Surviving the first hours in sepsis: getting the basics right (an intensivist's perspective). *J Antimicrob Chemother.* 2011 Apr;66 Suppl 2:ii11-23.
 10. Umaphy E, Ndebia EJ, Meeme A, Adam B, Menziwa P, Nkeh-Chungag BN, et al. An experimental evaluation of *Albuca setosa* aqueous extract on membrane stabilization, protein denaturation and white blood cell migration during acute inflammation. *J Med Plants Research.* 2010;4(9):789-95.
 11. Волошина ОВ, Шепітько ВІ. Морфологічна структура гепатоцитів при асептичному запаленні очеревини щурів. Світ медицини та біології. 2018; 4(66):149-151.
 12. Ашрафов РА, Лычкова АЭ. Динамика ультраструктурной организации клеток печени при экспериментальном перитоните. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* 2013;12:75-8.
 13. Шепітько КВ, Чайковский ЮБ. Морфометрична характеристика стінки порожньої кишки при гострому асептичному запаленні черевної порожнини у щурів. Світ медицини та біології. 2014;1(43):156-9.
 14. Гістологія. Цитологія. Ембріологія. Під ред. Луцика ОД, Чайковського ЮБ. Вінниця: Нова книга: 2018. 592 с.
 15. Малеев ВВ, Ситников ИГ, Бохонов МС. Вопросы гепатологии. Санкт-Петербург: Спец. Лит.: 2016. 367 с.
 16. Милуков ВЕ, Муршудова ХМ. Современные клинико-анатомические представления о строении и функциях печени. *Журн. анатомии и гистопатол.* 2014;Т.3, 1(19):64-70.

17. Громова ОА, Торшин ИЮ, Диброва ЕА, Каримова ИМ, Гилельс АВ, Кустова ЕВ. Мировой опыт применения препаратов из плаценты человека: результаты клинических и экспериментальных исследований. Обзор. Пластическая хирургия и косметология. 2011;(3):385-76.
18. Бондаренко ТП, Божок ГА, Алабедаькарим НМ, Волкова НА, Устиченко ВД, Самченко ИИ, и др. Трансплантация криоконсервированного эндокринного материала как метод коррекции различных патологий у экспериментальных животных. Проблемы криобиологии. 2005;15(3):393-7.
19. Рассохин АВ. Тканевая плацентарная терапия. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2014. 208 с.
20. Грищенко ВИ. Плацента: криоконсервирование, структура, свойства и перспективы клинического применения. Грищенко ВИ, Юрченко ТН, редакторы. Харьков: СПД ФЛ Бровин А.В.; 2011. 268 с.
21. Murphy SV, Kidyoor A, Reid T, Atala A, Wallace EM, Lim R. Isolation, Cryopreservation and Culture of Human Amnion Epithelial Cells for Clinical Applications. J Vis Exp. 2014;(94):52085.
22. Шаблий ВА, Кучма МД, Кирик ВМ, Онищенко АН, Лукаш ЛЛ, Лобынцева ГС. Криоконсервирование ткани плаценты человека – источник гемопоэтических прогениторных клеток и мультипотентных мезенхимных стромальных клеток. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012;(VII):54-62.
23. Park HJ, Shim HS, Lee S, Nahm DH, Lee H, Oh CT, et al. Anti-stress effects of human placenta extract: possible involvement of the oxidative stress system in rats. BMC Complement Altern Med. 2018 May 8;18(1):149.
24. Garg R, Zahra F, Chandra JA, Vatsal P. A comparative study of injection placentex and conventional therapy in treatment of pelvic inflammatory disease. J Indian Med Assoc. 2008 Jul;106(7):463-7.

25. Кебкало АБ, Лобинцева ГС, Семіног ВІ, Шаблій ВА. Використання пуповинної крові та пуповинного канатика в комплексному лікуванні хворих на некротичний панкреатит. Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можасва. 2012;(1):77-85.
26. Стецук ОО. Морфофункціональний стан сітківки щурів при підшкірній трансплантації кріоконсервованої плаценти на тлі асептичного ретиніту. Світ медицини та біології. 2010;1(24):58-62.
27. Стецук ОО, Шепітько ВІ, Лисаченко ОД. Порівняльна характеристика морфофункціонального стану сітківки щурів при гострому асептичному ретиніті та одноразової підшкірної трансплантації плаценти на тлі гострого ретиніту. Актуальні проблеми сучасної медицини; 2010;10 Вип 1(29);96-101.
28. Білаш СМ. Вуглеводна специфічність елементів фундальної частини шлункової стінки при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого експериментального гастриту. Вісник проблем біології і медицини. 2014;3 Т.3(112):258-62.
29. Білаш СМ. Особливості лектиноспецифічності структурних компонентів кардіальної частини шлунку після введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого експериментального запалення. Світ медицини та біології. 2014;2(44):97-100.
30. Cui D, Daley W, Fratkin JD, Haines DE, Lynch JC, Naftel JP, et al. Atlas of Histology with Functional and Clinical Correlations. 1st ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011. xiv, 439 p.
31. Согуйко ЮР, Кривко ЮЯ. Ультраструктурна характеристика печінки щура в нормі. Вісник морфології. 2010;16(4):810-2.
32. Gartner LP. Color atlas and text of histology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; [2018]. xii, 599 p.

33. Metwally ES, Negm FA, Shams El-din RA, Nabil EM. Anatomical and Histological Study of the Effect of Lead on Hepatocytes of Albino Rats. *IJBMR*. 2015;3(4):34-45.
34. Godoy P, Hewitt NJ, Albrecht U, Andersen ME, Ansari N, Bhattacharya S, et al. Recent advances in 2D and 3D in vitro systems using primary hepatocytes, alternative hepatocyte sources and non-parenchymal liver cells and their use in investigating mechanisms of hepatotoxicity, cell signaling and ADME. *Arch Toxicol*. 2013 Aug;87(8):1315-530.
35. Scabini E. Family relationships: A long-lasting source of well-being. *Community Psychology in Global Perspective*. 2016;2(1):36-51.
36. Строеие гепатоцитов. Гистология, функции [Интернет]. MedicalPlanet. [цит. 2019 Авг. 12]. Доступно: <http://medicalplanet.su/gistologia/gepatociti.htm>
1
37. Gunas IV, Melnik MP, Prokopenko SV, Serebrennikova OA, Glushak A.A. Features sizes of liver in healthy men with different somatotypes. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2017; (28): 21-23.
38. Gunas I., Melnik M., Majewski O., Shevchuk Y. (2017). Features of sonographic parameters of liver in practically healthy men Podilski region of Ukraine of different somatotypes. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2017; 30(2): 86-89.
39. Макар БГ, Процак ГВ, Гаїна НІ, Вінтоняк ГМ. Роль печінки у підтриманні гомеостазу організму людини за фізіологічних та патологічних умов. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012;Вип.3, Т.1(94):15-7.
40. Гунас, ІВ, Прокопенко СВ, Мельник МП. Зв'язки сонографічних параметрів печінки, підшлункової залози та жовчного міхура з розмірами тіла практично здорових міських жінок Поділля. *Світ медицини та біології*. 2017; 13(1 (59)):38-45.
41. Кулик ЯМ, Гаврилук АО, Рауцкієне ВТ, Хіміч ОВ. Морфофункціональні зміни печінки, нирок та наднирників експериментальних тварин при

- довготривалому згодовуванні раундапостійкої генетично модифікованої сої. Вісник морфології. 2014; 20(1):149-53.
42. Пида ВП. Структурні зміни печінки щурів при гострому тетрахлорметановому гепатиті та їх корекції густим екстрактом чоловічих бруньок обліпихи крушиновидної. Вісник морфології. 2013;19(1):60-2.
43. Креховська-Лепявко ОМ, Гудима АА, Фурдела МЯ. Структурні зміни печінки щурів при гострому тетрахлорметановому гепатиті та його корекції L-аргініном та L-орнітином. Вісник морфології. 2012;18(1):40-3.
44. Олещук ОМ, Дацко ТВ. Особливості гістологічних змін печінки при холестазі, викликаному альфа-нафтилізотіоціанатом. Вісник морфології. 2011;17(1):103-6.
45. Катаева МД. Морфология печени и почек при печеночной недостаточности. Морфология. 2008;133(Вып. 2):61.
46. Туманський ВО, Шишкін МА, Шебеко ЮО, Куртев АВ. Тяжкий фіброз печінки: особливості морфогенезу, біопсійної діагностики та клінічних проявів. Світ медицини та біології. 2008;2:102-4.
47. Шифф ЮР, Соррел МФ, Мэддрей УС. Болезни печени по Шиффу. Введение в гепатологию. Пер. с англ. Ивашкина ВТ, Буеверова АО, Маевской МВ, редакторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 704 с.
48. Ройтберг ГЕ, Струтынский АВ. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа. Москва: МЕДпресс-информ.; 2016. 640 с.
49. Ghallab A, Myllys M, Holland CH, et al. Influence of Liver Fibrosis on Lobular Zonation. *Cell*. 2019;8(12):1556.
50. Turkseven S, Bolognesi M, Brocca A. Mitochondria-targeted antioxidant mitoquinone attenuates liver inflammation and fibrosis in cirrhotic rats. *AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-GASTROINTESTINAL AND LIVER PHYSIOLOGY*. 2020 Feb; 318(2):298-304.

51. Altamirano J, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2011;8(9): 491-501.
52. Філіппова ОЮ. Морфологічні параметри неалкогольного та алкогольного стеатогепатитів у хворих із патологією біліарного тракту. *Світ медицини та біології*. 2011;1(28):107-10.
53. Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Yakushko OS, Kazakova KS, Kramarenko DR. Morphometric description of the exchange segment of microvasculature of rats' salivary glands in normal conditions and chronic ethanol. *Відомості лікарські*. – 2019. – Т. LXXII, №3. – С. 323-326.
54. G.A. Yeroshenko, K.V. Shevchenko, O.S. Yakushko. Morphometric characteristics of rat salivary glands hemomicrovasculature capacity component under normal conditions and in ethanol chronic intoxication. *Світ медицини та біології*. – 2018. №3(65). – С. 149-152.
55. Бекус ІГ. Патоморфологічні зміни печінки щурів з токсичним ураженням етанолом та солями важких металів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012;4 Т.1(96):231-4.
56. Ignatowicz E, Wozniak A, Kulza M et al. Exposure to alcohol and tobacco smoke causes oxidative stress in rat. *Pharmacological Reports*. 2013;65(4): 906-913.
57. Шепітько ВІ, Волошина ОВ, Пелипенко ЛБ. Порівняльна характеристика морфології гепатоцитів при впливі різних патогенних факторів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;1 Т. 2(149): 55-59.
58. Корнійчук ІЮ, Андрєєв СА, Бесединська ОВ. Морфологічні особливості печінки та слизової оболонки товстої кишки при неалкогольній жировій хворобі печінки на тлі ожиріння. *Клін. анатомія та оперативна хірургія*. 2011;10(4):65-8.

59. Overi D, Caprino G, Franchitto A. Hepatocyte Injury and Hepatic Stem Cell Niche in the Progression of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Cells*. 2020 Mar; 9(3): 590.
60. Takai A, Kikuchi K, Ichimura M. Fructo-oligosaccharides ameliorate steatohepatitis, visceral adiposity, and associated chronic inflammation via increased production of short-chain fatty acids in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *BMC gastroenterology*. 2020 Feb; 20(1):46.
61. Звягинцева ТД, Глущенко СВ. Неалкогольная жировая болезнь печени: маркеры ранней диагностики фиброза. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013;13 Т.1(104):132-6.
62. Філіппова ОЮ. Стан фіброзування печінки у хворих на неалкогольний стеатоз та стеатогепатит з коморбідним ожирінням і патологією біліарного тракту. *Актуальні пробл. сучасн. медицини*. 2017;17 Вип. 2(58):204-9.
63. Філіппова ОЮ. Динаміка показників обміну сполучної тканини у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту на тлі комплексного лікування. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017;4 Т.1(139):282-5.
64. Півторак КВ. Особливості клітинного циклу гепатоцитів при експериментальній неалкогольній жировій хворобі печінки та її корекції. *Вісн. проблем біології і медицини*. 2017;1(135):170-4.
65. Ju L, Sun Y, Xue H, et al. CCN1 promotes hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic steatohepatitis. *Scientific reports*. 2020;10(1):3201.
66. Бивалькевич НВ, Караман ЮК. Взаимосвязь экспрессии гемоксигеназы-1 и активности апоптотических процессов в печени крыс при неалкогольном стеатогепатите. *ТМЖ*. 2013;3:25-8.
67. Колесникова ЕВ. Влияние резистина на течение неалкогольной жировой болезни печени. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011;3 Т.3(89):78-82.
68. Глущенко СВ. Патогенетические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Новости медицины и фармации*.

- Гастроэнтерология [Интернет]. 2012;(414). Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/30912>
69. Gaudio E, Nobili V, Franchitto A, Onori P, Carpino G. Nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Intern Emerg Med*. 2012 Oct;7 Suppl 3:S297-305.
70. Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 14;20(26):8364-76.
71. Jin M, Lai Y, Zhao P. Effects of peptidoglycan on the development of steatohepatitis. *BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-MOLECULAR AND CELL BIOLOGY OF LIPIDS*. 2020 Apr; 1865(4): 158595.
72. Papatheodoridi AM, Chrysavgis L, Koutsilieris M, Chatzigeorgiou A. The Role of Senescence in the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Progression to Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2020;71(1): 363-374.
73. Cho HC. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in a Nonobese Korean population. *Gut Liver*. 2016 Jan;10(1):117-25.
74. Baranova A, Gowder SJ, Schlauch K, Elariny H, Collantes R, Afendy A, et al. Gene expression of leptin, resistin, and adiponectin in the white adipose tissue of obese patients with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Obesity surgery*. 2006;16(9):1118.
75. Jaeschke H, Ramachandran A. Mechanisms and pathophysiological significance of sterile inflammation during acetaminophen hepatotoxicity. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British industrial Biological Research Association*. 2020 Mar; 138: 111240.
76. Опрышко ВИ, Сквирская КО, Мамчур ВИ, Мазур ИА, Кучеренко ЛИ. Характеристика морфологических изменений клеток печени, миокарда и желудка у крыс в условиях совместного применения карбамазепина и тиотриазолина. *Морфология*. 2012;VI(3):37-42.
77. Коваленко ІМ. Морфологічне дослідження впливу антисептичних супозиторіїв. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;3 Т.3(112);267-70.
78. Антонова ОІ. Морфологічні особливості печінки при нестачі мелатоніну в різних умовах. *Вісник проблем біології і медицини*. 2011;2 Т.2:14-6.

79. Su Y, Zhang Y, Chen M, Jiand Z et al. Lipopolysaccharide exposure augments isoniazide-induced liver injury. *Journal of Applied Toxicology*. 2014 Feb;34(12): 1436-1442.
80. Бобирьов ВМ, Цветкова ЯА, Островська ГЮ. Морфологічні зміни у тканинах печінки експериментальних щурів при тривалому надходженні прооксидантів та корекції їх тіотриазоліном. *Світ медицини та біології*. 2011;2(29):8-11.
81. Семененко АІ, Кондрацький БО, Яковлєва ОО, Шеремета АВ, Ходаківська ОЛ. Вплив лактопротеїну з сорбітолом та НАЕС-LX-5% на динаміку деяких показників функціонування печінки при опіковій хворобі у щурів. *Вісник морфології*. 2010;16(2):363-5.
82. Семененко АІ, Пушкар МС, Король АП. Морфологічні особливості печінки щурів на ранніх стадіях опікової хвороби при інфузійній терапії колоїдно-гіперосмолярними розчинами. *Вісник морфології*. 2011;17(2):285-9.
83. Купша ЕИ, Бондаренко ВВ, Большакова ОВ. Индуцированные свинцом изменения в системе митохондрий гепатоцитов мышей. *Морфология*. 2016;149(3):119.
84. Романенко ОА, Довгаль ГВ, Довгаль МА. Імуногістохімічне дослідження печінки щурів в пізньому пренатальному періоді під впливом ацетату свинцю та за умов корекції. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012;3 Т.1(94):158-61.
85. Бельська ЮО. Анатомічні особливості васкуляризації печінки ембріонів щурів під впливом ацетату свинцю та за умов корекції цитратами металів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015;2 Т.3(120):281-6.
86. Бельська ЮО. Особливості морфології фетальної печінки під впливом ацетату свинцю та за умов корекції мікроелементами. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016;2 Т.1(128):327-30.

87. Шаторна ВФ, Бельська ЮО, Гарець ВІ. Гістологічні, імуногістохімічні та ультраструктурні особливості морфології фетальної печінки під дією свинцю та нанометалів. *Morphologia*. 2016;10(3):395-402.
88. Алексейчук ВД, Омельчук СТ, Сокурено ЛМ. Оценка токсического действия наночастиц свинца. *Морфология*. 2016;149(3):15-6.
89. Зінабадінова СС. Особливості структурно-функціонального стану печінки курячих ембріонів при дії волокон азбесту та вуглецевих нановолокон. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015;2 Т.1(118):265-8.
90. Лавриненко ВС. Біологічний вплив алмазних наночастинок та технічного вугілля на структурно-функціональний стан печінки курячих ембріонів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015;2 Т.1(118):269-72.
91. Бандас ІА, Куліцька МІ, Корда ММ. Структурні зміни печінки, нирок та селезінки щурів при дії наночастинок діоксиду кремнію та ацетату свинцю. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017;1(135):322-7.
92. Бандас ІА, Куліцька МІ, Корда ММ. Вплив наночастинок діоксиду кремнію на гепатотоксичність свинцю. *Медична та клінічна хімія*. 2016;18(2):17-21.
93. Ніколенко ДС, Шкурупій ОА, Бойко ДМ. Морфологічна характеристика змін тканин печінки, серця та нирок щурів на фоні трансторакального введення надмалих частинок діоксиду кремнію (SiO₂). *Вісник проблем біології і медицини*. 2016;2 Т.2(129):245-8.
94. Douroumis D, Onyesom I, Maniruzzaman M, Mitchell J. Mesoporous silica nanoparticles in nanotechnology. *Crit Rev Biotechnol*. 2013 Sep;33(3):229-45.
95. Шарафутдинова ЛА, Шарафутдинова ЛА, Хисматуллина ЗР, Башкатов СА. Влияние наночастиц диоксида титана на морфологические характеристики печени крыс. *Морфология*. 2016;149(3):235-6.
96. Dhanraj P, Venter C, Bester MJ, Oberholzer HM. Induction of hepatic portal fibrosis, mitochondria damage, and extracellular vesicle formation in Sprague-Dawley rats exposed to copper, manganese, and mercury, alone and in combination. *ULTRASTRUCTURAL PATOLOGY*. 2020;44(2):182-192.

97. Фоміна ЛВ, Бондарчук ГО. Сучасні погляди на морфологічні зміни внутрішніх органів під впливом дії циклофосфаміду. Вісник проблем біології і медицини. 2012;3 Т.1(94):23-7.
98. Саратиков АС, Ратькин АВ, Фролов ВН, Чучалин ВС. Коррекция токсичности циклофосфана гепатопротекторами полифенольной природы. Бюл. Сиб. медицины. 2004;1:52-6.
99. Зайко ОА, Якубенко ОВ, Асташов ВВ, Синдирева АВ, Мозговой СИ. Морфофункциональные преобразования печени в условиях острой интоксикации селенитом натрия и их коррекция. Морфология. 2017;3:33-6.
100. Knight R, Marlatt VL, Baker JA, Lo BP, deBruyn AMH, Elphick JR, Martyniuk CJ. Dietary selenium disrupts hepatic triglyceride stores and transcriptional networks associated with growth and Notch signaling in juvenile rainbow trout. *Aquat Toxicol*. 2016 Nov;180:103-14.
101. Zhang R, Yi R, Bi Y, Xing L, Bao J, Li J. The Effect of Selenium on the Cd-Induced Apoptosis via NO-Mediated Mitochondrial Apoptosis Pathway in Chicken Liver. *Biol Trace Elem Res*. 2017 Aug;178(2):310-9.
102. Дмухальська ЄБ, Гонський ЯІ, Куліцька МІ. Морфологічні зміни печінки за умов поєднаної дії солей важких металів та фосфорорганічних пестицидів. Вісник проблем біології і медицини. 2012;4 Т.2(97):182-5.
103. Цветкова ЯА, Костиленко ЮП. Морфологічні зміни в печінці щурів при хронічній інтоксикації пестицидом аміної сіллю 2,4-дихлорфеноксоцтової кислоти та корекція їх комплексом антиоксидантів. Світ медицини і біології. 2010;1:67-9.
104. Цветкова Я.А. Костиленко Ю.П. Метаболічні та морфологічні зміни в організмі експериментальних тварин при хронічному надходженні аміної солі 2,4-дихлорфеноксоцтової кислоти. Світ медицини та біології. 2010;1:67-70.
105. Абзалова ШР, Икрамова СХ. Морфологические изменения в печени при

- интоксикации нитритами и нитратами в эксперименте. Молодой ученый. 2017 Апр;16(50):15-17. URL <https://moluch.ru/archive/150/42719/>
106. Московцева ОМ, Иванова НЛ, Щербатюк ТГ. Состояние паренхимы печени животных при введении сукцинатсодержащих веществ. Морфология. 2008;133(4):83.
107. Дельцова ОІ, Ерстенюк ГМ, Гвоздик ІМ. Морфо-функціональні зміни печінки і підщелепної слинної залози під впливом хлориду кадмію. Морфологія. 2007;1(1):63-5.
108. Жексенова АН, Сундетов ЖС, Изтлеуов МК, Насыров ИН, Алиева ЛМ. Морфофункциональные изменения печени и почек при комбинированном воздействии промышленных химических веществ в эксперименте. Вестник КазНМУ. 2013;5(1):103-5.
109. Айпталиев СЕ. Некоторые морфологические параметры печени и почек мышей при воздействии борной кислоты. Морфология. 2007;1(3):110.
110. Жексенова АН, Омарова КТ, Сундетов ЖС. Морфофункциональные особенности местной воспалительной реакции на фоне хромовой интоксикации. ТМБВ. 2010;1:138-9.
111. Лихацький ПГ, Фіра ЛС, Гонський ЯІ. Динаміка змін маркерів біоенергетичних процесів та цитолізу у щурів після ураження нітритом натрію на тлі тютюнової інтоксикації. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2(136):147-52.
112. Жансылыкова А.К. Печень и регионарные лимфатические узлы при хронической кадмиевой интоксикации. Морфология 2006;4:51.
113. Лежнева ТВ, Мочалова ИС, Гречишкина ТФ. Влияние гипертермии различной степени тяжести на структурные и функциональные изменения слизистой оболочки фундального отдела желудка и печени крыс и их коррекция инозином. Морфологія. 2007;1(4):117-8.

114. Разумова МС, Литвинова ЕС, Харченко АВ, Дудка ВТ, Конопля АИ. Морфологические изменения печени при экспериментальной острой токсической гепатопатии и их фармакологическая коррекция. Морфология. 2017;151(3):99.
115. Болотна ІВ. Ультраструктура печінки зрілих щурів за дії гіпергідратації важкого ступеня в умовах застосування мексидолу. Світ медицини та біології. 2009;3:40-4.
116. Болотна ІВ. Морфологічна перебудова печінки зрілих щурів при гіпергідратаційних порушеннях водно-сольового обміну організму. Вісник морфології. 2009;15(2):260-3.
117. Романова ЛП, Малышев ИИ. Роль двуядерных гепатоцитов в регенерации печени после механической травмы в раннем онтогенезе у крыс. Вестн. ЧГУ. 2011;(3):398-402.
118. Вологовська НВ, Гудима АА. Структурні зміни печінки щурів при дії механічної травми різного ступеня тяжкості. Вісник морфології. 2012;18(2):260-3.
119. Дудка ВТ. Патоморфология печени при остром индометациновом токсическом поражении и длительном воздействии постоянного магнитного поля. Морфология. 2008;133(4):66.
120. Байматов ВН, Козлов ВН, Иванов СП. Структурные изменения печени у крыс при коррекции экспериментальных послерадиационных поражений. Морфология. 2016;149(3);27.
121. Труфакин ВА, Бородин ЮИ, Белкин АД, Шурлыгина АВ, Ларионов ПМ, Вакулин ГМ, и др. Микро- и ультраструктурные особенности печени и активность ядерных эндонуклеаз в гепатоцитах при сочетанных воздействиях магнитного поля промышленной частоты и круглосуточного освещения. Морфология. 2010;5:47-51.
122. Моторна НВ, Рибалко СЛ, Сокуренько ЛМ, Старосила ДБ, Савосько СІ.

- Особливості розвитку герпесвірусної інфекції у печінці та її корекція ацикловіром. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(2):229-34.
123. Navaneethan U, Lancaster E, Venkatesh PG, Wang J, Neff GW. Herpes simplex virus hepatitis - it's high time we consider empiric treatment. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011 Mar;20(1):93-6.
124. Балашов ВП, Абрамов ВН, Ларина НР, Кругляков ПП, Липатова НА. Стрoение печени мышей при введении цитостатинов и этоксидола. *Морфология.* 2009;4:16-7.
125. Руденко АІ, Мельниченко ЛЯ, Кленіна ІА, Гайдар ЮА, Галінський ОО. Функціонально-морфологічні зміни печінки при експериментальному гепатиті. Вісник проблем біології і медицини. 2012;3 Т. 2(95):191-4.
126. Холодкова ОЛ, Перепелюк ММ, Горчаг ДМ, Романюк ОІ. Морфо-функціональний стан печінки щурів в динаміці моделювання токсичного гепатиту. Вісник проблем біології і медицини. 2017;4 Т.2(140):156-60.
127. Campos G, Schmidt-Heck W, De Smedt J, et al. Inflammation-associated suppression of metabolic gene networks in acute and chronic liver disease. *Arch Toxicol.* 2020;94(1): 205-217.
128. Заїчко НВ, Некрут ДО. Вплив Омега-3 поліненасичених жирних кислот та симвастатину на маркери цитолізу, дисліпідемії та оксидативного стресу у щурів з неалкогольною жировою хворобою печінки, асоційованою з гіпергомоцистеїнемією. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2(136):123-30.
129. Иванов АВ, Бобынцев ИИ, Шепелева ОМ, Крюков АА, Андреева ЛА, Мясоедов НФ. Морфологические изменения печени крыс при стрессе и их особенности при введении семакса. *Морфология.* 2017;1:39-43.
130. Григорьева МЕ, Ляпина ЛА. Противосвертывающие и антитромбоцитарные эффекты препарата "семакс" в условиях острого и

- хронического иммобилизационного стресса. БСБиМ. 2010;1:49-52.
131. Djordjevic J, Djordjevic A, Adzic M, Niciforovic A, Radojic MB. Chronic stress differentially affects antioxidant enzymes and modifies the acute stress response in liver of Wistar rats. *Physiol Res*. 2010;59(5):729-36.
132. Шапринський ЄВ, Король АП. Морфологічні зміни печінки при гострій непрохідності тонкої кишки на різних рівнях. *Вісник морфології* 2009;15(2):279-83.
133. Гилязова ЛБ, Некрасова ТП, Литвиненко ЛМ. Изменения в печени крыс после экспериментального геморрагического инсульта. *Морфология*. 2008;133(4):62.
134. Чернухіна ОО, Посохова КА, Дацко ТВ. Морфологічні зміни у печінці при експериментальному діабеті та призначенні попередників та блокаторів синтезу оксиду азоту. *Вісник морфології*. 2009;15(1):18-21.
135. Пасечко НВ, Свистун ІІ, Волков КС. Ультраструктурні зміни печінки при експериментальному тиреотоксикозі. *Вісник морфології*. 2011;17(2):278-81.
136. Сіренко ОЮ, Твердохліб ІВ, Степанов ЮМ. Морфологічна характеристика паренхіми печінки і підшлункової залози щурів в умовах L-аргінінової моделі панкреатиту. *Морфология*. 2011;2:67-74.
137. Твердохліб ІВ, Степанов ЮМ, Сіренко ОЮ, Зіненко ДЮ, Береговенко ІМ. Структурно-функціональні зміни мікроциркуляції печінки при моделюванні гострого панкреатиту у щурів за допомогою таурохолату натрію. *Морфология*. 2011;5(3):71-4.
138. Криницька ІЯ, Дацко ТВ. Морфологічні зміни печінки та легень за умови експериментального гепатопульмонального синдрому. *Вісник морфології*. 2012;18(1):46-9.
139. Костюк ГЯ, Дусик АВ, Хмільовий ДА. Морфофункціональні зміни в

- печінці при портальній гіпертензії. Вісник морфології. 2009;15(1):81-4.
140. Затолокина МА, Наконечный СВ, Мишина ЕС, Дементьева ИА. Гистологические изменения печени при гипо- и гиперкинезии. Морфология. 2009;136(3):61.
141. Сандомирская ЛД, Кокорева ГА, Курбатова ЛА. Тканевая реакция печени при воздействии током на точки акупунктуры. Морфология. 2009;136(4):123-4.
142. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Epigallocatechin-3-gallate prevents disruption of connective tissue in periodontium and salivary glands of rats during systemic inflammation. Wiadomości Lekarskie. 2018;LXXI (4): 869-873.
143. Єлінська АМ, Старченко ІІ, Костенко ВО. Вплив модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на патоморфологічні зміни пародонта щурів за умов системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2019; 19(3): 127-132.
144. Жексенова АН, Таскожина ГЕ, Муқышева ГД, Жылкыбекова АК, Алиева ЛМ, Альмаханова МЖ. Сравнительная оценка паракортикальной зоны лимфоузлов при воздействии фетальными гепатоцитами зависимо от их пути введения на фоне асептического воспаления. Аллергология и иммунология. 2016;17(1):64-7.
145. Geng T, Sutter A, Harland MD, Law BA, Ross JS, Lewin D, et al. SphK1 mediates hepatic inflammation in a mouse model of NASH induced by high saturated fat feeding and initiates proinflammatory signaling in hepatocytes. J Lipid Res. 2015 Dec;56(12):2359-71.
146. Давыденко ВЮ, Нидзельский МЯ, Старченко ИИ, Давыденко АН, Кузнецов ВВ. Морфологические особенности слизистой оболочки языка

- крысы в ранний период воздействия на нее мономера акриловой пластмассы. Georgian medical news. 2016;(252):102-107.
147. Liu Z, Wang X, Li L. Hydrogen Sulfide Protects against Paraquat-induced Acute Liver Injury in Rats by Regulating Oxidative Stress, Mitochondrial Function, and Inflammation. OXIDATIVE MEDICINE AND CELLULAR LONGEVITY. 2020 Jan;2020: 1-16.
148. Davydenko V, Starchenko I, Davydenko A, Trufanova V, Kuznetsov V. The impact of the acrylic monomer on the morphological structure of rat lingual mucosa. Georgian medical news. 2018; (278):146-151.
149. Hula VI, Starchenko II, Sikora VR. Morphological changes of the stomach under extracellular dehydration and their correction with membranoprotector and antioxidant properties. Azerbaijan Medical Journal. 2018; (4): 71-77.
150. Березняков АВ. Противовоспалительное действие сухого экстракта солодки на модели острого перитонита у крыс. Світ медицини та біології. 2015;1(48):110-2.
151. Насадюк ХМ. Біохімічна характеристика та підходи до застосування екстрактів плаценти в медичній практиці. З турботою про жінку. 2013;4(43):54-6.
152. Луценко ОД. Популярний склад і функціональний потенціал клітин плаценти, кріоконсервованої в різних режимах. Світ біології і медицини. 2009;3:105-9.
153. Астрелина ТА, Гомзяков АЕ, Кобзева ИВ, Карпова ЕЭ, Круглова ЯА, Скоробогатова ЕВ, Балашов ДН, Князев ОВ, Яковлева МВ. Оценка качества и безопасности применения кріоконсервированных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток плаценты в клинической практике. Гены и клетки. 2013;8(4):82-7.
154. Nazarov I, Lee JW, Soupene E, Etemad S, Knapik D, Green W, et al. Multipotent stromal stem cells from human placenta demonstrate high

- therapeutic potential. *Stem Cells Transl Med.* 2012 May;1(5):359-72.
155. Прокопюк ОС, Петренко АЮ, Прокопюк ВЮ, Чижевский ВВ. Криоконсервирование плаценты различной степени зрелости. *Пробл. криобиологии.* 2008;18(2):220.
156. Шевченко НО, Сомова КВ, Волина ВВ, Прокопюк ВЮ, Прокопюк ОС. Динаміка активності та тривалості функціонування криоконсервованих криоекстракту, клітин та фрагментів плаценти в організмі експериментальних тварин. *Morphologia.* 2016;10(2):93-8.
157. Thomasen H, Schroeter J, Reinhard T, Seitz B, Steuhl KP, Meller D. Good practice procedures for acquisition and preparation of cryopreserved human amniotic membranes from donor placentas. *Ophthalmologe.* 2018 Oct;115(10):855-867.
158. Martin NM, Cooke KM, Radford CC, Perley LE, Silasi M, Flannery CA. Time course analysis of RNA quality in placenta preserved by RNAlater or flash freezing. *Am J Reprod Immunol.* 2017 Apr;77(4):10.1111/aji.12637.
159. Miki T, Wong W, Zhou E, Gonzalez A, Garcia I, Grubbs BH. Biological impact of xeno-free chemically defined cryopreservation medium on amniotic epithelial cells. *Stem Cell Res Ther.* 2016 Jan 12;(7):8.
160. Chin MH, Mason MJ, Xie W, Volinia S, Singer M, Peterson C, et al. Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures. *Cell Stem Cell.* 2009;5:111-23.
161. Miura K, Okada Y, Aoi T, Okada A, Takahashi K, Okita K, et al. Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. *Nat Biotechnol.* 2009;27:743-5.
162. Lee H, Park J, Forget BG, Gaines P. Induced pluripotent stem cells in regenerative medicine: an argument for continued research on human embryonic stem cells. *Regen Med.* 2009;4:759-69.

163. Gokhale BI, Andrews PW. High-content screening of small compounds on human embryonic stem cells. *Biochem Soc Trans.* 2010;38:1046-50.
164. Погожих ДН, Нардид ОА, Розанова ЕД, Репина СВ, Науменко ЕЙ. Свойства экстрактов плаценты, полученных из замороженных тканей. *Вісник проблем біології і медицини.* 2009;3:86-90.
165. Хадарцев АА, Субботина ТИ, Иванов ДВ, Гонтарев СН. Медико-биологические аспекты клеточных технологий: Монография. Тула. 2013:287.
166. Cooke M, Tan EK, Mandrycky C, He H, O'Connell J, Tseng SC. Comparison of cryopreserved amniotic membrane and umbilical cord tissue with dehydrated amniotic membrane/chorion tissue. *Journal of wound care.* 2014 Oct 2;23(10):465-76.
167. Colleoni F, Morash AJ, Ashmore T, Monk M, Burton GJ, Murray AJ. Cryopreservation of placental biopsies for mitochondrial respiratory analysis. *Placenta.* 2012 Feb 1;33(20):122-3.
168. Laurent R, Nallet A, Obert L, Nicod L, Gindraux F. Storage and qualification of viable intact human amniotic graft and technology transfer to a tissue bank. *Cell and tissue banking.* 2014 Jun 1;15(2):267-75.
169. Прокопюк ОС, Прокопюк ВЮ. Кримоконсервированные плацентарные биообъекты в тканевом аутобанке. В: Миронов СП, редактор. Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: Сборник тезисов IV Всероссийского симпозиума с международным участием; 21-22 Апр 2010; Санкт-Петербург. СПб.: Человек и его здоровье; 2010. 334 с. С.24.
170. Нарожный СВ, Нардид ОА, Розанова ЕД, Покрышко СВ. Влияние замораживания плаценты на антиоксидантное действие ее экстрактов по отношению к эритроцитам при окислительном стрессе. *Вісник проблем біології і медицини.* 2017;4,3(141):168-172.

171. Kolisnyk IL, Titkova AV, RezunenکوYuK, Voiagina OD. The structural and metabolic disorders of cells' membranes in experiment. *Проблеми екології та медицини*. 2018;22(1/2):221-4.
172. Свиридов МВ. Оптимізація закриття складних післяопераційних ран стопи діабетика за допомогою клітинно-тканинних технологій. *Вестн. неотложной и восстановит. медицины*. 2012;13(1):115-7.
173. Попович ЯО. Препарати кріоконсервованої кордової крові в комплексному хірургічному лікуванні гнійних ускладнень цукрового діабету 2 типу. *Проблемы криобиологии и криомедицины*. 2014;24(4):332-45.
174. Garrod A, Batra G, Ptacek I, Heazell AE. Duration and method of tissue storage alters placental morphology-implications for clinical and research practice. *Placenta*. 2013 Nov 1;34(11):1116-9.
175. Silini AR, Cargnoni A, Magatti M, Pianta S, Parolini O. The long path of human placenta, and its derivatives, in regenerative medicine. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2015 Oct 19;3:162.
176. Schevchenko NO, Somova KV, Volina VV, Prokopiuk VYu PO. Dynamics of activity and duration of functioning of cryopreserved cryoextract , placental cells and fragments in the organism of experimental animals. *Morphologia*. 2016;10(2):93-8.
177. Roselli EA, Lazzati S, Iseppon F, Manganini M, Marcato L, Gariboldi MB, Maggi F, Grati FR, Simoni G. Fetal mesenchymal stromal cells from cryopreserved human chorionic villi: cytogenetic and molecular analysis of genome stability in long-term cultures. *Cytotherapy*. 2013 Nov 1;15(11):1340-51.
178. Roy R, Brodarac A, Kukucka M, Kurtz A, Becher PM, Jülke K, Choi YH, Pinzur L, Chajut A, Tschöpe C, Stamm C. Cardioprotection by placenta-derived

- stromal cells in a murine myocardial infarction model. *Journal of Surgical Research*. 2013 Nov 1;185(1):70-83.
179. Шепитько КВ, Шепитько ВИ, Юрченко ТН, Строна ВІ. Влияние криоконсервированной плацентарной ткани на течение стабильной стенокардии. *Вестн. неотложной и восстановит. медицины*. 2012;13(1):146-9.
180. Yu Y, Fisher JE, Lillegard JB, Rodysill B, Amiot B, Nyberg SL. *Cell Therapies for Liver Diseases*. *Liver Transpl*. 2012 Jan; 18(1):9-21.
181. Ölander M, Wiśniewski JR, Flörkemeier I, Handin N, Urdzik J, Artursson P. A simple approach for restoration of differentiation and function in cryopreserved human hepatocytes. *Arch Toxicol*. 2019 Mar;93(3):819-29.
182. Bak DH, Na J, Choi MJ, Lee BC, Oh CT, Kim JY, et al. Anti-apoptotic effects of human placental hydrolysate against hepatocyte toxicity in vivo and in vitro. *Int J Mol Med*. 2018 Nov;42(5):2569-2583.
183. Lee CA, Dhawan A, Iansante V, Lehec S, Khorsandi SE, Filippi C, et al. Cryopreserved neonatal hepatocytes may be a source for transplantation: Evaluation of functionality toward clinical use. *Liver Transpl*. 2018 Mar;24(3):394-406.
184. Гольцев АН, Ямпольская ЕЕ, Дубрава ТГ. Идентификация фенотипических характеристик и оценка влияния различных режимов криоконсервирования на функциональный потенциал клеток фетальной печени. *Вісник ХНУ ім. В.Н. Каразіна. Серія: Біологія*. 2006;4(748):121-7.
185. Jitraruch S, Dhawan A, Hughes RD, Filippi C, Lehec SC, Glover L, et al. Cryopreservation of Hepatocyte Microbeads for Clinical Transplantation. *Cell Transplant*. 2017 Aug;26(8):1341-54.
186. Lee TH, Park DS, Jang JY, Lee I, Kim JM, Choi GS, et al. Human Placenta Hydrolysate Promotes Liver Regeneration via Activation of the

- Cytokine/Growth Factor-Mediated Pathway and Anti-oxidative Effect. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(4):607-16.
187. Voloshyna OV. Structural organization of rat hepatic cells and their correction with cryopreserved placenta in experimental peritonitis. *East European Science Journal.* 2019; 10 (50). part 2:23-28.
188. Шепитько ВИ, Юрченко ТН, Жуликова ЕП, Шарлай ТМ, Лисаченко ОД. Реакция паренхимы печени и селезенки на введение аллогенной нативной плаценты в эксперименте. *Світ медицини та біології.* 2007;1:86-9.
189. Шепітько ВІ, Григоренко АС. Характеристика макрофагоцитарної системи печінки при введенні кріоконсервованої плаценти. *Вісник проблем біології і медицини.* 2016;2 Т.2(129):386-8.
190. Рекомендации по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени: Утверждено XVI Съездом НОГР; Москва; 2016 Ноябрь 24-25. *Experimental. i Klin. Gastroenterologiya.* 2016;136(12):75-7.
191. Останков МВ, Леонова ЛА, Бондарович НА, Останкова ЛВ, Гольцев АМ. Влияние условий криоконсервации на фенотипический профиль и иммуномодулирующую активность клеток печени плода. *Проблемы криобиологии и криомедицины.* 2019; 29 (3): 266-76.
192. Шаповалова ЕЮ, Барановский ЮГ, Бойко ТА, Барановский АГ. Особенности коллагенового состава волокнистой матрицы для развития поджелудочной железы человека из стволовых клеток. *ВНВХ.* 2012;13(1):139-41.
193. Бадер А. Биотехнологии тканевой регенерации: как мы можем применить их в клинической практике при травмах и повреждениях тканей. *Вестн. неотложной и восстановит. медицины.* 2012;13(1):10.
194. Григорьева ТГ. Структурно-функциональные основы клинического применения биотехнологических методов лечения раневых дефектов

- кожного покрова. Вісник невідкладної і відновної медицини. 2012;13(1):150.
195. Фисталь ЭЯ, Солошенко ВВ, Фисталь НН. Наш опыт использования культуры фетальных аллофибробластов в лечении обширных ожогов у шахтеров. ВНВХ. 2012;13(1):127-9.
196. Волова ЛТ, Котельников ГП, Тертерян МА. Эффективность совместного применения клеточных и тканевых биотехнологий для восстановления суставной гиалиновой хрящевой ткани. Вісник невідкладної і відновної медицини. 2012;13(1):44-7.
197. McIntyre JA, Jones IA, Danilkovich A, Vangsness Jr CT. The placenta: applications in orthopaedic sports medicine. The American journal of sports medicine. 2018 Jan;46(1):234-47.
198. Lutsenko ED, Ostankov MV, Bondarovich NA, Goltsev AN. Influence of application of cryopreserved placental cell suspension on indices of peripheral blood and bone marrow of animals with adjuvant arthritis. Probl Cryobiol Cryomed 2019;29(1):028-043.
199. Гулида МО, Мирошниченко ЕВ, Березка НИ, Горячий ЕВ. Применение экстракта плаценты в комплексном лечении больных ревматоидным артритом. Експериментальна і клінічна медицина. 2014;1(62):168-71.
200. Капустянська АА. Застосування препарату «кріоцелл-кріоекстракт плаценти» в комплексному лікуванні загострення подагричного артриту. Світ медицини та біології. 2010;1:92-5.
201. Гольцев АН, Луценко ЕД, Останков МВ, Бондарович Н.А. Оценка цитокинового профиля при адьювантном артрите после применения криоконсервированных клеток плаценты. Патологія. 2011;8(2):99-101.
202. Ждан ВМ, Капустянська АА, Шепітько ВІ, Челішвілі АЛ. Досвід застосування препарату «кріоцелл-екстракт плаценти» в комплексному

- лікуванні загострення подагричного артриту у хворих з ожирінням. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2012;13(1):55-7.
203. Юрченко ТН, Капустянская АА, Шепитько ВИ. Лечение подагрического артрита у больных с ожирением с использованием криоконсервированного экстракта плаценты. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2013;23(4):326-37.
204. Van Linthout S, Hamdani N, Miteva K, Koschel A, Müller I, Pinzur L, Aberman Z, Pappritz K, Linke WA, Tschöpe C. Placenta-derived adherent stromal cells improve diabetes mellitus-associated left ventricular diastolic performance. Stem cells translational medicine. 2017 Dec;6(12):2135-45.
205. Ковалев ГА, Высеканцев ИП, Ищенко ИО, Абрафикова ЛГ, Олефиренко АА, Сандомирский БП. Влияние криоконсервированной сыворотки кордовой крови и экстракта плаценты на заживление холодовых ран. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2015;25(1):57-66.
206. Han NR, Park CL, Kim NR, Kim HY, Yoou MS, Nam SY, Moon PD, Jeong HJ, Kim HM. Protective effect of porcine placenta in a menopausal ovariectomized mouse. Reproduction. 2015 Sep 1;150(3):173-81.
207. Білаш С.М. Структурно-функціональна характеристика лімфоїдних вузликів слизової оболонки фундального відділу шлунка при гострому експериментальному гастриті і введення препарату «Платекс-плацентарний». Світ медицини та біології. 2012;4(35):60-3.
208. Білаш СМ. Реакція стінки фундального відділу шлунка при введення препарату «Платекс-плацентарний» на тлі гострого експериментального гастриту. Укр. мед. альманах. 2012;15(6):18-20.
209. Білаш СМ, Шепітько ВІ, Єрошенко ГА. Структурно-функціональні особливості елементів дифузної ендокринної системи шлунка при введенні криоконсервованої плаценти на тлі запального процесу. Світ медицини та

біології. 2013;2(38):16-8.

210. Білаш СМ. Вплив кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан екзокриноцитів воротарних залоз шлунка при запальних процесах. Вісник проблем біології і медицини. 2013;1 Т.2(99):224-7.
211. Білаш СМ. Морфофункціональна характеристика структурних компонентів шлунку інтактних щурів та при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого експериментального запалення [автореферат дисертації]. Тернопіль; 2013. 36 с.
212. Білаш СМ, Шепітько ВІ. Вивчення морфофункціональних змін шлунка щурів при запаленні викликаним λ -карагініном та корекції його трансплантацією кріоконсервованої плаценти. Світ медицини та біології. 2011;2:169-73.
213. Шепітько КВ. Морфометрична характеристика стінки порожньої кишки у щурів при одноразовому підшкірному введенні кріоконсервованої плаценти. Biomedical and biosocial anthropology. 2014;22:47-50.
214. Prokopiuk VYu, Falko OV, Karpenko VG, Chub OV, Loginova OO. Influence of native and cryopreserved placental derivatives on the splenocyte functional characteristics in vitro. Bulletin of problems biology and medicine. 2018; Issue 2 (144):221-4.
215. Шепітько КВ. Морфофункціональна характеристика стінки тонкої кишки в нормі і після введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого експериментального асептичного запалення очеревини у щурів [дисертація]. Київ; 2015.
216. Шепітько КВ. Вуглеводна специфічність слизової оболонки клубової кишки в нормі і після введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого запалення очеревини у щурів. Вісник морфології. 2015;21(1):59-64.
217. Шепітько КВ. Характеристика гемомікроциркуляторного русла слизової

- оболонки дванадцятипалої кишки при трансплантації кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини у щурів. Світ медицини та біології. 2015;2(49):151-5.
218. Шепітько ВІ, Кацай ВВ. Характеристика гемомікроциркуляторного русла селезенки при трансплантації кріоконсервованої плаценти та гострому асептичному запалення черевної порожнини у щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2013;1 Т.1(98):211-3.
219. Шепітько ІВ, Шепітько ВІ, Єрошенко ГА, Лисаченко ОД. Стан гемомікроциркуляторного русла піднижньощелепної слинної залози щурів при введенні кріоконсервованої плаценти та експериментальному сіаладеніті. Світ медицини та біології. 2012;1:162-6.
220. Шепітько ІВ. Морфофункціональні особливості піднижньощелепних слинних залоз при експериментальному сіаладеніті та введенні кріоконсервованої плаценти [автореферат дисертації]. Сімферополь; 2012. 20 с.
221. Шепітько ІВ, Єрошенко ГА. Морфофункціональна характеристика піднижньощелепної слинної залози щурів при експериментальному гострому асептичному сіаладеніті. Вісник проблем біології і медицини. 2012;1(91):238-241.
222. Шепітько ВІ, Єрошенко ГА, Юрченко ТМ, Шепітько ІВ. Кріоконсервована плацента, вплив на перебіг експериментального сіаладеніту. Полтава: Копирсервис, 2013. 122 с.
223. Стецук ЄВ. Морфофункціональні зміни сім'яників при асептичному запаленні та корекції його трансплантацією кріоконсервованої плаценти [автореферат дисертації]. Дніпропетровськ; 2007. 20 с.
224. Шепітько ВІ, Стецук ЄВ. Динаміка ранніх термінів гострого асептичного запалення сім'яників під впливом трансплантації кріоконсервованої

- плаценти. Морфологія. 2007;1(1):120-3.
225. Демин ЮА, Демина МЮ, Сергиенко АН. Изучение потенциальной роли криоконсервированных мезенхимальных стромальных клеток плаценты в ингибировании нейродегенеративных изменений сетчатки при стрептозотоциновом диабете 2 типа по динамике изменений VEGF и BDNF. Международный научно-исследовательский журнал. 2016;1(43),3:49-51.
226. Вільхова ОВ. Морфофункціональна характеристика піднебінних залоз щурів в нормі та при трансплантації криоконсервованої плаценти [дисертація]. Івано-Франківський національний медичний університет. Івано-Франківськ; 2009.
227. Білаш СМ, Борута НВ, Старченко П. Лектинохімічна характеристика клітинних елементів еритробластного острівця червоного кісткового мозку у щурів при введенні криоконсервованої плаценти. Світ медицини та біології. 2017;3(61):83-5.
228. Гольцев АН, Фалько ОВ, Волина ВВ, Липина ОВ, Прокопюк ОС, Гулевский АК. Морфологическое исследование печени у крыс с токсическим гепатитом после применения криоконсервированной сыворотки пуповинной крови человека. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2018; 28 (1): 14-18.
229. Юрчук ТА, Божок ГА, Боровой ИА, Гурина ТМ, Зубов ПМ, Бондаренко ТП, и др. Влияние условий криоконсервирования в бессывороточных, сывороткосодержащих криозащитных средах на формирование j-агрегатов в клетках коры надпочечников крыс. Проблемы криобиологии. 2011;21(4):406-15.
230. Калініченко МВ, Єрошенко ГА, Шепітько ВІ, Коваль ВМ. Вплив трансплантації криоконсервованої плаценти при гострому асептичному стоматиті на клітинний склад піднижньощелепних лімфатичних вузлів.

Світ медицини та біології. 2008;3:106-11.

231. Калініченко МВ, Єрошенко ГА, Шепітько ВІ, Коваленко АО. Вплив трансплантації кріоконсервованої плаценти на представництво тучних клітин в регіонарних лімфатичних вузлах щурів. Світ медицини та біології. 2008;1:15-8.
232. Калініченко МВ. Зміни клітинного складу піднижньощелепних лімфатичних вузлів щурів при трансплантації кріоконсервованої плаценти. Вісн. морфології. 2008;14(1):94-9.
233. Калініченко МВ. Морфофункціональна характеристика клітинного складу піднижньощелепних лімфатичних вузлів щурів в нормі, при трансплантації кріоконсервованої плаценти та асептичному стоматиті: [автореферат дисертації]. Сімферополь; 2009. 19 с.
234. Марченко ЛН, Говоруха ТП, Рєпін НВ, Юрченко ТН. Характер морфологических изменений в ткани плаценты при ее подкожном введении. Вестн. неотложной и восстановит. медицины. 2012;13(1):79-82.
235. Марченко ЛМ, Говоруха ТП, Рєпін МВ, Ковальов ОС. Порівняльний аналіз структурних змін алотрансплантату нативної та кріоконсервованої плаценти при її підшкірному уведенні. Світ медицини та біології. 2009;3:110-3.
236. Goltsev AM, Lykhytskyi OO. The role of immune-inflammatory processes and oxidative stress in the mechanisms of reparative osteogenesis in rats with an open fracture of the mandible on the background of osteoporosis. World of Medicine and Biology. 2017 Nov;4(62):132-6.
237. Lykhytskyi OO. Modern views on etiopathogenesis of traumatic injuries of the lower jaw against the background of osteoporosis and the use of drugs for correction of the processes of reparative osteogenesis. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2019 Jun;23(2):309-15.

238. Lykhytskyi OO. Histological features of morphogenesis of regenerate in rats with open lower jaw fracture on the background of osteoporosis after implantation of cryopreserved tissue of human placentas. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017 Oct;27(29):32-6.
239. Лихицкий АА. Влияние криоконсервированной плацентарной ткани на остеогенез в эксперименте при переломе нижней челюсти. *Клінічна стоматологія*. 2016 Лют;1(14):37-41.
240. Лихицкий АА. Репаративная регенерация костной ткани под влиянием криоконсервированной плаценты. *Проблемы криобиологии и криомедицины*. 2014; 2(24):170.
241. Кондаков ИИ, Юрченко ТН. Морфологические аспекты действия криоконсервированной плаценты при экспериментальном атеросклерозе. *Вестн. неотложной и восстановит. медицины*. 2012;13(1):68-71.
242. Фалько ОВ. Применение сыворотки плацентарной крови человека – перспективный метод коррекции атеросклеротических изменений (экспериментальное исследование). *Проблемы криобиологии*. 2012;22(2):133-43.
243. Фалько ОВ, Прокопюк ОС, Воліна ВВ, Ліпіна ОВ. Застосування сироватки плацентарної крові як спосіб корекції порушень морфофункціонального стану наднирників при експериментальному атеросклерозі. *Проблемы криобиологии и криомедицины*. 2013;23(1):75-83.
244. Якушко ОС. Корегуюча дія трансплантації криоконсервованої плаценти на перебіг гострого асептичного невриту зорового нерва щурів у віддалені терміни спостереження. *Світ медицини та біології*. 2010;3(26):104-8.
245. Скотаренко ТА, Шепітько ВІ. Реакція кіркової речовини наднирників при гострому асептичному перитоніті та його корекції введенням криоконсервованої плаценти. *Світ медицини та біології*. 2016;1(55):158-61.

246. Скотаренко ТА. Реакція гемомікроциркуляторного русла наднирника при корекції гострого асептичного перитоніту введенням кріоконсервованої плаценти у щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(129):310-1.
247. Кондаков ИИ, Юрченко ТН, Марченко ЛН, Говоруха ТП, Шарлай ТМ, Жуликова ЕП, Строна ВИ. Обоснование применения препаратов криоконсервированной плаценты для коррекции почечной недостаточности. Проблемы криобиологии. 2012;22(3):259.
248. Юрченко ТМ, Говоруха ТП, Марченко ЛМ, Кондаков ИИ, Репін МВ. Ультраструктура і функціональні особливості нирок щурів при моделюванні токсичної гострої ниркової недостатності. Експериментальна і клінічна медицина. 2012;(3):49-53.
249. Юрченко ТН, Кондаков ИИ, Строна ВИ. Ренальные эффекты при введении криоэкстракта плаценты на фоне экспериментальной почечной недостаточности. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2014;24(1):75-8.
250. Топчій П, Кондаков П, Кірієнко ОМ. Вплив кріоекстракту плаценти людини на структурно-функціональний стан нирок щурів при моделюванні гострої та хронічної ниркової недостатності. Український журнал нефрології та діалізу. 2014;3(43):62-7.
251. Репін МВ, Марченко ЛМ, Говоруха ТП, Васькович АМ, Строка ВІ, Кондаков П, Брусенцов ОФ. Вплив попереднього введення кріоекстрактів плаценти різного походження на морфофункціональний стан нирок щурів при моделюванні гострої ниркової недостатності. Експериментальна і клінічна медицина. 2017;(75):37-43.
252. Liu J, Lu X, Lou Y, Cai Y, Cui W, Wang J, et al. Xenogeneic Transplantation of Human Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviates Renal Injury and Reduces Inflammation in a Mouse Model of Lupus Nephritis. Biomed Res Int. 2019 Mar 3;2:e9370919.

253. Шепітько ВІ. Реакція структурних елементів печінки на трансплантацію кріоконсервованої плаценти та екзогенний подразник (розріз). Вісн. проблем біології і медицини. 2006;1(5):26-7.
254. Shinde V, Dhalwal K, Paradkar AR, Mahadik KR. Effects of human placental extract on age related antioxidant enzyme status in d-galactose treated mice. *Pharmacologyonline*. 2007;1:252-61.
255. Прокопюк ОС, Прокопюк ВЮ, Пасієшвілі НМ, Чижевський ВВ, Трифонов ВЮ, Карпенко ВГ, Логінова ОО. Імплантація кріоконсервованих фрагментів плаценти людини відновлює прооксидантно-антиоксидантний баланс у експериментальних тварин пізнього онтогенезу. *Проблеми криобиології и криомедицины*. 2017;27(1):61-70.
256. Liu W, Morschauer A, Zhang X, Lu X, Gleason J, He S, Chen HJ, Jankovic V, Ye Q, Labazzo K, Herzberg U. Human placenta-derived adherent cells induce tolerogenic immune responses. *Clinical & translational immunology*. 2014 May;3(5):e14.
257. Gupta RJ, Connelly ST, Silva RG, Gwilliam NR. Use of viable cryoconserved placental membrane as an adjunct to facial keloid resection. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2018;6(1):e1638.
258. Майбородин ИВ, Матвеева ВА, Колесников ИС, Дровосеков МН, Тодер МС, Шевела АИ. Влияние аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения на регенерацию поврежденной кости нижней челюсти крыс. *Стоматология*. 2012;(1):5-8.
259. Fan ZX, Lu Y, Deng L, Li XQ, Zhi W, Li-Ling J, Yang ZM, Xie HQ. Placenta-versus bone-marrow-derived mesenchymal cells for the repair of segmental bone defects in a rabbit model. *The FEBS journal*. 2012 Jul;279(13):2455-65.
260. Гельсінська декларація Всесвітньої Медичної Асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта

- дослідження». Морфологія. 2010;IV(1):65-8.
261. Про захист тварин від жорстокого поводження: Закон України (редакція від 04.08.2017). Відомості Верховної Ради України. 2006;27 Ст. 230:990. Доступно: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>
262. Резніков ОГ. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики. Ендокринологія. 2003;8(1):142-5.
263. Западнюк ИП, Западнюк ВИ, Захария ЕА, Западнюк БВ. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Вища школа; 1983. 383 с.
264. Грищенко ВИ, Прокопюк ОС, Волкова НА, Перчик ОА. Влияние различных режимов низкотемпературного хранения на содержание гормонов в криоэкстракте плаценты. Проблемы криобиологии. 2004;4:8-12.
265. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики морфологічних досліджень. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.
266. Волошина ОВ, Григоренко АС, Донец ІМ. Методи експериментальних досліджень гепатоцитів при асептичному перитоніті. Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2018; Т. 18; 2(62): 151-154.
267. Горальський ЛП, Хомич ВТ, Кононський ОІ. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Житомир: "Полісся"; 2015. 286 с.
268. Атраментова ЛА, Утевская ОМ. Статистические методы в биологии. Горловка: ЧП «Видавництво Ліхтар»; 2008. 248 с.
269. Юнкеров ВИ, Григорьев СГ, Резванцев МВ. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург: ВмедА; 2011. 318 с.

270. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000. 320 с.

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Волошина О.В. Методи експериментальних досліджень гепатоцитів при асептичному перитоніті / О.В. Волошина, А.С. Григоренко, І.М. Донец // Вісник Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини. – Полтава. – 2018. – Т. 18. – Вип. 2(62) – С. 151-154.
2. Волошина О.В. Морфологічна структура гепатоцитів при асептичному запаленні очеревини щурів / О.В. Волошина, В.І. Шепітько // Світ медицини та біології. – 2018. – №4(66). – С. 149-151.
3. Шепітько В.І. Порівняльна характеристика морфології гепатоцитів при впливі різних патогенних факторів / В.І. Шепітько, О.В. Волошина, Л.Б. Пелипенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2019.– Т.2(149). – Вип.1. – С. 55-59.
4. Voloshyna O.V. Structural organization of rat hepatic cells and their correction with cryopreserved placenta in experimental peritonitis / Voloshyna O.V. // East European Science Journal. – 2019. –3 №10 (50). – part 2. – P. 23-28.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Волошина О.В., Шепітько В.І. Електронномікроскопічна характеристика гепатоцитів печінки у щурів в нормі / О.В. Волошина, В.І. Шепітько. Матеріали ІІІ Всеукраїнської науково-практичної конференції „Морфологія людини та тварин”, присвяч. 70-й річниці з дня народження О.І. Цебржинського, 2-3 листопада 2017 р. – Миколаїв. – С. 36-37.
2. Шепітько В.І. Порушення структури гепатоцитів на тлі асептичного запалення та можливий взаємозв'язок з органами порожнини рота / В.І. Шепітько, Т.П. Скрипнікова, О.В. Волошина // Матеріали міжнародної заочної

наук. практ. конф., присвяч. 95-річчю від дня народження проф. Т.П. Максименка "Актуальні питання стоматології". – Полтава. – 2018.

3. Волошина О.В. Запальні захворювання в порожнині рота та їх роль в функціональному порушенні печінкових клітин / О.В. Волошина, В.І. Шепітько // Матеріали обласної наук. прак. конф. "Актуальні питання дитячої стоматології", присвяч. пам'яті к.мед.н., доц. Павленко Л.Г., стендова доповідь, 4 грудня 2018 р. – Полтава.

4. Волошина О.В. Динаміка ультраструктурних змін гепатоцитів при експериментальному перитоніті / О.В. Волошина, А.С. Григоренко. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Сучасна патоморфологічна діагностика в клінічній практиці лікаря», 10-11 квітня 2019 року. – Вінниця: „Твори”. – С.16-18.

5. Волошина О.В. Електронно-мікроскопічні зміни гепатоцитів щурів при запальному процесі очеревини / О.В. Волошина. Матеріали наук. прак. конф., присвячена 100-річчю з дня народження проф. М.А. Дудченка "Від нових наукових концепцій в терапії до конкретного пацієнта", стендова доповідь, 29 серпня 2019 р. – Полтава.

6. Волошина О.В. Морфологічні зміни структур печінки щурів при одноразовій трансплантації кріоконсервованої плаценти / О.В. Волошина, В.І. Шепітько. Збірник наук. практ конф. „Прикладні аспекти морфології. Експериментальні і клітинні дослідження”, 10-11 жовтня 2019 р. – Тернопіль. – С.27-29.

7. Волошина О.В. Ультраструктура гепатоцитів щурів при одноразовому введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного перитоніту / О.В. Волошина. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених „Медична наука в практику охорони здоров'я”, 22 листопада 2019 р. – Полтава. – С. 44-45.

**НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ДОДАТКОВО ВІДОБРАЖАЮТЬ НАУКОВІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

8. Патент України №134352 на корисну модель. Спосіб корекції гепатоцитів щурів трансплантацією кріоконсервованої плаценти на фоні асептичного запалення очеревини щурів / Волошина О.В., Шепітько В.І., Пелипенко Л.Б., Григоренко А.С. – №134352 U20182574; заявл.17.12.2018 р., опубл. 10.05.2019 р. Бюл. №.9.

Додаток Б1



Додаток Б2

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
д. м. н., проф. Кліш І.М.

« 18 » березня 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Морфологічна структура гепатоцитів при асептичному запаленні очеревини щурів.
2. **Установа-розробник, автор:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра гістології, цитології та ембріології, аспірант Волошина Олена Валеріївна.
3. **Джерело інформації:** Волошина О.В., Шепітько В.І. Морфологічна структура гепатоцитів при асептичному запаленні очеревини щурів. Світ медицини та біології. 2018;4(66):149–151.
4. **Установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету МОЗ України.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в наукову роботу кафедри гістології та ембріології та матеріали лекцій і практичних занять.
6. **Термін впровадження:** лютий 2020 р.
7. **Суть впровадження:** матеріали, що подаються, мають теоретичне та практичне значення для розуміння особливостей змін гепатоцитів та судин мікроциркуляторного русла на тлі експериментального асептичного запалення.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.
9. **Протокол засідання кафедри № 1 від 21 січня 2020 р.**

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


З. М. Небесна

Додаток БЗ

ЗАТВЕРДЖУЮ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Прогнозція для впровадження:** Морфологічна структура гепатоцитів при асептичному запаленні очеревини щурів.
2. **Установа-розробник, автор:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра гістології, цитології та ембріології, аспірант Волошина Олена Валеріївна.
3. **Джерело інформації:** Волошина О.В., Шенітько В.І. Морфологічна структура гепатоцитів при асептичному запаленні очеревини щурів. Світ медицини та біології. 2018;4(66):149–151.
4. **Установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології, цитології та ембріології Одеського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в наукову роботу кафедри гістології та матеріали лекцій і практичних занять за темою «Морфологічні особливості будови печінки».
6. **Термін впровадження:** 2019-2020 навчальний рік
7. **Суть впровадження:** матеріали, що подаються, мають теоретичне та практичне значення для розуміння особливостей дистрофічних змін гепатоцитів та судин мікроциркуляторного русла на тлі експериментального асептичного запалення.
8. **Зауваження та прогнозії:** немає.
9. **Протокол засідання кафедри № 10 від 09.01.2020**
Зав. кафедри гістології, цитології та ембріології
Одеського національного медичного університету
к.мед.н., доцент

Тірон О.І.

Додаток Б4

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи

Івано-Франківського національного

медичного університету

д.мед.н, професор

ВАКАЛЮК І.П.

" 21 "

2020р.

Додаток Б5

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Структурна організація клітин печінки щурів та їх корекція кріоконсервованою плацентою на тлі експериментального перитоніту.
2. **Установа-розробник, автор:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра гістології, цитології та ембріології, аспірант Волошина Олена Валеріївна.
3. **Джерело інформації:** Voloshyna O.V. Structural organization of rat hepatic cells and their correction with cryopreserved placenta in experimental peritonitis/ Voloshyna O.V. // East European Science Journal. – 2019. –3 №10 (50). – part 2. – P. 23-28.
4. **Установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в наукову роботу кафедри гістології, цитології та ембріології та матеріали лекцій і практичних занять.
6. **Термін впровадження:** січень – лютий 2020 р.
7. **Суть впровадження:** матеріали, що подаються, мають теоретичне та практичне значення для розуміння особливостей дистрофічних змін гепатоцитів та судин мікроциркуляторного русла на тлі експериментального асептичного запалення та їх корекції введенням кріоконсервованої плаценти.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.
9. **Протокол засідання кафедри № 334 від 20.02.2020 р.**

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



Герашченко С.Б.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

член-кореспондент НАМН України

д.мед.наук, проф. Гжегоцький М.Р.

“ 05 ” _____ 2020р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Структурна організація клітин печінки щурів та їх корекція кріоконсервованою плацентою на тлі експериментального перитоніту.
2. **Установа-розробник, автор:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра гістології, цитології та ембріології, аспірант Волошина Олена Валеріївна.
3. **Джерело інформації:** Voloshyna O.V. Structural organization of rat hepatic cells and their correction with cryopreserved placenta in experimental peritonitis/ Voloshyna O.V. // East European Science Journal. – 2019. –3 №10 (50). – part 2. – P. 23-28.
4. **Установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в наукову роботу кафедри гістології, цитології та ембріології та матеріали лекцій і практичних занять.
6. **Термін впровадження:** травень 2020 р.
7. **Суть впровадження:** матеріали, що подаються, мають теоретичне та практичне значення для розуміння особливостей дистрофічних змін гепатоцитів та судин мікроциркуляторного русла на тлі експериментального асептичного запалення та їх корекції введенням кріоконсервованої плаценти.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.
9. **Протокол засідання кафедри №9 від 14 травня 2020 р.**

Завідувач кафедри
гістології, цитології та ембріології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор

Луцик О.Д.