

Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет

ГРИНЬ ВОЛОДИМИР ГРИГОРОВИЧ

УДК 616.33/.34:615.24

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ
ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ БЛИХ ЩУРІВ
У НОРМІ ТА ПРИ ВПЛИВІ КЛАРИТРОМІЦИНУ**

14.03.01 – нормальна анатомія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Костиленко Юрій Петрович
Українська медична стоматологічна академія
МОЗ України, м. Полтава,
професор кафедри анатомії людини.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Сікора Віталій Зіновійович**,
Медичний інститут Сумського державного університету МОН України,
професор кафедри морфології;
- доктор медичних наук, професор **Слободян Олександр Миколайович**,
ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України,
м. Чернівці, завідувач кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії;
- доктор медичних наук, професор **Кошарний Володимир Віталійович**,
ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України,
професор кафедри клінічної анатомії, анатомії та оперативної хірургії.

Захист відбудеться « 03 » березня 2021 р. об 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03 при Харківському національному медичному університеті за адресою: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету за адресою: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4.

Автореферат розісланий « 28 » січня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, доцент

О.М. Плітень

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми та обґрунтованість вибору теми дисертації.

Актуальними проблемами медицини досі залишаються питання, пов'язані з розумінням механізмів розвитку функціональних розладів тонкої і товстої кишок, які широко відомі під назвою дисбактеріозів (або дисбіозів). Зазвичай під цією назвою розглядаються різні за етіологією порушення мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту (ШКТ), відомі ще як «синдром надлишкового бактеріального росту» [Циммерман Я.С., 2017; Hosseini J.N. et al., 2019; Yuji N. et al., 2018; Сідашенко О.І. та співавт., 2013; Урсова Н.И., 2015; Немцов Л.М., 2015; Маев И.В. и соавт., 2016]. До причин його розвитку належать різні екзогенні, ендогенні й аліментарні чинники, а також стресові стани організму. Особливе місце займають дисбактеріози ятрогенного походження. При цьому найбільш вираженими властивостями, як відомо, володіють різні антибактеріальні препарати. У такому разі говорять про дисбактеріози, асоційовані з антибіотиками [Gagliardi A. et al., 2018; Shi N. et al., 2016; Kho Z.Y., Lal S.K., 2018; Shevchenko T.M. et al., 2017; Макаренко О.М. та співавт., 2016; Bosnar M. et al., 2019].

Цілком зрозуміло, що дослідження морфологічних аспектів даної проблеми можливе тільки у експерименті на лабораторних тваринах, причому клінічна цінність отриманих результатів досягається тільки шляхом попереднього встановлення достатньої міри гомологічності між відповідними функціональними системами людини і піддослідної тварини. За даними літератури [Петренко Е.В., 2017; Татаренко Д.П., 2016; Vdoviaková K. et al., 2016; Гушин Я.И. и соавт., 2018; Білаш В.П., 2017] таким умовам найбільш прийнятними є білі щури, уже тому, що їхня травна система, як і в людини, пристосована до вживання змішаних харчових продуктів.

Але в той же час слід ураховувати, що попри всеїдність цього виду гризунів, у них у повсякденному раціоні все ж значною мірою переважають грубі харчові продукти з високим вмістом клітковини, яка утилізується в процесі бактеріального травлення в сліпій кишці, яка у білих щурів суттєво вирізняється від сліпої кишки людини, не тільки відсутністю червоподібного відростка, але й іншими специфічними особливостями [Костиленко Ю.П., 2011; Петренко Е.В., 2017]. Разом з цим, суттєвою видовою специфікою будови різняться ободова кишка і, особливо, шлунок, який відрізняється від шлунка людини наявністю додаткового беззалозистого відділу – передшлунка, який, згідно із загальноприйнятою думкою, призначений в основному для бактеріального травлення [Ноздрачев А.Д., Поляков Е.Л., 2001; Беденюк О.А., 2015; Білаш С.М. та співавт., 2016; Макарова М.Н. и соавт., 2016; Foster J.R., 2020].

Чимало запитань викликають також морфологічні особливості тонкої кишки білих щурів. У слизовій оболонці тонкої кишки містяться специфічні структуровані лімфоепітеліальні утвори – поодинокі й групові лімфоїдні вузлики, або пейєрові бляшки. За сучасними уявленнями, більшість імунних реакцій тонкої і товстої кишок відбуваються в бар'єрних тканинах його слизової оболонки, що зазнають безперервного антигенного навантаження внаслідок спроб проникнення у

внутрішнє середовище організму патогенних мікроорганізмів. Відомо, що бар'єрна функція слизових оболонок реалізується за допомогою єдиної системи, яка має назву «мукозосоціована лімфоїдна тканина» (МАЛТ) [Козлов И.Г., 2018; Kurer S.F. et al., 2017]. Поодинокі лімфоїдні вузлики й особливо пейєрові бляшки є периферійним представництвом (форпостом) специфічної (адаптивної) імунної системи, де не лише ініціюються імунні реакції, а й відбувається їх перехід із місцевого рівня на системний [Ганцев Ш.Х. и соавт., 2019; Норматов Р.А., Марьяновская Ю.В., 2017; Фальчук Е.Л., Марков А.Г., 2015]. Відповідно до сучасної концепції ці реакції опосередковані шаром ентероцитів, що покриває люмінальну поверхню пейєрових бляшок. Він дістав назву фолікуло-асоціованого епітелію, тому що тісно консолідований з апікальними відділами лімфоїдних вузликів. Цей кишковий епітелій розглядається як поляризований моношар ентероцитів різної спеціалізації, серед яких особливого значення надають так звані М-клітинам [Быков А.С. и соавт., 2018; Ходжибеков Р.Р. и соавт., 2019; Dillon A., Lo D.D., 2019; Киселева Е.П. 2015; Nouwen L.V., Everts B., 2020].

Критичні зауваження, що вказують на проблематичність чинної концепції про фолікуло-асоціований епітелій і М-клітини, стали для нас у цілому одним із наріжних питань у вивченні специфічного впливу на пейєрові бляшки тонкої і товстої кишок антибактеріального препарату широкого спектра дії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової комплексної науково-дослідної теми кафедри анатомії людини Української медичної стоматологічної академії «Вікові аспекти структурної організації органів імунної системи, залоз шлунково-кишкового тракту і сечостатевої системи людини в нормі і патології», № державної реєстрації 0116U004192. Автор є співвиконавцем теми. Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Української медичної стоматологічної академії (протокол № 4 від 09.10.2019 р.).

Мета дослідження – встановити ступінь морфофункціональних розбіжностей і прийнятної відповідності між органами шлунково-кишкового тракту білих щурів і людини й розкрити в експерименті характер морфологічних змін його групових лімфоїдних вузликів під впливом кларитроміцину.

Завдання дослідження.

1. Всебічно вивчити загальний принцип анатомічної організації шлунково-кишкового тракту білих щурів.

2. Отримати первинні морфологічні й кількісні дані про основні відділи шлунково-кишкового тракту білих щурів і встановити серед них найбільш схожий із відповідним відділом людини.

3. Провести кількісний і планіметричний аналіз групових лімфоїдних вузликів (пейєрових бляшок) тонкої і товстої кишок білих щурів у нормі.

4. Представити візуальні морфологічні дані про особливості ангіоархітектоніки різних відділів шлунково-кишкового тракту і розкрити характер організації гемомікроциркуляторного русла пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів.

5. Вивчити принцип макро- і мікроскопічної будови пейєрових бляшок тонкої

кишки білих щурів, зосередивши при цьому увагу на цитологічній організації їхнього фолікуло-асоційованого епітелію.

6. Отримати кількісні й планіметричні показники пейєрових бляшок та провести їх гісто- і цитологічний аналіз після курсового введення кларитроміцину.

7. Виконати імуногістохімічний аналіз пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів у нормі і після курсового введення кларитроміцину.

8. На підставі узагальнення результатів власних досліджень у зіставленні їх із даними літератури внести істотно важливі доповнення і поправки в чинне уявлення про морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту білих щурів, а також обґрунтувати нову концепцію про принцип структурної організації пейєрових бляшок тонкої кишки і характер їх перетворення під впливом антибактеріального препарату широкого спектра дії – кларитроміцину.

Об'єкт дослідження – морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту і його лімфоїдних утворів білих щурів у нормі й при впливі антибактеріального препарату широкого спектра дії.

Предмет дослідження – шлунок, тонка кишка, товста кишка, групові лімфоїдні вузлики (пейєрові бляшки) білих щурів у нормі й під дією кларитроміцину.

Методи дослідження: 1 – традиційні анатомічні методи препарування; 2 – методи наповнення порожнин ШКТ різними середовищами; 3 – метод ін'єкції кровоносних судин фарбувальною масою; 4 – морфометрія зі статистичною обробкою отриманих цифрових даних (Statistica 13, Microsoft Excel 2010); 5 – традиційні гістологічні методи; 6 – методи отримання серійних напівтонких зрізів із залитих у епоксидну смолу тканин; 7 – методи епоксидної пластинації тканин з подальшим виготовленням полірованих шліфів різної товщини з їх наступним забарвленням відповідними реактивами; 8 – методи графічної реконструкції; 9 – методи імуногістохімічних досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. У дослідженні одержано нові дані й уточнено наявні знання щодо чинних уявлень про морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту білих щурів, без чого не можна розраховувати на здобуття конкретних результатів при плануванні певних експериментальних досліджень. До них належать:

1. Розширені й доповнені наукові поняття про те, що шлунок білих щурів істотно відрізняється від шлунка людини наявністю в ньому додаткового резервуарного відділу, який у літературі фігурує під назвою «передшлунок», а ми запропонували цілком обґрунтовано називати його «фундальним» відділом. Проведені дослідження спростовують стале в літературі уявлення про нього як про особливий відділ, призначений для бактеріального травлення. Уперше доведено, що цей відділ виконує суто механічну функцію, відіграючи роль своєрідного змішувача (міксера) харчової маси, яка потрапляє в шлунок із порожнини рота через стравохід. Вочевидь, що між нашим трактуванням і наявним у літературі є принципова відмінність, яку не можна не враховувати при постановці експериментальних досліджень.

2. Уточнені наукові дані, що істотні видові особливості властиві також будові

товстої кишки білих щурів. Перш за все це стосується сліпої кишки, яка в цього виду гризунів відповідна за об'ємом зі шлунком. Її доречно розглядати як своєрідний проміжний, досить об'ємний резервуар між тонкою кишкою й ободовою, оскільки входом у неї є кінцевий відділ тонкої кишки, розташований поряд із виходом із неї ободової кишки. У зв'язку з таким положенням у шлунково-кишковому тракті, а також завдяки особливостям будови слизової оболонки сліпа кишка білих щурів є саме тим відділом, в якому відбуваються процеси утилізації грубих харчових компонентів (у вигляді клітковини) під час їх бактеріального розщеплення.

Уперше показано в наочній формі, що висхідна частина ободової кишки білих щурів вирізняється унікальною конфігурацією слизової оболонки за рахунок наявності в ній спірально орієнтованих складок-рифлей.

3. Тонка кишка, що розглядається нами як транзитивний відділ між шлунком і сліпою кишкою, є за морфофункціональною характеристикою єдиним відділом у шлунково-кишковому тракті білих щурів, який у мініатюрі відповідає такому людині, що може слугувати зручним об'єктом для експериментальних досліджень.

Отримані та систематизовані необхідні для подальшого експериментального дослідження первинні метричні параметри, такі як довжина, діаметр і загальна площа стінки тонкої кишки білих щурів, а також проведений ретельний аналіз мікроскопічної будови її слизової оболонки.

Вперше звернено особливу увагу на те, що неодмінними базисними структурами слизової оболонки всього кишкового тракту білих щурів є ліберкюнові залози, тобто кишкові крипти, гирла яких приховані в глибині між кишковими ворсинками. Якщо розміри ворсинок неухильно зменшуються в каудальному напрямку, зникаючи в ділянці ілеоцекальної заслінки, то концентрація кишкових крипт поступово наростає в тому ж напрямку, досягаючи максимуму в сліпій кишці. Примітно, що підвищення концентрації кишкових крипт у каудальному напрямку збігається з даними літератури про такий же градієнт наростання в тонкій і товстій кишках концентрації мікроорганізмів.

4. У роботі обґрунтовано положення про те, що кишкові крипти правомірно вважати структурами вродженого (неспецифічного) імунітету слизових оболонок тонкої і товстої кишок, що значно розширює чинну концепцію про мукозосоціювану лімфоїдну тканину (МАЛТ). Примітно, що окремі різновиди кишкових крипт перебувають у тісній асоціації з лімфоїдними вузликами пейєрових бляшок, які в кишковому тракті є периферійним представництвом специфічної (адаптивної) імунної системи, де не лише ініціюються імунні реакції, а і відбувається їх перехід із місцевого рівня на системний.

Установлено, що основна кількість пейєрових бляшок розосереджена (у каудальному градієнті наростання) у слизовій оболонці тонкої кишки, сумарна площа яких становить всього 2% загальної площі її стінки.

5. Важливим положенням при вивченні пейєрових бляшок тонкої кишки є те, що їхні розміри безпосередньо залежать від кількості лімфоїдних вузликів, інтегрованих у них за допомогою окремих модульних асоціацій гемомікроциркуляторного русла, серед яких за розмірами запропоновано розрізняти

малі, середні й великі форми. Але істотніше те, що серед них виявлено найменші, вставні утвори, які, на нашу думку, є зародковими генераціями лімфоїдних вузликів. Тому, починаючи від них, малі, середні й великі форми слід розглядати як послідовні стадії розвитку лімфоїдних вузликів у складі пейєрових бляшок. З огляду на це, слід вважати, що пейєрові бляшки є лімфоепітеліальними комплексами, які постійно оновлюються, а їхня проліферативна активність безпосередньо пов'язана з їхньою антигенною реактивністю.

6. Результати проведених досліджень показали, що найсуперечливішим є питання про структуру «фолікуло-асоційованого епітелію». Запропоновано називати його «лімфоїдно-асоційований епітелій», тому що він, насправді, покриває не «фолікули», а апікальні частини лімфоїдних вузликів. Показано, що його асоціація з лімфоїдною тканиною пейєрових бляшок має різноманітні форми. Так, разом із прийнятим у літературі трактуванням його як поляризованого моношару кишкового епітелію, уперше виявлено унікальний варіант його будови у вигляді роздільних колонкових (фрактальних) утворів, які в найнаочнішій формі втілюють у собі тісний зв'язок (симбіоз) кишкового епітелію з лімфоїдними структурами пейєрових бляшок. Слід зазначити, що така форма властива в основному лімфоїдним вузликам середніх розмірів. Натомість апікальна поверхня великих лімфоїдних вузликів насправді покрита безперервним поляризованим кишковим епітелієм, представленим ентероцитами різної спеціалізації, серед яких наявні особливі М-клітини. Їм відводять провідну роль у ініціації імунних реакцій у слизових оболонках тонкої і товстої кишок завдяки їхній здатності до фагоцитозу і перенесення патогенів з їх вмісту до імунокомпетентних клітин лімфоїдних вузликів.

7. У пошуках достовірних цитологічних ознак цих клітин уперше звернено увагу на наявність у лімфоїдно-асоційованому епітелії великих лімфоїдних вузликів розрізаних кластерних угруповань лімфоепітеліальних структур у вигляді обмежених світлих комірок округлої (брунькоподібної) форми, які є вмістищем для окремої групи лімфоцитів, макрофагів і дендритних клітин. У формальному відношенні це нагадує постульоване в літературі уявлення про вміст так званих цитоплазматичних кишень М-клітин. Пріоритетом є те, що вперше звернено увагу на очевидне протиріччя, яке полягає в невідповідності між можливим розміром цитоплазматичної інвагінації окремої М-клітини і кількістю названих вище лімфоїдних елементів.

Чинна концепція про М-клітини суперечить тому, що в лімфоїдно-асоційованому епітелії пейєрових бляшок наявні ентероцити, наділені фагоцитарними властивостями. При цьому, якщо вони виразно візуалізуються на світлооптичному рівні, то М-клітини складно розпізнати, і вони не піддаються вибіркового виявленню за допомогою відповідних імуногістохімічних методів.

Питання про топологію і природу М-клітин, які до появи сучасної концепції про них називалися «печеристими клітинами», в наш час залишається відкритим, а отже, дозволяє окреслити перспективу подальших досліджень.

8. Уперше отримано винятково нові дані при вивченні будови пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів після перорального введення антибіотика

широкого спектра дії – кларитроміцину. Виявлено, що в цьому стані загальна картина розподілу і загальна кількість їх у тонкій кишці збігаються з тією, яка властива тваринам, що перебували у звичайних умовах утримання. Але за даними планіметричного аналізу їхня загальна площа зростає більш ніж у два рази. Є підстави вважати, що розростання (функціональна гіперплазія) структурованої лімфоїдної тканини в слизовій оболонці тонкої кишки тварин при дії на її мікрофлору кларитроміцину відбувається за рахунок появи в пейєрових бляшках нових генерацій лімфоїдних вузликів.

На підставі цього встановлено, що генетично детермінована загальна кількість пейєрових бляшок у тонкій кишці статевозрілих тварин є константою, тоді як кількість у них різних за генерацією лімфоїдних вузликів слід вважати величиною змінною, залежною від стану мікробіоценозу кишки.

9. Установлено, що під дією антибактеріального препарату на мікрофлору тонкої і товстої кишок відбувається не лише значне збільшення (більш ніж у два рази) площі колишніх (постійних за локалізацією і кількістю) пейєрових бляшок, а і поява в слизовій оболонці тонкої кишки їхніх нових зачаткових генерацій. Уперше показано, що зачаткові форми пейєрових бляшок утворюються внаслідок морфогенетичного перетворення кишкових ворсинок на преформованій основі ліберкюнових залоз, тобто кишкових крипт.

Цей процес передбачає наявність у слизовій оболонці тонкої кишки прямого морфогенетичного зв'язку покривного епітелію кишкових ворсинок і лімфоїдно-асоційованого епітелію пейєрових бляшок зі стовбуровими клітинами кишкових крипт, що володіють потенцією до диференціювання в різні типи ентероцитів (абсорбційні, келихоподібні, фагоцитуючі й М-клітини).

Отже, підсумовуючи викладене вище, маємо всі підстави стверджувати, що результати проведених досліджень можна вважати сповна плідними і такими, що претендують на теоретичне забезпечення подальшого прогресу в пізнанні морфологічних особливостей організації імунної системи слизової оболонки кишкового тракту, а також характеру її реакції під дією на тваринний організм антибактеріальних препаратів.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Викладені в дисертації нові фактичні дані про морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту білих щурів забезпечують коректний підхід до розв'язання певних проблем експериментальної медицини. При цьому найбільш прийнятним об'єктом для експериментальних досліджень слід вважати тонку кишку даного виду лабораторних тварин, тому що саме вона, на відміну від шлунка і товстої кишки, сповна тотожна тонкій кишці людини. У зв'язку з цим отримані при її морфологічному вивченні результати й особливо якісні мікрофотографії заслуговують на впровадження в навчальний процес на кафедрах морфологічного профілю.

У результатах, отриманих при вивченні цитологічних особливостей лімфоїдно-асоційованого епітелію пейєрових бляшок тонкої кишки, мають бути зацікавлені фахівці з імунології й інфекційних хвороб. Особливо це стосується чинної концепції про функціональне призначення М-клітин, уявлення про які, згідно

з отриманими даними, потребують перегляду.

Суто клінічний інтерес, звичайно, представляють результати, отримані при вивченні морфологічного стану пейєрових бляшок тонкої кишки після дії на її мікрофлору антибактеріального препарату широкого спектра дії, яким у нашому експерименті був кларитроміцин, який вводили тваринам природним шляхом перорально. Заслуговує на увагу і той факт, що цей антибіотик володіє сильно вираженими імунотропними властивостями, які виявляються перш за все в значній функціональній гіперплазії лімфоїдної тканини пейєрових бляшок, а також у появі в слизовій оболонці тонкої кишки їхніх зачаткових генерацій.

Керуючись цими положеннями, результати проведених досліджень упроваджено в науково-педагогічну роботу кафедр: анатомії та патологічної фізіології Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; анатомії людини імені М.Г. Туркевича, гістології, цитології та ембріології, анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці); морфології Медичного інституту Сумського державного університету МОН України; анатомії, клінічної анатомії, оперативної хірургії, патоморфології та судової медицини Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України (м. Миколаїв); патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України; анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету МОЗ України; фізіології та анатомії людини Національного фармацевтичного університету МОЗ України (м. Харків); нормальної анатомії, гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України; анатомії людини, гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України; анатомії людини, гістології та ембріології, медичної біології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; оперативної хірургії та клінічної анатомії, гістології, фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України; анатомії людини Донецького національного медичного університету МОЗ України (м. Краматорськ); анатомії людини ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України (м. Рубіжне); гістології, цитології та ембріології, нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету МОЗ України; анатомії людини, фізіології, гістології, цитології та ембріології, експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією, клінічної анатомії та оперативної хірургії, внутрішньої медицини №1, хірургії №3 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава); віварію, науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава); а також у лікувальну роботу гастроентерологічного центру Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради» МОЗ України.

Розроблено способи дослідження ангіоархітекτονіки шлунку та тонкої кишки білих щурів, що включають отримання даних про специфіку відмінності внутрішньоорганної ангіоархітекτονіки, вивчення особливостей структури васкуляризації та проведенні стереологічного аналізу кровоносного русла слизової оболонки білих щурів (одержано патент на корисну модель № 139127 «Спосіб дослідження ангіоархітекτονіки шлунку білих щурів» та патент на корисну модель № 141481 «Спосіб дослідження ангіоархітекτονіки тонкої кишки білих щурів»); розроблено операційно-препарувальний столик для фіксації лабораторних щурів під час оперативних втручань, препарування та морфометрії (одержано патент на корисну модель № 142955 «Операційно-препарувальний столик з фіксаторами для лабораторних щурів»).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною працею автора. Дисертантом самостійно сформульована ідея та особисто обрано тему, визначено мету, задачі та програму досліджень, проведено експертний аналіз проблеми, інформаційний пошук і проаналізовано наукову літературу за темою дисертації, зібрано та опрацьовано відповідний матеріал, підібрано адекватні методи дослідження, проведено статистичне опрацювання, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Автором особисто проведені всі необхідні вимірювання, обчислення та зіставлення морфометричних даних, здійснено варіаційно-статистичний аналіз. У дисертації використано власні наукові публікації, у тому числі написані у співавторстві. Запозичень ідей і розробок співавторів публікацій не було. Співавтори опублікованих робіт надавали консультативну допомогу з деяких методичних та теоретичних питань.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлено й апробовано на науково-практичних конференціях різного рівня: всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю медичного інституту Сумського державного університету «Перспективи розвитку медичної науки і освіти» (Суми, 2017); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Полтавські дні громадського здоров'я» (Полтава, 2018); міжнародній науково-практичній медичній конференції «Сучасна медицина: тенденції та перспективи розвитку» (Республіка Польща, Жешув, 2018); VII конгресі наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографо-анатомів України (Одеса, 2019); міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: історія, сучасність, майбутнє, досвід ЄС» (Республіка Польща, Влоцлавек, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю, приуроченій 75-річчю з дня заснування ВДНЗ України «БДМУ» «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині» (Чернівці, 2019); ХХІХ міжнародній науково-практичній конференції «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (РФ, Москва, 2019); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальные вопросы анатомии», присвяченій 125-річчю з дня народження професора В.І. Ошкадерова (Республіка Білорусь, Вітебськ, 2020); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини», присвяченій 80-й

річниці з дня народження Я.І. Федонюка (Тернопіль, 2020); XI всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Біологічні дослідження – 2020» (Житомир, 2020); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 70-річчю з дня народження професора В.М. Бобирьова «Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині» (Полтава, 2020); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», присвяченій 80-річчю професора С.Ю. Масловського (Харків, 2020); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 2020).

Апробація роботи відбулася на засіданні міжкафедрального семінару при Українській медичній стоматологічній академії (протокол № 6 від 12.11.20 р.).

Публікації. За результатами дослідження опубліковано 40 наукових праць, у тому числі 23 статті, серед яких: 14 статей – у вітчизняних спеціалізованих виданнях, що входять до переліку ДАК України (з них 2 – у журналі що входить до наукометричної бази даних Web of Science); 9 статей у закордонних наукових періодичних виданнях (Грузія, Польща, Білорусь, з яких 7 статей індексуються міжнародною наукометричною базою SCOPUS), 8 статей опубліковано англійською мовою, 11 статей – моноавторські; 14 тезах доповідей Всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференцій і конгресів, серед яких 4 тези – закордонні (Польща, Білорусь, РФ). Отримано 3 патенти України на корисну модель. Опубліковані наукові праці містять повний обсяг матеріалу, викладеного у дисертації.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 465 сторінках комп'ютерного набору (з яких основного тексту – 298 сторінок), складається з анотації українською і англійською мовами, змісту, вступу, аналітичного огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, шести розділів, що містять результати власних досліджень, розділу, присвяченого їхньому аналізу й узагальненню, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків (47 повних сторінок). Перелік використаних літературних джерел містить 439 найменування вітчизняних і зарубіжних авторів (обсягом 51 сторінка), з яких кирилицею – 241, латиницею – 198. Матеріали дисертації ілюстровано 8 таблицями та 97 рисунками, які займають 69 повних сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дисертаційне дослідження виконане на підставі аналізу результатів, отриманих за допомогою різнобічних метричних і морфологічних методів вивчення 102 здорових білих щурів-самців репродуктивного періоду (5 місяців), масою (200,0±20,0) грам, отриманих в експериментально-біологічній клініці (віварій) Української медичної стоматологічної академії.

Всі задіяні в дослідженнях тварини (102 білі щури-самці) розподілені на дві великі групи. Перша з них, що включає 42 тварини, слугувала в цілях вивчення різних аспектів анатомічної будови їх шлунково-кишкового тракту за допомогою різних традиційних і модифікованих методів дослідження (табл. 1).

Друга група, яка налічує 60 тварин, призначена для отримання морфологічних і метричних показників зміни слизової оболонки їх шлунково-кишкового тракту при впливі на неї антибактеріального препарату широкого спектру дії. З метою отримання об'єктивних критеріїв, тварини цієї групи розділені на дві підгрупи. Перша підгрупа (n=30) використовувалася в якості контрольної, слугувала в цілях отримання морфологічних показників природного стану шлунково-кишкового тракту тварин за звичайних умов утримання їх у віварії, що може вважатися нормою в індивідуально варіативному її розумінні.

Друга підгрупа (n=30) слугувала в цілях експериментального моделювання наслідків впливу антибактеріального препарату широкого спектру дії на шлунково-кишковий тракт тварин, в якості якого використаний кларитроміцин (табл. 1).

Таблиця 1

Методичне забезпечення вирішення основних цільових задач дослідження

Особливості будови ШКТ білих щурів, n=42	Морфофункціональний стан ШКТ білих щурів при впливі кларитроміцину	
	Контроль n=30	Експеримент n=30
Методи дослідження		
Анатомічні методи препарування	Анатомічні методи препарування	
Методи морфометрії і математичного аналізу	Методи морфометрії і математичного аналізу	
Методи наповнення порожнин ШКТ різними середовищами		
Метод ін'єкції кровоносних судин	Методи гістологічних досліджень	
Метод графічної реконструкції	Імуногістохімічні методи	

Експериментальним тваринам кларитроміцин вводили в порції черствого хлібу вагою 2 г. Годування тварин проводили 2 рази на добу (вранці і ввечері) протягом 10 днів. Протягом усього експерименту спостерігали за поведінкою тварин, яка не виявила яких-небудь істотних змін їх фізіологічного стану. Після завершення курсового введення тваринами антибактеріального препарату проводили планомірну почергову вівісекцію з дотриманням всіх необхідних вимог.

Надалі проводили розкриття, промивку порожнини живота теплим фізіологічним розчином з подальшим зрошенням 10% розчином формаліну, після чого проводили фотографування органів в їх природному положенні за допомогою цифрової фотокамери, що дозволяло надалі порівняти їх з нормою. Після цього приступали до тотального виділення шлунково-кишкового тракту, що досягалося шляхом розсічення сполучних його утворів (зв'язок і бриж) з іншими органами і верхньою стінкою черевної порожнини. Виділені анатомічні цільні комплекси поміщали на ламінований міліметровий папір та сконструйований нами спеціальний, регульований по висоті операційно-препарувальний столик (патент України на корисну модель № 142955 «Операційно-препарувальний столик з фіксаторами для лабораторних щурів») і фотографували цифровою фотокамерою.

Після цього їх занурювали в ємності зі свіжоприготовленим 10% розчином нейтрального формаліну. Надалі дані анатомічні комплекси слугували в якості матеріалу для проведення всебічних морфологічних досліджень.

Анатомічні методи. Після додаткової фіксації у формаліні органокомплекси розчленовували на складові відділи – шлунок, тонку кишку і товсту, які фотографували на ламінованому міліметровому папері і окремо. Проводили їх метричні виміри за розміткою на міліметровіці, а також за допомогою вимірювальних інструментів: металева лінійка, штангенциркуль ШЦ-1, електронний штангенциркуль «Міол» ШЦЦ-І, які повірені ДП «Полтавастандартметрологія».

Далі препарати відмивали від формаліну і занурювали на 3 години в слабкий розчин метиленового синього в цілях елективного виявлення в їх стінці залозистих структур і лімфоїдних вузликів. Після короткочасного промивання і висушування на фільтрувальному папері препарати вивчали за допомогою МБС-9 і фотографували цифровою фотоприставкою Sigeta DCM-900 9.0MP.

Потім, орієнтуючись на отримані дані, з цих вихідних препаратів висікали показові частини, які розрізали уздовж з таким розрахунком, щоб не пошкодити досліджувані утвори. Отримані таким чином клаптеві відрізки стінок відповідних відділів шлунково-кишкового тракту розпластували між двома предметними скельцями і повторно вивчали їх, але при більшому збільшенні МБС-9.

У процесі вивчення цих площинних препаратів було виявлено унікальний рельєф слизової оболонки висхідної частини ободової кишки, який представлений суворо впорядкованим розташуванням постійних складок у вигляді спірально орієнтованих кіл. Для того щоб цю площинну картину уявити в її природній трубчастій формі ободової кишки, використовували її мікрофотографічне зображення в якості розгортки для подальшого його перетворення в циліндричну форму. В результаті цього було отримано в багато разів збільшене наочне уявлення про геометричну конфігурацію рельєфу слизової оболонки даного відділу товстої кишки, про яку в літературі немає навіть згадок.

Ін'єкційні методи використані для отримання зліпків порожнин органів ШКТ шляхом заповнення їх рідким розчином самотвердіючої пластмаси Latacryl-S. Методика полягала в роздільному наповненні шлунка, тонкої кишки і товстої, шляхом почергового канюлювання їх в проксимальному і накладення лігатури в дистальному відділах.

Також середовищами для наповнення даних відділів шлунково-кишкового тракту білих щурів слугували повітря, фізіологічний розчин. При цьому, в перших двох випадках, після перев'язки з двох кінців і відсікання від суміжних відділів, наповнені повітрям і фізіологічним розчином препарати шлунка, тонкої кишки і товстої поміщали в 10% розчин формаліну, тоді як наповнені такі ж препарати самотвердіючою пластмасою (після повної її полімеризації) піддавали корозії в 20% розчині сірчаної кислоти. Отримані потрібні копії трьох основних відділів шлунково-кишкового тракту, після їх фотографування, дозволили отримати всебічну інформацію про особливості їх об'ємної форми. Отримані пластмасові зліпки використані також для отримання орієнтованих даних про ємнісні відношення між порожнинами шлунка, тонкої і товстої кишок. Це досягалося шляхом

визначення об'єму води, витісненої ними з градуйованих скляних посудин відповідної ємності.

Наступним етапом дослідження було проведення наливки кровоносного русла шлунково-кишкового тракту білих щурів забарвлюючою масою, в якості якої використаний відфільтрований розчин чорної туші з желатином. Позитивний результат був отриманий тільки після попереднього промивання всього кровоносного русла теплим фізіологічними розчином з додаванням до нього гепарину (з розрахунку 5000 МО/мл). Дана процедура здійснювалася за допомогою шприца через канюльований дистальний відділ черевної аорти з пересіченням загальної клубової вени для відтоку крові, що витісняється, до появи безбарвної рідини. Після цього приступали до ін'єкції кровоносних судин туш-желатиновою сумішшю через ту ж канюлю. Наливка тривала до моменту появи забарвлюючої маси з клубової вени. Відразу після цього, з метою запобігання витікання ін'єкційної маси, вдавались до накладання загальної лігатури на дистальні відділи аорти і каудальної порожнистої вени, після чого тушки тварин цілком занурювали в 10% розчин формаліну, який призводив, разом з фіксацією тканин, до денатурації желатину.

Надалі, після промивання в проточній воді, приступали до вилучення з черевної порожнини тварин всього комплексу внутрішніх органів і розчленування його на відділи, з відбором тих з них, які відповідали завданням дослідження. При цьому деякі з них, після дегідратації в спиртах з переходом в чистий ацетон, поміщали в епоксидну смолу, згідно з методом, представленим нижче. Цим досягалося просвітлення тканин і більш виразне контрастування на їх фоні ін'єктованих кровоносних судин.

Вивчення і фотографування отриманих препаратів здійснювалося за допомогою цифрової фотокамери, а також МБС-9, оснащеного цифровою фотоприставкою Sigeta DCM-900 9.0MP.

Методи морфометрії. При вивченні шлунково-кишкового тракту експериментальних тварин обох груп були застосовані методи кількісного та метричного аналізу з використанням геометричних викладок. Враховуючи, що переважна більшість пейєрових бляшок розосереджена уздовж тонкої кишки, то саме вона, в першу чергу, була піддана багатофакторному аналізу.

Вихідними параметрами для цього слугували такі розміри як довжина і діаметр. Загальну площу стінки тонкої кишки визначали за формулою $S=2\pi RL=\pi DL$, яка використовується в математиці при обчисленні площі бічної поверхні циліндричних фігур, де S – площа, π – число пі (3.1415), R – зовнішній радіус кишки, D – зовнішній діаметр, L – подовжня довжина кишки.

Обчисливши загальну площу стінки тонкої кишки визначали, яка її частка припадає на загальну площу пейєрових бляшок. Для цього слугували вихідні показники їх кількості та їх планіметричні показники. Площа овальних пейєрових бляшок розраховувалася за формулою для обчислення площі еліпса: $S=\pi ab$, площа бляшки круглої форми обчислювалася за формулою $S=\pi r^2$, де S – площа, π – число пі (3.1415), a – довжина великої напіввісі, b – довжина малої напіввісі, r – радіус кола.

Гістологічні методи дослідження. Дані методи слугували для всебічного вивчення мікроскопічної будови стінки всіх відділів шлунково-кишкового тракту білих щурів досліджуваних груп.

Для цього, висічені після вівісекції тварин, відповідні тканинні зразки відразу промивали в теплому фізіологічному розчині, після чого їх поміщали окремо в ємності з 10% розчином нейтрального формаліну. Після фіксації дані вихідні препарати були розподілені на дві нерівні за кількістю вибірки, одна з яких використовувалася для укладання в парафінові блоки, з яких виготовлені серійні зрізи, товщиною 4–5 мкм, пофарбовані гематоксилін-еозином і за Ван-Гізоном. Для отримання зрізів користувалися ультрамікротомом зі станцією прийому зрізів. В парафінових блоках тканинні зразки даних порожнистих органів розташовували в такому положенні, щоб їх стінка виявлялася на зрізі в поперечному перерізі.

Інші, дублюючі тканинні зразки відповідних відділів шлунково-кишкового тракту були призначені для пластинації їх в епоксидній смолі. Після відмивання від формаліну і дегідратації в спирті за зростаючою концентрацією відразу ж переходили до його заміщення ацетоном за схемою: 1 – дві частини спирту/одна частина ацетону, 2 – одна частина спирту/дві частини ацетону, 3 – чистий ацетон. Потім приступали до наскрізного просочення тканин епоксидною смолою, в якості якої використано епоксидний клей марки «Хімконтакт-Епокси». Дана процедура полягала у заміщенні в тканинах ацетону епоксидною смолою за схемою: 1 – дві частини чистого ацетону/одна частина свіжоприготованої епоксидної смоли, 2 – одна частина чистого ацетону/дві частини свіжоприготованої смоли, 3 – чиста свіжоприготована епоксидна смола.

При цьому слід особливо відзначити, що на останньому етапі тотальні препарати шлунка і сліпої кишки окремо поміщали в підібрані за формою і розміром пластикові кювети, тоді як для окремих відрізків тонкої кишки слугували желатинові капсули відповідного діаметра, і заливали їх відразу свіжоприготованою епоксидною смолою. Поряд з цим, в окремих випадках, такі ж, але розсічені уздовж, відрізки розпластували між двома предметними скельцями, ізольованими від пластинованого препарату тонкими поліетиленовими плівками. Такий своєрідний «сендвіч» (предметне скло – поліетиленова плівка – препарат – поліетиленова плівка – предметне скло) на час полімеризації стискався за допомогою канцелярського затискача. В результаті цього після полімеризації і роз'єму отримували плоскі, пластинчасті епоксидні препарати, які доцільні при вивченні мікроскопічної будови стінок тонкої і товстої кишок в площині паралельній поверхні слизової оболонки. Це досягається шляхом виготовлення відповідних площинних полірованих шліфів, які фарбували 1% розчином метиленового синього на 1% розчині бури.

Такий же метод виготовлення полірованих шліфів з подальшим забарвленням метиленовим синім був використаний і по відношенню до інших препаратів, укладених в кювети і желатинові капсули. При цьому в процесі їх вивчення представлялася можливість прицільного вибору окремих структурних комплексів для виготовлення з них напівтонких зрізів. Для цього вибірково вирізали з цілісного пластинованого препарату, потрібні нам ділянки (розміром приблизно 3,0–4,0 мм) і монтували їх на торцях циліндричних епоксидних блоків за допомогою епоксидного

клею (рис. 1). Після заточування їх у формі піраміди, що використовується в практиці трансмісійної електронної мікроскопії, приступали до виготовлення серійних напівтонких зрізів за допомогою ротаційного мікротома, оснащеного приставкою для фіксації скляних ножів. Їх фарбували як монохроматично 1% розчином толуїдинового синього на 1% розчині бури, так і поліхроматично, використовуючи останній в суміші з фуксином і Азур-1.



Рис. 1. Полірований шліф пластинованого препарату тонкої кишки білого щура на торці епоксидного блоку, підготовленого до виготовлення напівтонких зрізів. Забарвлення метиленовим синім.

Вивчення всієї сукупності гістологічних препаратів і отримання необхідних документуючих мікрофотографій здійснено за допомогою світлового мікроскопа «Копус», оснащеного цифровою фотоприставкою Sigeta DCM-900 9.0MP. На кожен мікрофотографію поміщали метричну шкалу, отриману шляхом фотографічного відображення об'єкт-мікрометра Sigeta X 1 мм/100 Div.x0.01 мм, масштабна шкала якого дорівнює 1 мм, де мала поділка відповідає 10 мкм, при точно співставних за масштабом збільшеннях світлового мікроскопа.

Методи імуногістохімічних досліджень. Даний етап дослідження був забезпечений завдяки договору про науково-практичне співробітництво між кафедрою анатомії людини Української медичної стоматологічної академії та кафедрою патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти. Оцінку клітинного складу і імунних клітинних реакцій в пейєрових бляшках, їх лімфоїдних вузликах і лімфоїдно-асоційованому епітелії виявляли за експресією Т- і В-клітинних кластерів диференціювання (CD3, CD79), маркера плазматичних клітин (CD38), маркера макрофагів (CD68 (KP1)), маркера дендритних клітин (CD23), маркера епітеліальних клітин ПАН-цитокератину (Cytokeratin PAN AE1/AE3). Використовували первинні моноклональні антитіла (МКАТ) фірми Thermo scientific (Німеччина), Rady-to-Use. Комплекс морфологічних досліджень проводили на мікроскопі Primo Star (Carl Zeiss) з використанням програми AxioCam (ERc 5s).

Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою програмних пакетів Statistica 13 та Microsoft Excel 2010.

Дотримання етичних, правових та метрологічних аспектів дослідження підтверджено комісією з питань біомедичної етики Української медичної стоматологічної академії (протокол № 187 від 22.10.2020 року), встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам, порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Результати досліджень та їх обговорення.

Анатомічна будова шлунково-кишкового тракту білих щурів. Розгорнутий опис анатомічної будови шлунково-кишкового тракту білих щурів у стислому зіставленні зі шлунково-кишковим трактом людини дозволяє виділити відповідні найголовніші положення: шлунково-кишковий тракт білих щурів тільки в плані загальної організації подібний до такого людини, в якому, за аналогією з останнім, слід виділити чотири відділи: 1 – шлунок; 2 – дванадцятипала кишка; 3 – тонка кишка, 4 – товста кишка. За загальної послідовної організації цих відділів шлунково-кишковий тракт білих щурів відрізняється деякими дуже істотними морфологічними особливостями.

Вузловими утворами травного тракту цих лабораторних тварин, що визначають специфіку їхнього травного процесу, є шлунок і сліпа кишка, які, розташовуючись близько один від одного, пов'язані між собою безперервним транзитивним відділом – тонкою кишкою довжиною близько одного метра. При цьому за максимальною місткістю шлунок приблизно у два рази поступається сліпій кишці, яка, таким чином, порівняно зі сліпою кишкою людини є винятково великим утвором, але позбавленим червоподібного придатка (рис. 2).

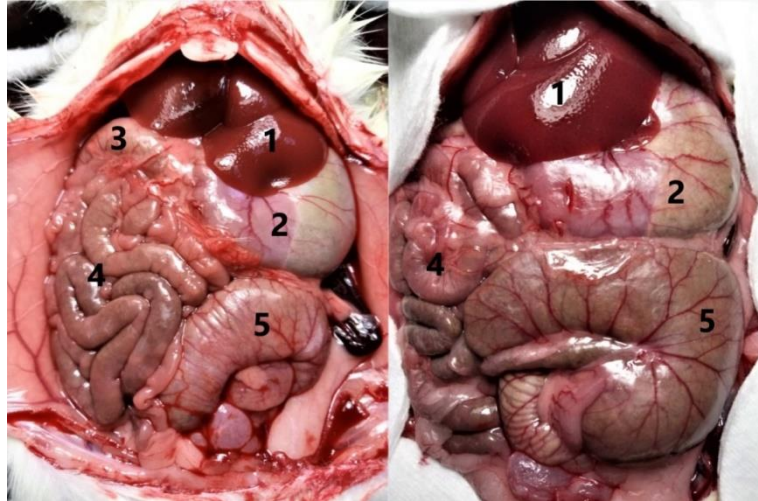


Рис. 2. Топографічні відношення між органами шлунково-кишкового тракту білих щурів.

1 – печінка; 2 – шлунок; 3 – дванадцятипала кишка; 4 – петлі тонкої кишки; 5 – сліпа кишка.

Шлунок білих щурів своїми зовнішніми контурами близько нагадує форму такого людини, в якому за аналогією з останнім можна виділити дно, тіло і пілоричний відділ (рис. 3). Поширене в літературі уявлення про виконання в шлунку щурів окремо двох різних за своїм характером травних процесів (бактеріального – у передшлунку і ферментативного – у залозистому відділі), згідно з отриманими даними, не є достатньо обґрунтованим. Можливість роздільного травлення в шлунку

білих щурів сумнівна, оскільки в його порожнині, по-перше, відсутнє виражене розмежування між беззалозистим (передшлунок) і залозистим (власне шлунок) відділами, і, по-друге, стравохід у місці переходу в шлунок роздвоюється на два проходи, один із яких спрямований у передшлунок, а інший – у залозистий і пілоричний відділи. У зв'язку з таким протиріччям між даними літератури і результатами проведеного дослідження доцільно замінити назву «передшлунок» на «фундальний відділ», а залозисту зону між ним і пілоричним відділом називати «гастральним відділом».

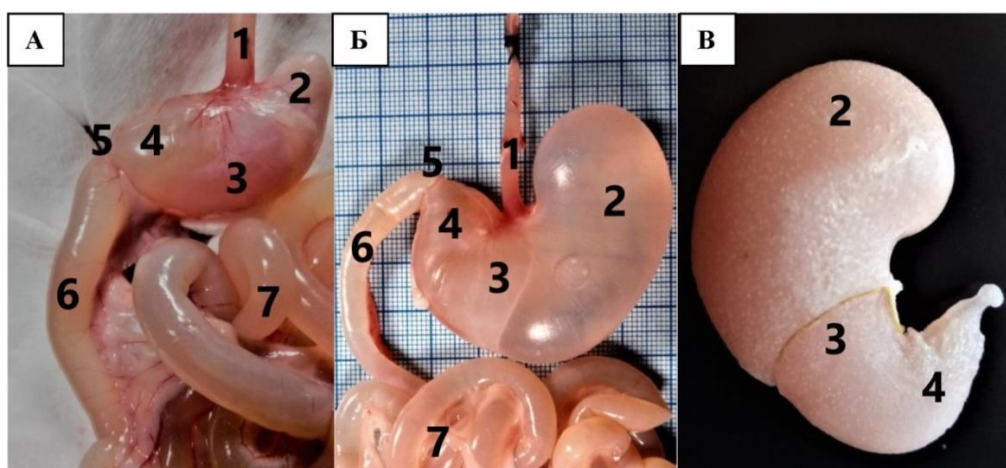


Рис. 3. Форма шлунка білих щурів, наповненого повітрям (А), фізіологічним розчином (Б) і самотвердіючою пластмасою (В).

1 – стравохід; 2 – передшлунок (фундальний відділ); 3 – залозистий (гастральний) відділ; 4 – пілоричний відділ; 5 – пілоричний сфінктер; 6 – дванадцятипала кишка; 7 – петлі тонкої кишки.

Тонка кишка білих щурів, що є транзитивним відділом між шлунком і сліпою кишкою (рис. 4), починається зазвичай від різко вираженого звуження травного каналу за рахунок наявності постійної циркулярної складки слизової оболонки, відомої під назвою «пілорична заслінка».

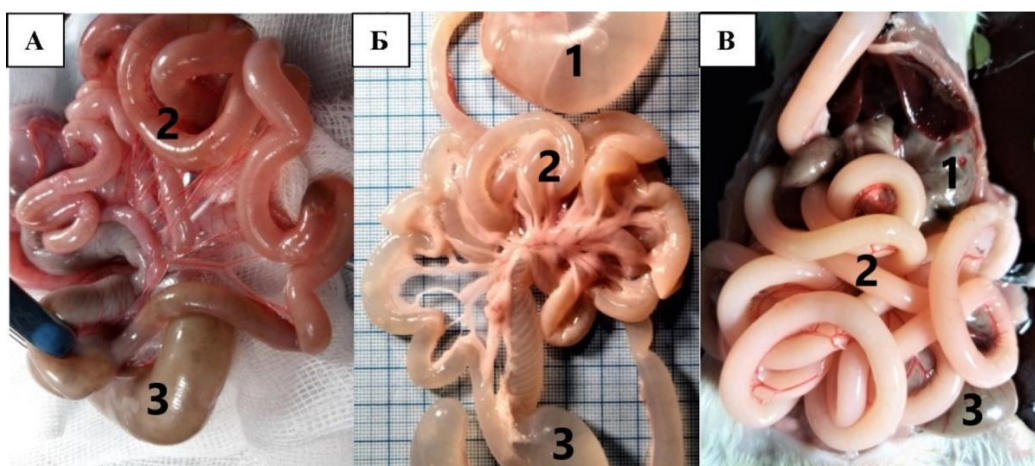


Рис. 4. Форма петель тонкої кишки білих щурів, наповнених повітрям (А), фізіологічним розчином (Б) і самотвердіючою пластмасою (В).

1 – шлунок; 2 – петлі тонкої кишки; 3 – сліпа кишка.

З анатомічної точки зору, в тонкій кишці білих щурів об'єктивно можна

виділити дві частини: безбрижову, яку за аналогією з відповідною частиною тонкої кишки людини називають дванадцятипалою кишкою, й брижову, в петлистій формі якої не вдається виявити межу між порожньою і клубовою кишкою.

На зовнішній поверхні брижової частини тонкої кишки, з боку, протилежному місцю прикріплення брижі, виразно візуалізуються підвищені горбисті, трохи білясті тільця, які мають круглу й овальну форми. При розгляді їх із боку слизової оболонки вони виразно розпізнаються як групові лімфоїдні вузлики, відомі ще як пейєрові бляшки. Оскільки вони є первинними цільовими структурами дисертації, це спонукало отримати детальніші дані про кількісні відношення між ними й основними метричними параметрами тонкої кишки.

Установлено, що діаметр тонкої кишки білих щурів коливається в межах 3,0–6,0 мм (середньостатистичне значення – $4,2 \pm 0,2$ мм, $p < 0,05$). При цьому подовжня довжина її варіативна в межах 902,0–1100,0 мм (середньостатистичне значення – $998,6 \pm 9,0$ мм та $1004,6 \pm 9,0$ мм ($p < 0,05$) для першої і другої вибірки відповідно). Отже, загальна площа її стінки лежить в інтервалі 8496,8–20724,0 мм² (середньостатистичне значення – $13127,0 \pm 644,3$ мм² та $13313,3 \pm 638,3$ мм² ($p < 0,05$) для першої і другої вибірки відповідно) (табл. 2).

Таблиця 2

Площа зовнішньої поверхні тонкої кишки білих щурів (n=60), M±m

№ з/п	Функціональний стан					
	Після ранкового годування n=30			Після добового голодування n=30		
	D (діаметр), мм	L (подовжня довжина), мм	S (площа), мм ²	D (діаметр), мм	L (подовжня довжина), мм	S (площа), мм ²
M±m	4,2±0,2	998,6±9,0	13127,0±644,3	4,2±0,2	1004,6±9,0	13313,3±638,3
Min	3,0	920,0	8666,4	3,0	902,0	8496,8
Max	6,0	1100,0	20724,0	6,0	1092,0	20573,3
Різниця між групами ($p < 0,05$)*				t, X		

Примітка. S – площа, D – діаметр, L – подовжня довжина, M – середнє значення, m – помилка середнього значення, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення; t – t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок, X – немає статистично значимих відмінностей між двома вибірками.

У розподілі пейєрових бляшок по довжині тонкої кишки спостерігається певна закономірність, яка полягає в плавно наростаючій концентрації лімфоїдної тканини в напрямку сліпої кишки, що конкретно виражається в збільшенні розмірів пейєрових бляшок, остання з яких найбільша. Для детальнішого кількісного аналізу цих групових лімфоїдних вузликів серед них було виділено три групи – малого, середнього і великого розмірів, які окремо було піддано математичному аналізу.

За його результатами виявлено, що загальна площа лімфоїдної тканини в тонкій кишці у вигляді пейєрових бляшок становить у середньому $220,9 \pm 14,4$ мм², що складає всього лише близько 2% загальної площі стінки тонкої кишки (табл. 3).

Результати кількісного і планіметричного аналізу групових лімфоїдних вузликів (пейєрових бляшок) тонкої кишки білих щурів (n=30), $M \pm m$

№ з/п	Загальна кількість ПБ	Кількість і площа(S) за величиною ПБ						Сумарне значення площі ПБ (мм ²)
		Малі		Середні		Великі		
		Кількість	S (мм ²)	Кількість	S (мм ²)	Кількість	S (мм ²)	
$M \pm m$	19,9 ±0,7	12,6 ±0,4	64,9 ±2,9	5,8 ±0,5	97,6 ±8,0	1,5 ±0,3	58,4 ±10,3	220,9 ±14,4
Min	12	8	1,57	2	10,6	0	31,4	87,3
Max	28	17	9,8	11	27,5	5	60,4	406,7

Примітка. ПБ – пейєрові бляшки; S – площа, M – середнє значення, m – помилка середнього значення, Min – мінімальне значення, Max – максимальне значення.

Дистальна частина тонкої кишки білих щурів є безпосереднім входом у сліпу кишку, яка розташовується поряд із виходом із неї висхідної частини ободової кишки. Сліпа кишка є винятково великим резервуаром, максимальна місткість якого у два рази перевищує місткість шлунку. Лімфоїдні утвори, які виконують імунний нагляд за антигенним складом умісту сліпої кишки, обмежуються однією-двома пейєровими бляшками в її верхівковій частині, що віддалено нагадує додатковий утвір.

Абсолютно унікальним утвором у шлунково-кишковому тракті білих щурів є висхідна частина ободової кишки, в якому слизова оболонка утворює своєрідну рифлену складчастість, що складається з двох строго впорядкованих по двох боках кишкової трубки рядів косих півкруглих складок-рифлів, які змикаються між собою по двох протилежних подовжніх лініях під прямим кутом (рис. 5).

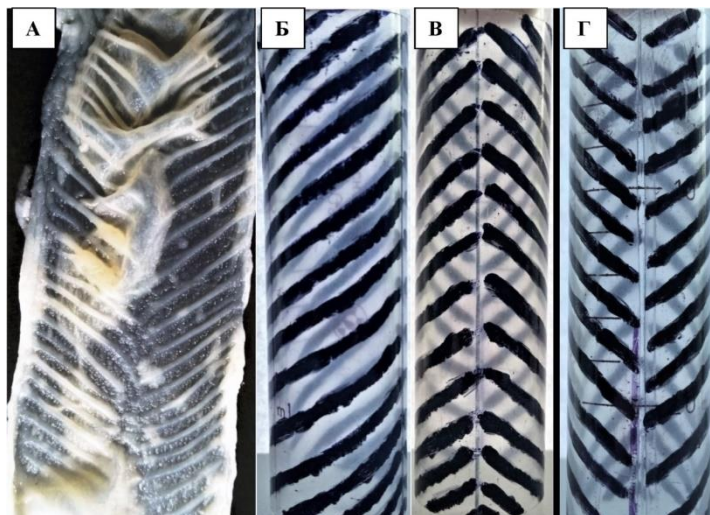


Рис. 5. Рельєф слизової оболонки висхідної частини ободової кишки білих щурів. Макрофото. Зб. 3^x.

A – слизова оболонка кишки в розгорнутому зсередини вигляді; Б, В і Г – стереомодель рифленої складчастості слизової оболонки висхідної частини ободової кишки в трьох ракурсах.

При цьому з одного боку кишкової трубки вони своїми кутами відкриті в напрямку природного переміщення харчових залишків, а з іншого боку – у протилежному. У такій конфігурації вбачаємо пристосування, що слугує для гранульованого формування калових мас.

У забезпеченні трофіки окремої пейерової бляшки беруть участь кілька нутритивних артерій, які підходять до неї з різних боків і є гілками відповідних оперізувальних по периметру кишкової трубки артеріальних судин. Ці нутритивні судини, що доставляють кров до пейерової бляшки, на межі з нею діляться на кілька дрібних гілок, які, пролягаючи міжвузликowymi улоговинками й анастомозуючи між собою, утворюють у межах пейерової бляшки загальну кровоносну сітку, в окремих петлях якої знаходяться окремі лімфоїдні вузлики (рис. 6).

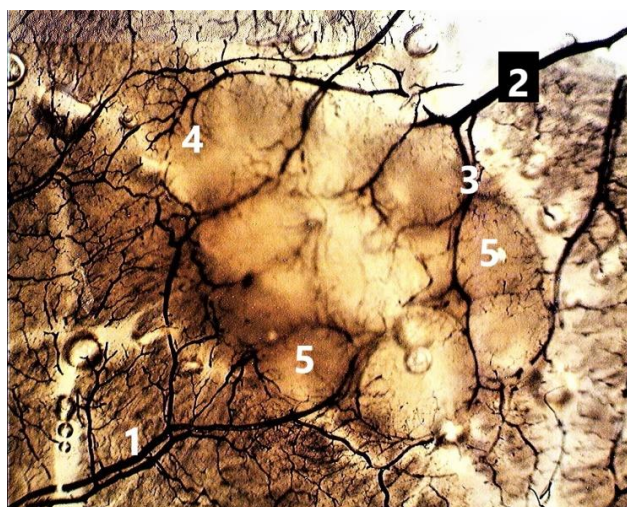


Рис. 6. Ангіоархітектоніка пейерової бляшки тонкої кишки білого щура. Пластинація в епоксидній смолі стінки тонкої кишки з ін'єктованими тушшю кровоносними судинами. Об'єктив 4^x МБС-9.

1 – сегментарні артеріальні й венозні судини; 2 – нутритивні кровоносні судини; 3 – навколівузликові кровоносні мікросудини; 4 – внутрішньовузликові кровоносні мікросудини; 5 – окремі лімфоїдні вузлики.

Отже, кожен лімфоїдний вузлик, що входить до складу пейерової бляшки, знаходиться в артеріальному кільцевому охопленні, у чому у виразній формі представлений модульний принцип організації кровоносного мікроциркуляторного русла пейерової бляшки. На підставі основних положень мікроангіології можна вважати, що артеріальні мікросудини цього модульного кільця є джерелами формування внутрішньовузликової сітки обмінних мікросудин, капілярні петлі якої розташовуються між субодинаціями окремих лімфоїдних вузликів пейерової бляшки.

Можна стверджувати, що шлунково-кишковий тракт білих щурів завдяки наявності в тонкій кишці лімфоїдних утворів у вигляді поодиноких і групових вузликів, аналогічних таким людини, може служити морфологічним субстратом при експериментальному моделюванні різних станів, пов'язаних зі зміною реактивності імунної системи слизових оболонок травного тракту.

Загальна гістологічна характеристика органів шлунково-кишкового тракту білих щурів. Узагальнюючи отримані результати вивчення гістологічної

будови шлунково-кишкового тракту білих щурів, сформульовано наступне: якщо не рахувати тонкого серозного покриття, то стінка шлунково-кишкового тракту білих щурів по всій протяжності складається з двох співосних оболонок – слизової й м'язової, які тільки в шлунку і сліпій кишці розділені різною за вираженістю підслизистою основою, що складається з пухкої волокнистої сполучної тканини, тоді як у тонкій кишці про неї можна говорити умовно як про суміжну межу між цими двома оболонками.

За гістологічною будовою слизової оболонки шлунка білих щурів тільки пілоричний і гастральний (залозистий) відділи є цілком гомологічними шлунку людини, тоді як його передшлунок (фундальний, або беззалозистий відділ) є видовою належністю білих щурів. Виняткова особливість його слизової оболонки полягає в тому, що вона покрита відносно товстим багатошаровим плоским, частково зроговілим епітелієм, який властивий стравоходу й іншим утворам тваринного організму, що підлягають механічній дії. Це є основним аргументом на користь того, що передшлунок білих щурів призначений виконувати суто механічну функцію, відіграючи роль своєрідного змішувача харчової маси, яка за допомогою стравоходу потрапляє з порожнини рота в шлунок(рис. 7).

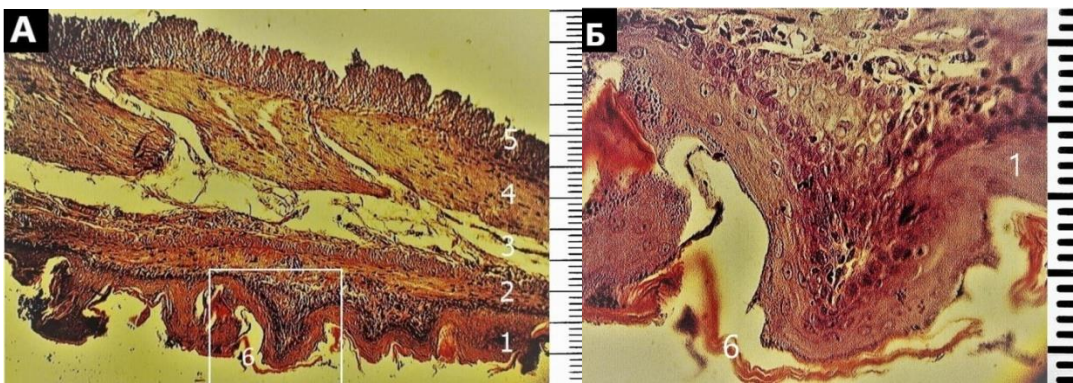


Рис. 7. Стінка фундального відділу шлунка білого щура. Парафіновий зріз; забарвлення гематоксилін-еозином. А – об'єктив 10^x; Б – об'єктив 40^x. Найменша поділка масштабної шкали – 10 мкм.

1 – покривний епітелій; 2 – власна пластинка слизової оболонки; 3 – підслизова основа; 4 – м'язова оболонка; 5 – серозна оболонка; 6 – злущений зроговілий епітелій.

Неодмінними базовими структурами тонкої і товстої кишок є прості трубчасті (ліберкюнові) залози, тобто кишкові крипти, які у дванадцятипалій кишці завдяки своїм особливим секреторним властивостям слугують вивідними протоками для кінцевих відділів слизових (бруннерових) залоз, розташованих між власною пластинкою слизової оболонки і м'язовою оболонкою. Гирла кишкових крипт розподілені рівномірно поверхнею слизової оболонки і приховані в глибині між кишковими ворсинками, розміри яких неухильно зменшуються в каудальному напрямку, зникаючи в ділянці клубово-сліпокишкової заслінки, тобто на межі зі сліпою кишкою, тоді як концентрація кишкових крипт поступово наростає в тому ж напрямку, досягаючи максимуму в сліпій кишці. Звертаємо увагу на те, що підвищення концентрації кишкових крипт у каудальному напрямку збігається з даними літератури про такий же градієнт наростання в тонкій і товстій кишках

концентрації мікроорганізмів.

Якщо кишкові крипти за рахунок наявності в них клітин Панета правомірно вважати структурами, що діють як механізми вродженого, неспецифічного імунітету слизових оболонок кишкового тракту, то ініціальні (аферентні) реакції адаптивного, специфічного (набутого) імунітету є властивістю структурованих лімфоепітеліальних утворів у вигляді поодиноких і групових (пейєрових бляшок) лімфоїдних вузликів, які, маючи стереотипну будову, в основному розподілені в стінці тонкої кишки.

Структурна організація групових лімфоїдних вузликів тонкої кишки білих щурів у нормі. Кількість пейєрових бляшок у тонкій кишці білих щурів індивідуально коливається в межах 12–28 одиниць різних розмірів, які безпосередньо залежать від сумарної кількості в них однотипних за будовою, але різних за формою і розмірами лімфоїдних вузликів, інтегрованих у єдину сукупність за допомогою окремих модульних асоціацій кровоносного мікроциркуляторного русла.

Лімфоїдні вузлики пейєрових бляшок – це конусоподібно округлі потовщення слизової оболонки, основи яких прилягають до м'язової оболонки, а їхні верхівки, частково прикриті по колу кишковими ворсинками, відкрито контактують з умістом тонкої кишки. Їхніми показовими метричними параметрами можуть слугувати два лінійні розміри. Один із них визначається відстанню між двома діаметрально протилежними кишковими ворсинками (оточення лімфоїдного вузлика), а інший – як його висота, вимірювана від м'язової оболонки до його верхівки. За першим із них розміри лімфоїдних вузликів варіюють у межах 0,5–0,8 мм, тоді як за висотою вони практично не вирізняються, дорівнюючи приблизно 0,6 мм.

У кожному лімфоїдному вузлику доцільно виділяти два відділи – апікальний і базальний, межею між якими є переривчаста м'язова пластинка слизової оболонки тонкої кишки. Іноді апікальний відділ представлений у вигляді двох куполів. Гермінативні або реактивні центри (вторинні фолікули) зазвичай містяться в базальних відділах лімфоїдних вузликів, тобто нижче рівня м'язової пластинки слизової оболонки. У своїх базальних відділах лімфоїдні вузлики трохи ширші порівняно з апікальними. Проте їхні розміри визначити складно, бо ті структури, які складають їхню тканинну основу, зливаючись між собою, утворюють у межах пейєрової бляшки загальний комірчастий шар, розташований по стратифікації під слизовою оболонкою. Але все-таки про межі між лімфоїдними вузликами в їхніх базальних відділах можна судити за локалізацією кровоносних і лімфатичних мікросудин. Ці суміжні межі між вузликами запропоновано називати окружно-крайовими зонами.

Окружно-крайові зони – це місця розташування по колу лімфоїдних вузликів, що впритул прилягають до них, кишкових ворсинок і безпосередньо асоційованим із ними різновидом кишкових крипт, гирла яких відкриваються між довколишніми ворсинками. Звернено увагу на те, що сполучнотканинна основа кишкових ворсинок є похідною власної пластинки слизової оболонки, яку вважають місцем дифузного зосередження В-лімфоцитів.

Разом із такими типовими кишковими криптами, які безпосередньо

з'єднуються з кишковими ворсинками пейєрових бляшок, в них має місце інший тип ліберкюнових залоз, закладених безпосередньо в товщі периферійних відділів лімфоїдних вузликів, що відповідають їхнім Т-залежним зонам. Характерно, що своїми вузькими гирлами вони відкриваються на люмінальній поверхні апікальних відділів відповідних лімфоїдних вузликів. Істотним фактом є те, що ті й інші різновиди кишкових крипт розділені між собою пучками гладких м'язових волокон (рис. 8).

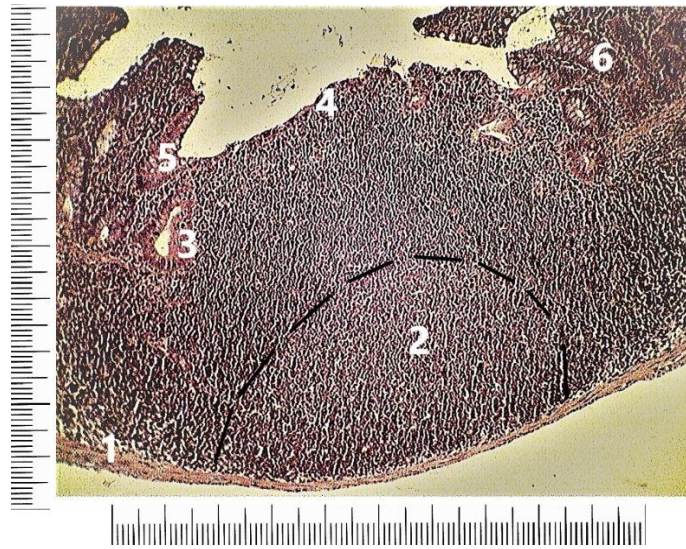


Рис. 8. Лімфоїдний вузлик (великого розміру) пейєрової бляшки тонкої кишки. Парафіновий зріз; забарвлення гематоксилін-єозином; об'єktiv 10^x. Найменша поділка масштабної шкали – 10 мкм.

1 – м'язова оболонка; 2 – гермінативний центр; 3 – внутрішньовузликові крипти; 4 – апікальна (люмінальна) поверхня; 5 – гирло внутрішньовузликової крипти; 6 – завузликові крипти.

З цього випливає, що лімфоїдні вузлики, які входять до складу окремої пейєрової бляшки, містяться в петлистому охопленні міоцитарної сітки. Така диспозиція двох різновидів ліберкюнових залоз у межах окремих пейєрових бляшок дозволяє розглядати їх окремо під назвою внутрішньовузликових і завузликових крипт: перші з них тісно асоційовані з лімфоїдною тканиною самих вузликів, а другі поєднуються з кишковими ворсинками, що їх оточують. При цьому слід зазначити, що епітеліальні клітини внутрішньовузликових крипт у ділянці своїх гирл мають прямий популяційний зв'язок із так званім фолікуло-асоційованим епітелієм лімфоїдних вузликів, тоді як епітелій інших – завузликових крипт – пов'язаний із процесом оновлення ентероцитів кишкових ворсинок. Інший відділ лімфоїдних вузликів, що становить їхню серединну лімфоцитарну товщу, доцільно умовно підрозділяти на власне апікальну і базальну частини, які за структурною організацією хоча і взаємопов'язані між собою, вирізняються тим, що перша з них асоційована з покривним кишковим епітелієм, тоді як друга перебуває у зв'язку зі шляхами лімфатичного відтоку.

Згідно із сучасними уявленнями кишковий епітелій, що покриває апікальну (люмінальну) поверхню лімфоїдних вузликів пейєрових бляшок, наділений здатністю вибіркового реагування з антигенним складом умісту тонкої кишки як та

сама ініціальна ланка у формуванні імунних реакцій у шлунково-кишковому тракті. Нині він відомий під назвою фолікуло-асоційованого епітелію. Проте в питаннях про його структуру і морфологічні особливості його зв'язку з імунокомпетентними клітинами лімфоїдних вузликів залишається багато суперечливої неоднозначності.

Вдалося виявити невідому досі форму структурної організації фолікуло-асоційованого епітелію. Було встановлено, що на гістологічних зрізах він може опинятися в різному вигляді площинної конфігурації, що залежить від ракурсу його перерізу. Найчастіше він виявляється у формі звичайного, описуваного в літературі моношару ентероцитів різного типу. Але в окремих випадках трапляється нагода виявити унікальну форму асоціації покривного епітелію з лімфоїдною тканиною вузлика у вигляді роздільних колонкових утворів, про які в літературі відсутні які-небудь згадки (рис. 9).

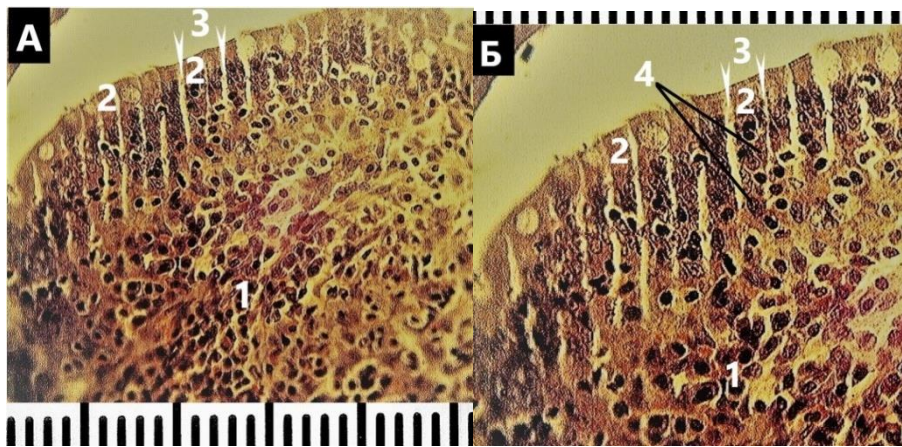


Рис. 9. Апікальний відділ лімфоїдного вузлика пейєрової бляшки тонкої кишки. Парафіновий зріз; забарвлення гематоксилін-еозин. А – об'єktiv 40^x (одна поділка масштабної шкали – 10 мкм), Б – об'єktiv 100^x.

1 – лімфоїдні елементи; 2 – лімфоепітеліальні колонки; 3 – міжклітинні щілини, що розділяють їх; 4 – дендритні клітини.

Встановлено, що верхівку таких асоціативних колонок, товщина яких у середньому дорівнює 10 мкм, займає один (чи два) ентероцит, нижче якого стовпчиками розташовуються лімфоцитарні елементи. При цьому останні, заглиблюючись у товщу вузлика, стають більш розрідженими, гублячись у його звивисто розташованих лімфоїдних тяжах. Надзвичайно важливим є той факт, що ці лімфоепітеліальні колонки розділені незвично широкими для кишкового епітелію міжклітинними щілинами, ширина яких у деяких місцях досягає 4 мкм. Ці щілини з боку люмінальної поверхні закриті щільними замикальними контактами, тоді як у межовій зоні з лімфоїдною тканиною вузлика вони сполучаються з її інтерстиціальними прошарками.

З'ясували, що лімфоепітеліальні асоціації насправді не є за формою дискретно колонковими утворами, а паралельно впорядкованими, звивистими по люмінальній поверхні лімфоїдного вузлика рядами фолікуло-асоційованого епітелію, які запропоновано називати колонково-рядними лімфоепітеліальними фракталами. Саме вони в найнаочнішій формі втілюють у собі тісний зв'язок (симбіоз) між епітелієм і лімфоїдними структурами пейєрових бляшок тонкої кишки (рис. 9).

Згідно із сучасною концепцією опосередковану роль між антигенами вмісту тонкої кишки й імунокомпетентними клітинами лімфоїдних вузликів виконують спеціалізовані ентероцити з фагоцитарними властивостями, які відомі під назвою М-клітин. Такими властивостями наділені й інші типи клітин фолікуло-асоційованого епітелію пейерових бляшок (рис. 10).

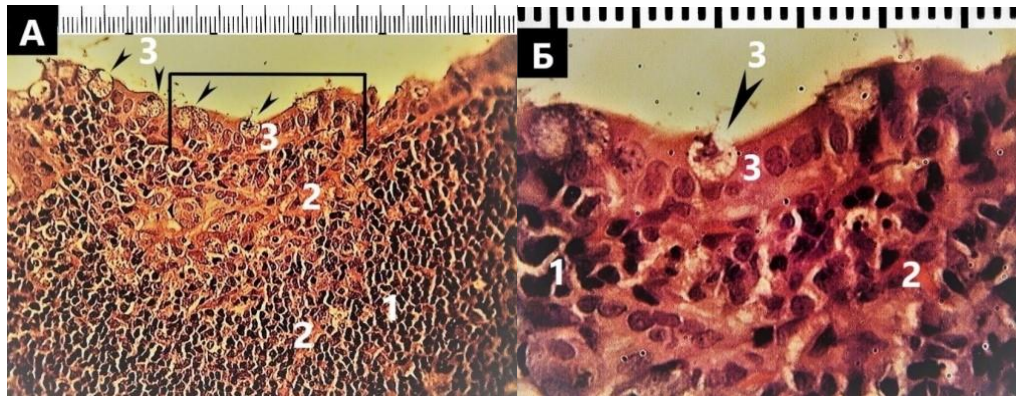


Рис. 10. Апікальний відділ лімфоїдного вузлика пейерової бляшки тонкої кишки. Парафіновий зріз; забарвлення гематоксилін-еозином. А – об'єктив 10^{\times} (одна поділка масштабної шкали – 10 мкм). Прямокутною скобою вказана ділянка, яка представлена на нижній мікрофотографії (Б) при більшому збільшенні (об'єктив 100^{\times}).

1 – лімфоцитарні елементи; 2 – сполучнотканинні прошарки; 3 – фолікуло-асоційований епітелій, серед якого містяться келихоподібного типу клітини з явищами фагоцитозу (вказані стрілками).

У зв'язку з цим слід брати до уваги, що їхні лімфоїдні вузлики мають пластичну мінливість, залежну від чинників антигенної дії, що змінюються, тобто можна вважати, що вони дуже схильні до функціонального поліморфізму, що зобов'язує дослідників підходити зважено до інтерпретації спостережуваних морфологічних фактів. Інша товща лімфоїдних вузликів не є простим масовим скупченням лімфоцитарних елементів, а становить собою особливим чином організовану просторову структуру у формі звитих тяжів лімфоїдної тканини, розділених чітко вираженими інтерстиціальними проміжками, які мають переважно прямовисну орієнтацію від апікального до базального відділів. У цілому ж, у всій товщі лімфоїдного вузлика вони утворюють єдину розгалужену сітку, в петлях якої містяться тяжі лімфоцитарних структур, консолідовані з волокнами пухкої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки.

Вузловими фактами в розумінні організації шляхів циркуляції рідини в лімфоїдному вузлику є, з одного боку, прямий зв'язок його загальної інтерстиціальної сітки з міжклітинними щілинами описаних вище лімфоепітеліальних колонок, а з іншого, базального боку – дренажу цього інтерстицію лімфатичними капілярами, які відводять лімфу в лімфатичне сплетення, закладене у вузькому просторі між основами лімфоїдних вузликів і м'язовою оболонкою в зоні пейерових бляшок тонкої кишки, звідки лімфа рухається у відповідні мезентеріальні лімфатичні вузли, транспортуючи антигеннеактивовані лімфоцити. Шляхами доставки до пейерових бляшок антигеннеактивованих

лімфоцитів із червоного кісткового мозку (В-лімфоцитів) і тимуса (Т-лімфоцитів) є кровоносні судини, які локалізуються в окружно-крайових (периферійних) зонах лімфоїдних вузликів.

Морфологічна характеристика шлунково-кишкового тракту білих щурів після курсового введення антибіотика широкого спектра дії. У процесі й після закінчення курсового введення (протягом 10 днів) кларитроміцину несподіваним фактом виявилось те, що у 12 із 30 експериментальних тварин порівняльний об'єм між шлунком і сліпою кишкою мав зовсім зворотне співвідношення, ніж у тварин, що перебували на звичайному раціоні годування, тобто об'єм сліпої кишки в них був майже у два рази менший об'єму шлунка. В інших 18-ти експериментальних тварин об'ємні відношення між цими двома відділами шлунково-кишкового тракту були типовими, тобто об'ємна місткість сліпої кишки була у два рази більша шлунка. Установлено, що у 12 піддослідних тварин більший об'єм шлунка порівняно зі сліпою кишкою виникає за рахунок значного розширення його фундального відділу (передшлунка), на який припадає майже 2/3 частини, тобто цей відділ стає значно більшим порівняно з його гастральним і пілоричним відділами в сукупності. Розширення фундального відділу шлунка відбувається за рахунок ізометричного сплюснення і зближення між собою його слизової та м'язової оболонки, унаслідок чого його стінка стоншується. Ізометрична трансформація стінки фундального відділу шлунка білих щурів визначає ступінь його фізіологічної пристосованості до накопичення в шлунку харчової маси при закритті пілоричного сфінктера. Зменшення об'єму сліпої кишки пов'язане з потовщенням її стінки і надмірним утворенням складок слизової оболонки, що ймовірно пояснюється недостатнім потраплянням у неї з тонкої кишки залишкових продуктів травлення.

У процесі зовнішнього обстеження виявлено, що в усіх експериментальних тварин (за типового і нетипового об'ємного співвідношення між шлунком і сліпою кишкою) загальна картина розподілу вздовж тонкої кишки пейєрових бляшок повністю відповідає тій, яка властива тваринам, що перебували у звичайних умовах утримання. За результатами їх підрахунку виявилось, що вони і за загальним кількісним складом статистично збігаються.

За даними планіметричного аналізу їхня загальна площа зростає більш ніж у два рази, а саме: якщо в початковому стані їхня загальна контактна поверхня з умістом тонкої кишки дорівнювала $220,9 \pm 14,4 \text{ мм}^2$, то після курсового введення антибіотика вона розширилася до $476,8 \pm 10,1 \text{ мм}^2$ ($p < 0,001$) (рис. 11).

Основну частку приросту цієї площі дають середні й особливо – великі форми пейєрових бляшок, тоді як кількість і площа їхніх малих форм помітно зменшуються. У такому разі можна з упевненістю стверджувати, що гіперплазія пейєрових бляшок тонкої кишки експериментальних тварин стала наслідком дії введення антибіотика.

Є підстави вважати, що розростання структурованої лімфоїдної тканини в слизовій оболонці тонкої кишки відбувається за рахунок появи в пейєрових бляшках нових генерацій лімфоїдних вузликів, які від моменту зародження до дефінітивних форм (лімфоїдні вузлики великих розмірів) проходять проміжні стадії у вигляді утворів малих і середніх розмірів. Отже, генетично детермінована загальна кількість

пейєрових бляшок у тонкій кишці статевозрілих білих щурів є константою, тоді як кількість у них лімфоїдних вузликів різної генерації – величиною змінною, залежною від стану мікробіоценозу кишки.

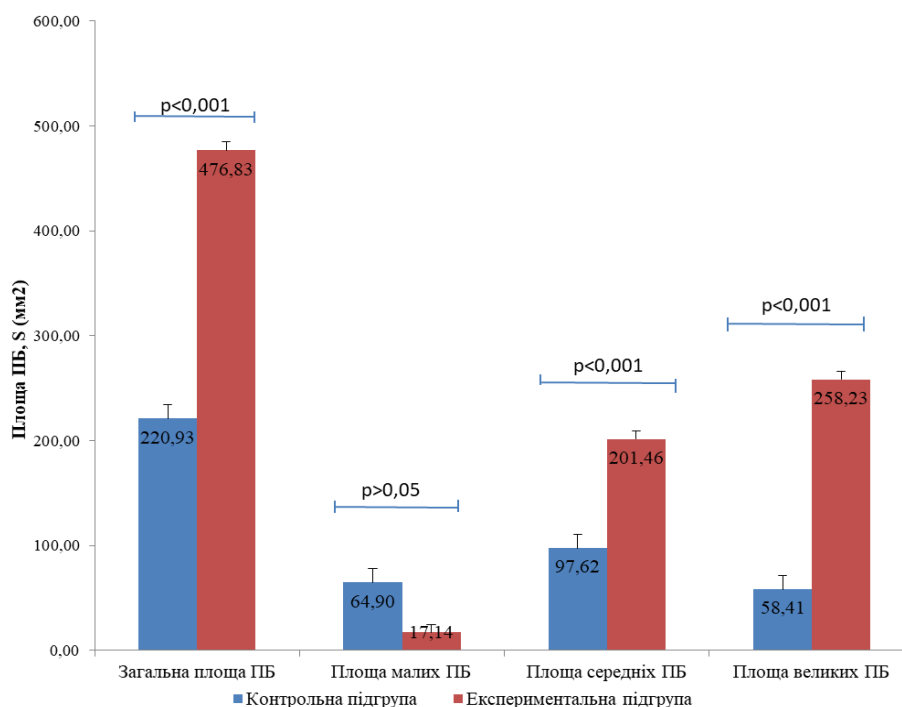


Рис. 11. Результати планіметричного аналізу групових лімфоїдних вузликів (пейєрових бляшок) тонкої кишки білих щурів у нормі та після курсового введення кларитроміцину.

Отже, у складі окремих пейєрових бляшок міститься визначена в кількісному відношенні й поєднанні асоціація різних за розміром лімфоїдних вузликів, серед яких виділяються в основному малі, середні й великі форми, що розглядаються в такій послідовності як стадії їхнього розвитку. Кожна з них вирізняється своїми морфологічними особливостями, установити які наочно вдалося тільки в експерименті після курсового введення тваринами антибіотика широкого спектра дії, бо у тварин без цього чинника морфологічні особливості в такій виразній формі не виражені. Передусім заслуговують на увагу лімфоїдні вузлики малих розмірів, оскільки в одних із них апікальні відділи виявляються покритими суміжними кишковими ворсинками, тоді як у інших (таких же розмірів, але з більше вираженими куполоподібними підвищеннями) апікальна поверхня повністю відкрита. Найприкметнішою є наявність на цій поверхні ворсинчастих розростань лімфоїдно-асоційованого епітелію, що виникає внаслідок його активної проліферації у відповідь на певну антигенну стимуляцію (рис. 12). Слід зазначити, що для середніх і великих лімфоїдних вузликів подібні утвори нетипові.

Своїми конфігураційними особливостями лімфоїдно-асоційованого епітелію відрізняються лімфоїдні вузлики середніх розмірів. Йдеться про колонково-рядні лімфоєпітеліальні фрактали виразного порційного характеру, що демонструє в найнаочнішій формі тісний зв'язок (симбіоз) між кишковим епітелієм і лімфоїдними структурами пейєрових бляшок. Ці утвори зовсім нетипові для великих лімфоїдних вузликів.

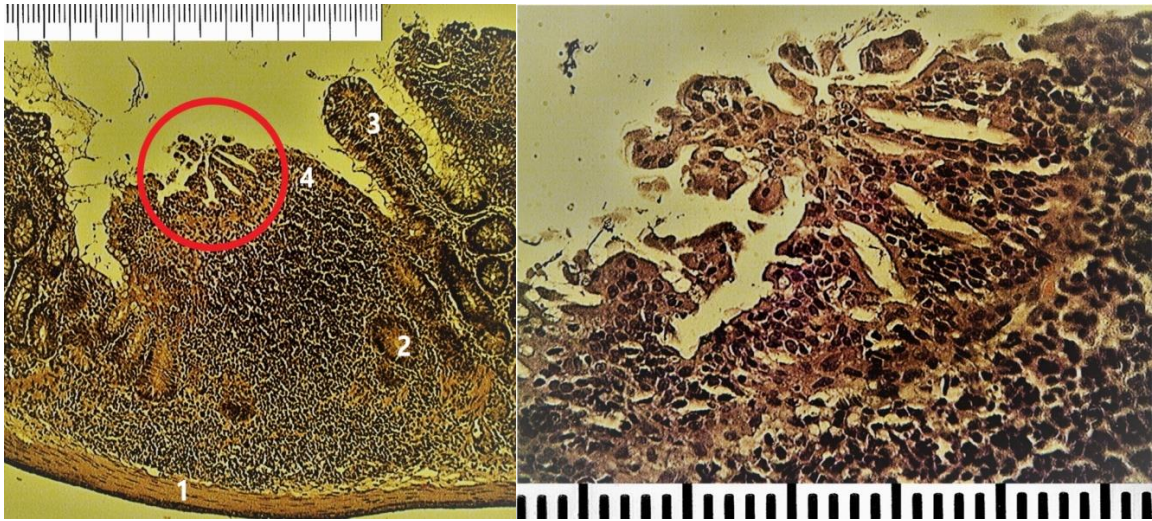


Рис. 12. Малий лімфоїдний вузлик пейерової бляшки тонкої кишки білих щурів після курсового введення кларитроміцину та його ворсинчасте (проліферативне) розростання лімфоїдно-асоціативного епітелію. Парафіновий зріз; забарвлення гематоксилін-еозином; об'єктив 10^x, об'єктив 40^x.

1 – м'язова оболонка; 2 – крипти; 3 – кишкові ворсинки; 4 – апікальна поверхня лімфоїдного вузлика.

У переважній більшості куполи великих лімфоїдних вузликів виявляються сплосченими до лінії, яка є прямою дистанцією між основами протилежних кишкових ворсинок. У той же час, деякі з них схильні до деструктивних змін, які виражаються в частковій чи повній екскоріації лімфоїдно-асоційованого епітелію, унаслідок чого підлегла лімфоїдна тканина опиняється в прямому контакті з умістом тонкої кишки (рис. 13). Подібні деструктивні процеси стосуються суміжних кишкових ворсинок і крипт.



Рис. 13. Великий лімфоїдний вузлик пейерової бляшки тонкої кишки білих щурів з явищами деструктивних змін, після курсового введення кларитроміцину. Парафіновий зріз; забарвлення гематоксилін-еозином; об'єктив 10^x. Найменша поділлка масштабної шкали – 10 мкм.

1 – м'язова оболонка; 2 – апікальна поверхня лімфоїдного вузлика; 3 – кишкові ворсинки; 4 – кишкові крипти; 5 – екскоріація лімфоїдно-асоційованого епітелію; 6 – деструкція кишкових ворсинок і крипт.

В інтактних великих лімфоїдних вузликах структура лімфоїдно-асоційованого епітелію істотно вирізняється від структури малих й середніх лімфоїдних вузликів. За своїм цитологічним складом це епітеліальне покриття є впорядковано організованим поляризованим моношаром ентероцитів різних типів, серед яких особливе місце займають так звані М-клітини. Установлено, що поверхнева зона великих лімфоїдних вузликів пейєрових бляшок тонкої кишки під дією антибіотика схильна до різноманітної конфігураційної мінливості, проте виявити в ній певні специфічні риси, що вирізняють її від властивої тваринам, які перебували у звичайних умовах утримання, практично неможливо.

В умовах фізіологічної норми лімфоїдно-асоційований епітелій пейєрових бляшок генетично детермінований реагувати на будь-які зміни антигенного складу кишок стереотипно, але в різній конфігураційній формі, залежній від місцевої ситуації.

Але, незважаючи на широку конфігураційну мінливість лімфоїдно-асоційованого епітелію великих лімфоїдних вузликів пейєрових бляшок, у ньому трапляються розрізнені кластерні угруповання лімфоепітеліальних структур у вигляді обмежених світлих комірок округлої (брунькоподібної) форми серед навколишніх ентероцитів. Ці інтраепітеліальні комірки є вмістилищем для імунокомпетентних елементів, серед яких наявні лімфоцити, макрофаги і дендритні клітини, що у формальному відношенні нагадує постульоване в літературі уявлення про вміст цитоплазматичних кишень (ніш) М-клітин (рис. 14).

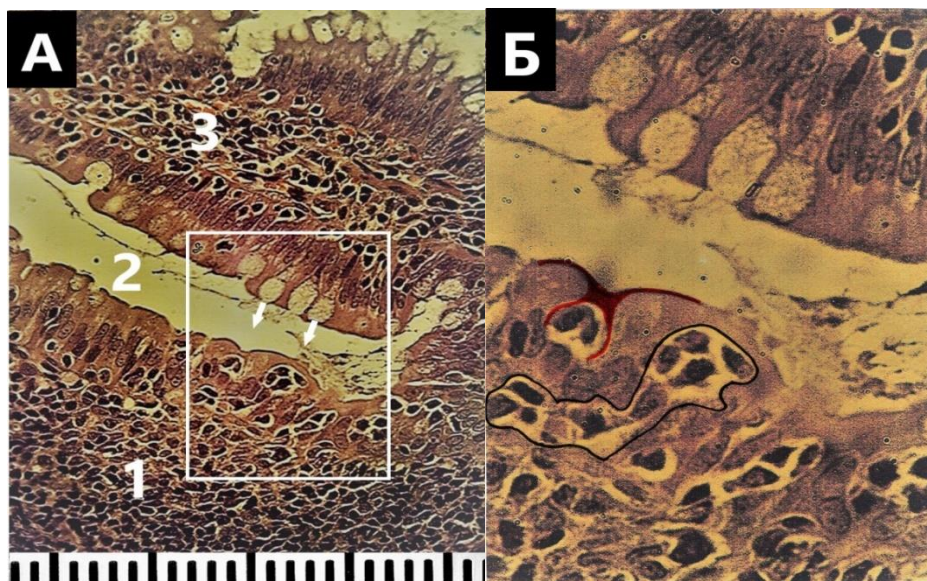


Рис. 14. Мікроскопічна будова лімфоїдно-асоційованого епітелію великого лімфоїдного вузлика і суміжної кишкової ворсинки пейєрової бляшки тонкої кишки білих щурів після курсового введення кларитроміцину. Чорним контуром указана межа інтраепітеліальної лімфоїдної комірки, а червоним кольором забарвлена передбачувана М-клітина. Парафіновий зріз; забарвлення гематоксилін-еозином; А – об'єктив 40^x; Б – об'єктив 100^x.

1 – лімфоїдний вузлик; 2 – пристінкова зона порожнини тонкої кишки; 3 – кишкова ворсинка. Стрілками вказані брунькоподібні інтраепітеліальні лімфоїдні осередки.

Проте ні за цитологічною формою останніх, ні за їхнім співвимірним відношенням до лімфоцитарного скупчення в епітелії ці утвори не узгоджуються повністю з гістологічними описами в літературі. Ми переконалися, що за допомогою звичайних гістологічних методів ідентифікація М-клітин у край складна, що плануємо поповнити за допомогою відповідних імуногістохімічних маркерів.

Щодо оцінки кількісних змін у загальному кооперативному складі імунокомпетентних клітин пейєрових бляшок тонкої кишки тварин після курсового введення кларитроміцину, то вони представлені у зведеній таблиці 4. На підставі цього вважаємо за можливе стверджувати, що в основному ці зміни полягали в невеликому зменшенні чисельності В- і Т-лімфоцитів у відповідно залежних зонах і збільшенні – у проміжних зонах між пейєровими бляшками.

Таблиця 4

Співвідношення основних імунокомпетентних клітин у пейєрових бляшках тонкої кишки білих щурів у нормі і після курсового введення кларитроміцину

Клітинні елементи	Зона	Підгрупа контролю (у нормі), n=30	Експериментальна підгрупа (після курсового введення кларитроміцину), n=30
В-лімфоцити	В-зона	40,0–45,0%	34,9–40,6% **
	Т-зона	<1%	2,0–2,1% **
	Купол	до 2,0%	до 1,6% ***
Т-лімфоцити	В-зона	<1%	<1% ***
	Т-зона	27,6–30,7%	23,9–25,1% **
	Купол	3,7–4,1%	4,2–4,4% *
Плазмоцити	В-зона	<1%	2,0–2,8% **
	Т-зона	1,0–1,6%	1,4–2,0% *
	Купол	2,8–3,2%	3,9–4,4% **
Макрофаги	В-зона	1,4–2,2%	2,6–2,8% *
	Т-зона	1,1–1,8%	1,9–2,1% **
	Купол	1,3–1,9%	2,3–2,5% **
Дендритні клітини	В-зона	5–6,7%	6,1–8,3% **
Фагоцитуючі ентероцити	Епітелій	–	до 7,0% **

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; *** – $p > 0,05$ (у порівнянні з підгрупою контролю).

У той же час дія антибіотика широкого спектра дії – кларитроміцину – на мікрофлору тонкої кишки пов'язана зі збільшенням у пейєрових бляшках частки плазмоцитів, макрофагів і класичних дендритних клітин.

Але найприкметнішою ознакою, на нашу думку, слід вважати появу в пейєрових бляшках плазмоцитоїдних дендритних клітин, яким належить ключова роль у сполучній ланці між механізмами вродженого (неспецифічного) і набутого (адаптивного) імунітету (рис. 15).

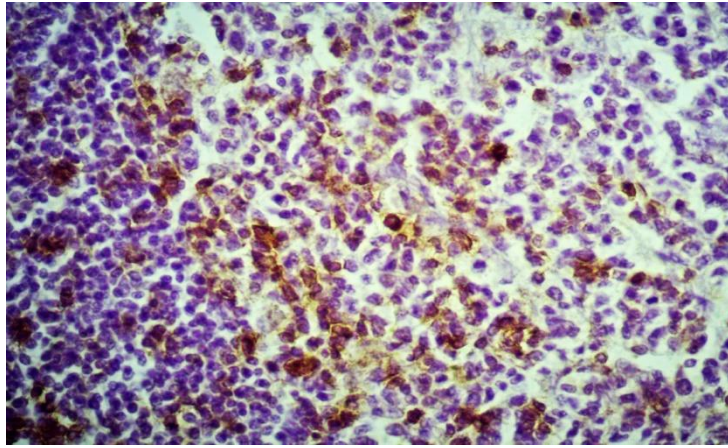


Рис. 15. Скупчення плазмоцитоїдних дендритних клітин у В- і Т-зонах лімфоїдних вузликів пейєрової бляшки тонкої кишки білого щура після введення кларитроміцину. Реакція з МКАТ до CD38, $\times 400$.

Характерно і те, що дія антибіотика приводить до фагоцитарної активації ентероцитів у лімфоїдно-асоційованому епітелії пейєрових бляшок (рис. 16). При цьому питання про суть М-клітин, яким приписують провідну роль у ініціації імунних реакцій у кишечнику, залишається відкритим.

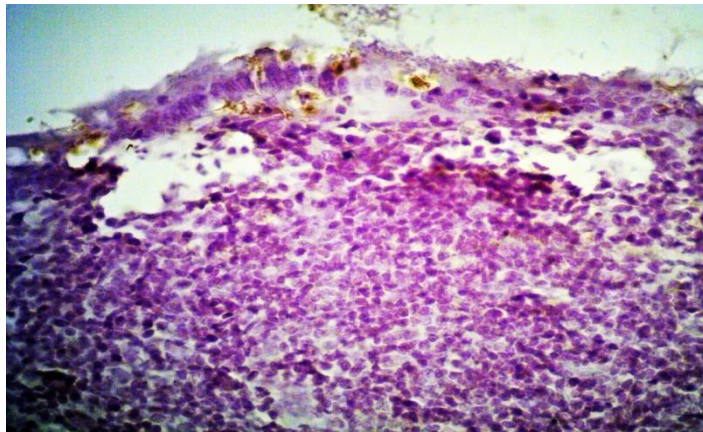


Рис. 16. Фагоцитуючі ентероцити у лімфоїдно-асоційованому епітелії пейєрової бляшки тонкої кишки білого щура після введення кларитроміцину. Реакція з МКАТ до CD68 KP1, $\times 400$.

Виявлено зовсім несподіваний факт, який свідчить, що під дією антибіотика широкого спектра дії в слизовій оболонці тонкої кишки експериментальних тварин відбувається не лише значне збільшення (більш ніж у два рази) площі колишніх (стабільної локалізації) пейєрових бляшок, а і поява в зачатковій формі нових додаткових групових лімфоїдних вузликів. Уперше встановлено, що їхні зачатки виникають унаслідок морфогенетичного перетворення (проліферативного розширення) суміжних кишкових ворсинок на преформованій основі кишкових крипт, які є сітчастим розгалуженням залозистих трубок між слизовою і м'язовою оболонками тонкої кишки (рис. 17).

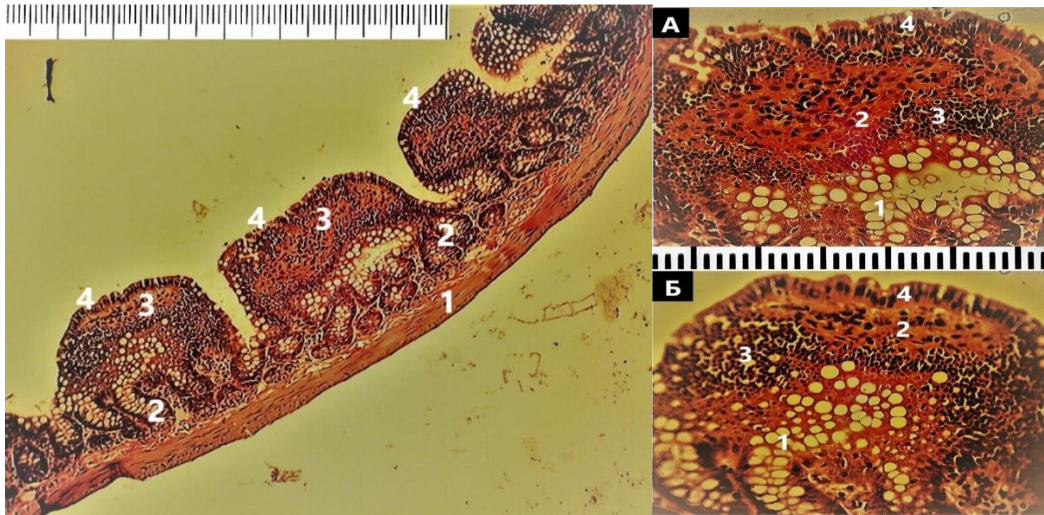


Рис. 17. Зачатки лімфоїдних вузликів нової пейерової бляшки, що формується, у слизовій оболонці тонкої кишки білих щурів після курсового введення антибіотика (кларитроміцину). Парафіновий зріз; забарвлення гематоксилін-еозином; об'єктив 10^{\times} . А, Б – мікроскопічна будова двох (представлених на попередньому рисунку) зачатків лімфоїдних вузликів при великому збільшенні (об'єктив 40^{\times}). Найменша поділлка масштабної шкали – 10 мкм.

1 – м'язова оболонка; 2 – кишкові крипти; 3 – сполучнотканинна основа зародкових лімфоїдних вузликів; 4 – кишковий епітелій (майбутній лімфоїдно-асоційований епітелій).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі викладено теоретичне узагальнення результатів і нове вирішення наукової проблеми системного аналізу морфофункціональних особливостей шлунково-кишкового тракту білих щурів із метою обґрунтування правомірності використання цього виду лабораторних тварин як експериментального об'єкта для вивчення характеру впливу на імунну систему його слизових оболонок антибіотика широкого спектра дії, що продиктовано проблемою вивчення дисбактеріозів, асоційованих з антибіотиками.

За допомогою інноваційних методів морфологічного дослідження отримано якісно нові дані про принципи структурної організації слизової оболонки різних відділів шлунково-кишкового тракту цього виду лабораторних тварин. Особливу наукову цінність має принципово нове трактування деяких сторін морфофункціональної сутності таких лімфоепітеліальних утворів кишкового тракту, як групові лімфоїдні вузлики (пейерові бляшки), а також їх структурного перетворення під дією на мікрофлору тонкої і товстої кишків антибіотика широкого спектра дії – кларитроміцину.

1. Шлунково-кишковий тракт білих щурів лише в плані загальної організації подібний до шлунково-кишкового тракту людини. Вузловими утворами, які визначають специфіку травного процесу у щурів, є шлунок і сліпа кишка, зв'язані між собою транзитивним відділом – тонкою кишкою, яка є за морфофункціональною характеристикою гомологічною тонкій кишці людини, тоді як шлунок і сліпа кишка мають істотні видові відмінності. Форма й розмірні

характеристики шлунка й сліпої кишки білих щурів у добовому харчовому циклі вирізняються широкою змінною мінливістю, що виражається в погодженому за часом чергуванні процесів їх скорочення і розширення. Так, у проміжку між годуваннями місткість шлунка стає мінімальною – приблизно 6,0 мл, тоді як місткість сліпої кишки стає у два рази більшою, тобто досягає близько 12,0 мл. У зв'язку з цим вона в білих щурів, у порівнянні зі сліпою кишкою людини, є надзвичайно великим утвором, причому позбавленим червоподібного відростка.

Результати дослідження спростовують усталене в літературі уявлення, що фундальний відділ (передшлунок) білих щурів призначений для бактеріального травлення. Є всі підстави вважати, що він виконує суто механічну функцію, відіграючи роль своєрідного змішувача (міксера) харчової маси. Отже, лише гастральний і пілоричний відділи шлунка білих щурів гомологічні шлунку людини.

2. В тонкій кишці білих щурів об'єктивно можна виділити дві частини: безбрижову, яку за аналогією з відповідною частиною тонкої кишки людини називають дванадцятипалою кишкою, й брижову, в петлистій формі якої не вдається виявити межу між порожньою і клубовою кишкою. Установлено, що середньостатистичне значення діаметра тонкої кишки білих щурів становить $4,2 \pm 0,2$ мм, а середньостатистичне значення її довжини – $998,6 \pm 9,0$ мм. Середньостатистичне значення загальної площі її стінки – $13127,0 \pm 644,3$ мм².

Неодмінними базисними структурами тонкої і товстої кишок білих щурів є прості трубчасті (ліберкюнові) залози, тобто кишкові крипти, гирла яких розподілені по всій поверхні слизової оболонки й приховані в глибині між кишковими ворсинками. Розміри ворсинок зменшуються в каудальному напрямку, зникаючи в ділянці клубово-сліпокишкової заслінки, тоді як концентрація кишкових крипт поступово наростає в тому ж напрямку, досягаючи максимуму в сліпій кишці. Підвищення концентрації кишкових крипт у каудальному напрямку збігається з даними літератури про такий же градієнт наростання в тонкій і товстій кишках концентрації мікроорганізмів.

3. Якщо кишкові крипти, за рахунок наявності в них клітин Панета, що продукують лізоцим, правомірно вважати структурами вродженого (неспецифічного) імунітету слизових оболонок тонкої і товстої кишок, то поодинокі й групові лімфоїдні вузлики (пейєрові бляшки) в їх слизовій оболонці є периферійним представництвом (форпостом) специфічної (адаптивної) імунної системи, де не лише ініціюються імунні реакції, а й відбувається їх перехід із місцевого рівня на системний. Установлено, що пейєрові бляшки в більшості своїй розосереджені в тонкій кишці, а їх кількість індивідуально коливається від 12 до 28 одиниць. Сумарна площа пейєрових бляшок у тонкій кишці білих щурів у середньому дорівнює $220,9 \pm 14,4$ мм², що складає близько 2% загальної площі її стінки.

Розміри пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів безпосередньо залежать від сумарної кількості в них однотипних за структурою, але різних за формою і розмірами лімфоїдних вузликів, інтегрованих у групову спільність за допомогою окремих модульних асоціацій кровоносного мікроциркуляторного русла, серед яких запропоновано виділяти три види: малі, середні і великі. В окремих випадках серед

них трапляються найменші, вставні утвори, які є зародковими генераціями лімфоїдних вузликів. Тому, починаючи від них, малі, середні й великі форми розглядаємо як послідовні стадії розвитку лімфоїдних вузликів у складі пейєрових бляшок. З огляду на це, слід вважати, що пейєрові бляшки є лімфоепітеліальними комплексами, які постійно оновлюються, що пов'язано з їхньою антигенною реактивністю.

4. Асоційовані в пейєрових бляшках лімфоїдні вузлики є конусоподібно округлими потовщеннями слизової оболонки, основи яких (шириною від 0,5 до 0,8 мм) прилягають до м'язової оболонки, а їхні апікальні відділи частково покриті по колу кишковими ворсинками, відкрито контактують із кишковим вмістом. Установлено, що гермінативні або реактивні центри наявні лише у великих лімфоїдних вузликах, розташовуючись у їхніх базальних відділах. Основну товщу лімфоїдних вузликів доцільно умовно підрозділяти на апікальну й базальну частини, які вирізняються тим, що апікальна частина асоційована з покривним кишковим епітелієм (лімфоїдно-асоційований епітелій), а базальна зв'язана з лімфатичними мікросудинами, якими відтікає лімфа у відповідні мезентеріальні лімфатичні вузли. Лімфоїдно-асоційований епітелій пейєрових бляшок найчастіше виявляється у формі поляризованого моношару, що складається з ентероцитів різних типів. Але в окремих випадках, в основному в лімфоїдних вузликах середнього розміру, він має унікальну форму асоціації з лімфоїдною тканиною у вигляді роздільних колонкових (фрактальних) утворів, про які в літературі відсутні будь-які згадки. Такі утвори в найнаочнішій формі втілюють у собі тісний зв'язок (симбіоз) епітелію з лімфоїдними структурами пейєрових бляшок.

5. У лімфоїдно-асоційованому епітелії великих лімфоїдних вузликів містяться розрізнені кластерні угруповання лімфоепітеліальних структур у вигляді обмежених світлих комірок округлої (брунькоподібної) форми, які є вмістищем для імунокомпетентних елементів – лімфоцитів, макрофагів і дендритних клітин. Це у формальному відношенні нагадує постульоване в літературі уявлення про вміст цитоплазматичних кишень (або ніш) так званих М-клітин. Слід звернути увагу на те очевидне протиріччя, яке полягає в невідповідності між можливим розміром цитоплазматичної інвагінації окремої М-клітини і кількістю перерахованих вище лімфоїдних елементів. Це протиріччя ставить під сумнів деякі аспекти постульованої в літературі концепції про М-клітини, які розглядаються як єдині елементи, наділені здатністю вловлювати різні патогени й переносити їх шляхом трансцитозу в зону локалізації імунокомпетентних клітин.

6. У процесі й після закінчення введення кларитроміцину тваринам протягом 10 днів у них не було виявлено жодних явних ознак розладу шлунково-кишкового тракту у вигляді діареї. Виявлено, що в експериментальних тварин загальна картина розподілу вздовж тонкої кишки пейєрових бляшок та їх кількісного складу збігається з тією, яка властива тваринам, що перебували у звичайних умовах утримання. Але за даними планіметричного аналізу їхня загальна площа зростає більш ніж у два рази: якщо в початковому стані їхня загальна площа дорівнювала $220,9 \pm 14,4 \text{ мм}^2$, то після курсового вживання антибіотика вона розширилася до $476,8 \pm 10,1 \text{ мм}^2$ ($p < 0,001$). Основну частку приросту цієї площі дають середні й,

особливо, великі форми пейєрових бляшок, тоді як кількість і площа малих їхніх форм помітно зменшуються.

7. Є підстави вважати, що розростання (функціональна гіперплазія) структурованої лімфоїдної тканини в слизовій оболонці тонкої кишки білих щурів відбувається за рахунок появи в пейєрових бляшках нових генерацій лімфоїдних вузликів, які від моменту зародження до дефінітивних форм (великі лімфоїдні вузлики) проходять проміжні стадії у вигляді утворів малих і середніх розмірів. Отже, генетично детермінована загальна кількість пейєрових бляшок у тонкій кишці статевозрілих тварин є константою, тоді як кількість у них лімфоїдних вузликів різних генерацій – величиною змінною, залежною від стану мікробіоценозу тонкої кишки.

Різні за мірою розвитку лімфоїдні вузлики пейєрових бляшок тонкої кишки тварин після курсового введення кларитроміцину відрізняються між собою перш за все структурною конфігурацією своїх апікальних відділів. Для малих форм властива наявність ворсинчастого розростання лімфоїдно-асоційованого епітелію, тоді як у лімфоїдних вузликах середніх розмірів спостерігається утворення його колонкової (фрактальної) організації.

8. У великих лімфоїдних вузликах лімфоїдно-асоційований епітелій є впорядковано організованим моношаром ентероцитів різних типів, серед яких, за даними імуногістохімічних досліджень, збільшується кількість фагоцитарних ентероцитів. Виявили появу в Т-залежних зонах пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів після введення кларитроміцину так званих плазмоцитоїдних дендритних клітин, яким належить ключова роль у сполучній ланці між механізмами вродженого (неспецифічного) і набутого (адаптивного) імунітету.

9. Установлено, що під дією кларитроміцину на мікрофлору тонкої кишки відбувається не лише значне збільшення площі пейєрових бляшок, а і поява в слизовій оболонці тонкої кишки їхніх нових зачаткових генерацій. Уперше показано, що зачаткові форми пейєрових бляшок утворюються внаслідок морфогенетичного (проліферативного) перетворення кишкових ворсинок на преформованій основі кишкових крипт. Цей процес передбачає наявність у слизовій оболонці тонкої кишки прямого морфогенетичного зв'язку покривного епітелію кишкових ворсинок зі стовбуровими клітинами кишкових крипт, які володіють потенцією до диференціювання в ентероцити різних типів (абсорбційних, келихоподібних, ендокринних та фагоцитуючих).

10. Результати досліджень свідчать про те, що кларитроміцин володіє сильно вираженими імуностимулюючими властивостями. Це виражається в збільшенні кількості лімфоїдних вузликів у пейєрових бляшках тонкої кишки експериментальних тварин, а також у тенденції до їх примноження у вигляді утворення зачаткових форм. Виявлена компенсаторна форма гіперплазії очевидно пов'язана з підвищеним антигенним навантаженням, якого зазнає імунна система слизової оболонки тонкої кишки, бо відомо, що антибіотики за тривалого вживання призводять до тяжких змін балансу між нормальною мікрофлорою й патогенними мікроорганізмами на користь останніх.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані принципово нові дані про морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту білих щурів забезпечують коректний підхід при вирішенні певних проблем експериментальної медицини.

При цьому, в якості найбільш прийняттого об'єкта з метою експериментального моделювання ми рекомендуємо використовувати тонку кишку даних лабораторних тварин, тому що саме вона, за морфофункціональними особливостями слизової оболонки (на відміну від шлунка і товстої кишки) є цілком тотожною такої людини.

2. Викладені в дисертації результати дослідження, що стосуються анатомічної і гістологічної будови тонкої кишки білих щурів, заслуговують використання їх в навчальному процесі за відповідними розділами на медико-біологічних кафедрах – анатомії, гістології, фізіології, а також патологічної анатомії і фізіології.

3. Крім того, ілюстративний матеріал дисертації, у вигляді оригінальних і більш якісних ніж в літературі мікрофотографій, заслуговує бути використаним при виданні нових навчальних посібників і атласів по травній системі.

4. Разом з тим, нові результати, отримані при вивченні структурної організації пейєрових бляшок, а також цитологічних особливостей їх лімфоїдно-асоційованого епітелію повинні привернути увагу фахівців в галузі клінічної імунології та інфекційних хвороб.

5. Особливий інтерес представляє питання щодо топології в лімфоїдно-асоційованому епітелії лімфоїдних вузликів пейєрових бляшок і функціональне призначення М-клітин, існуюча концепція про які, як про єдині опосередковані структури між антигенами тонкої та товстої кишок і місцевим представництвом адаптивного імунітету, згідно з нашими даними потребує перегляду, що визначає перспективу подальших наукових досліджень.

6. Суто клінічний інтерес в галузі гастроентерології становлять результати, отримані при вивченні морфофункціонального стану пейєрових бляшок тонкої кишки після впливу на її мікрофлору антибактеріального препарату широкого спектру дії, яким в експерименті слугував кларитроміцин, що вводився тваринам перорально природним шляхом в процесі прийому ними їжі.

7. З клінічної точки зору, заслуговує уваги той факт, що даний антибіотик володіє сильно вираженими імунотропними властивостями, які проявляються в значній функціональній гіперплазії лімфоїдної тканини пейєрових бляшок, а також у появі в слизовій оболонці тонкої кишки їх зародкових генерацій.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Hryn VH, Kostylenko YuP, Yushchenko YuP, Ryabushko MM, Lavrenko DO. Comparative histological structure of the gastrointestinal mucosa in human and white rat. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018;73(7):1398-403. PMID: 30448817 (*Здобувачем проведено аналіз літературних даних, обробку даних архівного матеріалу та узагальнення отриманих даних*).

2. Hryn VH, Kostylenko YuP, Yushchenko YuP, Lavrenko AV. General comparative anatomy of human and white rat digestive systems. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018;73(8):1599-602. PMID: 30684346 *(Здобувачем проведено аналіз літературних даних, обробку даних архівного матеріалу та узагальнення отриманих даних)*.

3. Гринь ВГ, Костиленко ЮП, Броварник ЯА. Некоторые особенности анатомического строения толстой кишки белых крыс. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018;4,2(147):265-70. DOI:10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-265-270 *(Здобувачем проведено набір матеріалу, морфологічне дослідження препаратів, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки)*.

4. Hryn V. Planimetric correlations between Peyer's patches and the area of small intestine of white rats. *Reports of morphology*. 2018;2(24):66-72. DOI: 10.31393/morphology-journal-2018-24(2)-10.

5. Гринь ВГ. Загальна анатомічна характеристика тонкої кишки білих щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 2018;18(4):88-93. DOI:10.31718/2077-1096.18.4.88.

6. Гринь ВГ, Костиленко ЮП, Ячмінь АІ. Особливості анатомічної будови шлунку білих щурів. *Світ медицини та біології*. 2019;1(67):133-7. DOI 10.26724/2079-8334-2019-1-67-133 *(Здобувачем проведено набір матеріалу, морфологічне дослідження препаратів, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки)*.

7. Hryn VH, Kostylenko YuP, Bilash VP, Tarasenko YaA. Features of angioarchitecture of the albino rats stomach and small intestine. *Wiadomości Lekarskie*. 2019;73(3):311-7. PMID: 31050973 *(Здобувачу належать основні ідеї дослідження, проведення морфологічного дослідження препаратів, обробка результатів дослідження, формулювання висновків)*.

8. Hryn VH, Kostylenko YP, Bilash VP, Ryabushko OB. Microscopic structure of albino rats' small intestine. *Wiadomości Lekarskie*. 2019;72(5 cz 1):733-8. PMID: 31175762. *(Здобувачем проведено морфологічне дослідження препаратів, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки)*.

9. Гринь ВГ. Особенности гистологического строения слепой кишки белых крыс. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2019;17(3):296-302. DOI:10.25298/2221-8785-2019-17-3-296-302

10. Гринь ВГ. Загальний принцип будови лімфоїдних вузликів у складі пейерових бляшок тонкої кишки білих щурів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;2(2):200-4. DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-200-204

11. Гринь ВГ. Гістологічна будова шлунка білих щурів. *Morphologia*. 2019;13(2):6-12. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.2.6-12>

12. Гринь ВГ, Костиленко ЮП. Структурная организация кишечных крипт пейеровых бляшек тонкой кишки белых крыс. *Morphologia*. 2019;13(3):32-9. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.3.32-39> *(Здобувачем проведено морфологічне та гістологічне дослідження препаратів, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки)*.

13. Гринь ВГ, Костиленко ЮП, Корчан НА, Лавренко ДА. Структурные формы фолликул-ассоциированного эпителия пейеровых бляшек тонкой кишки

белых крыс. Georgian medical news. 2019;9(294):118-23. PMID: 31687962 *(Здобувачем проведено гістологічне дослідження препаратів, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).*

14. Гринь ВГ. Макро-микроскопические особенности рельефа слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта белых крыс. Світ медицини та біології. 2019;70(4):188-93. DOI: 10.26724/2079-8334-2019-4-70-188-193

15. Hryn V. Internal structure of the lymphoid nodules of the peyer's patches of small intestine in albino rats. Georgian medical news. 2019 Nov;(296):122-6. PMID: 31889718.

16. Гринь ВГ. Ангиоархитектоника пейеровых бляшек тонкой кишки белых крыс. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019;17(6):662-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-662-667>

17. Гринь ВГ, Костиленко ЮП. Структура ліфоїдно-асоційованого епітелію пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;18(4):67-75. DOI: 10.24061/1727-0847.18.4.2019.11 *(Здобувачем проведено морфологічне дослідження препаратів, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).*

18. Гринь ВГ. Морфометрична характеристика пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів після курсового прийому кларитроміцину. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(2):58-63. DOI: 10.26693/jmbs05.02.058

19. Hryn V, Kostylenko Y, Dubinin S, Bilash V. Primordial forms of peyer's patches developed in albino rats' small intestine after administration of broad-spectrum antibiotic. Georgian medical news. 2020 Jan;(298):128-32. PMID: 32141865. *(Здобувачу належать основні ідеї дослідження, проведення морфологічного та гістологічного дослідження препаратів, обробка результатів дослідження, формулювання висновків).*

20. Гринь ВГ. Імуногістохімічний аналіз пейєрових бляшок тонкої кишки білих щурів у нормі. Вісник проблем біології і медицини. 2020;1(155):292-6. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-292-296

21. Гринь ВГ. Морфофункциональное состояние желудка и слепой кишки белых крыс после курсового приема кларитромицина. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(1):134-40. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.134>

22. Гринь ВГ, Костиленко ЮП, Шепитько КВ, Лавренко ДА. Иммуногистохимический анализ пейеровых бляшек тонкой кишки белых крыс после приема кларитромицина. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(3):122-8. DOI: 10.26693/jmbs05.03.122 *(Здобувачем проведено набір матеріалу, гістологічне, імуногістохімічне, морфометричне дослідження препаратів, статистична обробка та узагальнення отриманих даних, формулювання висновків).*

23. Hryn VH, Kostylenko YP, Hryn KV. General histological characteristics of lymphoid nodules of peyer's patches of the small intestine in albino rats after administration of a broad-spectrum antibiotic. The Medical and Ecological Problems. 2020;24(3-4):19-23. DOI: <https://doi.org/10.31718/mep.2020.24.3-4.05> *(Здобувачем*

проведено морфологічне та гістологічне дослідження препаратів, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

24. Гринь ВГ. Обговорення порівняльної анатомії кишківника людини і білих щурів. Збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету «Перспективи розвитку медичної науки і освіти»; 2017 лист. 16-17; Суми. Суми: СумДУ; 2017, с. 115-6.

25. Гринь ВГ, Броварник ЯО. Некоторые аспекты сходства в строении начальных отделов пищеварительной системы человека и белой крысы. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Полтавські дні громадського здоров'я»; 2018 трав. 24-25; Полтава. Полтава; 2018, с. 72-4. *(Здобувачу належать основні ідеї дослідження, набір матеріалу, проведення морфологічного дослідження препаратів, обробка результатів дослідження, формулювання висновків).*

26. Гринь ВГ. Порівняння гістологічної структури слизової оболонки шлунка людини і білих щурів. Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної медичної конференції «Сучасна медицина: тенденції та перспективи розвитку»; 2018 лип. 9; Республіка Польща, Жешув. Жешув; 2018, с. 82-7.

27. Гринь ВГ. Методика вивчення кровоносного русла шлунка білих щурів. Збірник тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України; 2019 жовт. 2-4; Одеса. Одеса; 2019, с. 83-4.

28. Ячмінь АІ, Гринь ВГ, Костиленко ЮП, Єрошенко ГА, Білаш СМ. Сучасні погляди на будову шлунку щурів. Збірник тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України; 2019 жовт. 2-4; Одеса. Одеса; 2019, с. 157-8. *(Здобувачем проведено морфологічне дослідження препаратів, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).*

29. Гринь ВГ. Методика дослідження васкуляризації тонкої кишки білих щурів. Міжнародна науково-практична конференція «Медичні науки: історія, сучасність, майбутнє, досвід ЄС»; 2019 вер. 27-28; Влоцлавек, Республіка Польща. Влоцлавек; 2019, с. 131-4.

30. Гринь ВГ. Метод морфологічного дослідження пейерових бляшок тонкої кишки білих щурів. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, приуроченої 75-річчю з дня заснування ВДНЗ України «БДМУ» «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині»; 2019 жовт. 24-25; Чернівці. Чернівці; 2019, с. 10-1.

31. Гринь ВГ, Костиленко ЮП. Специфика гистологического строения тонкой кишки белых крыс. Сборник статей по материалам XXIX Международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования»; 2019 ноябрь 26; Москва. Москва: Интернаука; 2019, с. 6-10. *(Здобувачем проведено гістологічне дослідження тканин, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).*

32. Гринь ВГ. Параметры групповых лимфоидных узелков (пейеровых

бляшек) тонкой кишки. Сборник материалов международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы анатомии», посвящённой 125-летию со дня рождения профессора Василия Ивановича Ошкадерова; 2020 февр. 27; Витебск. Витебск; 2020, с. 114-7.

33. Гринь ВГ. Морфофункціональні особливості сліпої кишки після прийому кларитроміцину. Матеріали Всеукраїнської конференції з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» у III ч.; 2020 квіт. 9-11; Тернопіль. Тернопіль: Терноп. нац. мед. ун-т імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; 2020, ч. I, с. 43-4.

34. Гринь ВГ. Морфофункціональна характеристика лімфоїдних вузликів пейєрових бляшок тонкої кишки. Матеріали XI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Біологічні дослідження – 2020»; 2020 берез. 21-23; Житомир. Житомир: Житомирський державний університет ім. І. Франка; 2020, с. 240-1.

35. Гринь ВГ, Гринь КВ. Стан шлунку білих щурів після прийому кларитроміцину. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 70-річчю з дня народження професора В.М. Бобирьова «Сучасні аспекти вільнорадикальної патології в експериментальній та клінічній медицині»; 2020 трав. 7-8; Полтава. Полтава; 2020, с. 52-4. *(Здобувачем проведено морфологічне дослідження препаратів, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).*

36. Гринь ВГ. Архітектоніка лімфоїдно-асоційованого епітелію пейєрових бляшок тонкої кишки. Збірник тез Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», присвяченої 80-річчю професора С.Ю. Масловського; 2020 вер. 23-25; Харків. Харків: ХНМУ; 2020, с. 143-8.

37. Гринь ВГ. Особливості анатомічної будови тонкої кишки щурів. Матеріали четвертої всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2020 лист. 4-6; Дніпро. Дніпро: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; 2020, с. 23-4.

Видання, які додатково відображують наукові результати дисертації

38. Гринь ВГ, Костиленко ЮП, Броварник ЯО, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, патентовласник. Спосіб дослідження ангіоархітектоніки шлунка білих щурів. Патент України № 139127. 2019 груд. 26. *(Здобувачу належить основна ідея, проведено патентний пошук, оформлення патенту).*

39. Гринь ВГ, винахідник; Українська медична стоматологічна академія, патентовласник. Спосіб дослідження ангіоархітектоніки тонкої кишки білих щурів. Патент України № 141481. 2020 квіт. 10.

40. Гринь ВГ, Броварник ЯО, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, патентовласник. Операційно-препарувальний столик з фіксаторами для лабораторних щурів. Патент України № 142955. 2020 лип. 10. *(Здобувачу належить основна ідея, проведено патентний пошук, оформлення патенту).*

АНОТАЦІЯ

Гринь В.Г. Морфофункціональні особливості шлунково-кишкового тракту білих щурів у нормі та при впливі кларитроміцину. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 «Нормальна анатомія» (22 – Охорона здоров'я). – Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2021.

У дисертаційній роботі розширені й доповнені наукові поняття про те, що шлунок білих щурів істотно вирізняється від шлунка людини наявністю в ньому додаткового резервуарного відділу (передшлунка), який ми запропонували називати «фундальним» відділом. Уперше доведено, що цей відділ виконує суто механічну функцію. Сліпа кишка в цього виду гризунів відповідна за об'ємом зі шлунком; завдяки особливостям будови слизової оболонки вона є саме тим відділом, в якому відбуваються процеси утилізації грубих харчових компонентів (клітковини) під час їх бактеріального розщеплення. Уперше показано, що висхідна частина ободової кишки білих щурів вирізняється унікальною конфігурацією слизової оболонки за рахунок наявності в ній спіральних орієнтованих складок-рифлей. Тонка кишка є за морфофункціональною характеристикою єдиним відділом у шлунково-кишковому тракті білих щурів, який у мініатюрі відповідає такому людині, що може слугувати зручним об'єктом для експериментальних досліджень.

Уперше звернено особливу увагу на те, що неодмінними базисними структурами слизової оболонки тонкої і товстої кишок білих щурів є ліберкюнові залози, тобто кишкові крипти, які правомірно вважати структурами вродженого імунітету їх слизових оболонок.

Результати проведених досліджень показали, що найсуперечливішим є питання про структуру «фолікуло-асоційованого епітелію». Запропоновано називати його «лімфоїдно-асоційований епітелій», тому що він, насправді, покриває не «фолікули», а апікальні частини лімфоїдних вузликів. Уперше виявлено унікальний варіант його будови у вигляді роздільних колонкових (фрактальних) утворів, які в найнаочнішій формі втілюють у собі тісний зв'язок (симбіоз) кишкового епітелію з лімфоїдними структурами пейєрових бляшок.

Уточнено дані про будову кишкового епітелію, представленого ентероцитами різної спеціалізації, серед яких наявні особливі М-клітини, які виконують провідну роль у ініціації імунних реакцій у слизових оболонках тонкої та товстої кишок завдяки їхній здатності до фагоцитозу і перенесення патогенів з їх умісту до імунокомпетентних клітин лімфоїдних вузликів. Заповнено існуючу в літературі прогалину щодо концепції про М-клітини, яка суперечить тому, що в лімфоїдно-асоційованому епітелії пейєрових бляшок наявні ентероцити, наділені фагоцитарними властивостями.

Встановлено, що генетично детермінована загальна кількість пейєрових бляшок у тонкій кишці статевозрілих тварин є константою, тоді як кількість у них різних за генерацією лімфоїдних вузликів слід вважати величиною змінною, залежною від стану мікробіоценозу тонкої кишки. Установлено, що під дією

антибактеріального препарату на мікрофлору тонкої кишки відбувається поява в її слизовій оболонці нових зачаткових генерацій пейєрових бляшок.

Ключові слова: морфофункціональні особливості, шлунково-кишковий тракт, білі щури, групові лімфоїдні вузлики (пейєрові бляшки), лімфоїдно-асоційований епітелій, колонково-рядні лімфоепітеліальні фрактали, імунокомпетентні клітини, кишкові крипти (ліберкюнові) залози, М-клітини, кларитроміцин.

АННОТАЦІЯ

Гринь В.Г. Морфофункціональные особенности желудочно-кишечного тракта белых крыс в норме и при воздействии кларитромицина. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.01 «Нормальная анатомия» (22 – Охрана здоровья). – Харьковский национальный медицинский университет, МЗ Украины. – Харьков, 2021.

В диссертационной работе расширены и дополнены научные понятия о том, что желудок белых крыс существенно отличается от желудка человека наличием в нем дополнительного резервуарного отдела (преджелудка), который мы предложили называть «фундальным» отделом. Впервые доказано, что этот отдел выполняет чисто механическую функцию. Слепая кишка у этого вида грызунов соответственная по объему с желудком; благодаря особенностям строения слизистой оболочки является именно тем отделом, в котором происходят процессы утилизации грубых пищевых компонентов (клетчатки) во время их бактериального расщепления. Впервые показано, что восходящая часть ободочной кишки белых крыс отличается уникальной конфигурацией слизистой оболочки за счет наличия в ней спирально ориентированных складок-рифлей. Тонкая кишка является по морфофункциональной характеристике единственным отделом в желудочно-кишечном тракте белых крыс, который в миниатюре соответствует таковому человека, который может служить удобным объектом для экспериментальных исследований.

Впервые обращено особое внимание на то, что неперенными базисными структурами слизистой оболочки тонкой и толстой кишок белых крыс являются либеркюновы крипты, то есть кишечные крипты, которые правомерно считать структурами врожденного иммунитета их слизистых оболочек.

Результаты проведенных исследований показали, что противоречивым является вопрос о структуре «фолликуло-ассоциированного эпителия». Предложено называть его «лимфоидно-ассоциированный эпителий», потому что он на самом деле покрывает не «фолликулы», а апикальные части лимфоидных узелков. Впервые обнаружен уникальный вариант его строения в виде отдельных колонковых (фрактальных) образований, которые в наглядной форме воплощают в себе тесную связь (симбиоз) кишечного эпителия с лимфоидными структурами пейєровых бляшек.

Уточнены данные о строении кишечного эпителия, представленного

энтероцитами различной специализации, среди которых имеются особые М-клетки, которые выполняют ведущую роль в инициации иммунных реакций в слизистых оболочках тонкой и толстой кишок, благодаря их способности к фагоцитозу и переносу патогенов из их содержимого в иммунокомпетентные клетки лимфоидных узелков. Заполнен существующий в литературе пробел о концепции об М-клетках, которая противоречит тому, что в лимфоидно-ассоциированном эпителии пейеровых бляшек имеющиеся энтероциты, наделенные фагоцитарными свойствами.

Установлено, что генетически детерминированное общее количество пейеровых бляшек в тонкой кишке половозрелых животных является константой, тогда как количество в них различных генераций лимфоидных узелков следует считать величиной переменной, зависящей от состояния микробиоценоза тонкой кишки. Установлено, что под воздействием антибактериального препарата на микрофлору тонкой кишки происходит появление в ее слизистой оболочке новых зачаточных поколений пейеровых бляшек.

Ключевые слова: морфофункциональные особенности, желудочно-кишечный тракт, белые крысы, групповые лимфоидные узелки (пейеровы бляшки), лимфоидно-ассоциированный эпителий, колонково-рядные лимфоэпителиальные фракталы, иммунокомпетентные клетки, кишечные крипты (либеркюновы) железы, М-клетки, кларитромицин.

ANNOTATION

Hryn V.H. Morphofunctional features of the normal white rat gastrointestinal tract and under the influence of clarithromycin. – Qualifying research paper (manuscript).

Doctoral thesis for the scientific degree of Doctor of Medical Sciences on the Specialty 14.03.01 “Normal Anatomy” (22 – Public Health). – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The thesis expands and amends the scientific concepts that the stomach of white rats differs significantly from the human stomach due to the presence of additional reservoir compartment (pre-stomach), which we proposed to call the “fundal” part. It was first proved that this part performs a purely mechanical function.

Scientific data, stated that significant species peculiarities are also found in the structure of the white rat colon has been clarified. The volume of the white rat cecum is similar to the volume of the stomach; due to the peculiarities of the structure of the mucous membrane, it is precisely the part in which processes of utilization of coarse food components (fiber) occur during its fermentation. For the first time, it is shown that the first portion of the white rat colon differs in a unique configuration of the mucous membrane due to the presence of spiral-oriented folds-flutings.

The small intestine is, by morphofunctional characteristics, the only part in the white rat gastrointestinal tract, which in miniature corresponds to human one that can be a convenient object for experimental studies. The primary metric parameters necessary for further experimental study were obtained and systematized, as well as a thorough analysis

of the microscopic structure of its mucous membrane was carried out.

For the first time, it was highlighted that crypts of Lieberkühn, or intestinal glands, are the essential basic structures of the mucous membrane of the entire intestine of white rats, which are legitimately considered as the structures of innate (nonspecific) immunity of the intestinal mucosa, which greatly expands the current concept of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT).

An important point in the study of Peyer's patches of the small intestine is that their size depends directly on the number of lymphoid nodules integrated into them by the individual modular associations of the hemomicrovasculature, among which small, medium and large sizes should be distinguished.

The findings of the studies have shown that the most controversial is the issue of the structure of the "follicle-associated epithelium". It has been suggested to call it "lymphoid-associated epithelium" because it actually covers the lymphoid nodules but not follicles. For the first time a unique version of its structure in the form of separate columnar (fractal) formations, which in the most obvious form embodies the close connection (symbiosis) of the intestinal epithelium with lymphoid structures of Peyer's patches was discovered. The data on the structure of the intestinal epithelium, represented by enterocytes of different specialization, among which there are specific M-cells, which play a leading role in the initiation of immune responses in the intestinal mucosa due to their ability to phagocytosis and transfer of pathogens from the intestinal contents to the immunocompetent cells of the lymphoid nodules have been clarified. The concept of M-cells which contradicts the fact that of enterocytes with phagocytizing properties in the lymphoid-associated epithelium of Peyer's patches has been elucidated.

For the first time, the study of the structure of Peyer's patches of white rat small intestine after oral administration of the broad-spectrum antibiotic clarithromycin revealed the novel data. It has been established that the genetically determined total amount of Peyer's patches in the small intestine of adult white rats is constant, whereas the number of lymphoid nodules different in their generation should be considered a variable depending on the state of microbiocenosis of the intestine.

It has been established that emerging of the new primordial generations of Peyer's patches in the small intestinal mucosa is induced by the effect of the antibacterial drug on the intestinal microflora. It is shown for the first time that primordial forms of Peyer's patches are formed as a result of the morphogenetic transformation of the intestinal villi on the pre-formed base of the crypts of Lieberkühn, i.e., intestinal glands.

Key words: morphofunctional features, gastrointestinal tract, white rats, aggregated lymphoid nodules (Peyer's patches), lymphoid-associated epithelium, columnar lymphoepithelial fractals, immunocompetent cells, intestinal glands (crypts of Lieberkühn), M-cells, clarithromycin.