

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Гула Вікторія Іванівна**

УДК 616.33-018:616.151.1:616.395-092.9(045.5)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ФУНДАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА**  
**ЗА УМОВ ЗНЕВОДНЕННЯ ОРГАНІЗМУ**  
(анатомо-експериментальне дослідження)

**Спеціальність 14.03.01 – нормальна анатомія**

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне  
джерело \_\_\_\_\_ В. І. Гула

Науковий керівник – Сікора Віталій Зіновійович, доктор медичних наук, професор

**Суми – 2019**

## АНОТАЦІЯ

*В. І. Гула.* Структурні зміни фундального відділу шлунка за умов зневоднення організму (анатоמו-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Сумський державний університет, Суми, 2019.

Дисертація присвячена вивченню змін структур фундального відділу шлунка на макро-, мікро- та ультраструктурному рівнях організації за умов впливу різних видів та ступенів дегідратації організму лабораторних щурів, а також можливості корекції структурних змін тканин шлунка за допомогою препарату етилметилгідроксипіридину сукцинат.

Для експериментального дослідження структурних змін шлунка за умов дегідратаційних порушень було проведено експеримент на білих лабораторних щурах-самцях 6–9-місячного віку вагою 150–250 г.

Піддослідних щурів утримували у віварії Медичного інституту Сумського державного університету відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом із біоетики (Київ, 2001).

За основу експерименту була взята класифікація порушень водного гомеостазу, що використовувалася на кафедрі реаніматології І МОЛМІ ім. І. Сеченова (1979) та д-ром мед. наук, професором МІ СумДУ В. З. Сікорою (1992), в якій виділяють загальну, клітинну та позаклітинну дегідратації.

За рівнем водного дефіциту виділяють три ступені зневоднення: легкий (дефіцит води дорівнює 2–5 %), середній (5–10 %) і тяжкий, або сублетальний, (перевищує 10 %).

Усі піддослідні тварини були поділені відповідно на контрольну та 4 експериментальні серії. До першої – контрольної – серії входили 42 інтактних білих лабораторних щура-самця зрілого віку (6–9 місяців), їх середня маса становила від

150 до 220 г, які перебували на звичайному питному та харчовому раціоні в межах фізіологічної потреби, група контролю позаклітинної дегідратації отримувала виварену їжу для виключення фактора впливу характеру їжі на структуру шлунка. Друга експериментальна серія тварин підлягала дії фактора загальної, третя – клітинної, четверта – позаклітинної дегідратації різних ступенів тяжкості. Останню – п'яту – серію склали тварини, які за умов дегідратації одночасно отримували етилметилгідроксипіридину сукцинат для визначення корекції морфологічних змін компонентів стінки шлунка.

З'ясовано, що при всіх видах дегідратації спостерігалися масивна десквамація поверхневих мукоцитів, стоншення шарів стінки шлунка, збільшення щільності розміщення залоз на  $1 \text{ мм}^2$ , зміна розмірів клітин та ультрамікроскопічних ознак їх секреторно-функціональної здатності з наростанням структурних змін у гландулоцитах власних залоз слизової оболонки стінки фундального відділу шлунка відповідно до наростання ступеня тяжкості зневоднення. За умов загальної дегідратації такі зміни супроводжувалися поступовим посиленням тотального клітинного цитолізу верхніх, а іноді, й нижніх ділянок головних частин шлункових залоз. За умов клітинного зневоднення, окрім переліченого, спостерігалися ознаки наростання набряку в перицелюлярному просторі базальних відділів шлункових залоз. При позаклітинному зневодненні відбувалися поступовий розвиток структурної дезорганізації фундальних залоз, розширення їх просвітів та утворення кістоподібних порожнин, заповнених клітинним детритом.

Морфометрично встановлено, що найбільше зменшення лінійних розмірів шлунка та його об'єму на 78,86 % ( $p < 0,0001$ ), зростання щільності залоз на  $1 \text{ мкм}^2$  на 32,96 % ( $p = 0,0003$ ), зменшення глибини ямок на 29,83 % ( $p < 0,0001$ ), товщини стінки шлунка на 30,06 % ( $p < 0,0001$ ), слизової оболонки на 14,96 % ( $p = 0,0097$ ), м'язової оболонки на 41,71 % ( $p = 0,0002$ ), серозної оболонки на 37,31 % ( $p < 0,0001$ ), площі перерізу гландулоцитів щодо контролю відбувалося за умов важкого загального зневоднення організму. За цих умов у перешийках та шийкових ділянках відсоток сприйнятливих до Ki-67 клітин становив  $(47,99 \pm 0,82) \%$ , що на 9,08 % ( $p < 0,0001$ ) перевищувало контрольні показники, в даних ділянках залоз відсоток

p53 -позитивних клітин дорівнював ( $5,13 \pm 0,45$ ) %, а порівняно з групою інтактних щурів зростав на 3,89 % ( $p < 0,0001$ ). Клітинне зневоднення супроводжувалося найбільшим зниженням загальної кількості гландулоцитів на одну залозу до 30-ї доби експерименту на 27,05 % ( $p < 0,0001$ ), а також зменшенням кількості апудоцитів на 72,21 % ( $p < 0,0001$ ), шийкових мукоцитів – до 28,8 % ( $p < 0,0001$ ), пристінкових клітин – на 17,34 % ( $p = 0,0210$ ).

За умов позаклітинного зневоднення зменшення кількості шийкових мукоцитів на 6,07 % ( $p = 0,1102$ ) на 30-ту та на 9,35 % ( $p = 0,0534$ ) на 60-ту добу змінювалося поступовим зростанням їх кількості на 9,03 % ( $p < 0,0456$ ) на пізніх термінах експерименту. Позаклітинна дегідратація тяжкого ступеня викликає збільшення відносної маси шлунка на 61,2 % ( $p < 0,0001$ ), діаметра артеріол – на 17,24 % ( $p = 0,0019$ ), діаметра венул – на 36,84 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з показниками в інтактних тварин.

Двофакторний дисперсійний аналіз засвідчив, що чинник ступеня зневоднення переважно впливав на показник відносної маси шлунка, загальну кількість клітин у залозі, кількість головних клітин у залозі та кількість проліферувальних клітин у верхніх ділянках головних частин залоз. Вплив виду дегідратації переважав для абсолютної маси щура, шлунка та його об'єму; товщини оболонок шлунка; кількості шийкових та поверхневих мукоцитів та апудоцитів; площі перерізу цитоплазми пристінкових та головних клітин, а також поверхневих мукоцитів; діаметра просвіту судин гемомікроциркуляторного русла та артеріоловенулярного співвідношення. Взаємодія факторів істотно впливала на зміни площі перерізу ядер головних, пристінкових, шийкових мукоцитів та площу перерізу цитоплазми останніх і кількість пристінкових клітин у залозах.

Гастропротективна дія етилметилгідроксипіридину сукцинату проявлялася в зменшенні десквамації та вираженості структурних змін у тканинах шлункової стінки, кращому збереженні структурної організації залоз слизової оболонки, їх просвітів, зменшенні набрякових процесів у перичелюлярних просторах базальних відділів шлункових залоз за умов клітинного зневоднення, а також зменшенні частоти виникнення кістоподібних утворів у залозах та ознак набряку клітин за умов

позаклітинної дегідратації організму. Ультрамiкроскопiчно це проявлялося загальним зменшенням кiлькостi клiтин з ущiльненням ядер та цитоплазми, клiтин з ознаками цитолiзу, збiльшенням кiлькостi мiтохондрiй типової структури, посиленням секрецiї екзокриноцитами, поверхневими та шийковими мукоцитами. Посилення активностi регенераторних процесiв виявлялося збiльшенням мiтотично-активних клiтин шийкових дiлянок на 5,93 % ( $p = 0,0425$ ) за умов загального, на 5,18 % ( $p = 0,0097$ ) – клiтинного та на 35,17 % ( $p < 0,0001$ ) – позаклітинного зневоднення iз застосуванням етилметилгiдроксипiридину сукцинату. Поряд iз цим вiдбувалося посилення апоптичних процесiв у шийкових вiддiлах власних залоз на 1,96 % ( $p = 0,0022$ ), на 0,86 % ( $p = 0,0271$ ), на 1,39 % ( $p = 0,0036$ ) за умов загальної, клiтинної та позаклітинної дегiдратацiї iз застосуванням коректора вiдповiдно до тенденцiї зменшення проявiв апоптозу в рештi дiлянок шлункових залоз. Застосування коректора на фонi дегiдратацiї сприяло зменшенню гемомiкроциркуляторних розладiв та покращанню кровопостачання тканин шлунка, що морфометрично проявлялося зменшенням перерозтягнення венул при загальнiй, венул та артерiол – при позаклітиннiй дегiдратацiї.

Таким чином, застосування етилметилгiдроксипiридину сукцинату має ефективнiсть для пiдтримання життєдiяльностi структур фундального вiддiлу стiнки шлунка в умовах зневоднення органiзму, але в рiзному ступенi залежно вiд виду дегiдратацiї.

**Ключові слова:** шлунок, фундальний вiддiл, дегiдратацiя, морфологiчні змiни, шури, етилметилгiдроксипiридину сукцинат, корекцiя дегiдратацiї.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гула В. І. Гістоморфометричний аналіз змін стінки шлунка за умов загальної дегідратації організму / В. І. Гула, В. З. Сікора // Морфологія. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 23–28. (Здобувач здійснила набір тексту, статистично обробила і проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

2. Гула В. І. Структурна перебудова фундального відділу шлунка щурів за умов клітинного зневоднення організму / В. І. Гула // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2016. – Т. 4, № 4. – С. 537–545. (Здобувач здійснила набір тексту, статистично обробила і проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

3. Microscopic changes in rat organs under conditions of total dehydration / O. O. Prykhodko, V. I. Hula, O. S. Yarmolenko, M. S. Pernakov, L. G. Sulim, V. I. Bumeister, V. Z. Sikora, N. V. Demikhova // Azerbaijan Medical Journal. ATJ. – 2016. – № 4. – P. 95–100. (Здобувач здійснила набір тексту, статистично обробила і проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

4. Сучасний погляд на проблему дегідратаційних порушень організму (літературний огляд) / В. І. Гула, О. О. Приходько, В. І. Бумейстер, О. С. Ярмоленко, І. В. Болотна // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 2 (78). – С. 186–190. (Здобувач здійснила набір тексту, статистично обробила і проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

5. Гула В. І. Ультроструктурні зміни судин мікроциркуляторного русла шлунка за умов клітинної дегідратації організму / В. І. Гула // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 16–19. – DOI: 10.26693/jmbs02.05.016. (Здобувач здійснила набір тексту, статистично обробила і проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

6. Мікроскопічні та ультрамікроскопічні зміни головних екзокриноцитів слизової оболонки шлунка за умов сублетальної загальної дегідратації організму / В. І. Гула, В. З. Сікора, О. С. Ярмоленко, В. І. Бумейстер, М. С. Пернаков, В. О. Бойко // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2 (107). – С. 193–198. – DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.2.124948. (Здобувач здійснила набір тексту, статистично обробила і проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

7. Prykhodko O. O. The response of the separate organs on the extracellular dehydration / O. O. Prykhodko, V. I. Hula // Perspective trends in scientific research – 2015 : materials international scientific and practical confer, Bratislava, 17–22 Oct. 2015. – Київ : Центр навчальної літератури, 2015. – Vol. 2. – P. 175.

8. Гула В. І. Літературні відомості про морфологію шлунка / В. І. Гула ; наук. кер. В. З. Сікора // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих учених, м. Суми, 23–24 квітня. – Суми : СумДУ, 2015. – С. 121.

9. Hula V. I. Morphological changes of stomach influenced by general dehydration / V. I. Hula; EL Adviser S. Zolotova // With Foreign Languages to Mutual Understanding, Better Technologies and Ecologically Safer Environment : матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів, аспірантів та викладачів лінгвістичного навчально-методичного центру кафедри іноземних мов, м. Суми, 24 березня 2016 р. / відп. за вип. Г. І. Литвиненко. – Sumy : Sumy State University, 2016. – P. 52–53.

10. Гула В. І. Вплив загальної дегідратації сублетального ступеня на морфометричні показники структурних компонентів фундального відділу шлунка / В. І. Гула, В. З. Сікора // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень : збірник тез наукових робіт науково-практичної конференції, Одеса, 21–22 жовтня 2016 року. – Одеса : Південна фундація медицини, 2016. – С. 104–106.

11. Гула В. І. Дослідження проліферативної активності фундального відділу шлунку в нормі з використанням імуногістохімічного маркера Ki-67/ В. І. Гула, В. З. Сікора // Прикладні аспекти морфології : збірник матеріалів науково-практичної конференції (Тернопіль, 20–21 жовтня 2016 року). – Тернопіль : ТДМУ, 2016. – С. 51–53.

12. Дослідження впливу легкого ступеня позаклітинної дегідратації організму на слизову оболонку фундального відділу шлунка / В. І. Гула, К. В. Степовик, К. В. Степовик, Н. А. Довбиш, С. Я. Удовиченко ; наук. кер. В. З. Сікора // Перспективи розвитку медичної науки і освіти : збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту

Сумського державного університету (м. Суми, 16–17 листопада 2017 р.). – Суми : СумДУ, 2017. – С. 23–24.

13. Дослідження проліферативної активності фундального відділу шлунка за умов легкого ступеня загальної дегідратації організму / В. І. Гула, В. З. Сікора, С. Я. Удовиченко, Н. А. Довбиш, К. В. Степовик, К. В. Степовик // Медична наука в практику охорони здоров'я : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (м. Полтава, 17 листопада 2017 року). – Полтава : УМСА, 2017. – С. 62.

### **ABSTRACT**

Hula V. I. Structural changes of the stomach fundus division under conditions of dehydration of the organism (anatomical and experimental research). – Qualifying scientific work as manuscript.

Thesis for the degree of a Candidate of Medical Science on the specialty 14.03.01 – Normal Anatomy. – Sumy State University, Sumy, 2019.

The thesis is devoted to studying the changes of structures of the stomach fundus division at the macro-, micro- and ultrastructural levels of its organization under conditions of different types and degrees of dehydration of the organism of laboratory rats, and the possibility of correction of the morpho-functional state of the stomach tissues with the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate.

An experiment was conducted on white male laboratory rats at the age of 6–9 months and weight of 150–250 g for the experimental research of the structural changes of the fundus of the stomach wall under conditions of dehydration.

The experimental animals were kept in the vivarium of the Medical Institute of Sumy State University in conditions accorded to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), “General ethical principles of animal experimentation” adopted by the First National Congress of Bioethics (Kyiv, 2001).

The classification of water homeostasis disorder, which distinguishes the general, cellular and extracellular dehydration, has been the basis of the experiment which was earlier used at the Department of Reanimation of I. M. Sechenov First Moscow Institute of



Medicine (1979) and by DMSc V. Z. Sikora, Professor of the Medical Institute of Sumy State University (1992).

Depending on the water deficiency in the organism, there were also three degrees of gravity in each type of dehydration: mild (lack of water reached 2–5 %), moderate (5–10 %) and severe (more than 10 %).

All animals were divided into 1 control and 4 experimental series. The first control series included 42 intact white laboratory male rats (6–9 months), whose average weight ranged from 150 to 220 g, they were on a normal drinking and food diet within the limits of physiological needs; the extracellular dehydration control group received cooked food to exclude the effect of the nature of food on the structure of the stomach.

The second experimental series of animals was subjected to the action of the general dehydration, the third – of intracellular dehydration, and the fourth – of extracellular dehydration of different degrees of severity. The fifth group consisted of animals which received ethylmethylhydroxypyridine succinate simultaneously throughout the experiment of dehydration to determine the possibility of correction of morphological changes in the components of the stomach wall under conditions of water deficiency.

It has been found that in all types of dehydration there was a massive desquamation of superficial mucocytes, thickening of the rat's gastric wall layers, an increase in the density of the placement of gastric glands per 1 mm<sup>2</sup>, a change of the size of cells and ultramicroscopic signs of their secretory functional capacity with increasing structural changes in the gastric gland cells of the stomach fundus division in accordance with the degree of gravity of dehydration. Under conditions of general dehydration such changes were accompanied by the gradual increase in total cellular cytolysis of the upper and, sometimes, lower regions of the main parts of the gastric glands. There was an enlargement of edema in the pericellular space of the basal parts of the gastric glands under conditions of intracellular dehydration along with the described changes. The extracellular dehydration was characterized by the gradual development of structural disorganization of the fundal glands, the enlargement of their lumens and formation of the cyst-like cavities filled with cell detritus.

The results of morphometry revealed the greatest decrease of the stomach linear dimensions and its volume by 78.86 % ( $p < 0.0001$ ), the increase in the density of the placement of gastric glands per 1 mm<sup>2</sup> by 32.96 % ( $p = 0.0003$ ), the decrease in the depth of the gastric pits by 29.83 % ( $p < 0.0001$ ), in the thickness of the stomach wall – by 30.06 % ( $p < 0.0001$ ), in the mucous membrane – by 14.96 % ( $p = 0.0097$ ), in the muscular membrane – by 41.71 % ( $p = 0.0002$ ), in the serous membrane – by 37.31 % ( $p < 0.0001$ ), in the cross-sectional area of the cytoplasm (CAC) of glandulocytes under conditions of severe general dehydration of the organism in relation to the control group of animals. The percentage of susceptible to Ki-67 cells under these conditions in the isthmus and neck sites was  $(47.99 \pm 0.82)$  %, which exceeded control index by 9.08 % ( $p < 0.0001$ ). The percentage of p53-positive cells in these sites was  $(5.13 \pm 0.45)$  % which increased by 3.89 % ( $p < 0.0001$ ) in comparison with the results of the intact rats.

Under conditions of sublethal intracellular dehydration of the organism the largest decrease of the total number of glandular cells was revealed up to the 30<sup>th</sup> day of the experiment by 27.05 % ( $p < 0.0001$ ), the number of apodocytes by 72.21 % ( $p < 0.0001$ ), the neck mucocytes by 28.8 % ( $p < 0.0001$ ), parietal cells by 17.34 % ( $p = 0.0210$ ).

Under conditions of dehydration there was a decrease in the number of neck mucocytes by 6.07 % ( $p = 0.1102$ ) by the 30<sup>th</sup> day; a decrease by 9.35 % ( $p = 0.0534$ ) by the 60<sup>th</sup> day of the experiment; there were changes with a gradual increase in their number by 9.03 % ( $p < 0.0456$ ) at the late terms of the experiment. The severe degree of the extracellular dehydration caused an increase in the relative weight of the stomach by 61.2 % ( $p < 0.0001$ ), in the diameter of the arterioles – by 17.24 % ( $p = 0.0019$ ), in the diameter of the venules – by 36.84 % ( $p < 0.0001$ ) in comparison with intact rats.

Two-factor dispersion analysis has shown that the factor of dehydration mainly influenced the relative weight of the stomach, the total number of cells in the gland, the number of major cells in the gland, and the number of proliferating cells in the upper portions of the main parts of the glands. The influence of the type of dehydration was predominant for the absolute weight of the rat, stomach and its volume; thickness of the stomach walls; number of cervical and superficial mucocytes and apodocytes; area of the cytoplasm cross section of the parietal and main cells, as well as surface mucocytes;

diameter of the lumen of the microcirculatory blood vessels. The interaction of the factors significantly influenced the changes in the cross-sectional area of the nuclei of the main, parietal, cervical mucocytes and the cross-sectional area of the cytoplasm of the cervical mucocytes and the number of parietal cells in the glands.

The gastroprotective action of ethylmethylhydroxypyridine succinate was manifested in subsidence of desquamation and severity of structural changes of the gastric wall tissues, better preservation of the structural organization of the gastric glands, their lumens in conditions of all types of dehydration, reduction of edema in periglandular spaces of the basal parts of glands under conditions of intracellular dehydration, reduction of the frequency of occurrence of the cyst-like cavities in the gastric glands and signs of cellular edema under conditions of extracellular dehydration of the organism.

Ultrastructural transformations were manifested by the general decrease in the number of cells with the consolidation of nuclei and cytoplasm, cells with signs of cytolysis; increase in the number of mitochondria with the typical structure and secretion of the glandular cells.

The increase in activity of regenerative processes was revealed by an increase in the number of cells with the signs of mitosis of the neck areas by 5.93 % ( $p = 0.0425$ ) under conditions of general dehydration, by 5.18 % ( $p = 0.0097$ ) – of cellular dehydration, and by 35.17 % ( $p < 0.0001$ ) – of extracellular dehydration using ethylmethylhydroxypyridine succinate. Along with this, there was an increase in apoptotic processes in the neck parts of the proper gastric glands – by 1.96 % ( $p = 0.0022$ ), by 0.86 % ( $p = 0.0271$ ), by 1.39 % ( $p = 0.0036$ ) – under the conditions of general, cellular and extracellular dehydration respectively, with the use of a corrector with a tendency to reduce apoptosis in other parts of the gastric glands. The use of a corrector on the background of dehydration contributed to a reduction in hemomicrocirculatory disorders and improved blood supply of the stomach tissues, which was manifested by a decrease in overgrowth of the venules in the general dehydration, and arterioles in extracellular dehydration.

So, the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate has had a positive effect to maintain the vital functions of the structures of the stomach fundus division under conditions

of water dehydration of the organism, but to different extents depending on the type of dehydration.

**Key words:** stomach, fundal part, dehydration, morphological changes, rats, ethylmethylhydroxypyridine succinate, correction of dehydration

### List of publications

1. Hula V. I. Histomorphometric analysis of stomach walls alternation under conditions of general body dehydration / V. I. Hula, V. Z. Sikora // *Morphologia*. – 2016. – Vol. 10, № 4. – P. 23–28.
2. Hula V. I. Structural alteration of rats' stomach fundus under condition of intracellular dehydration of the body / V. I. Hula // *Journal of Clinical and Experimental Medical Research*. – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 537–545.
3. Microscopic changes in rat organs under conditions of total dehydration / O. O. Prykhodko, V. I. Hula, O. S. Yarmolenko, M. S. Pernakov, L. G. Sulim, V. I. Bumeister, V. Z. Sikora, N. V. Demikhova // *Azerbaijan Medical Journal*. – 2016. – № 4. – P. 95–100.
4. Current view on the problem of dehydration water balance disorders (Literary Review) / V. I. Hula, O. O. Prykhodko, V. I. Bumeyster, O. S. Yarmolenko, V. I. Bolotna // *Bukovynskiy Medical Journal*. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 186–190.
5. Hula V. I. Ultrastructural changes of the stomach's microcirculatory network under the influence of intracellular dehydration / V. I. Hula // *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. – 2017. – Vol. 7, № 5. – P. 16–19. – DOI:10.26693/jmbs02.05.016.
6. Microscopic and ultramicroscopic changes of the chief exocrinocytes of the gastric mucosa under the influence of the sublethal general dehydration of the organism / V. I. Hula, V. Z. Sikora, O. S. Iarmolenko, V. I. Bumeister, M. S. Pernakov, V. O. Boiko // *Zaporozhye medical journal*. – 2018. – Vol. 20, № 2 (107). – P. 193–198. – DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.124948.

7. Prykhodko O. O. The response of the separate organs on the extracellular dehydration / O. O. Prykhodko, V. I. Hula // Perspective trends in scientific research – 2015 : materials international scientific and practical confer, Bratislava, 17–22 Oct. 2015. – Kyiv : Center for Educational Literature, 2015. – Vol. 2. – P. 175.
8. Hula V. I. Literary information about the stomach morphology / V. I. Hula ; sciences manager V. Z. Sikora // Current issues of theoretical and practical medicine: a collection of abstracts of the 3rd International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists, Sumy, April 23–24. – Sumy : Sumy State University, 2015. – P. 121.
9. Hula V. I. Morphological changes of stomach influenced by general dehydration / V. I. Hula; EL Adviser S. Zolotova // With Foreign Languages to Mutual Understanding, Better Technologies and Ecologically Safer Environment : Materials of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference of Students, Post-graduate Students and Teachers of the Linguistic Training and Methodological Center of the Department of Foreign Languages, Sumy, March 24, 2016 / Resp. for the issue G. I. Litvinenko. – Sumy : Sumy State University, 2016. – P. 52–53.
10. The influence of general dehydration of sublethal degree on morphometric indices of structural components of the stomach fundus / V. I. Hula // Medical and Pharmaceutical Sciences: History, Current State and Prospects for Research: A Collection of Abstracts of Scientific Works of the Scientific and Practical Conference, Odesa, October 21–22, 2016. – Odessa : Southern Foundation of Medicine. – 2016. – P. 104–106.
11. Hula V. I. Investigation of proliferative activity of the fundus of the stomach in the normal state by using immunohistochemical marker Ki-67 / V. I. Hula, V. Z. Sikora // Applied aspects of morphology: a collection of materials for a scientific and practical conference, Ternopil, October 20–21, 2016. – Ternopil : TDMU. – 2016. – P. 51–53.
12. Investigation of the influence of the mild degree of extracellular dehydration of the organism on the stomach fundus mucous membrane / V. I. Hula, K. V. Stepovik, K. V. Stepovik, S. Ya. Udovichenko, N. A. Dovbysh ; sciences manager

- V. Z. Sikora // Prospects of the development of medical science and education: a collection of abstracts of the All-Ukrainian scientific and methodical conference devoted to the 25th anniversary of the Medical Institute of Sumy State University, Sumy, November 16–17, 2017. – Sumy : Sumy State University, 2017 – P. 23–24.
13. Investigation of proliferative activity of the stomach fundus under conditions of a mild degree of general dehydration of the organism / V. I. Hula, V. Z. Sikora, S. Ya. Udovichenko, K. V. Stepovik, K. V. Stepovyk, N. A. Dovbysh // Medical science in the practice of health protection: materials of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference of Young Scientists, Poltava, November 17, 2017. – Poltava : UMSA, 2017. – P. 62.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	25
1.1. Сучасні уявлення про морфологію шлунка.....	25
1.2. Сучасний погляд на проблему дегідратаційних порушень організму.....	32
1.3. Вплив різноманітних факторів зовнішнього середовища на структуру шлунка.....	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1. Загальна характеристика експериментального матеріалу.....	47
2.2. Методика проведення експерименту.....	47
2.3. Методи дослідження.....	52
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	56
3.1. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка інтактних тварин.....	56
3.2. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов загальної дегідратації організму різних ступенів тяжкості.....	75
3.3. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов клітинної дегідратації організму різних ступенів тяжкості.....	111
3.4. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов позаклітинної дегідратації організму різних ступенів тяжкості.....	138
3.5. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов загальної дегідратації сублетального ступеня тяжкості та одночасного застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату.....	166
3.6. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов клітинної дегідратації організму сублетального ступеня тяжкості та одночасного застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату.....	171
3.7. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов позаклітинної дегідратації організму сублетального ступеня тяжкості та одночасного застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату.....	175

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ	
ДОСЛІДЖЕНЬ.....	183
ВИСНОВКИ.....	211
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	214
ДОДАТКИ.....	243



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АВК – артеріоловенулярний коефіцієнт.
- АЕПР – агранулярний ендоплазматичний ретикулум.
- АЗК – апоптично-змінені клітини.
- АМШ – абсолютна маса шлунка.
- АМЩ – абсолютна маса щура.
- ВМШ – відносна маса шлунка.
- ГАГ – глікозаміноглікани.
- ГЕП – гастроентеропанкреатичний ендокриноцит (апудоцит).
- ГЕПР – гранулярний ендоплазматичний ретикулум.
- ГК – головна клітина.
- ГМЦР – гемомікроциркуляторне русло.
- ГЧЗ – головна частина залози.
- ДА – діаметр артеріоли.
- ДВ – діаметр вени.
- ДЗЛ – дегідратація загальна легкого ступеня тяжкості.
- ДЗС – дегідратація загальна середнього ступеня тяжкості.
- ДЗТ – дегідратація загальна важкого ступеня.
- ДКЛ – дегідратація клітинна легкого ступеня тяжкості.
- ДКС – дегідратація клітинна середнього ступеня тяжкості.
- ДКТ – дегідратація клітинна важкого ступеня.
- ДПЛ – дегідратація позаклітинна легкого ступеня тяжкості.
- ДПС – дегідратація позаклітинна середнього ступеня тяжкості.
- ДПТ – дегідратація позаклітинна важкого ступеня.
- ДШ – довжина шлунка.
- ЕМГС – етилметилгідроксипіридину сукцинат.
- МАК – мітотично-активні клітини.
- МПСО – м'язова пластинка слизової оболонки.
- МОШ – м'язова оболонка шлунка.

ОШ – об'єм шлунка.

ПМ – поверхневий мукоцит.

ПК – пристінкова клітина.

ПП – підслизовий прошарок.

ППЦ – площа перерізу цитоплазми.

ППЯ – площа перерізу ядер.

СО – слизова оболонка.

СОШ – слизова оболонка шлунка.

ТМО – товщина м'язової оболонки.

ТПП – товщина підслизового прошарку.

ТсерО – товщина серозної оболонки.

ТСО – товщина слизової оболонки.

ТСШ – товщина стінки шлунка.

ТШ – товщина шлунка.

ФВШ – фундальний відділ шлунка.

ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

ШМ – шийковий мукоцит.

ШШ – ширина шлунка.

## ВСТУП

**Актуальність теми.** На цей час в Україні хвороби органів травної системи серед усіх захворювань займають третє місце [51, 177]. Зміни характеру споживання продуктів харчування на сьогодні все менше задовольняють поживну, енергетичну та водну потреби організму людини. Це може сприяти зростанню кількості захворювань органів травної системи [128, 182].

У літературі дедалі частіше трапляються дані щодо впливу характеру їжі [99], напоїв [55, 186], захворювань [16, 17, 144], стресу [105, 106] та шкідливих умов праці [145] на шлунок.

Шлунок є одним з органів травної системи, який уражується за різних критичних станів, що супроводжуються порушенням водно-електролітного балансу [107]. У клінічній практиці це інфекційні захворювання [175], опіки, хірургічні втручання [141], термінальні та коматозні стани [257], шок різноманітної етіології [153], захворювання органів серцево-судинної, травної та сечової систем [185]. Особливо чутливі до водно-електролітних порушень пацієнти педіатричних стаціонарів [252]. Дегідратація супроводжує посилені фізичні навантаження [126], працю за високих температур та відсутність достатньої кількості води в регіонах зі спекотним кліматом [155].

Ураження шлунка, що супроводжується порушенням його структури та функцій, може обтяжувати вже існуючий дисбаланс водно-сольової рівноваги. Але до цього часу в літературі майже відсутні дані з дослідження впливу дегідратаційного синдрому на шлунок. Відсутній комплексний підхід для вивчення впливу різних видів порушень водно-сольового обміну на його структурно-функціональну організацію. Також не приділяється достатньої уваги розробленню шляхів і методів корекції та профілактики структурних змін шлунка, спричинених порушенням водно-електролітної рівноваги. Вирішенням проблем, пов'язаних із дегідратаційним синдромом, можна з'ясувати механізм розвитку та характер цих процесів і, певною мірою, скоригувати їх вплив на структурно-функціональний стан тканин стінки шлунка вчасним проведенням профілактично-лікувальних заходів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського державного університету і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри морфології людини Сумського державного університету «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (державна реєстрація №0013U001347).

**Мета дослідження.** Метою дисертаційного дослідження є визначення структурних особливостей тканин фундального відділу шлунка на макро-, мікро- і ультраструктурному рівнях за умов дії загального, клітинного і позаклітинного зневоднення різних ступенів тяжкості та вивчення можливостей корекції їх структурних змін, спричинених впливом дегідратації, етилметилгідроксипіридину сукцинатом.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити структуру фундального відділу стінки шлунка інтактних щурів зрілого віку на макро-, мікро- та ультрамікроскопічному рівнях її організації для проведення порівняльного аналізу з експериментальними групами.
2. Вивчити особливості структурної перебудови тканин фундального відділу стінки шлунка щурів за умов впливу різних ступенів тяжкості загальної дегідратації організму.
3. З'ясувати закономірності морфологічних змін тканин фундального відділу стінки шлунка щурів за змодельованих умов різних ступенів тяжкості клітинного зневоднення.
4. Простежити структурну перебудову фундального відділу стінки шлунка щурів та порівняти її на різних термінах експерименту з позаклітинною дегідратацією організму.
5. Виявити залежність усіх досліджуваних параметрів шлунка щурів від контрольованих факторів методом двофакторного дисперсійного аналізу.

6. Установити можливість корекції пошкоджених зневодненням структур фундального відділу шлунка за допомогою використання препарату етилметилгідроксипіридину сукцинату.

*Об'єкт дослідження* – морфологічні зміни фундального відділу шлунка під впливом дегідратації та її корекції.

*Предмет дослідження* – морфофункціональні параметри фундального відділу шлунка щурів за умов дії загального, клітинного та позаклітинного зневоднення різних ступенів тяжкості та їх корекції.

**Методи дослідження:**

1. Органометричний – для вивчення морфологічних особливостей шлунка.

2. Гістоморфометричний – для проведення аналізу якісних і кількісних характеристик структур стінки фундального відділу шлунка на світлооптичному рівні.

3. Гістохімічний – для вивчення змін властивостей слизу на поверхні слизової оболонки і в складі клітин власних залоз шлунка та оцінювання білоксинтетичних функцій гландулоцитів.

4. Імуногістохімічний – для виявлення особливостей локалізації й кількісного оцінювання апудоцитів та дослідження клітинного оновлення структурних компонентів шлункової стінки.

5. Електронно-мікроскопічний – для аналізу виявлених змін на ультраструктурному рівні.

6. Статистичний – для виявлення достовірності одержаних даних та визначення факту і ступеня впливу контрольованих факторів на результуючі ознаки.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше на великому обсязі експериментального матеріалу на макро-, мікро- та ультраструктурному рівнях були досліджені й проаналізовані органометричні показники і морфофункціональні зміни структурних компонентів стінки фундального відділу шлунка щурів за умов зневоднення організму. Також досліджені ультраструктурні особливості кожного з видів клітин власних залоз шлунка та ендотеліоцитів судин гемомікроциркуляторного русла в інтактних щурів й у тварин за умов усіх видів

дегідратації та їх корекції. Уперше застосований комплексний підхід щодо вивчення впливу загальної, клітинної та позаклітинної дегідратації і ступенів їх тяжкості на шлунок. Вивчені гістохімічні особливості компонентів «слизового бар'єра» стінки шлунка за умов впливу зневоднення. Досліджений стан клітинного оновлення структур із вивченням проліферативної здатності та оціненням інтенсивності апоптичних змін слизової оболонки шлунка з використанням імуногістохімічного методу дослідження під впливом кожного з видів зневоднення, що дало можливість одержання нових даних про включення та активність компенсаторних і репаративних механізмів за умов дії кожного з видів дегідратації. Уперше застосований та вивчений вплив протективних властивостей етилметилгідроксипіридину сукцинату на структурні перетворення тканин стінки шлунка у фундальному відділі, спричинених дегідратаційним синдромом. Досліджено, що обраний препарат-коректор має різну ефективність за умов різних видів дегідратації, що дало можливість більш розширено та поглиблено вивчити існуючі прояви впливу водної депривації на органи травної системи, зокрема шлунка.

**Практичне значення одержаних результатів.** Визначені морфологічні зміни компонентів стінки фундального відділу шлунка дозволили одержати нові дані про структурну перебудову цього органа за умов різних видів дегідратації, що сприяло більш розширеному та поглибленому вивченню існуючих проявів впливу водної депривації на органи травної системи, зокрема шлунка.

Виявлені закономірності реакцій структурних компонентів шлункової стінки у відповідь на дію дегідратації та рівень ефективності етилметилгідроксипіридину сукцинату в підтриманні життєздатності тканин шлунка за умов зневоднення дають можливість подальших клінічних досліджень, розроблення нових критеріїв прогнозування структурно-функціонального стану шлунка за умов різних видів дегідратації та методів вчасної комплексної профілактики й лікування дегідратаційного синдрому з використанням цього препарату.

Одержані результати дослідження впроваджені в навчальний процес та наукову роботу на кафедрах: анатомії людини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, анатомії людини Одеського національного

медичного університету, клінічної анатомії людини, оперативної хірургії і топографічної анатомії Івано-франківського національного медичного університету, анатомії людини Івано-франківського національного медичного університету, анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертант провела інформаційний пошук та аналіз літературних джерел за темою дослідження. Самостійно виконала всі етапи експерименту, забору та оброблення матеріалу. Власноручно здійснила комп'ютерний морфометричний аналіз отриманих гістологічних препаратів на світлооптичному рівні з подальшим обробленням результатів за допомогою статистичних методів та їх узагальненням. Ультрамiкроскопічне дослідження отриманих зразків виконала на базі лабораторії електронної мікроскопії СумДУ. Дисертант написала всі розділи дисертаційної роботи, підбрала ілюстративний матеріал та підготувала роботу до друку. Постановку мети та завдань, узагальнення отриманих результатів та формулювання висновків виконала разом із науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні матеріали дисертації обговорені на науково-практичних конференціях студентів та молодих учених Сумського державного університету (м. Суми, 2015, 2016, 2017), Міжнародній науково-практичній конференції «Perspective trends in scientific research – 2015 : materials international scientific and practical conferention Bratislava» (м. Братислава, 2015), науково-практичній конференції «Прикладні аспекти морфології» (м. Тернопіль, 2016) та науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 2017).

**Публікації.** Основний зміст дисертаційної роботи відображений у 13 наукових працях, з яких 6 статей – у фахових наукових журналах (1 стаття опублікована у виданні, що обліковується наукометричною базою Scopus; 1 стаття опублікована у виданні, що обліковується наукометричною базою Web of Science; 2 статті опубліковані одноосібно), 7 тез доповідей – у матеріалах конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертацію викладено на 273 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг складає 135 сторінок). Вона складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 7 підрозділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел і додатків. Список використаних джерел налічує 269 найменувань (178 – кирилицею і 91 – латиницею), розміщених на 29 сторінках. Робота ілюстрована 1 таблицею та 146 рисунками, що займають 63 повні сторінки. Робота містить 3 додатки – на 30 сторінках



## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Сучасні уявлення про морфологію шлунка

Шлунок як один із ключових органів травної системи має свої структурні особливості та виконує ряд таких важливих функцій, як екскреторну, ендокринну, всмоктувальну, знешкоджувальну, рухову, утворення антианемічного фактора Кастла [20, 33, 242].

На цей час докладно вивчена анатомічна та гістологічна будова шлунка людини. Анатомічно в ньому виділяють чотири відділи: дно, тіло, кардіальний та пілоричний. Гістологічно дно і тіло шлунка мають однакову будову залоз та об'єднуються в один – фундальний – відділ. Стінка цього органа має слизову, м'язову та серозну оболонки та підслизовий прошарок. До особливостей рельєфу СОШ належить наявність таких елементів, як складки, поля та ямки [249].

У зв'язку з необхідністю екстраполяції отриманих на експериментальних тваринах результатів на людський організм у літературі починають з'являтися дані щодо порівняльних характеристик шлунка гризунів та людини [112, 113, 159].

Завдяки подібності гістологічної будови шлунка людини та білих лабораторних щурів, цих тварин дуже зручно використовувати в експериментах для відтворення патології людини та пошуку коректора отриманих змін [112]. Але необхідно зауважити, що існують деякі особливості морфологічної будови шлунка щура порівняно зі шлунком людини [93].

Місце впадання стравоходу в шлунок щура розміщене посередині малої кривини поблизу виходу дванадцятипалої кишки. Таким чином визначаються увігнута мала (краніальна) кривина та випукла (каудальна) кривина шлунка [77, 103]. У самців виявлено відносно більші розміри шлунка, що дає тваринам можливість накопичити в ньому більше їжі, тому в них дещо краще розвинена м'язова оболонка шлунка. У самок лабораторних щурів попри менші розміри органа дещо краще розвинений залозистий апарат, що свідчить про кращу перетравлювальну здатність шлунка [267].

Шлунок щура можна умовно поділити на два відділи: передшлунок та власне шлунок. Між цими частинами проходить термінальна лінія, яка на слизовій оболонці шлунка (СОШ) має вигляд валика (поперечної складки) або так званого складчастого краю. Передшлунок висланий багатошаровим плоским епітелієм, має світлий колір, а власне шлунок насиченого коричнево-червоного кольору, значно товщий та містить велику кількість шлункових залоз [151].

За гістологічною будовою епітелію шлунок щура умовно поділяють на чотири частини: стравохідну, або передшлунок (ця частина не містить шлункових залоз), кардіальну (що прилягає до стравоходу та містить кардіальні залози), фундальну (має найбільші розміри та велику кількість шлункових залоз) та пілоричну (яка переходить у дванадцятипалу кишку)[122].

Згідно із сучасною гістологічною термінологією СОШ вкрита простим одношаровим стовпчастим секреторним епітелієм, клітини якого мають назву поверхневих мукоцитів (ПМ) [29, 83]. Завдяки продукції мукоїдного секрету та бікарбонатів вони відіграють захисну роль від дії соляної кислоти і пепсину, запобігаючи пошкодженням та підтримуючи цілісність слизової оболонки [253]. На апікальній поверхні епітеліоцитів знаходяться мікрворсинки, спрямовані у просвіт залози. Кожна клітина заповнена великою кількістю PAS-позитивних муциновмісних гранул, які за мірою дозрівання переміщуються на апікальний полюс. У базальній частині поверхневих клітин знаходиться ядро. У фахових виданнях детально описана ультраструктурна будова поверхневих мукоцитів, цитоплазма яких містить помірну кількість мітохондрій, вільних рибосом, глікогенових гранул та структур гранулярного й агранулярного ендоплазматичного ретикулула [12, 250].

Установлено, що поверхневими мукоцитами секретується слиз, багатий на карбогідратно-протеїновий компонент. Оригінальний термін «муцин» був уведений ще в 1846 році американським ученим Carpenter. Муцини за своїми гістохімічними властивостями можуть бути класифіковані на нейтральні, сіаломуцини та сульфомуцини [243]. Нейтральні ідентифікуються за допомогою PAS-реактиву та забезпечують захисну роль тканин шлунка від дії соляної кислоти і пепсину [61]. Сіаломуцини (містять у складі сіалові кислоти) характеризуються більш густою та

в'язкою консистенцією, добре візуалізуються на препаратах, забарвлених толуїдиновим синім [188]. Муцини, що містять у своєму складі сульфатовані групи (сульфомуцини), виявляються на препаратах за допомогою методу Хейла з використанням діалізованого заліза. Останнім двом групам муцинів характерні кисла рН-реакція та більш виражені протективні властивості порівняно із секретом поверхневих мукоцитів [171].

У складі СОШ вирізняють власну та м'язову пластинки, а також підслизовий прошарок (ПП) [109]. У власній пластинці СОШ визначається велика кількість залоз [70]. Відомо, що залежно від відділу розміщення виділяються: власні або фундальні (які займають ділянку тіла та дна шлунка), воротарні та кардіальні залози [131]. У фундальному відділі шлунка (ФВШ) локалізуються переважно нерозгалужені прості трубчасті залози. За сучасними даними, в кожній із них умовно виділяють перешийок та шийку (що формують вивідну протоку, яка поступово переходить у шлуночкову ямку), а також головну частину, яка є кінцевим відділом та являє собою дно залози. Між ними місцями розміщена неоформлена пухка волокниста сполучна тканина [203].

Особливістю секреторного відділу фундальних залоз є наявність у своєму складі головних (ГК) та пристінкових екзокриноцитів (ПК), апудоцитів або гастроентеропанкреатичних ендокриноцитів (ГЕП), а також шийкових мукоцитів (ШМ) [152, 176]. Дно фундальних залоз утворене здебільшого ГК. Між ними трапляються ПК та апудоцити, а протоки залоз розміщені між ГК. ПК основною своєю масою формують верхню ділянку головної частини й трапляються в шийці залози. Близьче до верхнього краю та в шийкових ділянках залоз збільшується кількість ШМ [247].

У літературі наявна інформація про те, що дозрівання ШМ та ПМ ФВШ людини проходить декілька ступенів диференціації від слизового до серозного фенотипу. Для кожного з типів зрілих високодиференційованих клітин шлункових залоз характерний специфічний профіль експресії їх маркерів, представлених різними секреторними протеїнами, необхідними для виконання ними своєї біологічної функції [238, 224].

Виявлено, що ПМ фундальних залоз шлунка секретуються муцин MUC5AC та трифоліловий пептид 1 (TFF1). ПК, продуценти соляної кислоти (HCL) також виділяють власний фактор. ШМ та екзокриноцитам антрального відділу властива продукція муцину MUC6, TFF2, лізоциму та пепсиногену С [60, 196]. Для ГК характерна секреція пепсиногену А та пепсиногену С, а також шлункової ліпази F [220]. Відомо, що для всіх апудоцитів, окрім великої кількості специфічних факторів для кожного окремого виду, характерна експресія хромограніну А – аніонного пептиду, який відіграє важливу роль в упаковуванні секреторних продуктів ендокриноцитів [92, 192, 201, 193]. Зокрема, одним із похідних хромограніну А є панкреастатин, функцією якого є пригнічення секреції соляної кислоти ПК. Виявлено, що ECL-клітинами також експресується ряд пептидів – інгібіторів апоптозу, здатних до підтримання та збереження життєдіяльності клітин генеративної зони при переміщенні їх до базальних відділів фундальних залоз [8].

Основним структурним елементом вивідних проток залоз є ШМ. Завдяки високій мітотичній активності вони вважаються головним відновним резервом клітин шлункових ямок та залозистого епітелію шлунка [48]. ШМ мають різну будову та склад секрету. Апікальна зона містить гранули кислих глікозаміногліканів (ГАГ) та нейтральних глікопротеїнів. Ядерно-цитоплазматичний індекс у молодих клітин більший, ніж у зрілих. ШМ мають добре розвинений комплекс Гольджі та помірно виражений гранулярний ендоплазматичний ретикулум (ГЕПР). У цитоплазмі міститься велика кількість РНК, рибосом, полісом, але порівняно мало мітохондрій [169]. Глибше розміщені ШМ мають клиноподібну форму з розширеною апікальною та звуженою базальною частинами. Вони захищають стінки шлунка від подразнювальної дії соляної кислоти. Апікальна частина цих клітин багата на слизові гранули [166].

Головні клітини (ГК) циліндричної форми, займають переважно дно залози. Описана наявність оксифільних гранул на апікальних полюсах, а на базальних – великого базофільного ядра, комплексу Гольджі та добре розвиненого ГЕПР. Зазвичай ГК так само, як і кислотні, перебувають на різних етапах диференціації [52].

За допомогою соляної кислоти профермент пепсиноген, синтезований ГК, перетворюється на пепсин у просвіті шлунка і розщеплює білки. Досліджено, що ГК шлунка, як і апудоцити, містять лептини, що є пептидними гормонами жирової тканини і беруть участь у регуляції енергетичного обміну [195].

Молоді або незрілі ГК невеликого розміру з великим ядром, добре вираженим комплексом Гольджі та слабозвиненим ГЕПР розміщені здебільшого в ділянці середньої частини шийки залоз. Зрілі ГК локалізовані в базальній частині залоз та мають світлу цитоплазму, темне щільне ядро, а також розвинений ГЕПР і комплекс Гольджі [72]. Збільшення показників відносного об'єму секреторних гранул є показником підвищеної секреторної активності клітин. І навпаки, для зниження продукуючої функції характерні зменшення об'єму та розмірів секреторних гранул, редуکتивні зміни ГЕПР та вакуолізація структур комплексу Гольджі [244].

Пристінкові клітини (ПК) поодинокі, розміщені здебільшого в шийках та верхніх ділянках головних частин залоз (ГЧЗ) ФВШ. ПК містять оксифільну цитоплазму з одним або двома ядрами в центрі, а також велику кількість мітохондрій, які займають майже половину об'єму цих клітин [165]. ГЕПР розміщений між мітохондріями, слабозвинений. Переважає АЕПР. Особливою відмінністю ПК є те, що їх цитоплазма містить тубуловезикулярну систему, яка бере участь у транспорті хлоридів. На апікальній частині ПК розміщені мікрворсинки, завдяки яким збільшується секреторна поверхня [266]. Роль ПК полягає в продукції йонів водню та хлору, які в шлунковому просвіті перетворюються на соляну кислоту. Таким чином, слизова оболонка дна і тіла шлунка має кислу реакцію рН [199].

Гастроентеропанкреатичні ендокриноцити (апудоцити) поодинокі розкидані в ГЧЗ між головними екзокриноцитами. Вони формують дисоційовану ендокринну (APUD) систему шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [168]. Апудоцитами синтезується велика кількість біологічно активних речовин, що беруть участь у регуляції моторики і кровопостачанні шлунка та інших органів травної системи, а також впливають на утворення та виділення шлункового соку [218]. За морфологічними, функціональними та біохімічними ознаками ці клітини поділені на декілька видів: ЕС-, G-, P-, ECL-, D- та D1-, A- та X-клітини. У фундальному відділі

шлунка (ФВШ) трапляються переважно ЕС- (ентерохромафінні), ECL- (ентерохромафіноподібні) клітини та рідше – G-клітини [32].

ЕС-клітини (секретують серотонін та мелатонін) мають найбільшу кількість. Розміщені в ГЧЗ шлунка. Серотонін здатний підсилювати секрецію ферментів, регулювати виділення слизу та моторику органів травного тракту. Мелатонін відповідає за регуляцію фотоперіодичності функціональної активності залежно від фаз світлового циклу. Також доведена секреція цими апудоцитами мотиліну та субстанції P, а також тахікініну та опіодів [149]. Установлено, що ультрамікроскопічною відмінністю ЕС-клітин є наявність великої кількості дрібних електронно-щільних секреторних гранул у цитоплазмі та веретеноподібна або трикутна форма, часто з видовженою верхівкою, яка досягає просвіту залоз [8, 71].

ECL-клітини, або ентерохромафіноподібні, (секретують гістамін) мають різноманітну форму та розміщені здебільшого в ГЧЗ. Гістамін, який вони продукують, регулює видільну активність парієтальних екзокриноцитів, що секретують йони хлору [214]. Деякі з авторів підкреслюють, що саме ECL-клітини щурів на відміну від таких у шлунку людини здатні до продукції гістаміну. В шлунку людей гістамін продукується переважно мастоцитами. Цим і пояснюють збільшену кількість мастоцитів у шлунку людей та майже відсутність цих клітин у СОШ щурів [10]. На ультрамікроскопічному рівні для ECL-клітин характерна наявність великої кількості гранул низької електронної щільності, що містять гістамін, та значно меншої кількості дрібніших електронно-щільних гранул хромограніну А [8].

G-клітини, що продукують гастрин, трапляються в залозах ФВШ щурів, хоча здебільшого їх наявність характерна для антральних відділів [98].

Серед останніх сучасних відкриттів усе більшої популярності в науковців набуває тема дослідження лептинів та грелінів як біологічно активних пептидів, які синтезуються апудоцитами залоз ФВШ [217, 223, 246]. До їх функцій належить контроль відчуття голоду і насичення, що впливає на процеси енергетичного обміну та масу тіла [259, 197, 262]. Було відзначено, що лептину властиві гастропротективні властивості, що виражаються в зниженні виразкового індексу, зменшенні продукції соляної кислоти і підвищенні рівнів простагландину E2 та оксиду азоту [251, 256].

Виявлені пряма залежність між рівнем лептину та посиленням мітотичної активності ШМ та прискорення епітелізації поверхневих дефектів епітелію СОШ [208].

У тонких прошарках між залозами СОШ пронизана кровоносними та лімфатичними судинами, що утворюють мікроциркуляторне русло шлунка [119]. У СОШ воно представлене широкою сіткою анастомозів поряд із розвиненим підслизовим сплетенням. Із літературних даних відомо, що на кровопостачання СОШ витрачається до  $\frac{3}{4}$  частки крові, яка протікає через увесь шлунок [156].

Стінка шлунка має три нервових сплетення: міжм'язове, підслизове та субсерозне. Досліджено, що найбільш розвиненим серед них є внутрішньостінкове, яке знаходиться в сполучнотканинних прошарках м'язів. У якісному відношенні в блукаючих та паравазальних нервах шлунка переважають безмієлінові волокна [104].

Відомо, що м'язова оболонка шлунка має поздовжні, циркулярні та косі волокна. М'язова і слизова оболонки поєднуються міцним підслизовим прошарком із кровоносними судинами та залозами [67]. Зовнішня оболонка шлунка у своєму складі має підсерозний прошарок, представлений тонким шаром пухкої волокнистої сполучної тканини, а також власну пластинку та шар поверхневого мезотелію [13].

У фахових виданнях наголошується на тому, що органам ШКТ властива особлива роль у підтриманні місцевого та загального імунітету організму. Це пояснюється тим, що для них характерна наявність лімфоїдної тканини та імунокомпетентних клітин, відомої як GALT-система (Gut Associated Lymphoid Tissue) [59]. Ця структура є найоб'ємнішою серед усіх вторинних органів імунної системи та відіграє вагомий роль у формуванні місцевого імунітету ШКТ. Досліджено, що до її складу входить лімфоїдна тканина шлунка, строму якої формують ретикулярні волокна, між якими розміщені лімфоцити, макрофаги, плазматичні клітини, а також у меншій кількості – лейкоцити та мастоцити [65]. Автор Л. І. Аруїн [10] у своїх працях, окрім визнаної імунної функції імунокомпетентних клітин, а саме інтраепітеліальних лімфоцитів (ІЕЛ), висуває припущення щодо їх ролі в регуляції регенераторних процесів у власних залозах шлунка.

## 1.2. Сучасний погляд на проблему дегідратаційних порушень організму

Вода є найпоширенішою хімічною сполукою в природі та вважається ідеальним розчинником органічних та неорганічних сполук, що витрачаються на потреби метаболічних реакцій [148]. Воду можна розглядати як будівельний матеріал та гідростатичний скелет клітин, тканин і органів. Крім того, завдяки воді відбуваються постачання поживних речовин і виведення кінцевих продуктів, а також функції змащування та амортизації [35]. Також вода здатна роз'єднувати молекулярні та міжмолекулярні зв'язки та утворювати розчини [100, 121].

Ця унікальна речовина є основним складовим компонентом внутрішнього середовища організму. Перетравлювання та всмоктування поживних речовин у ШКТ відбуваються лише в рідкому стані. Більшість життєво важливих процесів та реакцій в організмі неможливі без участі води [130, 140]. Завдяки теплопровідності та теплоємності вода сприяє підтриманню механізмів тепловіддачі [3, 57, 261]. За умов повної відсутності води людина може прожити лише від 7 до 10 діб залежно від температури навколишнього середовища та фізичних навантажень [118, 180].

Регуляція процесів споживання їжі та води тісно пов'язані. Вживання сухих продуктів харчування викликає рух позаклітинної рідини в шлунок, і якщо цей рух стає надмірним, то організм вмикає механізм захисту від подальшої втрати рідини шляхом зменшення споживання такої їжі. Особливо помітним цей процес виявляється за повної водної депривації. З іншого боку, в разі водного навантаження та розбавлення концентрації солей плазми, що супроводжує гіпергідратацію, спостерігається посилення апетиту. Таким чином, уживання їжі є однією з ланок регуляції водно-електролітного балансу організму [194, 228, 264].

Доведено, що об'єм та осмотичний тиск плазми значно впливають на вживання їжі й води. Речовини, що створюють високий осмотичний тиск у плазмі, сприяють посиленню відчуття насиченості незалежно від калорійності спожитих продуктів. Збільшені потреби в рідині пов'язані з ужитою їжею. Існує багато факторів, що впливають на вживання продуктів харчування. Ці самі чинники беруть участь у регуляції спраги та водного насичення [213, 227].



Водний баланс складається зі спожитої води, а також утвореної в процесі метаболізму (ендогенна вода) та виділеної води з організму [101, 168]. У літературі підкреслюється, що регуляція водного балансу є дуже точною. Так, втрата 1 % від загальної води організму зазвичай компенсується впродовж 24 годин. Для підтримання водного гомеостазу надходження та втрата рідини перебувають під постійним контролем. Найменші зміни в осмоляльності плазми дають поштовх до ввімкнення цих механізмів забезпечення підтримки водного балансу [263].

Підтримання сталості водного об'єму в організмі відбувається за допомогою двох основних компенсаторних механізмів. По-перше, внутрішньосудинна частка відновлюється за рахунок води, що надходить через ШКТ і лімфу, впливаючи таким чином на водно-електролітний баланс за допомогою спраги та сольового апетиту. Саме в травному тракті депонується вагома частка водного та електролітного резервів [194, 215]. Доведене існування орофарингеального, шлункового та кишкового сенсорних механізмів впливу на центр спраги в гіпоталамусі [167]. Другим компонентом є нирки, завдяки яким відбуваються адекватна затримка або виведення води та солей з організму [173, 174, 185].

Таким чином, зміни діурезу та об'єму секреції, електролітного складу секретів залоз і сечі є взаємозв'язаними та відіграють важливу роль у підтриманні водно-сольового балансу [260, 263]. В організмі вода розподіляється між двома секторами: внутрішньоклітинним та позаклітинним. За даними Д. М. Попутникова, найбільша кількість води міститься в протоплазмі клітин, являючи собою внутрішньоклітинну частку. Позаклітинною складовою є інтерстиціальна, внутрішньосудинна та трансцелюлярна рідина [120].

Між внутрішньоклітинним та інтерстиціальним просторами відбувається постійний обмін вільної чи зв'язаної води. Також має місце безперервний рідинний обмін між ШКТ та інтерстиціальним простором. Останній, у свою чергу, перебуває в постійній взаємодії з кровоносним і лімфатичним руслами [121, 209].

Інтерстиціальний сектор є середовищем для активного функціонування клітин. До його складу входить рідина позаклітинного та позасудинного просторів, включаючи лімфу. Вода цього сектору перебуває в гелеподібному зв'язаному стані та

не має здатності до вільного переміщення [97]. Цьому сприяють глікозаміноглікани, а особливо гіалуронова кислота, що входить до складу рідини інтерстиціального простору. У цій воді здійснюється транспортний обмін між іонами кисню, поживними речовинами, що надходять у клітину, та кінцевими продуктами життєдіяльності клітин, які потрапляють у судинне русло та досягають органів виділення [146, 168]. Вмістом внутрішньосудинного сектору є плазма крові. Вміст білків у цьому середовищі більше ніж у тричі переважає їх кількість в інтерстиціальному секторі [173].

Трансцелюлярна рідина становить від 0,5 до 1,5 % маси тіла. Це вода, що входить до складу секрету залоз ШКТ, а також сльозових залоз, синовіальних, серозних порожнин, передньої камери ока, первинної сечі ниркових каналців [57].

Внутрішньоклітинний та позаклітинний простори розмежовуються за допомогою клітинних мембран, а внутрішньосудинний та інтерстиціальний – капілярними стінками. Кожен із просторів має своєрідний іонний склад, що є електронейтральним завдяки однаковій концентрації аніонів та катіонів. Іони беруть участь у створенні осмотичного тиску рідин [127]. Осмотичний тиск складається із сумарної концентрації мінеральних солей, сечовини, глюкози, білків та інших речовин, розчинених у рідині, та залежить від їх кількості, а не хімічної природи. До осмотично-активних частинок позаклітинного сектору належать іони хлору, натрію та білкові молекули, внутрішньоклітинного простору – іони калію, фосфати та білки [146]. Зі збільшенням концентрації цих частинок зростає значення осмотичного тиску, що сприяє перерозподілу води між секторами. Таким чином, збільшення осмолярності супроводжується зниженням вмісту води в розчині [190].

Осмотична активність рідини характеризується показниками осмолярності та осмоляльності. Осмолярність визначається за сумарною кількістю всіх осмотично-активних частинок на 1 літр розчину. Осмоляльність характеризується здатністю розчину до зв'язування рідини та вимірюється щодо 1 кг розчинника (води). Визначено, що всі рідини організму людини, включаючи плазму крові, мають фізіологічну осмоляльність  $(286 \pm 5)$  мосмоль/кг  $H_2O$  [127]. Зі збільшенням частки води в розчині зменшується різниця між осмолярністю та осмоляльністю.

Різниця між водними потенціалами двох розчинів, розмежованих напівпроникною мембраною, має визначення тоничності. Цей показник залежить як від концентрації осмотично-активних речовин, так і від проникності мембран для цих елементів. Тоничністю розчину описується різниця його осмоляльності щодо плазми [45, 76]. На відміну від осмолярності на осмоляльність об'єм розчинених елементів та зміни температури не впливають. Тому одним із методів розрахунку осмоляльності є визначення зміни показника депресії температури замерзання. Для плазми крові це значення дорівнює 0,52 [97].

Об'єм внутрішньоклітинного та позаклітинного просторів залежить у першу чергу від загальної частки води в організмі, а в другу – від трансмембранного та транскапілярного транспорту. Проникненню води шляхом простої дифузії через клітинні мембрани сприяють інтегральні мембранні білки – аквапорини. Вони мають вигляд вузької пори до 2,5 нм у довжину [89]. У людському організмі виділено 13 різних видів цих протеїнів [259]. Аквапорини ідентифіковані в нирках, головному мозку, слинних, потових, слізних залозах, м'язах, епітелії дихальних шляхів та ШКТ [260]. Функціональна форма аквапоринів – гомотетрамер, в якому кожен мономер має шість трансмембранних альфа-спіральних доменів, кожен з яких функціонує як незалежний водний канал. Їх висока проникність та селективність залежать від різноманітних просторово-геометричних та фізико-хімічних факторів [184].

Негативний баланс рідини, наслідком якого є зневоднення організму, виникає внаслідок обмеження надходження рідини та збільшення водних втрат. Такий стан може виникнути при надмірному блюванні, слинотечі, потовиділенні, гіпервентиляції, діарейному синдромі, поліурії, недостатності мінералокортикоїдної функції надниркових залоз тощо. Негативними наслідками є згущення крові, наростання розладів гемодинаміки та мікроциркуляції, тканинна гіпоксія [45, 130].

Спортивна медицина приділяє велику увагу порушенням водно-сольового балансу та проблемі дегідратації організму. До зневоднення організму спортсмена можуть призводити тренування в умовах підвищеної температури зовнішнього середовища, тривалі та інтенсивні м'язові навантаження або комбінація обох цих

факторів [182, 207]. Різні форми зневоднення призводять до неоднакових змін структури та функцій органів і систем організму [126, 219, 258].

Збільшення внутрішньосудинного простору призводить до артеріальної гіпертонії, а внаслідок його зниження можливе виникнення серцево-судинної недостатності або розвиток шокового стану. У свою чергу, збільшення інтерстиціального сектору є наслідком набряку тканин, а внутрішньоклітинного – набухання клітин [3, 36, 76, 146].

Дисгідрії, або порушення обміну води, прийнято класифікувати залежно від осмолярності та тяжкості на гіпо-, чи дегідратаційні та гіпергідратаційні.

Гіпергідратація виникає внаслідок позитивного водного балансу. Характеризується збільшенням об'єму рідини в клітинному або позаклітинному просторі. Крім того, внутрішньоклітинна гіпергідрія найчастіше виникає в результаті зниження осмотичного тиску рідини позаклітинного сектору та гіпонатріємії. Позаклітинна гіпергідрія поділяється на гіперосмолярну, гіпоосмолярну та ізоосмолярну [118, 120, 127, 146].

Залежно від того, в якому з водних секторів виникає водний дефіцит, виділяють внутрішньоклітинну, позаклітинну та загальну дегідратацію [108, 147, 148, 257].

В. П. Сухоруков, Д. М. Попутников, EJe´quier and F. Constant та ін. відповідно до показника осмолярності позаклітинного простору виділяють гіперосмолярну (гіпертонічну), гіпоосмолярну (гіпотонічну) та ізоосмолярну (ізотонічну) дегідратації [120, 146, 228].

Отже, узагальнивши попередні класифікації, гіпогідратаційні порушення можна класифікувати таким чином:

- внутрішньоклітинна гіперосмолярна дегідратація;
- позаклітинна ізо- та гіпоосмолярна дегідратація;
- загальна дегідратація (є наслідком першого та другого варіантів).

Такий поділ є найбільш зручним та випробуваним для експериментального моделювання і вивчення впливу дегідратаційних порушень у морфологічних дослідженнях [111].

Натрій та деякі інші аніони є основними складниками позаклітинної рідини. Їх фізіологічні коливання знаходяться в досить тісних межах. У нормі хлорид натрію, що надходить в організм, виводиться в тому самому об'ємі за декілька днів. Збільшення потрапляння натрію в організм провокує компенсаторне збільшення його екскреції. Таким чином, відбувається підтримання сталості об'єму позаклітинної рідини незалежно від коливань кількості вжитої води [123]. За умов дегідратації спостерігається зниження показника ефективного об'єму артеріальної крові та зменшення рівня позаклітинної рідини. Це провокує увімкнення ренін-ангіотензин-альдостеронового механізму затримки натрію, що сприяє відновленню ОЦК [185, 234, 255, 227].

Внутрішньоклітинна гіперосмолярна дегідратація. Синонімом цього терміна є також водне виснаження або істинна дегідратація. Цей стан характеризується загальною недостатністю рідини завдяки переважним втратам води, ніж електролітів. Цей тип зневоднення призводить до гіперосмії плазми та зневоднення клітин [64]. Його причиною є повне припинення чи значне зменшення надходження води в разі відсутності питних джерел, неможливості самостійного приймання води, відмови від рідини при порушенні відчуття спраги, порушення повноцінного акту ковтання, а також надмірні водні втрати (нирковим та позанирковим шляхом). Ятрогенними причинами цього варіанта зневоднення можуть стати пероральне приймання розчинів солей натрію та неправильна корекція дефіциту води гіперосмолярними розчинами [3, 233]. Цей вид зневоднення супроводжується зменшенням загальної кількості рідини та об'єму всіх водних секторів в організмі, але найбільшою мірою інтрацелюлярного [81]. Збільшення проміжків між зневодненими ендотеліальними клітинами призводить до підвищення судинної проникності та виходу безпосередньо в тканини плазмових білків та формених елементів крові, наслідком цього є геморагії [142].

**Позаклітинна ізо- та гіпоосмолярна дегідратація.** Чинниками, що призводять до розвитку позаклітинного зневоднення, є втрата рідин, до складу яких входить велика кількість солей. У літературі описано два види таких порушень: ізоосмолярний та гіпоосмолярний [108, 146, 148].

**Ізоосмолярна позаклітинна дегідратація.** Ю. С. Полушиним та

В. П. Сухоруковим підкреслюється, що ця форма дисгідрії є проявом позаклітинного зневоднення, оскільки за нормальної осмолярності екстрацелюлярної рідини клітини не зазнають водних втрат [118, 146]. Таким чином, ізоосмолярна позаклітинна дегідратація виникає при рівнозначних втратах води та солей. Частіше за все такі порушення відбуваються позанирковим, рідше – нирковим шляхом [76]. У першому випадку солевмісна рідина може втрачатися через відділи травного тракту. Якщо брати до уваги, що з усіх травних секретів лише слина є гіпотонічною, а решта за осмолярністю та складом електролітів близька до плазми крові, то є очевидним той факт, що втрати вмісту шлунка та тонкої кишки при діарейному синдромі, багаторазовому блюванні або при промиванні безсолевими розчинами шлунка та кишківника сприяють розвитку водного та сольового дефіциту [45].

Зменшення кількості Na в організмі сприяє зневодненню позаклітинного простору, включаючи внутрішньосудинний сектор. Це стає причиною розвитку гіповолемії та гемодинамічних порушень, а в разі тяжких ізоосмолярних втрат може призвести до дегідратаційного шоку [127]. Крім того, причинами цього виду зневоднення можуть стати просочування ексудату з ранової поверхні, довготривала гіперсаливація, надмірне потовиділення, гостра крововтрата [173, 257].

Нирковим шляхом втрачається велика кількість води та солей при хворобах, що супроводжуються зменшенням продукції альдостерону та глюкокортикоїдів, а саме при хворобі Аддісона, наднирковій недостатності, при гіпопродукції адренкортикотропного гормону (АКТГ). Також цей шлях є характерним для деяких періодів поліуричної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН) та може виникати при надмірно інтенсивній терапії діуретиками, особливо на фоні безсольової дієти [173, 234].

**Гіпоосмолярна позаклітинна дегідратація.** Проявляється при переважних втратах організмом електролітів, особливо натрію та хлору. У відповідь на це знижується осмолярність позаклітинної рідини, що обумовлює надходження води до внутрішньоклітинного простору. Часто в таких випадках можливий розвиток асоційованої форми порушень водного обміну: відносної внутрішньоклітинної

гіпергідратації в поєднанні з позаклітинною дегідратацією [120], за умов істинного дефіциту йонів  $\text{Na}^+$  можлива наявність відносного надлишку «вільної» води при зневодненому позаклітинному просторі [108]. До позаниркового шляху відносять втрати солевмісних рідин через постопераційні фістули (нориці) тонкої кишки внаслідок оперативних втручань при патології жовчовивідних шляхів, дванадцятипалої кишки, підшлункової залози, травматичних пошкодженнях верхніх відділів кишківника, сильному інтенсивному потовиділенні. Але такі втрати не є значними порівняно з тими, що можуть відбуватися при хронічному діарейному синдромі внаслідок захворювань підшлункової залози, жовчовивідних шляхів та кишкової патології. Концентрації електролітів кишкового та панкреатичного секретів, жовчі в декілька разів перевищують відповідні показники плазми. Разом із цими секретами можуть виникнути значні втрати калію [255].

Нирковим шляхом відбуваються значні втрати електролітів при гіпосекреції мінералокортикостероїдних гормонів при хронічній наднирниковій недостатності, порушеннях продукції АКТГ, а також при деяких спадкових захворюваннях [148].

Неадекватна корекція ізоосмолярного зневоднення з недостатнім відновленням води та електролітів може спричинити гіпоосмолярну позаклітинну дегідратацію [127]. Компенсаторні механізми активації ренін-ангіотензинової системи та пригнічення продукції натрій-уретичного пептиду при даному виді зневоднення не мають достатньої ефективності [146]. Система забезпечення сталості водно-сольового балансу має потужні регуляторні та компенсаторні механізми, до підтримання яких залучені майже всі органи та системи організму. Але виснаження цих процесів призводить до порушення водного гомеостазу при багатьох патологічних станах. За таких умов спостерігаються різноманітні патофізіологічні зміни в клітинах і тканинах органів.

### **1.3. Вплив різноманітних факторів зовнішнього середовища на структуру шлунка**

Добре відомо, що система травлення дуже чутлива до дії великої кількості різноманітних шкідливих факторів. Зокрема, частих структурних змін зазнає саме шлунок як основний резервуар накопичення, механічного та хімічного оброблення продуктів харчування [155, 212, 245].

Порушення захисних механізмів СОШ погіршує її бар'єрну функцію. У свою чергу, належна цитопротекція залежить від стану слизово-бікарбонатного шару, мікроциркуляції (що забезпечує транспорт кисню, простагландинів, епітеліального фактора росту та трансформуючого фактора росту альфа до регенеруючих клітин) балансу між відмираючими та епітеліоцитами, що диференціюються, а також від активності перебігу процесів метаболізму в клітинах генеративної зони [23, 189].

За інформацією, висвітленою у фахових виданнях, можна зробити висновок, що СОШ має достатньо високий регенераторний потенціал, який виявляється увімкненням механізмів репаративної регенерації на будь-який вид ушкодження [28].

У процесах відновлення клітинного складу залоз СОШ беруть участь клітини так званої генеративної зони. Вона знаходиться в ділянці шийки шлункових залоз [115]. Клітини цієї зони зазнають активного мітотичного поділу, внаслідок якого утворюються клітини-попередники [160]. У процесі міграції від ділянки перешийка до ямки та поверхні СОШ перед'ямкові епітеліоцити диференціюються в ямкові. При переміщенні в напрямку дна залоз клітини-попередники перетворюються на ГК. Клітини, які в подальшому диференціюються в ендокриноцити, також утворюються в генеративній зоні та переміщуються назовні й углиб залоз.

Шляхом експериментальних досліджень науковцями було встановлено, що у ФВШ ссавців поверхневі та ямкові епітеліоцити зазнають повного оновлення приблизно кожні 3 дні, ПК – упродовж 54 днів, а процес повної зміни ГК триває до 194 днів. У свою чергу, клітини поверхневого епітелію пілоричного відділу замінюються також приблизно через кожні 3 дні, тривалість відповідного процесу стосовно залозистих клітин займає 1–60 днів [229].



У дослідженнях І. Кузнецової було відзначено різний рівень експресії шлункової ліпази, лізоциму, трифоїлового пептиду (TFF3) та білка FCGBP у клітинах шлункових залоз залежно від інтенсивності репаративних процесів [231].

Виділяють дві фази відновлення нормальної структури тканини: клітинна проліферація та спеціалізація. Впродовж останньої епітеліоцити набувають специфічних ознак та функцій. Доведено, що друга фаза є більш чутливою до впливу шкідливих ендогенних та екзогенних факторів. Негативний вплив чинників відображається в значному пригніченні спеціалізації [34]. Тобто наслідком недостатності другої фази є утворення проліферованих, але неповноцінних клітин, які швидко гинуть, не мають здатності протистояти негативним факторам і підтримувати захисні механізми СОШ на достатньому рівні. Таким чином, відбувається прогресування атрофічних змін, що спричиняє зниження секреторної активності шлункових залоз.

За даними Б. Р. Гельфанда та ін., процес диференціювання стовбурових клітин на поверхневі та залозисті регулюється багатьма факторами. У ньому беруть участь передшійкові, перед'ямкові та неспеціалізовані клітини репаративної зони. Особливістю процесу диференціації цих клітин-попередників є те, що першим етапом є їх спеціалізація в екзокриноцити, що продукують соляну кислоту. Ця фаза відбувається відразу в перешийку залоз. Наступним кроком, на відміну від усіх інших клітин, є біполярне переміщення їх у ділянки характерної локалізації – шийку та дно залоз [124].

Науковцями визначено, що несприятливі ендогенні та екзогенні фактори можуть мати негативний вплив на процеси нормальної проліферації та диференціації клітин. Наслідками цього може стати заміщення зрілого спеціалізованого епітелію недозрілими або неповністю диференційованими клітинами. Це, у свою чергу, послаблює захисний бар'єр СОШ та дає поштовх розвитку різноманітним структурним порушенням [160].

Автором М. В. Чераньовою було досліджено, що в слизовій оболонці стінки ФВШ щурів у нормі визначаються порівняно невисокий рівень проліферативної активності (визначеної за допомогою Ki-67 маркера) та низький рівень апоптичних

процесів [171], у той час як вплив несприятливих чинників сприяє збільшенню кількості апоптично-змінених клітин (АЗК) та зростанню кількості мітотично-активних клітин власних залоз шлунка [11].

Давно відомо про здатність клітин СОШ до обмеження руху іонів натрію з його тканин у просвіт та одночасно до захоплення і повернення іонів водню із шлункового соку до клітин епітелію залоз [187]. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) здатні порушувати цілісність слизово-епітеліального бар'єра шлунка і посилювати зворотну дифузію водневих іонів та пошкодження СОШ [7, 56, 117, 183, 204].

Окрім НПЗП, існує ще низка медикаментозних засобів, здатних негативно впливати на структуру тканин шлунка [133, 157]. Вивчено та доведено в експериментах на лабораторних щурах дію золедренової кислоти, що належить до класу бісфосфонатів та часто входить до схеми лікування онкологічних хворих [163]. Зокрема, найбільш негативний ефект золедренової кислоти виявлявся при комбінації її з гідрокортизоном та вже на 90-ту добу експерименту призводив до незворотних деструктивних змін в усіх клітинах власних залоз ФВШ [69]. У гландулоцитах спостерігалися дестабілізація лізосомних мембран та поширене руйнування мітохондрій, відзначалося посилення проявів апоптичних процесів [72].

Досліджено, що енергетичні напої, які у своєму складі містили переважно кофеїн, таурин та цукор, мали негативний вплив на структуру шлунка. На слизовій оболонці ФВШ після вживання таких напоїв виявлялася значна кількість мікроерозій, спостерігалося посилення запальної клітинної інфільтрації навколо фундальних залоз, вакуолізація пристінкових клітин, «темні» головні клітини з пікнотично-зміненими ядрами. Поряд із такими змінами збільшувалася кількість АЗК та знижувалася секреція гастрину [186].

Бактеріальний фактор на цей час привів до багатьох різнобічних та неоднозначних висновків. Відомо, що більшість виразок розвиваються внаслідок зараження бактерією *Helicobacter pylori*, яка виробляє речовини, що послаблюють захисні властивості слизового бар'єра шлунка та робить його більш сприйнятливим до агресивної дії соляної кислоти і пепсину [198, 235]. Особливості існування *Helicobacter pylori* в шлунку спричиняють виникнення поверхневих дефектів

епітелію СОШ та призводять до виразкоутворення [202, 246]. Іншими авторами підкреслюється, що ураження лише певними штамми цього мікроорганізму може призводити до виразкових змін, а неінвазивні штами в складі факультативно-облігатної мікробіоти відіграють захисну роль, створюючи негативні умови для потрапляння і персистенції інших шкідливих бактеріальних агентів [170].

У літературі трапляються дані про те, що колонізація СО ШКТ грибами роду *Candida* на фоні запальних захворювань цієї системи органів затримує процеси епітелізації та загоєння виразкових дефектів та може посилювати запалення [191, 232].

Досліджено, що диспергована їжа та високосахарозний рафінований раціон здатні призводити до зменшення висоти фундальних залоз, стоншення м'язової пластинки СОШ поряд зі зменшенням об'єму ядер та цитоплазми glanduloцитів залоз шлунка в експерименті на щурах [63, 132].

У дослідженнях, присвячених вивченню впливу голоду як стресового чинника на структуру шлунка щурів, вченими було виявлено, що його дія супроводжувалася збільшенням кількості кров'яних клітин у тканинах стінки шлунка, некротичними змінами шлункових залоз, стоншенням поверхневого шару слизу та товщини СОШ, переповненням судин гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) шлунка залежно від наростання терміну експерименту [181]. Подібні результати були одержані науковцями під час дослідження впливу на шлунок комбінації голоду та спраги в експерименті [240].

Виявлені ультраморфологічні зміни клітин власних залоз шлунка, що зазнавали хронічного впливу великих доз алкоголю, проявлялися порушенням просторової організації та форми ПМ, ознаками деструктивно-дистрофічних процесів ГК та ПК, посиленням апоптозу малодиференційованих клітин, інфільтрацією власної пластинки великою кількістю лімфоцитів та плазмоцитів і склеротичними змінами в інтерстиції та навколосудинному просторі [55, 94, 211].

Одержані результати досліджень про здатність пестицидів до накопичення цих сполук у жировій тканині тварин та людини, спричиняючи негативний вплив на ШКТ [9, 27, 91, 237]. Так, вплив засобу «Банкол» на шлунок характеризувався

деструктивними та запально-реактивними процесами у власних залозах шлунка, що виявлялися в порушенні структури ямок, дезорганізації залоз, ділянками порушення цілісності залоз, заповнених слизовим секретом, а також розпушенням м'язової пластинки СОШ [90].

І. А. Печнікова досліджувала вплив ціанурової кислоти та її хлорпохідних сполук, використовуваних для знезараження води в басейнах на органи, ШКТ [114, 139]. У змодельованих експериментах було виявлено розвиток ряду структурно-морфологічних порушень СОШ, які автор за клінічною інтерпретацією охарактеризовує як «гастрит». І. А. Печнікова зауважує, що аналогічні зміни шлунка були виявлені М. А. Губар та співавт. у 1969 році під час дослідження впливу потрапляння в організм високих доз активного хлору [114].

Багато авторів вивчали зміни в структурі тканин шлунка під впливом емоційного, нервового, іммобілізаційного та інших стресових чинників і залежність отриманих морфологічних змін органів від різних типів реагування [24, 105, 106, 248]. Науковці дійшли висновку про те, що стрес є одним із провідних факторів, що створює передумови до ризику порушення нормальної структури та функцій органів ШКТ [1]. Унаслідок дії гострого стресу в шлунку та дванадцятипалій кишці виникають зони ішемії СОШ – «лінійні інфаркти». Такі зміни є одним із компонентів відомої «тріади» Сельє (зменшення тимуса, збільшення кори надниркових залоз та утворення виразок і крововиливів у слизовій органів ШКТ). Ці зміни є критеріями тяжкості впливу стресу та відображення резистентних можливостей організму до дії стресових чинників [140].

Фізичне перевантаження, тяжкі травми та операції часто потребують вживання засобів для попередження утворення виразок СОШ та їх ускладнень [68, 153].

Одним з останніх досліджень впливу супутньої патології на шлунок є визначення дії гіпотиреозу на структурну організацію цього органа [16]. Довготривалий вплив даної патології в ГК та ПК супроводжувався наростанням дистрофічно-деструктивних змін, але в мукоцитах такі процеси чергувалися з компенсаторними [17]. В інших дослідженнях виявлено, що порушення структурної організації тканин шлунка часто виникають у післяінфарктних хворих та осіб, які

страждають на ІХС. Ці зміни науковці пов'язують із необхідністю приймання антиагрегантів та НПЗП лікарських засобів [107].

Сучасні дослідження показують, що під дією великих доз нікотину відбуваються ішемічні порушення в ділянках СОШ [222, 239]. Також виявлено, що орально-інгаляційне вживання нікотину призводило до утворення ерозивних уражень СОШ поряд зі збільшенням кількості ПК та зменшенням кількості ГК із заміщенням їх мукоцитами. Науковці висувають припущення, що виявлені зміни можуть бути наслідком посиленої секреції гастрину та пригнічення продукції простагландину E2, викликаного потраплянням нікотину в організм [206].

Дослідниками з'ясовано, що забруднення середовища похідним пального для автомобілів – метилтретбутиловим ефіром – негативно впливає на ШКТ. Зокрема, серед наслідків токсичної дозозалежної дії цієї речовини на тканини шлунка є їх реактивні та некротичні структурні зміни [31, 66, 172].

Детально вивчено вплив на структуру тканин шлунка епіхлоргідрину [145, 254] та толуолу [164] як відомих компонентів епоксидних смол, гуми, пестицидів та розчинників фарб. Виявлено, що інгаляція парами толуолу викликає порушення регенераторних процесів клітин насамперед генеративної зони залоз ФВШ на фоні зростання кількості апоптозно-змінених клітин не лише в шийкових ділянках, а й на всій довжині залоз. Наслідком цих процесів стало заміщення ушкоджених спеціалізованих епітеліоцитів недостатньо диференційованими клітинами, не здатними до повноцінного виконання своїх функцій [160, 161, 162].

Зміни імунологічної реактивності, викликані тимектомією та циклофероном, спричиняють морфофункціональні прояви у СОШ, найбільш виражені за умов тимектомії. Досліджено, що вираженість та ступінь цих процесів прямо залежали від віку піддослідних тварин і термінів спостереження [4, 5, 6].

Підтвердженням імунної реактивної здатності шлунка є експеримент із внутрішньоплідного уведення антигену щурам, в яких на різних термінах після народження відзначалися потовщення стінки шлунка та стоншення м'язової пластинки СОШ [53].

У працях А. Д. Соболевої та Т. Г. Мисляєвої натрапляємо на поодинокі дані гістологічних змін СОШ за умов загальної дегідратації [110, 137]. Про дослідження впливу клітинної та позаклітинної дегідратації на шлунок у наукових джерелах інформація відсутня.

Аналізуючи дані літератури, можна дійти висовку, що вивченню впливу зневоднення на різні органи та системи організму приділяла увагу велика кількість морфологів [54, 81, 82, 96, 135, 136]. Спільним в усіх дослідженнях науковців є описані прояви розладів ГМЦР в органах під впливом дегідратації. Зокрема, зі зниженням ОЦК спостерігалися ознаки сповільнення кровотоку, загушення крові, утворення гіповаскулярних ділянок із вимиканням мікроциркуляції в капілярних розгалуженнях. Зі збільшенням термінів експерименту виявлялися наростання реологічних змін у вигляді агрегації еритроцитів та адгезії лейкоцитів. На сублетальних стадіях зневоднення відзначалися ознаки гемолізу еритроцитів, збільшення проникності кровоносних судин з утворенням навколосудинних гемо- та плазморагій.

Особливо недостатня кількість наукових праць, присвячених вивченню структурних змін шлунка за водної депривації. Дослідження цього органа щурів при кожному з видів експериментальних моделей дегідратації дозволить об'єктивно оцінити, порівняти та проаналізувати дані органо- та морфометричного досліджень, одержані на мікроскопічному та ультраструктурному рівнях, та дасть можливість виявити закономірності та окремі особливості розвитку морфоструктурних змін у тканинах і клітинах шлунка як центрального органа травної системи.

Матеріали даного розділу відображені у публікаціях [40, 147].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика експериментального матеріалу

Для виконання експерименту та досягнення поставленої мети і вирішення завдань було проведено експеримент на 114 білих лабораторних щурах-самцях, які досягли зрілого віку (6–9 місяців). Вибір щурів для проведення експерименту був обумовлений подібністю морфологічної будови та функцій шлунка, а саме його фундального відділу в цих тварин і людини.

Догляд за тваринами здійснювали з додержанням міжнародних біоетичних принципів Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», прийнятих Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). До початку експерименту тварин утримували на звичайному харчовому раціоні в умовах, що відповідають «EU Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes». Дослідження схвалене комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету.

#### 2.2. Методика проведення експерименту

В основу цього дослідження покладене порівняльне морфологічне дослідження фундального відділу шлунка експериментальних тварин за різних форм дегідратації порівняно з контрольними групами. Для здійснення поставленої мети було проведено експеримент, в якому тварин поділили на п'ять серій (табл.1).

I. До контрольної серії входили 42 інтактних білих лабораторних щура-самця зрілого віку (6–9 місяців) масою від 150 до 220 г. У тварин цієї серії під час проведення експерименту додержувався звичайний питний та харчовий раціон у межах фізіологічної потреби. Як їжу тварини отримували гранульований комбікорм.

Таблиця 1

## Розподіл експериментальних тварин за групами, видом експерименту та термінами спостереження

Серія	Вид експерименту	Усього тварин у групі	Кількість тварин у групах за термінами дослідження (доба експерименту)						
			3-тя	6-та	9-та (10-та)*	20-та	30-та**	60-та	90-та
I	Контрольні тварини	42	6	6	6	6	6	6	6
II	Загальна дегідратація	18	6	6	6	–	–	–	–
III	Клітинна дегідратація	18	–	–	6	6	6	–	–
IV	Позаклітинна дегідратація	18	–	–	–	–	6	6	6
V	Корекція препаратом	18	–	–	6	–	6	–	6
Разом	114								

\* 9-та доба – загальна дегідратація важкого ступеня, 10-та доба – клітинна дегідратація легкого ступеня.

\*\* 30-та доба – клітинна дегідратація важкого ступеня, 30-та доба – позаклітинна дегідратація легкого ступеня



Група контролю позаклітинної дегідратації отримувала виварену їжу для виключення впливу харчового фактора на структуру шлунка. Достовірних розбіжностей досліджуваних показників у цих щурів порівняно з інтактними не виявлялося (додаток 1).

II. Експериментальна серія. Ця серія складалася з тварин, що підлягали дії фактора загальної дегідратації різних ступенів тяжкості. У першій групі щурів легкий ступінь загального зневоднення викликав дефіцит загальної води щодо групи контролю 2–5 % (досягався впродовж 3 діб). Друга група щурів, які впродовж 6 діб мали 5–10 % дефіцит загальної вологи, тобто середній ступінь загального зневоднення. Третя експериментальна група, на якій було змодельовано загальну дегідратацію тяжкого ступеня, коли дефіцит загальної вологи організму стосовно контролю досягав значення вище від 10 %, досягався повним обмеженням вживання води впродовж 9 діб досліду.

III. Експериментальна серія. Ця серія складалася з тварин, які підлягали дії фактора клітинної дегідратації різних ступенів тяжкості. При моделюванні клітинної дегідратації щури як пиття отримували 1,2 % гіпертонічний розчин хлориду натрію та гранульований комбікорм. Експериментальна група щурів, яка зазнавала впливу умов легкого клітинного зневоднення (10-та доба експерименту), мала дефіцит клітинної вологи 2–5 % порівняно з контрольною групою. Група щурів, яким моделювали середній ступінь клітинної дегідратації (досягався впродовж 20 діб), мала втрату 5–10 % клітинної вологи щодо контролю. Експериментальна група щурів, які мали сублетальний ступінь клітинного зневоднення (30-та доба експерименту), мала дефіцит клітинної вологи, що перевищував 10 % щодо контрольної групи.

IV. Експериментальна серія. Позаклітинну дегідратацію в цієї серії тварин моделювали шляхом утримання їх на демінералізованій дієті: як корм щури отримували виварену їжу, як пиття – бідистильовану воду. Впродовж усього експерименту тваринам внутрішньоочеревинно [129] вводили препарат Фуросемід дозою 0,0003 г. Препарат входить до фармакотерапевтичної групи високоактивних діуретиків. Прості препарати сульфамідів. Код АТС С03С А01. Зареєстрований в

Україні від 30.08.2011 р., № UA/5153/01/01. Доза, рекомендована для дорослої людини із середньою вагою 70 кг, відповідно до інструкції до застосування препарату Фуросемід® становить 20 мг (0,02 г) за 1 добу. Щоб перевести цю дозу для застосування лабораторним щурам, було використано формулу Р. С. та Ю. Р. Риболовлевих (1979) [131]. Для розрахунку використовували таку формулу:

$$\text{доза для щура} = (n \cdot \text{доза для людини})/N,$$

де  $n$  – коефіцієнт видової витривалості для щура, що дорівнює 3,62;

$N$  – коефіцієнт видової витривалості для людини, що дорівнює 0,57.

$$\text{Доза} = (3,62 \cdot 0,02 \text{ г})/0,57 = 0,127 \text{ г.}$$

Середня вага людини – 70 кг (70 000 г). Середня вага щура становить 170 г.

Складаємо пропорцію:

$$0,127 \text{ г} - 70000 \text{ г}$$

$$X - 170 \text{ г}, X = 0,0003 \text{ г} (0,3 \text{ мг}).$$

Відповідно абсолютна доза для щура вагою 170 г = 0,0003 г (0,3 мг).

$$170 \text{ г маси щура} - 0,3 \text{ мг}$$

$$1000 \text{ г} - X \text{ мг}, X = 0,3 \cdot 1000 : 170 = 1,76 \text{ мг/1 кг маси тіла щура.}$$

Відносна доза = 1,76 мг/1 кг маси тіла щура.

Оскільки 1 мл препарату Фуросемід® містить 1 мг діючої речовини, то 0,3 мг діючої речовини міститься в 0,03 мл. Щоб увести препарат щурам внутрішньоочеревинно, до 0,5 мл 1 % розчину Фуросеміду додавали 50 мл ізотонічного фізрозчину. Тоді 0,5 мл утвореного розчину містив 0,1 мг Фуросеміду. Для необхідної дози (0,3 мг) брали 1,5 мл утвореного розчину.

Таким чином, піддослідну групу, якій було змодельовано легкий ступінь позаклітинного зневоднення, становили 6 щурів. Дефіцит позаклітинної вологи становив 2–5 % порівняно з контролем, досягався на 30-ту добу експерименту. Експериментальна група щурів, що зазнавала впливу середнього ступеня позаклітинного зневоднення організму (60-та доба досліджу), мала 6–10 % дефіциту позаклітинної рідини. Група щурів зі змодельованим сублетальним ступенем позаклітинного зневоднення на 90-ту добу експерименту мала дефіцит позаклітинної води вище від 10 % порівняно з контролем.

V. Експериментальна серія. Три групи по 6 щурів цієї серії тварин впродовж усього терміну експериментів із загальної, клітинної та позаклітинної дегідратації паралельно отримували препарат-коректор. Тварин виводили з експерименту після досягнення терміну, що відповідає тяжкому ступеню зневоднення організму, тобто на 9-ту добу – при загальній, на 30-ту добу – при клітинній та 90-ту добу – при позаклітинній дегідратації. Як коректор був обраний препарат, діючою речовиною якого є 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (ЕМГС) у складі препарату Армадін (належить до фармакологічної групи препаратів, що впливають на нервову систему та кардіологічних. Наказ № 537 від 01.08.2014, № UA/9896/01/01 від 01.08.2014.). Дозу препарату для щура розраховували за вищеописаною формулою Р. С. та Ю. Р. Риболовлевих [131]. Середня добова терапевтична доза для людини середньою вагою 70 кг становить 300 мг. У перерахунку на щура середньою вагою 170 г доза =  $(3,62 \cdot 0,3\text{г})/0,57 = 1,905$  г.

$$1,905 \text{ г} - 70000 \text{ г}$$

$$X - 170 \text{ г}, X = 0,004627 \text{ г} = 4,63 \sim 5 \text{ мг.}$$

Відповідно: абсолютна доза для щура вагою 170 г = 4,63 ~ 5 мг.

$$170 \text{ г маси щура} - 4,63 \text{ мг.}$$

$$1000 \text{ г} - X \text{ мг}, X = 4,63 \cdot 1000 : 170 = 27,24 \text{ мг} \sim 30 \text{ мг/1 кг маси тіла щура.}$$

Відносна доза = 30 мг/1 кг маси тіла щура.

Оскільки 1 мл препарату Армадін містить 50 мг 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату, то 5 мг діючої речовини міститься в 0,1 мл. Розведення проводили фізіологічним розчином NaCl 0,9 % до об'єму 1 мл для внутрішньом'язового введення.

Загальна кількість експериментальних тварин дослідної серії становила 72 щури. Для морфологічного дослідження в кожній дослідній групі на 3-тю, 6-ту і 9-ту доби (при загальній дегідратації), на 10-ту, 20-ту, 30-ту доби (при клітинній дегідратації) і по закінченні 30-ти, 60-ти і 90-та діб (при позаклітинній дегідратації) тварин виводили з експерименту. Після досягнення зазначених термінів проводили евтаназію тварин від передозування наркозу та їх декапітацію. Вилучали фундальний відділ шлунка.

### 2.3. Методи дослідження

1. Органометрія. Для проведення порівняльної характеристики змін макрометричних показників шлунка інтактних та експериментальних тварин визначали показники маси, довжини, ширини і товщини шлунка. Спочатку визначали масу щурів на електронних вагах KERN 442-432N (Німеччина). Після вилучення шлунка з черевної порожнини досліджували показники органометрії.

Масу органа визначали за допомогою аналітичних ваг ВЛР-200-М (точність до 1 мг), лінійні розміри – довжину, ширину і товщину шлунка – штангельциркулем (точність до 0,1 мм). Обчислення об'єму органа визначали за формулою [37, 225]:

$$V = a \cdot b \cdot c \cdot 0,523,$$

де 0,523 – коефіцієнт, одержаний за допомогою ехопланіметрії;

a – довжина (см); b – ширина (см); c – товщина (см).

2. Мікроскопічне дослідження. Було здійснене з використанням гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних методів дослідження. Для дослідження було взято фундальний відділ шлунка, шматочки якого фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, а також піддавали стандартній проводці через спирти зростаючої концентрації та заливали парафіном. Серійні зрізи товщиною 4–5 мкм були виконані з приготованих таким чином блоків на санному мікротомі УМТП-6м.

2.1. Гістологічне та гістохімічне дослідження. Для світлооптичного аналізу структурних компонентів стінки шлунка гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Досліджували будову поверхневих мукоцитів і клітин власних залоз (їх ядер, цитоплазми, секреторних гранул), стан мікроциркуляторного русла.

Для виявлення і диференціювання сполучнотканинних структур був обраний метод забарвлення за Ван Гізоном із дофарбовуванням еластичних волокон резорцин-фуксином Вейгерта, а також метод Маллорі. Функціональну активність тканин шлунка оцінювали за допомогою гістохімічних методик. Так, PAS-реакцією Мак-Мануса-Хочкіса (після контролю з амілазою) визначали наявність поверхневого та внутрішньоклітинного муцину, вміст у ньому нейтральних глікопротеїнів, а

Хейл- реакцією – кислих глікозаміногліканів (контроль згідно з методикою В. В. Виноградова та Б. Б. Фікса). Виконання гістологічних та гістохімічних методик здійснювали відповідно до інструкцій з гістологічної техніки та гістохімії [79, 84, 85].

2.2. Імуногістохімічне дослідження. Для визначення апудоцитів використовували імуногістохімічну реакцію з поліклональними антитілами кролів до хромограніну А (Thermo Fisher Scientific, США). Клітини, що експресували хромогранін А (локалізація – цитоплазма), за цим методом чітко визначалися у власних залозах слизової оболонки фундального відділу шлунка. Для оцінювання активності проліферативних процесів та кількості мітотично-активних клітин (МАК) було використано імуногістохімічну реакцію з використанням маркера – мишачих моноклональних антитіл до ядерного антигену Ki- 67 (клон SP6, Thermo Fisher Scientific, США). Аналогічним чином за допомогою антитіл до білка p53 (клон SP5, Thermo Fisher Scientific, США) було визначено кількість та локалізацію апоптичнозмінених клітин (АЗК), що експресують p53, – маркер пошкодження ДНК.

3. Морфометрія. Морфометричний аналіз структур шлункової стінки здійснювали на мікрозображеннях стандартного збільшення ( $\times 200$ ), аналіз клітинних структур слизової оболонки проводили при застосуванні збільшення ( $\times 1\ 000$ ) на напівтонких зрізах, забарвлених метиленовим синім. Морфометричне дослідження здійснювали за допомогою програми «SEO Image Lab 2.0». Комплекс морфометричних досліджень проводили на мікроскопі Olympus BX-41 (Японія) з використанням програм Olympus DP-Soft (Version 3:1) і Microsoft Excel [78]. У кожному спостереженні здійснювали по 10 вимірів у 10 полях зору кожного з досліджуваних параметрів [2]. Морфометричне дослідження дозволило визначити кількісні зміни: товщину стінки фундального відділу шлунка та її структурних компонентів: слизової, м'язової та серозної оболонок, а також підслизового прошарку, висоту і щільність власних залоз, глибину шлункових ямок, висоту поверхневих мукоцитів, кількість клітин (з розрахунку на 1 власну залозу шлунка), а також показники площі перерізу їх ядер та цитоплазми. Також були визначені показники діаметра внутрішнього просвіту венул та артеріол шлункової стінки та їх співвідношення.

Кількість виявлених імуногістохімічним дослідженням клітин, здатних до експонування Ki-67, та гландулоцитів, сприйнятливих до маркера p53, оцінювали в полі зору мікроскопа на стандартному збільшенні ( $\times 400$ ) у 10 випадкових полях зору в кожному з відділів шлункових залоз: I відділі – поверхневому епітелії та ямках, II – перешийках та шийках залоз, III – верхній ділянці головних частин залоз, IV – базальній ділянці головних частин залоз.

Індекс проліферації (ІП) оцінювали (у відсотках) за співвідношенням частки Ki-67-позитивно забарвлених ядер клітин до загальної кількості клітин у полі зору. Аналогічно підраховували індекс апоптозу за співвідношенням кількості сприйнятливих до маркера p53 клітин до загальної кількості клітин у полі зору. Підрахунок клітин здійснювали за допомогою автоматичного (плагін Immuno Ratio) та ручного (плагін Cell Counter) розрахунків програмного забезпечення «ImageJ».

4. Електронно-мікроскопічне дослідження. Для проведення цього виду дослідження були взяті шматочки фундального відділу шлунка розміром 1 мм<sup>3</sup>. Спочатку їх обробляли 24 години в глютаральдегіді за Карновським, потім витримували в 1 % тетроксиді осмію за Паладе впродовж 1 години [210]. Після цього виконували дегідратацію зразків в етанолі зростаючої концентрації з подальшим заливанням матеріалу в суміш епоксидних смол (епон-аралдиту). Полімеризацію здійснювали впродовж 36 годин за температури 600 °С. Напівтонкі товщиною 1–2 мкм та ультратонкі товщиною 0,5–1 мкм зрізи виробляли на ультрамікротомі УМТП-6м. Напівтонкі зрізи забарвлювали 1 % метиленовим синім на 1 % тетрабораті натрію. Ультратонкі зрізи контрастували розчином ураніл-ацетату та цитрату свинцю за Рейнольдсом. Візуальне оцінювання електронних мікрофотографій здійснювали на електронному мікроскопі ПЕМ-125К на базі Сумського державного університету за зростаючої напруги 75 кВ та апаратно-програмному забезпеченні, що складалося із світлового мікроскопа «Olympus» із фотографічною реєстрацією морфологічної картини відеокамерою Baumer/optronic. Тур: CX05c.

5. Статистичне оброблення. Одержані результати досліджень обробляли за допомогою варіаційної статистики на персональному комп'ютері за допомогою програми «GraphPad» та з використанням програмного забезпечення «Microsoft

EXCEL 2010». Встановили, що тип розподілу даних близький до нормального за критеріями Колмогорова - Смірнова та Шапіро – Уїлка. Достовірність відмінностей між двома середніми даних контрольних та експериментальних груп визначали використовуючи параметричний t-критерій Стьюдента [78, 134]. За значенням t та кількістю ступенів вільності ( $l = n_1 + n_2 - 2$ ), користуючись відповідною таблицею розподілу, обчислювали значущість відмінностей двох вибірок (p). Достовірною вважали різницю, за якої ймовірність похибки менше або дорівнює 5 % ( $p \leq 0,05$ ).

Для встановлення ступеня впливу контролюючих факторів виду і ступеня дегідратації та їх взаємодії на досліджувані результуючі ознаки (органометричні та морфометричні показники структурних компонентів стінки фундального відділу шлунка) був застосований двофакторний дисперсійний аналіз.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 3.1. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка інтактних тварин

Шлунок в інтактних лабораторних щурів переважно гачкуватої форми, розміщений у передньому відділі черевної порожнини, дещо лівіше від середньої лінії позаду від печінки. Макроскопічно в ньому виділяють дві поверхні, малу й велику кривини і три частини: дно, тіло та пілоричну. Дно шлунка має тонку стінку та білувате забарвлення порівняно з тілом та пілоричною частиною, що мають червоно-сірий колір (рис. 3.1.1). Дно шлунка має значно світліше за інші частини забарвлення і чітко відмежоване від тіла складчастим краєм, що виступає. У щурів стравохід впадає в шлунок на незначній відстані від виходу з нього дванадцятипалої кишки.

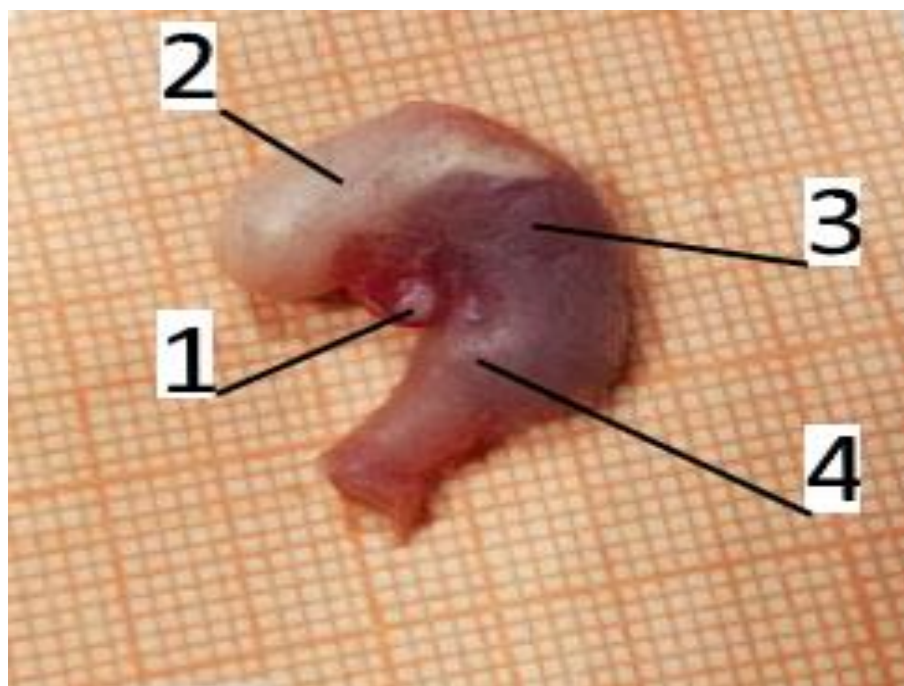


Рис. 3.1.1 – Макропрепарат шлунка інтактного щура зрілого віку:  
1 – стравохід; 2 – дно шлунка; 3 – тіло шлунка; 4 – пілорична частина



Усі досліджувані тварини мали звичайний зовнішній вигляд, поведінку та рухову активність. Щури мали добрий апетит та вільно пили воду. Довжина шлунка (ДШ) становила  $(3,94 \pm 0,05)$  см, ширина (ШШ) –  $(2,15 \pm 0,05)$  см, товщина (ТШ) –  $(1,21 \pm 0,03)$  см. Об'єм шлунка (ОШ) дорівнював  $(5,42 \pm 0,22)$  см<sup>3</sup>. Абсолютна маса шлунка (АМШ) в інтактних щурів досягала значення  $(1,56 \pm 0,04)$  г, відносна маса шлунка (ВМШ) коливалася в межах значень від  $(0,82 \pm 0,01)$  до  $(0,83 \pm 0,02)$  г.

Під час дослідження гістологічних препаратів, виготовлених за традиційними методиками, в стінці шлунка чітко візуалізувалися слизова оболонка, підслизовий прошарок, м'язова і серозна оболонки (рис. 3.1.2). Товщина стінки шлунка (ТСШ) у ФВШ становила  $(1\ 476,32 \pm 17,86)$  мкм. Рельєф слизової оболонки ФВШ характеризувався наявністю складок, полів та ямок. Глибина останніх становила  $(102,44 \pm 1,06)$  мкм.

У складі СОШ вирізняють простий (одношаровий) стовпчастий секреторний епітелій, клітини якого мають назву поверхневих мукоцитів, власну і м'язову пластинки, а також підслизовий прошарок. Товщина слизової оболонки у фундальному відділі шлунка (ФВШ) щурів становила  $(681,5 \pm 6,06)$  мкм, а кількість поверхневих мукоцитів (ПМ) на 1 залозу –  $(36,46 \pm 0,25)$  од.

На поверхні СОШ при забарвленні за Маллорі визначалися рівномірний шар слизу та поодинокі десквамовані ПМ у його складі (рис. 3.1.3). Під час проведення PAS-реакції муцин мав позитивну реакцію [41]. Висота ПМ становила  $(17,08 \pm 0,08)$  мкм, при цьому їх ширина у 2,5–3 рази менша, деякі сплюснені клітини злущувалися в просвіт шлунка. ПМ разом зі слизом відіграють захисну роль, являючи собою «слизовий бар'єр» шлунка. ППЦ ПМ становила  $(120,55 \pm 0,46)$  мкм<sup>2</sup>, ППЯ –  $(25 \pm 0,14)$  мкм<sup>2</sup>, достовірної різниці змін цього показника в інтактних тварин не відзначали. На напівтонких зрізах мукоїдний секрет ПМ темно-синього кольору (рис. 3.1.4). Під час проведення PAS-реакції апікальна частина ПМ мала PAS-позитивне забарвлення. Гранули глікогену в цитоплазмі зникали під час контрольного оброблення зразків розчином амілази (рис. 3.1.5). Реакція на ГАГ негативна. Забарвлення секрету ПМ зберігалось після ферментативної дії амілази.

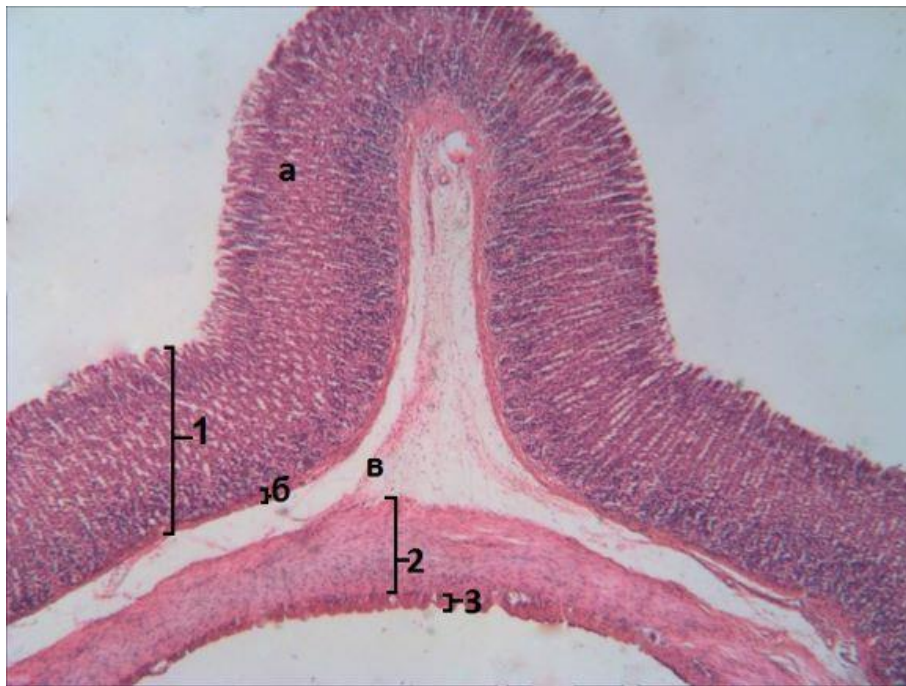


Рис. 3.1.2 – Стінка шлунка фундального відділу інтактного щура. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення  $\times 40$ ; 1 – слизова оболонка; а – власна пластинка слизової оболонки; б – м'язова пластинка слизової оболонки; в – підслизовий прошарок; 2 – м'язова оболонка; 3 – серозна оболонка

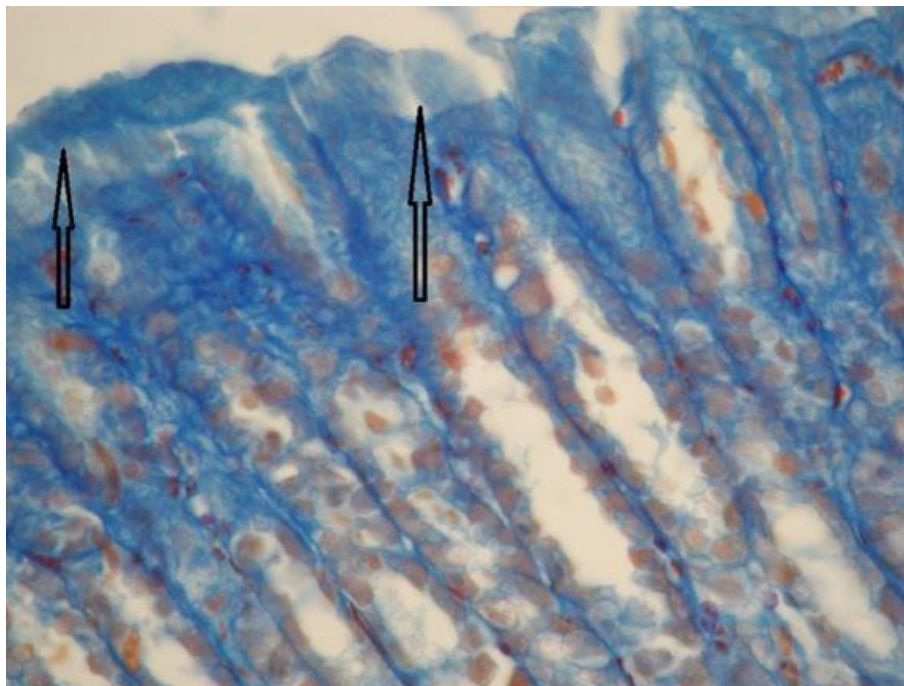


Рис. 3.1.3 – Слизова оболонка стінки фундального відділу шлунка інтактного щура. Забарвлення за Маллорі. Збільшення  $\times 400$ . Шар слизу на поверхні слизової оболонки і в цитоплазмі мукоцитів має блакитний колір (стрілки)

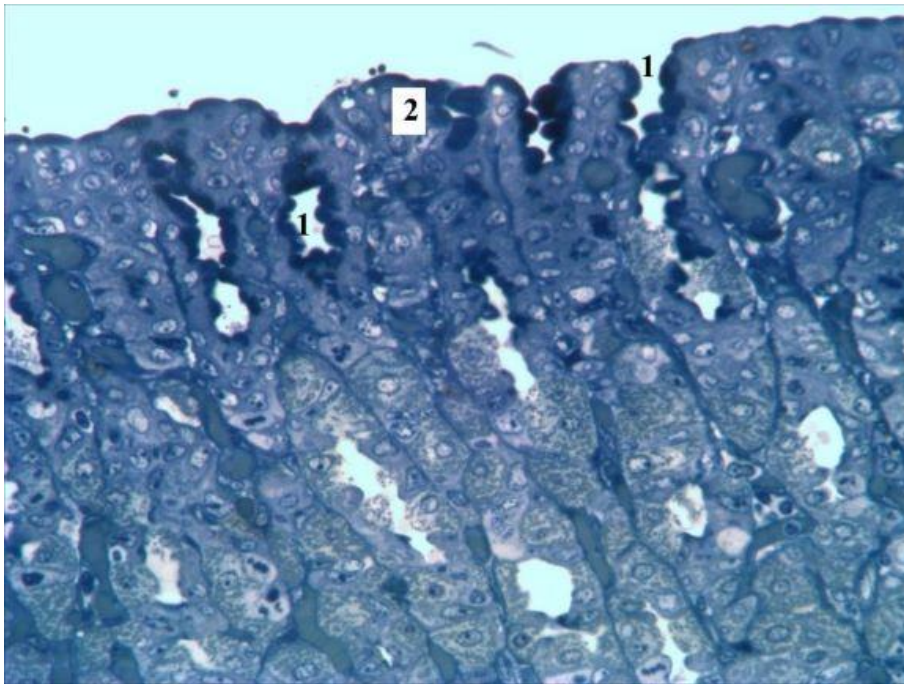


Рис. 3.1.4 – Слизова оболонка фундального відділу шлунка інтактного щура. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 400$ ; 1 – ямка шлунка; 2 – поверхневий епітелій із мукоїдним секретом

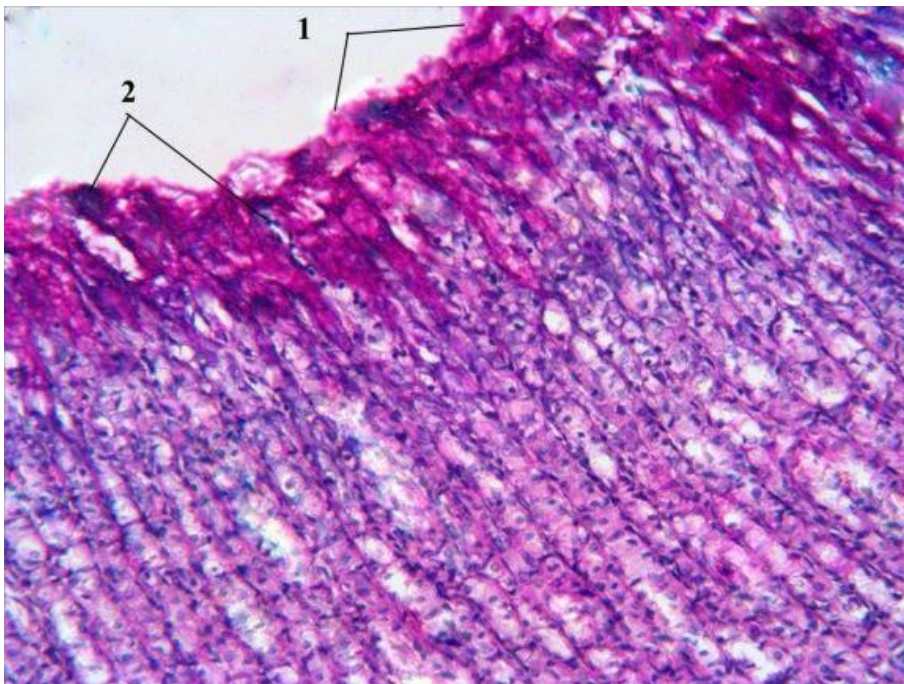


Рис. 3.1.5 – Стінка фундального відділу шлунка інтактного щура. Фундальний відділ. PAS-реакція в комбінації з методом Хейла. Розподіл глікопротеїнів у слизовій оболонці шлунка щура. Збільшення  $\times 200$ ; 1 – шар слизу; 2 – поверхневі мукоцити

Ультрамікроскопічно ядра ПМ округлої або овальної форми (рис. 3.1.6). У цитоплазмі виявлялася велика кількість секреторних гранул на різних стадіях дозрівання. Незрілі гранули мали округлу форму, більшу оптичну щільність та містилися навколо ядер та апарату Гольджі. Зрілі – оптично світлі, поліморфні, з нерівномірною щільністю, розміщувалися ближче до апікальних полюсів (рис. 3.1.7), деякі мали здатність до злиття. Мітохондрії – в незначній кількості. Апарат Гольджі розвинений. ГЕПР – із численними вільними рибосомами, полісомами.

У власній пластинці слизової оболонки ФВШ визначалася велика кількість власних залоз шлунка. В кожній окремій залозі розрізнялися перешийок, шийка (з розміщеними в ній шийковими мукоцитами) та головна частина (кінцевий відділ або дно залози). Залози відокремлювалися одна від одної тонкими прошарками пухкої сполучної тканини, в складі якої визначалися клітинні елементи (переважно фібробластичного ряду) та фібрилярні структури. Серед останніх переважали колагенові волокна з наявністю амілазостійких PAS-позитивних речовин. Щільність власних залоз на  $1 \text{ мкм}^2$  дорівнювала  $(80,14 \pm 0,53)$  од., а їх висота досягала  $(516,99 \pm 16,11)$  мкм, у той час як загальна кількість клітин у залозі становила  $(121,87 \pm 0,65)$  од. У ГЧЗ ідентифікували головні (з гранулами зимогену) пристінкові (кислотні) екзокриноцити, а також камбіальні елементи та апудоцити [41].

Більшість шийкових мукоцитів (ШМ) локалізувалися в шийкових відділах, значно менша їх кількість була розміщена в більш глибоких ділянках залоз. При забарвленні гематоксиліном та еозином цитоплазма ШМ виглядала світлою завдяки наявності слизу, а овальні ядра були відтіснені до базальних відділів. Ці клітини мали меншу інтенсивність PAS-реакції порівняно з ПМ, крім того, сам PAS-позитивний матеріал мав стільникоподібний вигляд. У більш глибоких відділах шийок залоз висота ШМ зменшувалася, в апікальних ділянках клітин визначалася тонка смужка PAS-позитивного матеріалу. Кількість ШМ у залозі  $(18,24 \pm 0,17)$  од., що становить 14,97 % від загальної кількості клітин у залозі відповідно.

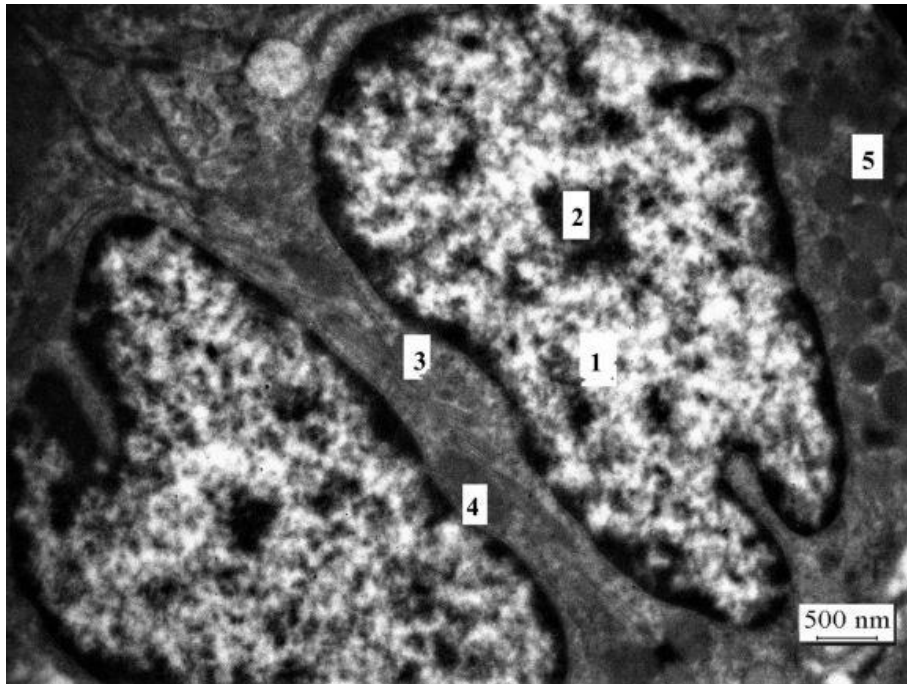


Рис. 3.1.6 – Поверхневий мукоцит слизової оболонки фундального відділу шлунка інтактного щура. Електроннограма; 1 – ядро; 2 – ядрце; 3 – міжклітинні контакти; 4 – мітохондрії; 5 – секреторні гранули

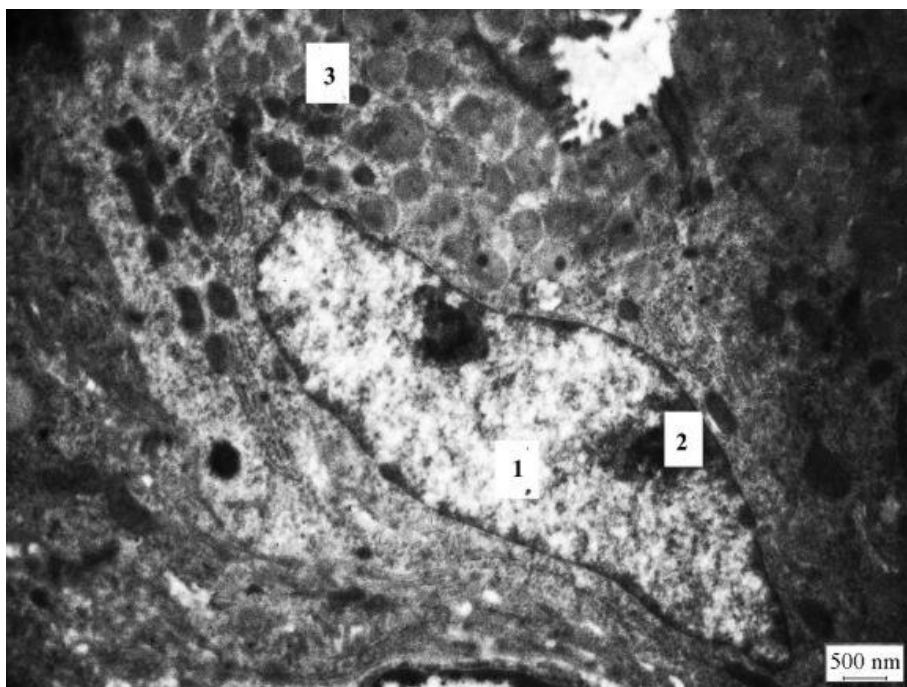


Рис. 3.1.7 – Поверхневий мукоцит слизової оболонки фундального відділу шлунка інтактного щура. Електроннограма; 1 – ядро; 2 – ядрце; 3 – секреторні гранули

На напівтонких зрізах цитоплазма ШМ світла і містить мукоїдний секрет в апікальних ділянках (рис. 3.1.8).

Ультрамікроскопічно ШМ переважно низькопризматичної форми з видовженим ядром у базальному відділі. Навколо ядра розміщені комплекс Гольджі та невелика кількість мітохондрій. ГЕПР розвинений помірно. В апікальній частині – велика кількість поліморфних секреторних гранул (рис. 3.1.9).

Пристінкові (кислотні) клітини (ПК) розміщені в найбільшій кількості у ділянках шийок та кінцевих відділів залоз. Кількість ПК у залозі становила  $(28,42 \pm 0,33)$  од., що дорівнювало 23,32 % від загальної кількості клітин у залозі. Цитоплазма ПК при забарвленні гематоксиліном та еозином оксифільна. На напівтонких зрізах ПК мали світлу цитоплазму та дрібну зернистість (рис. 3.1.10). ППЦ ПК становила  $(185,96 \pm 2,15)$  мкм<sup>2</sup>, а ППЯ –  $(20,64 \pm 0,2)$  мкм<sup>2</sup>.

Ультрамікроскопічно ПК мали ознаки різного ступеня диференціації та функціональної активності, що дозволяє зробити припущення про функціональний стан ПК та рівень кислотності шлункового соку, оскільки щурам притаманний безперервний тип шлункової секреції. На стадії виведення секрету внутрішньоклітинні секреторні каналці розвинені та мають мікроворсинки, тубуловезикули в цитоплазмі майже відсутні або знаходяться поряд із ділянками каналців (рис. 3.1.11). На стадії накопичення велика кількість тубуловезикул із відсутніми або недостатньо розвиненими секреторними каналцями (рис. 3.1.12). Для ПК після виведення секрету характерні наявність розширених пустих каналців та майже повна відсутність тубуловезикул. Із наближенням ПК до дна залоз відбуваються процеси їх поступового дозрівання та диференціювання.

Таким чином, ПК, розміщені у верхніх відділах залоз, ближче до шийок, належать до молодих клітин. Їх особливостями є нерозвинені внутрішньоклітинні каналці, майже без мікроворсинок, та добре розвинений АЕПР. Мітохондрії відносно великих розмірів, розміщені вздовж каналців. За мірою дозрівання в цих ПК спостерігаються накопичення та збільшення тубуловезикул. Внутрішньоклітинні секреторні каналці глибшають, у них з'являються ворсинки.

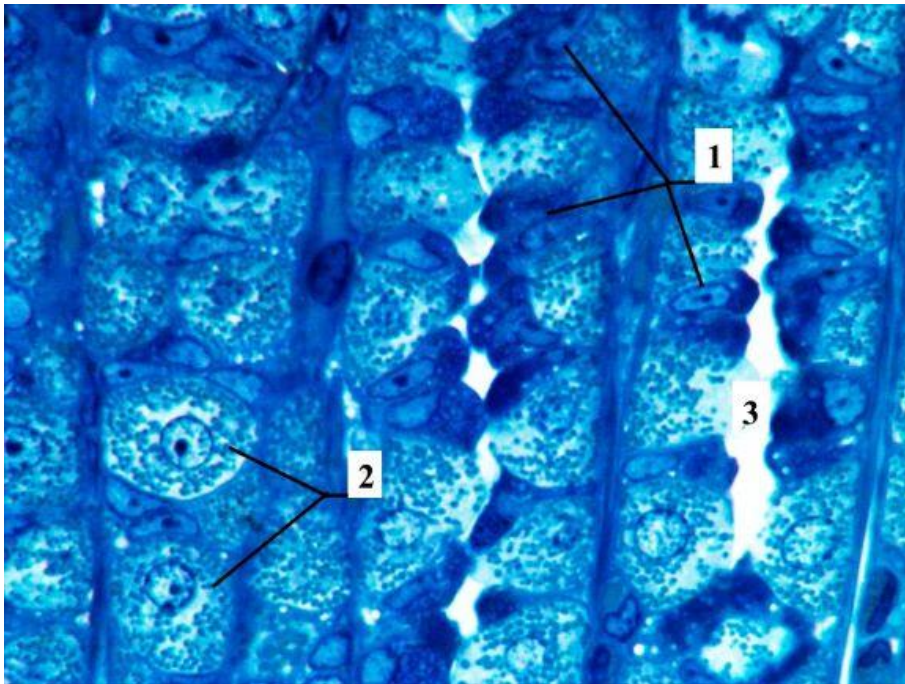


Рис. 3.1.8 – Власні залози фундального відділу шлунка інтактного щура. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 400$ ;  
1 – шийкові мукоцити; 2 – пристінкові екзокриноцити; 3 – просвіт залози

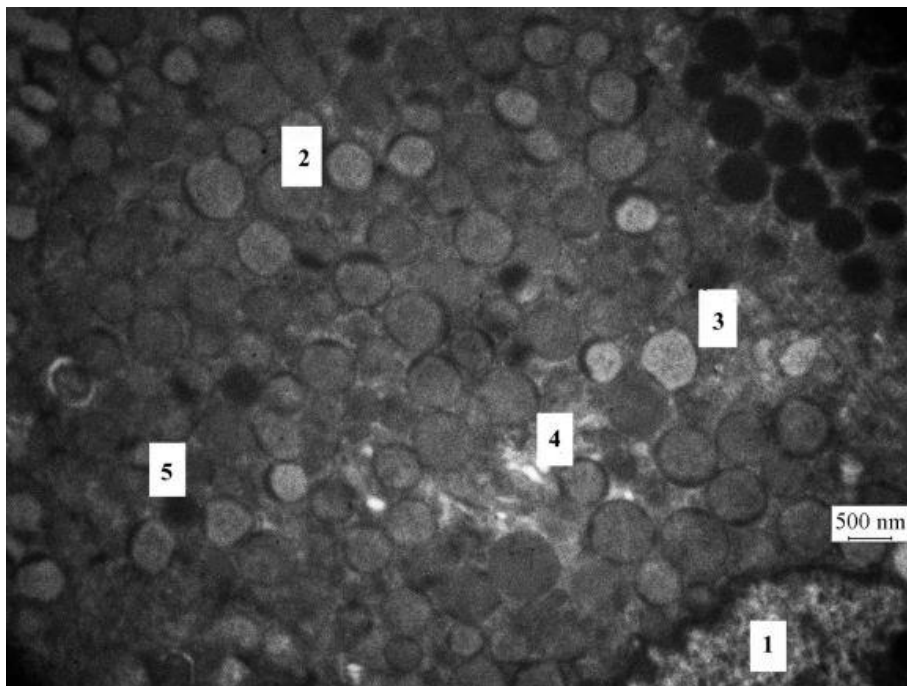


Рис. 3.1.9 – Шийковий мукоцит слизової оболонки фундального відділу шлунка інтактного щура. Електронограма; 1 – ядро; 2 – секреторні гранули;  
3 – ендоплазматичний ретикулум; 4 – комплекс Гольджі; 5 – мітохондрії

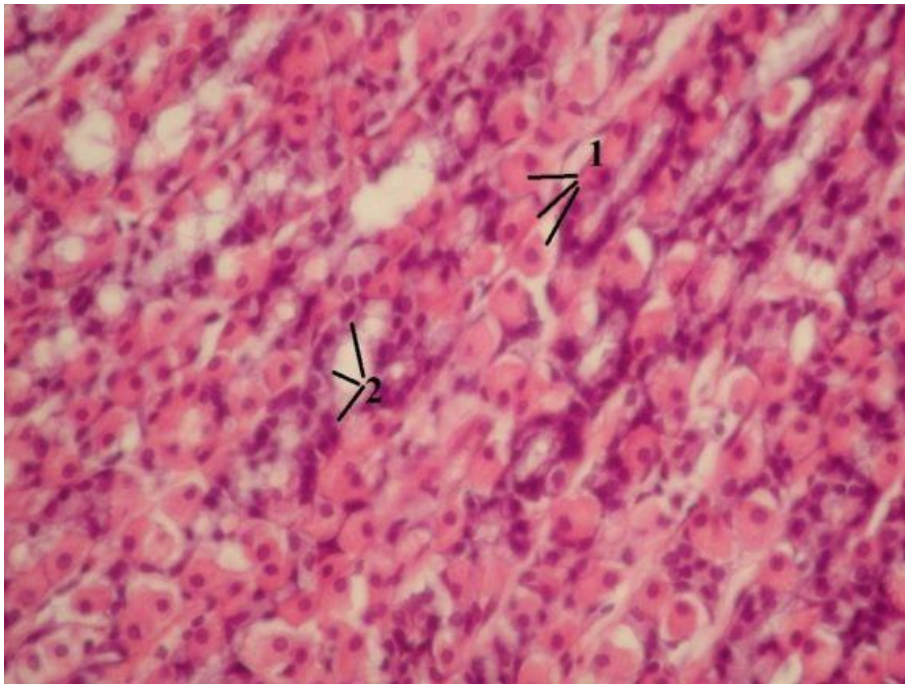


Рис. 3.1.10 – Власні залози фундального відділу шлунка інтактного щура. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 400$ ;  
1 – пристінкові екзокриноцити; 2 – головні екзокриноцити

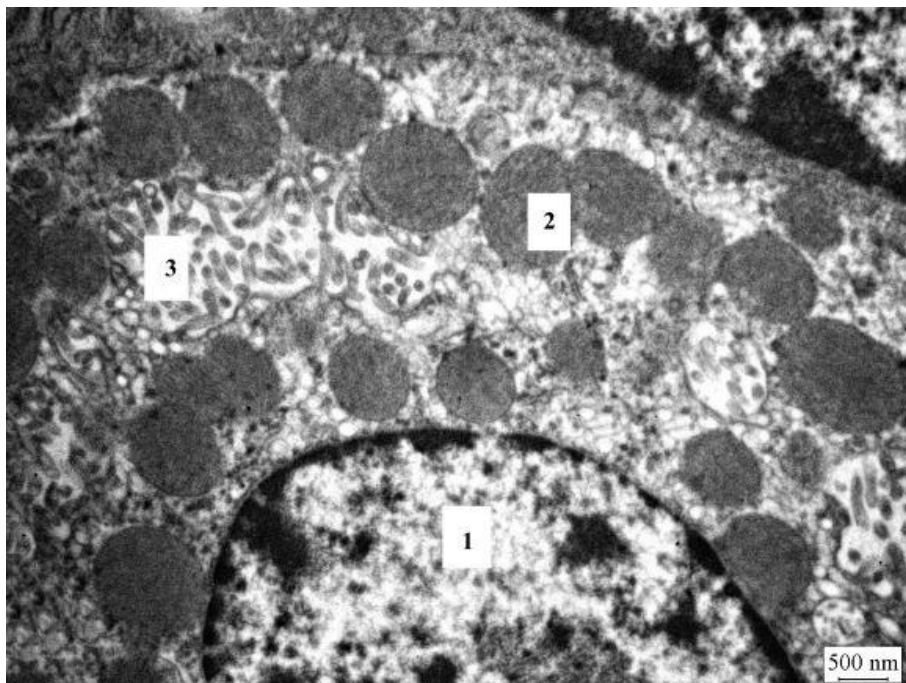


Рис. 3.1.11 – Пристінковий екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка інтактного щура. Електронограма. Стадія виведення секрету;  
1 – ядро; 2 – мітохондрія; 3 – внутрішньоклітинний секреторний каналець



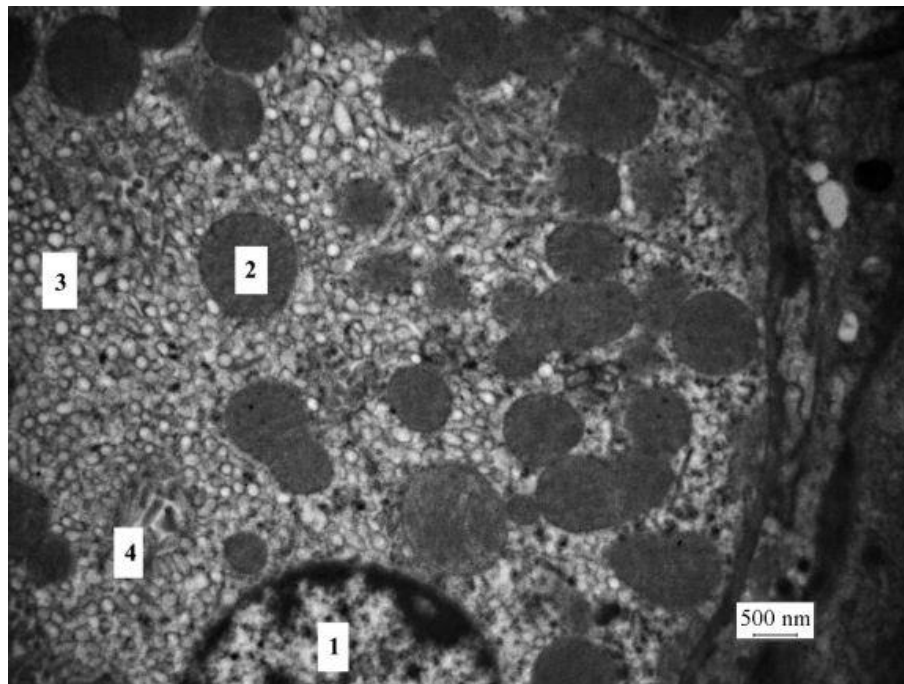


Рис. 3.1.12 – Пристінковий екзокриноцит СОШ фундального відділу інтактного щура. Електроннограма. Фаза накопичення секрету; 1 – ядро; 2 – мітохондрія; 3 – тубуловезикули; 4 – внутрішньоклітинні секреторні канальці

Зрілі диференційовані ПК з ознаками функціональної активності локалізовані в ГЧЗ шлунка. Ядра округлі, гетерохроматин розміщений уздовж ядерної мембрани та чітко відмежовується від еухроматину. Секреторні внутрішньоклітинні канальці розвинені, з великою кількістю мікроворсинок. У цитоплазмі наявні тубуловезикули та мітохондрії із щільно розміщеними кристами. Цистерни АЕПР звужені, дифузно розміщені між мітохондріями.

У базальних відділах ГЧЗ розміщені ПК, що досягли кінця життєвого циклу. Вони мають найбільші розміри з лізосомами, аутофагосомами та мієліноподібними фігурами в цитоплазмі, зменшеною кількістю цистерн АЕПР і тубуловезикул.

Головні екзокриноцити (ГК) мають пірамідальну або циліндричну форму, порівняно з ПК невеликих розмірів. Локалізовані більшою мірою групами в ГЧЗ. Кількість ГК у залозі становить  $(44,92 \pm 0,34)$  од., що відповідає 36,86 % від загальної кількості клітин у залозі. При забарвленні гематоксиліном та еозином ближче до своєї основи ГК мають базофільну цитоплазму, що свідчить про високий вміст рибонуклеопротейдів і відповідно активність білок-синтетичних процесів. На

напівтонких зрізах виявляється велика кількість білкових зимогенних гранул, розміщених ближче до апікальних полюсів клітин (рис. 3.1.13). ППЦ ГК становить  $(69,74 \pm 0,3)$  мкм<sup>2</sup>, ППЯ –  $(16,41 \pm 0,21)$  мкм<sup>2</sup>.

Для диференційованих ГК, які перебувають у стані перед початком або у фазі секреції, характерна наявність у базальному відділі округлого чи овального ядра. ГЕПР розміщений ближче до базальних та латеральних ділянок клітини. Комплекс Гольджі в над'ядерній зоні, секреторні гранули різних розмірів неоднорідної електронної щільності (рис. 3.1.14). Кількість вільних рибосом та полісом у цитоплазмі помірні. Мітохондрії видовженої форми у невеликій кількості. У ГК дна залоз у цитоплазмі спостерігаються лізосоми.

Недиференційовані ГК мають велике ядерно-цитоплазматичне співвідношення та дифузно розміщений хроматин. ГЕПР та комплекс Гольджі майже не виражені. У цитоплазмі велика кількість рибосом. Мітохондрії порівняно невеликих розмірів.

Апудоцити в слизовій оболонці ФВШ визначаються в ГЧЗ (рис. 3.1.15). Їх кількість у складі загальної кількості клітин у залозах становить  $(26,06 \pm 0,18)$  од., що дорівнює 21,38 % відповідно. Клітини, що експресують хромогранін А, за цим методом чітко визначаються у власних залозах слизової оболонки ФВШ (рис. 3.1.16).

Для залоз слизової оболонки ФВШ характерна наявність G-, EC- та ECL-клітин. Ядра EC-клітин округлі або дещо видовжені з переважанням еухроматину, розміщені в центральних відділах клітин. ГЕПР слабовиражений, комплекс Гольджі – поблизу ядра. Мітохондрії типової будови, в незначній кількості. EC-клітини переважно овальної форми, відрізняються великою кількістю дрібних округлих гранул підвищеної електронної щільності (рис. 3.1.17).

ECL-клітини трапляються ближче до дна залоз слизової оболонки ФВШ. Ці апудоцити порівняно невеликих розмірів, мають дещо видовжену або неправильну форму та овальне ядро (рис. 3.1.18). Комплекс Гольджі та ГЕПР – у над'ядерній зоні. Мітохондрії видовженої форми та нерівномірно скупчені в різних ділянках цитоплазми. Поліморфні гранули з електронно-щільними вкрапленнями в базальних ділянках клітин, де й відбувається їх виведення без контакту з просвітом шлунка.

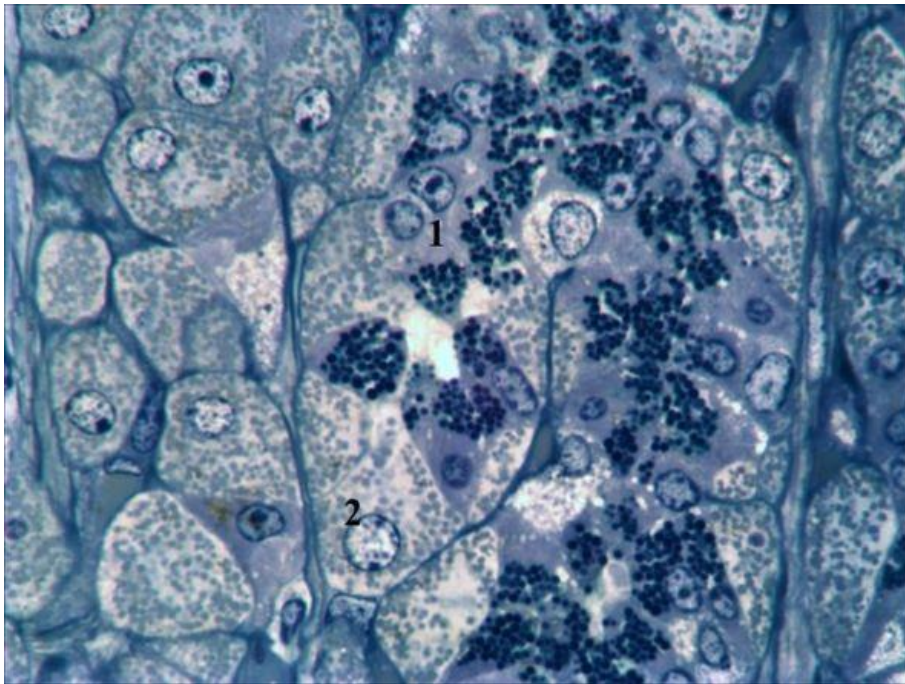


Рис. 3.1.13 – Стінка фундального відділу шлунка інтактного щура. Слизова оболонка. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 1\,000$ ; 1 – головні екзокриноцити з білковими гранулами зимогену; 2 – пристінкові екзокриноцити

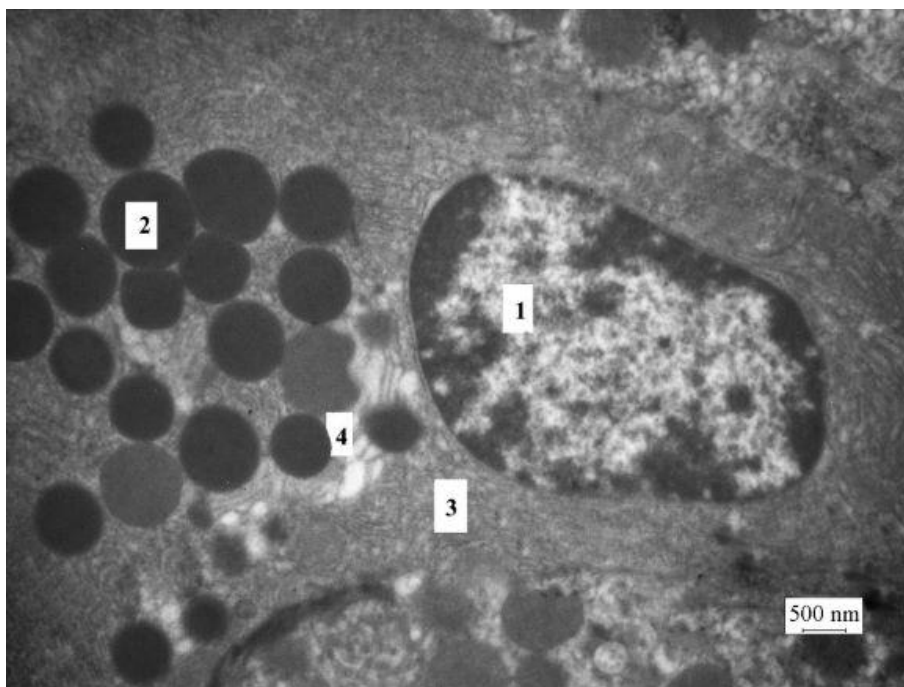


Рис. 3.1.14 – Головна клітина слизової оболонки фундального відділу шлунка інтактного щура. Електронограма; 1 – ядро; 2 – секреторні гранули; 3 – ГЕПР; 4 – комплекс Гольджі

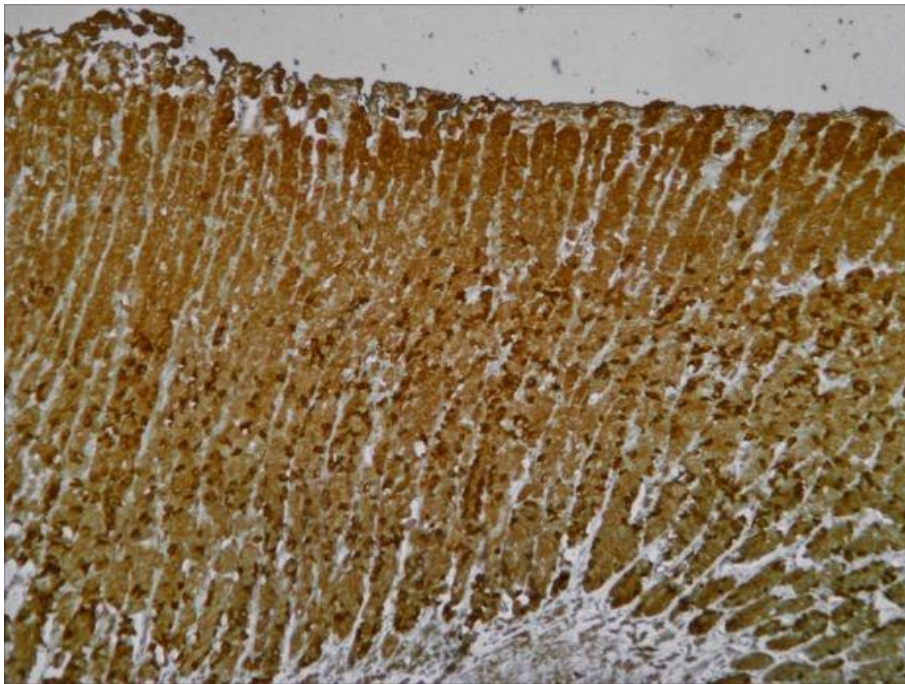


Рис. 3.1.15 – Стінка фундального відділу шлунка інтактного щура. Фундальний відділ. Розподіл гастроентеропанкреатичних ендокриноцитів у власних залозах. Імуногістохімічний маркер – антитіла до хромограніну А. Збільшення  $\times 100$

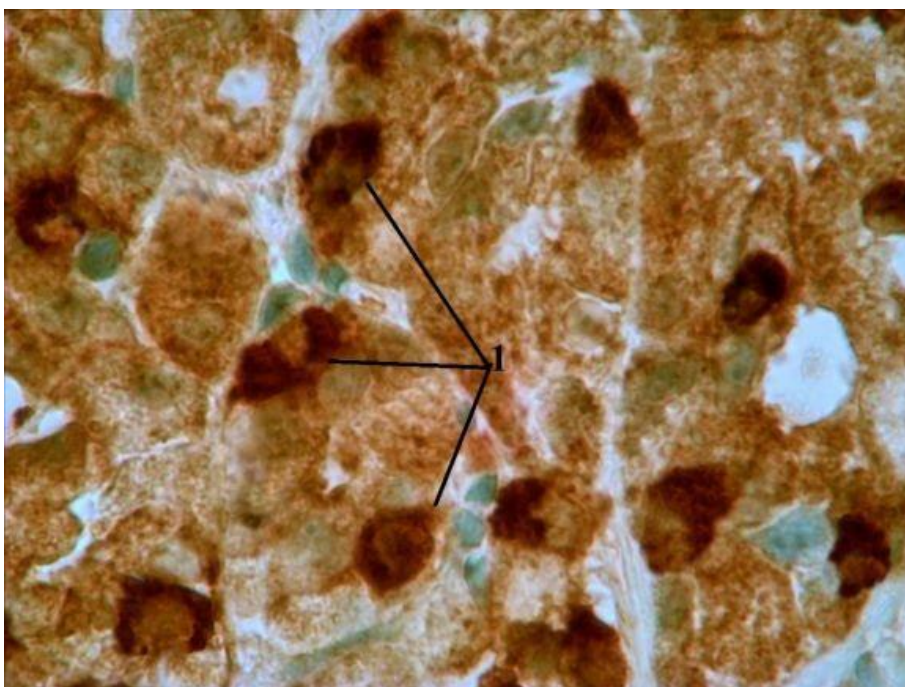


Рис. 3.1.16 – Гастроентеропанкреатичні ендокриноцити в стінці фундального відділу шлунка інтактного щура. Імуногістохімічний маркер – антитіла до хромограніну А. Збільшення  $\times 1\ 000$ .

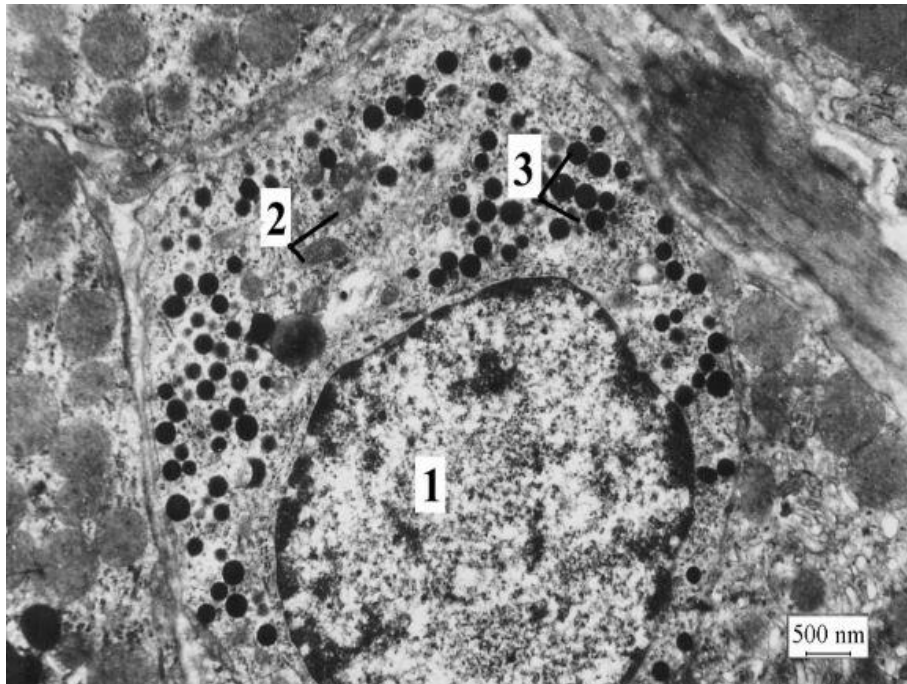


Рис. 3.1.17 – ЕС-клітина слизової оболонки фундального відділу шлунка інтактного щура. Електронограма; 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – секреторні гранули

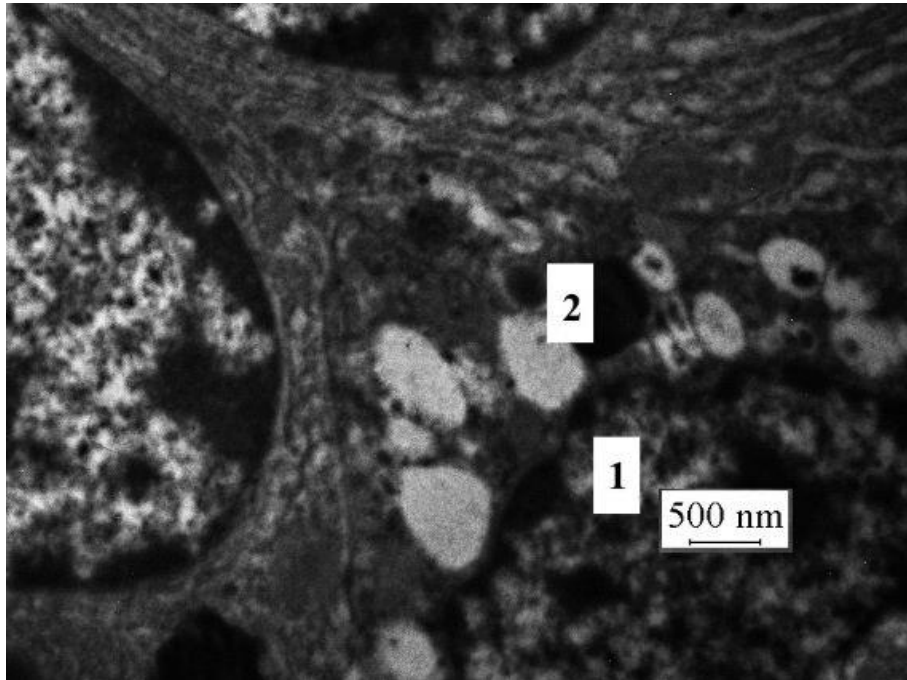


Рис. 3.1.18 – ECL-клітина слизової оболонки фундального відділу шлунка інтактного щура. Електронограма; 1 – ядро; 2 – секреторні гранули

G-клітини переважно овальної форми, в незначній кількості виявляються в складі залоз СОШ. Ядро має неправильну овальну або зубчасту форму з численними інвагінаціями (рис. 3.1.19). Мітохондрії видовжені, невеликих розмірів, у незначній кількості. ГЕПР на своїй поверхні містить велику кількість рибосом та полісом. Комплекс Гольджі добре розвинений. У цитоплазмі велика кількість різних за формою гранул неоднорідної електронної щільності, часто з поліморфними осмофільними включеннями.

Таким чином, ультрамікроскопічне дослідження виявляє ознаки різного функціонального стану апудоцитів, що проявляється різним розвитком ГЕПР, компонентів комплексу Гольджі та інших органел, а також кількістю секреторних гранул відповідно до фази накопичення чи секреції.

У процесі визначення проліферативної активності клітин слизової оболонки ФВШ за допомогою білка Ki-67 як універсального маркера проліферації було виявлено чітку зональність розподілу інтенсивності експресії цього маркера в шлункових залозах (рис. 3.1.20). Найбільша кількість мітотично-активних клітин (МАК) –  $(38,99 \pm 0,21) \%$  – спостерігається в ділянці перешийків та шийках залоз (рис. 3.1.21). У цих ділянках виявляється переважне розміщення мукоцитів. У верхніх ділянках ГЧЗ кількість МАК становить  $(0,96 \pm 0,06) \%$ , у базальних ділянках ГЧЗ –  $(0,52 \pm 0,02) \%$ , у ямках та поверхневому епітелії –  $(0,26 \pm 0,03) \%$  [39].

У групі інтактних щурів спостерігається незначна активність процесу апоптозу в клітинах слизової оболонки ФВШ (рис. 3.1.22). У поверхневому епітелії та ямках апоптичний індекс досягає менше ніж один відсоток, коливаючись у межах 0,65–0,75 %, у перешийках та шийках – 1,18–1,25 %, у верхній ділянці ГЧЗ – 0,15–0,24 %, у базальних ділянках залоз ФВШ – 0,37–0,5 % (додаток 1, табл.7, 14, 21).

М'язова пластинка СОШ розміщена безпосередньо під власною пластинкою, вона має товщину  $(68,17 \pm 1,35)$  мкм, що приблизно в 9 разів менша від останньої.

Як було вищезазначено, сполучнотканинний компонент власної пластинки СОШ складається з пухкої сполучної тканини, в якій при забарвленні за Ван Гізоном поряд із фуксинофільними колагеновими волокнами ідентифікуються судини та клітинні елементи.

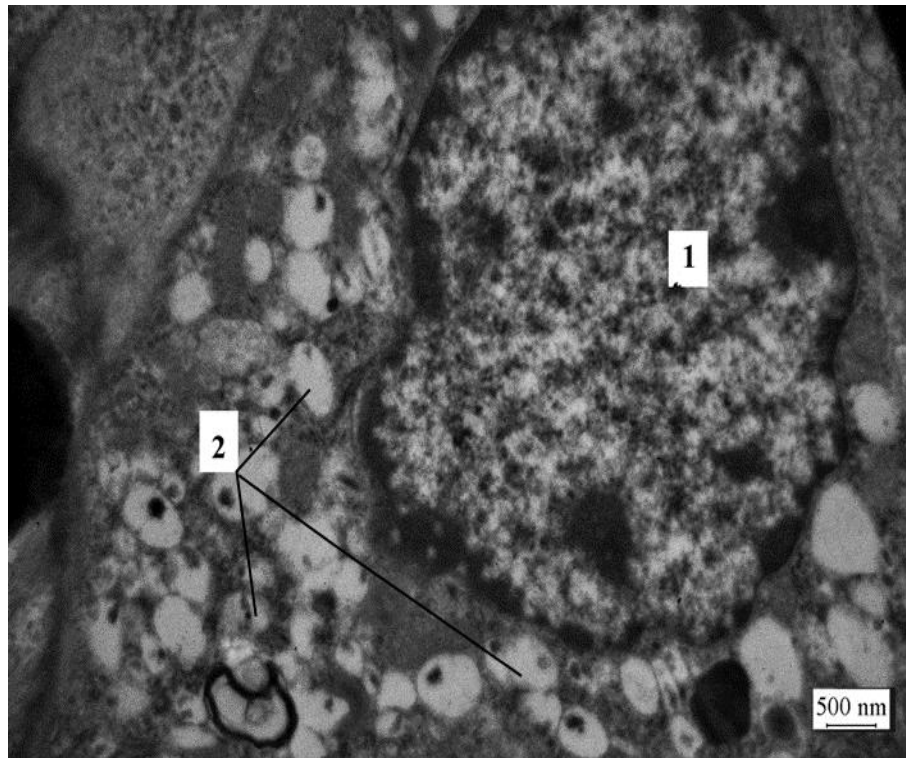


Рис. 3.1.19 – G-клітина слизової оболонки фундального відділу шлунка інтактного щура. Електронограма; 1 – ядро; 2 – секреторні гранули

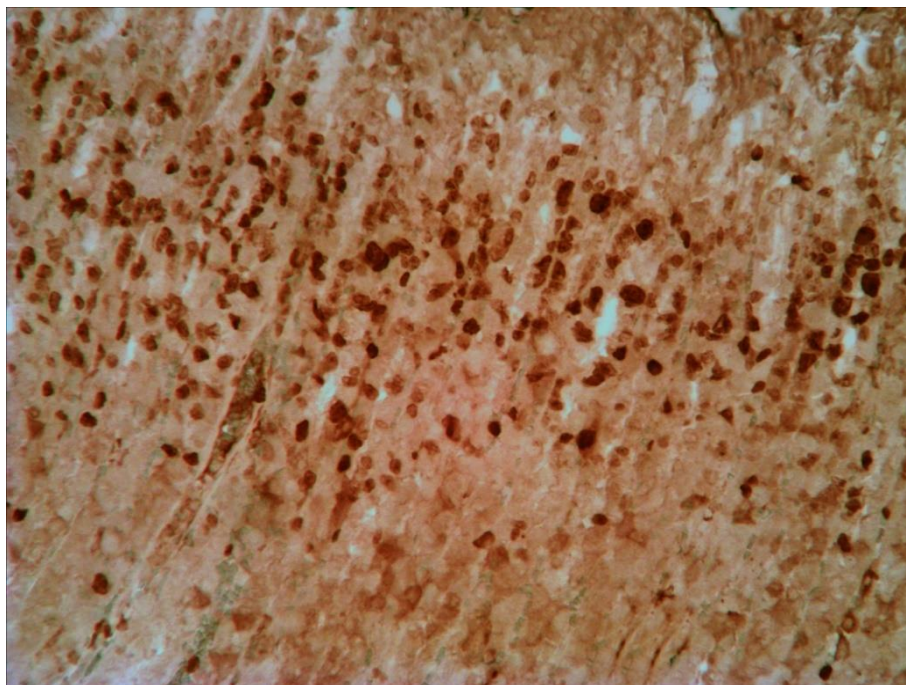


Рис. 3.1.20 – Слизова оболонка фундального відділу шлунка інтактного щура. Переважне накопичення Ki-67-позитивних клітин у ділянці перешийків та шийках залоз. Збільшення  $\times 200$

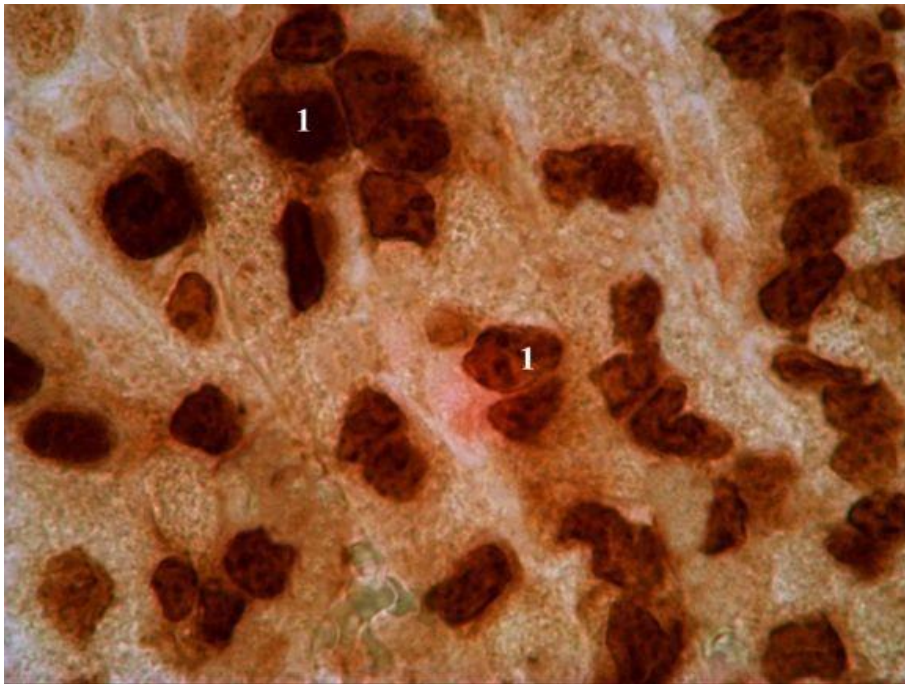


Рис. 3.1.21 – Кі-67-позитивні клітини в ділянках перешийків та шийках залоз. Слизова оболонка фундального відділу шлунка інтактного щура; 1 – ядра клітин у різних фазах проліферації. Кі-67-маркер. Збільшення  $\times 1\ 000$

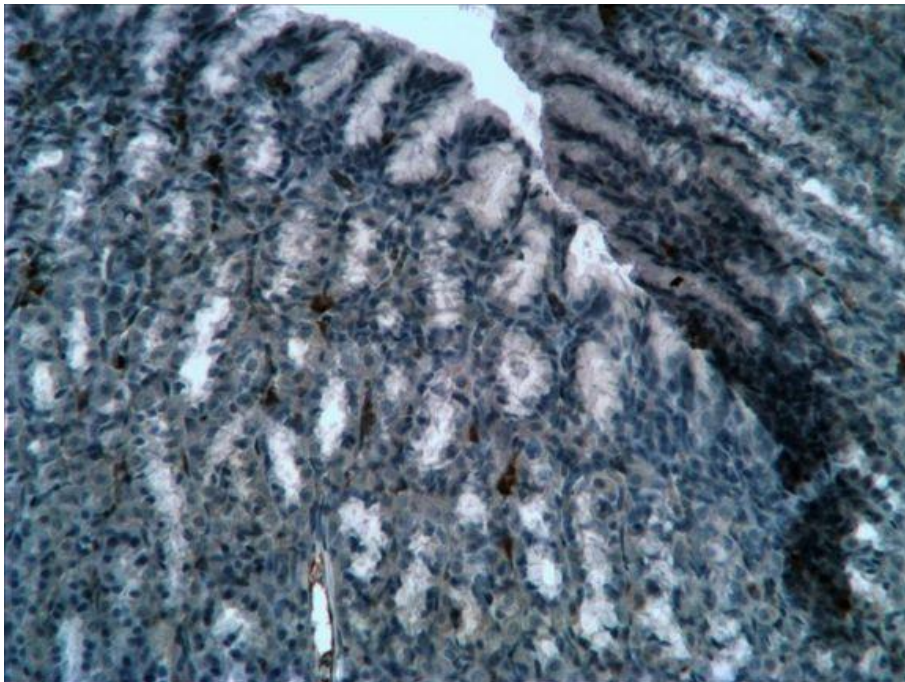


Рис. 3.1.22 – P53-позитивні клітини в ділянках перешийків та шийках шлункових залоз слизової оболонки фундального відділу шлунка інтактного щура. P53-маркер. Збільшення  $\times 200$



Серед останніх, окрім фібробластів періодично визначаються лімфоцити та плазмоцити, поодинокі нейтрофільні гранулоцити та мастоцити (рис. 3.3.23).

Підслизовий прошарок (ПП) у ФВШ значно розвинений, безпосередньо прилягає до СОШ, не містить залоз, складається з пухкої сполучної тканини з розміщеними в ній сплетеннями артеріальних, венозних, лімфатичних судин. Виявляються елементи підслизового нервового сплетення Мейснера. Товщина підслизового прошарку становить  $(222,72 \pm 4,16)$  мкм.

М'язова оболонка шлунка (МОШ) складається з різноспрямованих шарів, розділених тонкими прошарками сполучної тканини. Між ними ідентифікуються міжм'язове нервово сплетення Ауербаха та кровоносна і лімфатична сітки капілярів. Товщина МОШ дорівнює  $(552,88 \pm 5,23)$  км.

Товщина серозної оболонки на гістологічних препаратах становить  $(13,4 \pm 0,14)$  мкм. Вона має сполучнотканинний підсерозний прошарок, власну пластинку та шар поверхневого мезотелію (рис. 3.3.24).

Судинам ГМЦР СОШ характерні ознаки анастомозування: в поверхневих відділах визначаються судини венулярного типу, а в базальних – артеріолярного. Діаметр артеріол (ДА) дорівнює  $(16,75 \pm 0,15)$  мкм, діаметр венул (ДВ) –  $(23,47 \pm 0,15)$  мкм, артеріоловенулярний коефіцієнт (АВК) коливається в межах 0,71–0,72.

Таким чином, у цьому підрозділі описані загальні риси будови шлунка щурів усіх груп інтактною серії, оскільки якісна характеристика ФВШ в усі терміни спостереження була типовою [6, 7, 8, 9, 14, 111, 151]. Але для порівняння кількісних параметрів шлунка контрольних (інтактних) та експериментальних тварин були використані конкретні для кожної групи цифри органо- і морфометрії (додаток 1).

Матеріали даного розділу опубліковані у працях [39, 41, 147].

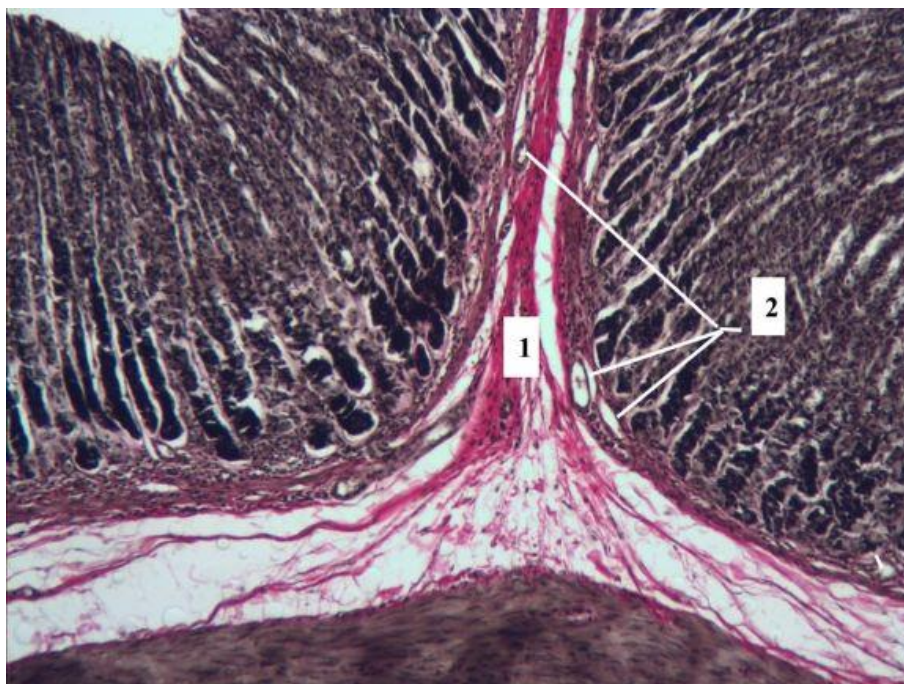


Рис. 3.1.23 – Стінка шлунка фундального відділу інтактного щура. Збільшення  $\times 100$ . Забарвлення за Ван Гізоном; 1 – колагенові сполучнотканинні волокна; 2 – судини

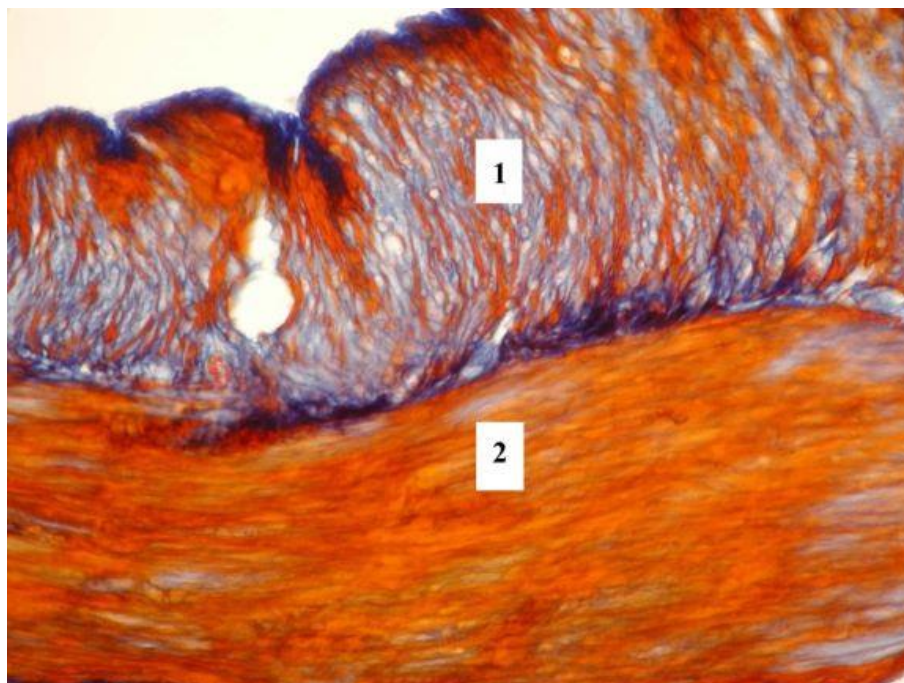


Рис. 3.1.24 – Стінка фундального відділу шлунка інтактного щура. Забарвлення за Маллорі. Збільшення  $\times 200$ ; 1 – серозна оболонка, вкрита мезотелієм; 2 – м'язова оболонка

### 3.2. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов загальної дегідратації організму різних ступенів тяжкості

На 3-тю добу від початку експерименту (легкий ступінь загального зневоднення) показник абсолютної маси щурів (АМЩ) знижується на 16,75 % ( $p = 0,0910$ ), абсолютна маса шлунка (АМШ) щурів зменшується на 9,2 % ( $p = 0,3873$ ), але відносна маса шлунка (ВМШ) зростає на 14,89 % ( $p < 0,0001$ ). Довжина шлунка (ДШ) зменшується на 17,23 % ( $p = 0,0050$ ), ширина (ШШ) – на 16,95 % ( $p = 0,0329$ ), товщина (ТШ) – на 5,55 % ( $p = 0,6367$ ). Обчислений об'єм шлунка (ОШ) відповідно до цих показників зменшується на 34,73 % ( $p = 0,0048$ ) щодо контрольної групи тварин (додаток 1, табл.1).

У цьому терміні експерименту в стінці шлунка добре визначаються слизова оболонка, підслизовий прошарок, м'язова та серозна оболонки. Товщина СШ зменшується порівняно з групою інтактних тварин на 18,6 % ( $p = 0,0019$ ). Спостерігаються незначні зміни рельєфу поверхні СОШ у вигляді згладженості складок та зменшення глибини ямок, нечіткості їх країв. Глибина ямок зменшується на 12,15 % ( $p = 0,0324$ ). Шар захисного слизу вистилає поверхню СОШ тонкою слабовираженою смужкою, часто відсутній. Під час проведення PAS-реакції муцин дає слабкопозитивне забарвлення. Цитоплазма поверхневих мукоцитів (ПМ) також має слабке дифузне PAS-позитивне забарвлення в апікальних ділянках клітин. Базальна субепітеліальна мембрана розпушена, PAS-позитивна. При забарвленні за Маллорі спостерігаються значне зменшення кількості слизу на поверхні СОШ, а також зниження його вмісту в цитоплазмі ПМ (рис. 3.2.1).

У ПМ виявляються ознаки коагуляції цитоплазми або її вакуолізації, маргінації хроматину в ядрах або рідше – каріолілізу. У результаті таких змін ПМ втрачають свою життєздатність, що супроводжується їх загибеллю та масивною десквамацією. Кількість ПМ зменшується на 13,61 % ( $p = 0,0073$ ), а їх висота – на 33,14 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю. При цьому висота візуально в 1,5–2 рази перевищує ширину цих клітин. ППЩ ПМ зменшується на 51,39 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ ПМ – на 53,47 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю (додаток 1, табл. 4, табл. 5).

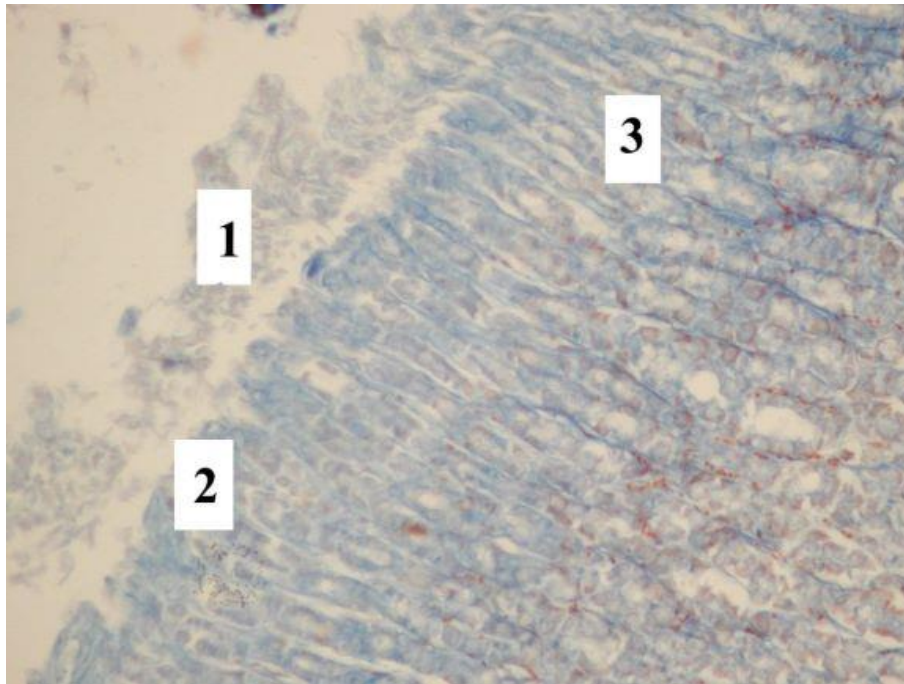


Рис. 3.2.1 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 3-тя доба. Забарвлення за Маллорі. Збільшення  $\times 200$ ;  
 1 – десквамований одношаровий стовпчастий епітелій; 2 – поверхня СОШ, не вкрита слизом; 3 – шийкові мукоцити з незначною кількістю слизу

Електронно-мікроскопічним дослідженням виявлено, що ПМ мають округлі ядра з переважанням еухроматину в центральній частині клітин. Каріолема помірної осміюфільності, пухка, з ділянками лізису. В деяких ядрах виявляються ділянки просвітлення матриксу. Мітохондрій незначна кількість, їх матрикс дрібнозернистий, кристи частково зруйновані. ГЕПР – у над'ядерній зоні, незначно розширений. Комплекс Гольджі представлений цистернами, оточеними великими вакуолями та невеликою кількістю мікроезистул. Секреторні гранули різної електронної щільності в апікальних ділянках клітин у невеликій кількості, що супроводжується переміщенням ядер у центральні частини клітин (рис. 3.2.2).

Структура власних залоз шлунка збережена, їх щільність на  $1 \text{ мм}^2$  порівняно з контролем зростає на 29,66 % ( $p < 0,0001$ ). Спостерігається зменшення їх висоти на 6,56 % ( $p = 0,0479$ ), кількості клітин у залозі – на 11,45 % ( $p = 0,0032$ ) (додаток 1, табл. 3). Просвіти шлункових залоз у шийкових відділах та верхніх ділянках ГЧЗ розширені, що обумовлено переважно зменшеними розмірами клітин (рис. 3.2.3).

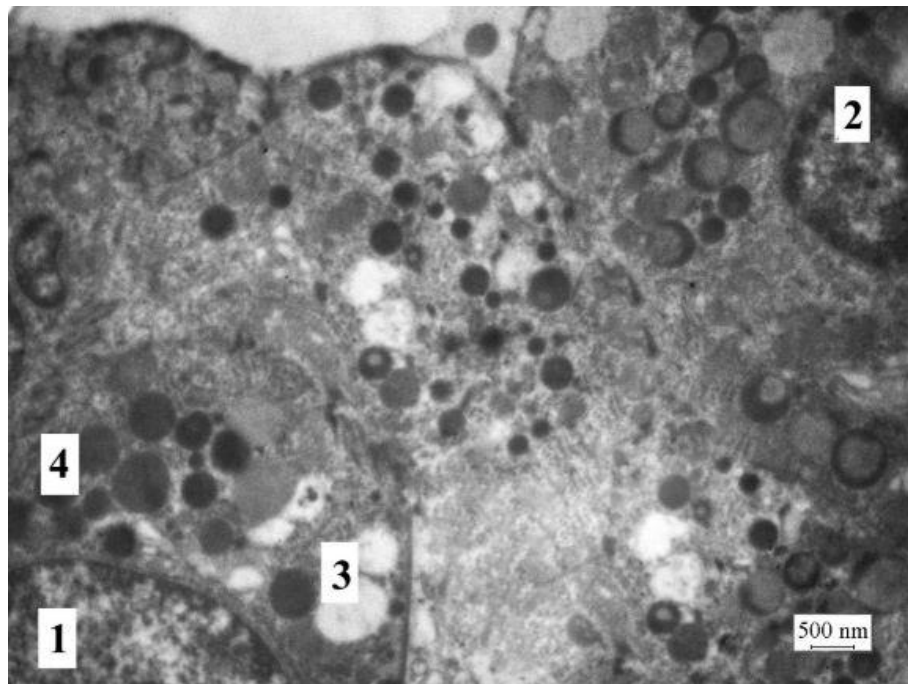


Рис. 3.2.2 – Поверхневий мукоцит слизової оболонки шлунка щура на 3-тю добу загальної дегідратації організму. Електроннограма; 1 – ядро в базальній ділянці; 2 – ядро, зміщене до апексу клітини; 3 – гранули низької електронної щільності; 4 – гранули високої електронної щільності

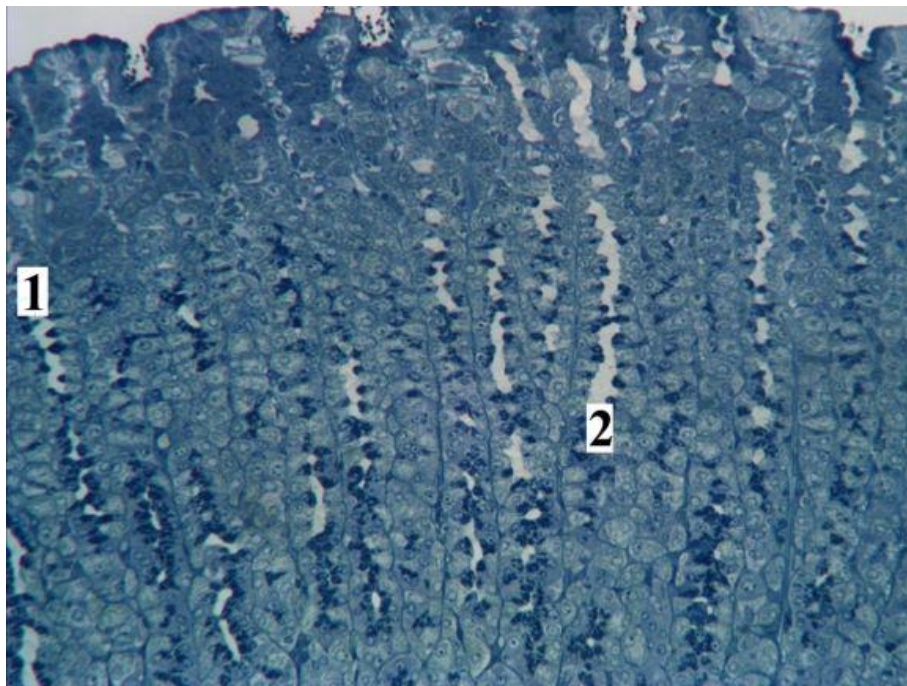


Рис. 3.2.3 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 3-тя доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 200$ ; 1 – розширення просвітів у шийках залоз; 2 – розширення у верхніх ділянках ГЧЗ

Клітинний склад залоз представлений ШМ у шийкових ділянках, а також ПК та апудоцитами в ГЧЗ. У відсотковому значенні від загальної кількості клітин у залозі ШМ становлять 15,37 %, ПК – 26,14 %, ГК – 38,31 %, апудоцити – 18 %, решта 2,18 % – це камбіальні елементи та структурно змінені клітини, які складно диференціювати.

ШМ локалізуються переважно в перешийках та початкових відділах шийок залоз. Ці клітини при забарвленні гематоксиліном та еозином мають базально розміщене сплюснене базофільне ядро та світло-рожеву цитоплазму. ШМ мають слабку PAS-позитивну реакцію цитоплазми, що може свідчити про мінімальний вміст глікопротеїнів. У глибших відділах шийок епітелій невисокий, має дуже незначну кількість глікогену або не містить його взагалі. У цих ділянках також спостерігається слабкопозитивна реакція на ГАГ (рис. 3.2.4).

Кількість ШМ у залозі зменшується на 13,87 % ( $p = 0,0170$ ) порівняно з групою контролю. ППЦ ШМ зменшується на 35,52 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ – на 38,44 % ( $p < 0,0001$ ) (додаток 1, табл. 5). Ядра ШМ відтіснені до базальних відділів клітин.

На субмікроскопічному рівні ШМ на 3-тю добу загальної дегідратації мають сплюснений вигляд (рис. 3.2.5), овальне або округле ядро з численними інвагінаціями, розміщене в базальних або центральних відділах клітин. Каріолема щільна, осміофільна. У ядрі переважає еухроматин, що займає центральні відділи ядра. Апікальні відділи цитоплазми заповнені незначною кількістю дрібних переважно електронно-світлих секреторних гранул. Мітохондрій незначна кількість, середніх розмірів, округлої чи овальної форми, типової структури з дещо ущільненими кристами та електронно-щільним матриксом, нерівномірно розміщені по всій цитоплазмі. Цистерни ГЕПР значно розширені, з ділянками лізису, з поодинокими рибосомами на мембранах. Комплекс Гольджі має вигляд окремих гладеньких цистерн. Такі зміни можуть бути початковими проявами порушення процесів синтезу і секреції та ознак виснаження компенсаторно-приспосувальних механізмів у ШМ.

Пристінкові клітини (ПК) локалізуються переважно у верхніх відділах ГЧЗ. Рідше вони виявляються в базальних ділянках ГЧЗ. Кількість ПК у залозі майже не зазнає змін порівняно з контролем. На препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином, цитоплазма ПК інтенсивно оксифільна і має легку зернистість.

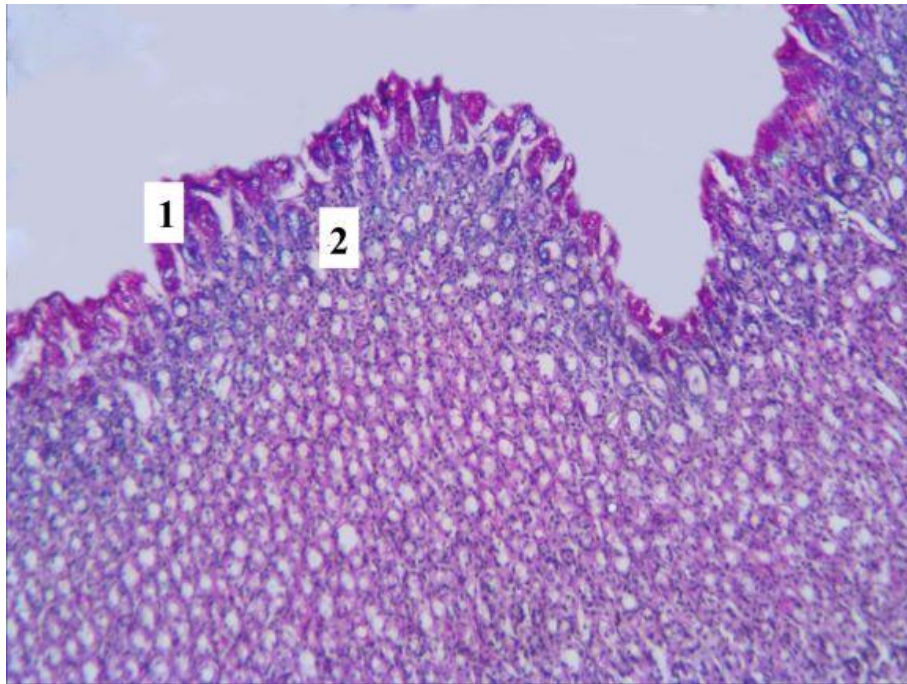


Рис. 3.2.4 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 3-тя доба. PAS-реакція та метод Хейла. Збільшення  $\times 100$ ; 1 – PAS- позитивне забарвлення ПМ; 2 – слабопозитивна реакція на ГАГ

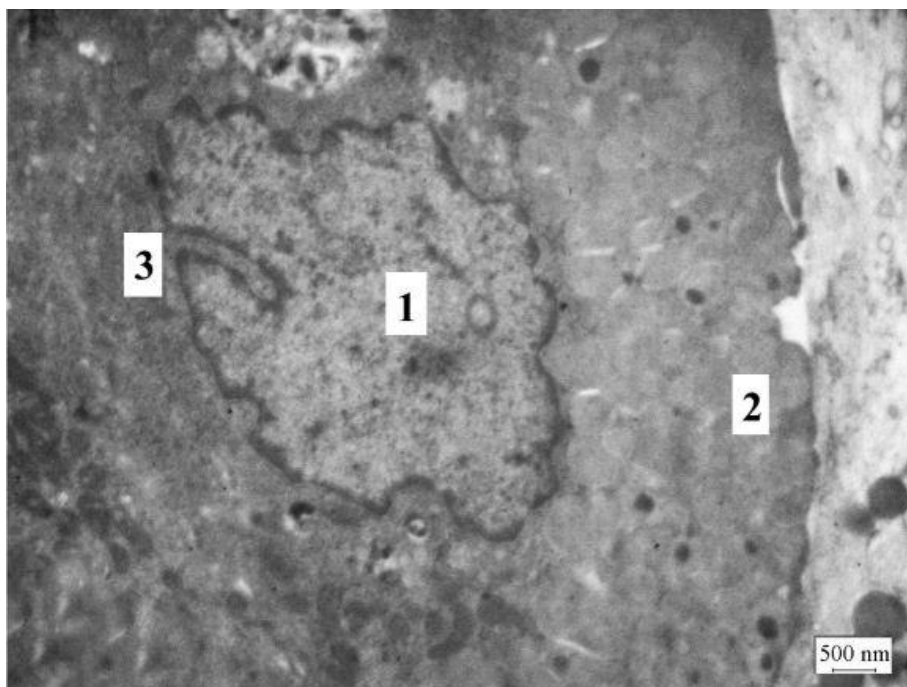


Рис. 3.2.5 – Сплющений вигляд шийкового мукоциту фундального відділу слизової оболонки шлунка на 3-тю добу загальної дегідратації. Електроннограма; 1 – ядро; 2 – секреторні гранули; 3 – ендоплазматичний ретикулум

На напівтонких зрізах вона світла, мітохондрії забарвлені в світло-синій колір. ППЦ ПК зменшується на 27,24 % ( $p = 0,0007$ ), ППЯ не має достовірної різниці порівняно з контролем.

Ультрамiкроскопiчно ПК знаходяться в рiзних фазах процесу диференцiацiї залежно вiд локалiзацiї в залозi. Щоб уникнути недiйсних результатiв у вивченнi морфологiчних змiн цих клiтин, пiд час дослiдження експериментальних зразкiв для порiвняння детальну увагу звертали на ПК у верхнiх дiлянках ГЧЗ. Оскiльки локалiзованi в цих вiддiлах власних залоз ПК фiзiологiчно досягають зрiлостi та мають усi ознаки диференцiйованих клiтин, ПК у базальних вiддiлах залоз можуть зазнавати старiння та iнволютивних процесiв.

Виявлено, що ПК у верхнiх дiлянках ГЧЗ на 3-тю добу впливу загальної дегiдратацiї органiзму знаходяться в рiзних секреторних фазах. Такий стан ПК вiдображає несинхроннiсть процесу секретiї шлункового соку, оскiльки в шлунку щурiв вiн вiдбувається неперервно. Таким чином, одночасно виявляються ПК у фазi виведення секрету та фазi його накопичення (перед- i постсекреторний стан).

У фазi накопичення секрету ПК мiстять у цитоплазми велику кiлькiсть тубуловезикул, особливо у дiлянках, де починають формуватися внутрiшньоклiтиннi каналцi (рис. 3.2.6). Для ПК, якi перебувають у фазi виведення секрету, характерна наявнiсть великої кiлькостi тубуловезикул у цитоплазми, особливо навколо каналцiв. Вiдзначаються розширення внутрiшньоклiтинних секреторних каналцiв та велика кiлькiсть мiкроворсин в iх просвiтi. Мiтохондрiї розмiщенi вздовж каналцiв, округлi, середнiх розмiрiв, матрикс має пiдвищену електронну щiльнiсть, кристи густо впакованi та ущiльненi. Деякi ПК мають значно розширенi внутрiшньоклiтиннi вивiднi каналцi, але без наявних везикул у цитоплазми, що може свiдчити про постсекреторний стан клiтини, яка переходить у фазу накопичення секрету. Мiтохондрiй велика кiлькiсть, вони розмiщенi тяжами вздовж каналцiв та по всiй цитоплазми. Поодинокi мiтохондрiї – з просвiтленням матриксу, дезорiєнтованими кристами, деякi з яких редукованi.



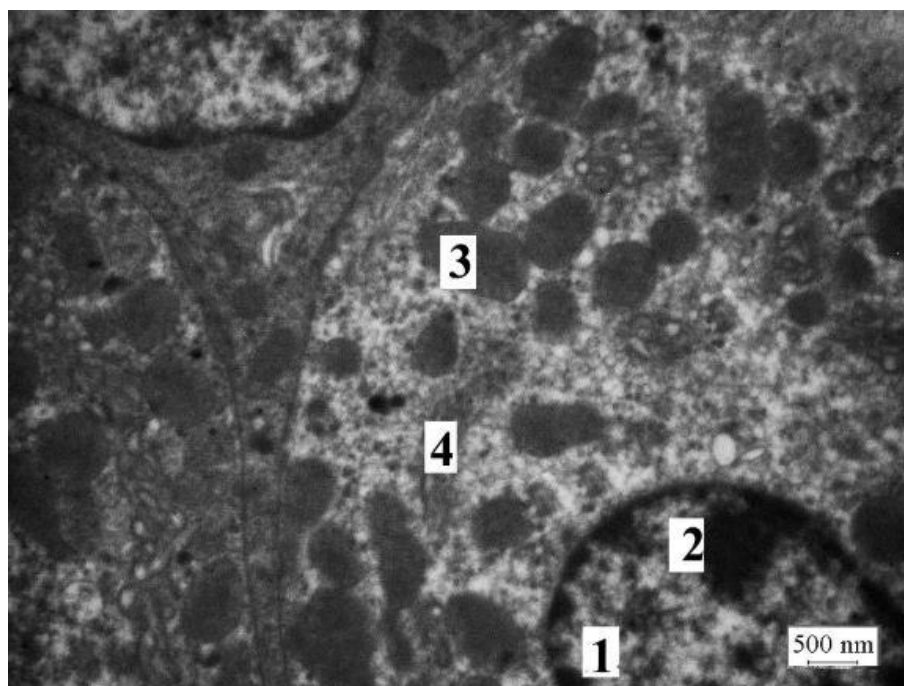


Рис. 3.2.6 – Пристінковий екзокриноцит фундального відділу слизової оболонки шлунка на 3-тю добу загальної дегідратації. Електроннограма; 1 – ядро; 2 – ядерце; 3 – мітохондрії; 4 – секреторні каналці

Цитоплазма ГК при забарвленні гематоксиліном та еозином залишається базофільною в базальних відділах, що є ознакою достатності білок-синтетичних процесів. На напівтонких зрізах в апікальних ділянках ГК візуалізується наявність гранул, які при цьому методі забарвлення набувають темно-синього кольору. ГК мають призматичну форму, базально розміщене ядро та часто локалізуються групами в базальних ділянках ГЧЗ, значно менша їх кількість розміщена у верхніх відділах ГЧЗ. Кількість ГК у залозі знижується на 7,97 % ( $p = 0,0182$ ) щодо контролю.

Ультрамікроскопічно ГК мають ознаки різних стадій диференціації. Ядра здебільшого розміщені в базальних ділянках ГК. Каріолема має чіткі контури, помірну осміофільність. ГЕПР добре розвинений, на його мембранах визначається велика кількість рибосом. Велика кількість вільних рибосом та полісом у цитоплазмі. Мітохондрії розподілені по всій цитоплазмі, мають невеликі розміри, матрикс помірної електронної щільності. Кристи мітохондрій типової структури, але в деяких з органел відзначаються ознаки дезорганізації крист, їх укорочення та ущільнення. Комплекс Гольджі має пластинчасту будову, цистерни незначно розширені,

мембранна частина оточена помірною кількістю електронно-світливих вакуоль. Поодинокі клітини не мають гранул або відзначається незначна їх кількість, дрібні розміри та підвищена електронна щільність (рис. 3.2.7). ГЕПР розміщений у над'ядерній ділянці, в комплексі Гольджі спостерігається формування гранул.

У переважній більшості ГК відзначається наявність значної кількості великих секреторних гранул, здебільшого низької електронної щільності. Часто спостерігається редукція зимогенних гранул за участі лізосом (рис. 3.2.8). Окрім ГК у верхніх ділянках ГЧЗ, в інших відділах трапляються проміжні форми ГК, які перебувають у різних фазах секреції. У базальних відділах ГЧЗ ідентифікуються ГК зі світлою цитоплазмою та більш щільним ядром, а ближче до шийок – дрібні недиференційовані ГК з великим ядром, в якому дифузно розподілений хроматин. Мітохондрії дрібні, ГЕПР слабовиражений. У цитоплазмі велика кількість рибосом та полісом.

Кількість апудоцитів у залозах знижується на 25,62 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з групою контрольних тварин. Зменшення їх кількості спостерігається переважно у поверхневих відділах ГЧЗ, ближче до базальних ділянок ГЧЗ їх кількість майже не зазнає змін (рис. 3.2.9). Під час ультрамікроскопічного дослідження спостерігається збільшення частоти появи G-клітин у ФВШ. Рідше виявляються ЕС- та ЕСL-клітини, структура яких загалом відповідає типовій і не має відмінностей від досліджуваних в інтактних тварин. На третю добу загальної дегідратації апудоцити здебільшого мають велику кількість гранул, але не відзначається клітин у постсекреторному стані.

При визначенні проліферативної активності клітин слизової оболонки ФВШ у поверхневому епітелії та ямках виявляється  $(3,79 \pm 0,33)$  % мітотично-активних клітин (МАК), що на 3,56 % ( $p < 0,0001$ ) перевищує показник у групі контролю. У ділянці перешийків та шийкових ділянок цей показник становить  $(43,33 \pm 0,58)$  %, що на 4,42 % ( $p < 0,0001$ ) більше, ніж у групі інтактних щурів [50]. На 3-тю добу загальної дегідратації підвищується частота появи МАК у зазвичай не характерних для них ділянках – по всій довжині залоз (рис. 3.2.10).

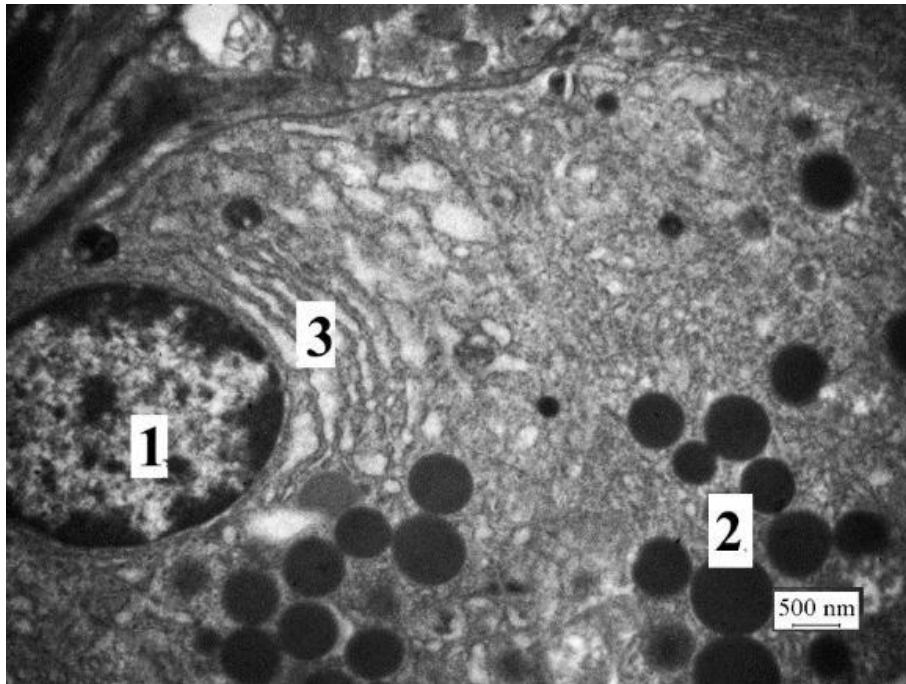


Рис. 3.2.7 – Головний екзокриноцит фундального відділу слизової оболонки шлунка. Загальна дегідратація, 3-тя доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – незрілі секреторні гранули; 3 – ендоплазматичний ретикулум

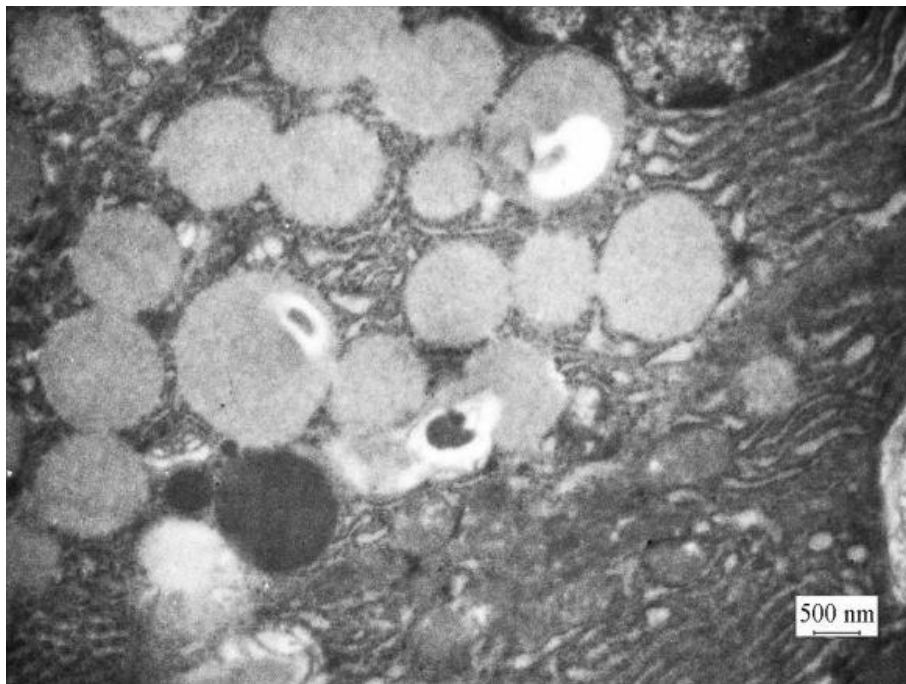


Рис. 3.2.8 – Головна клітина слизової оболонки шлунка щурів. Редукція зимогенних гранул. Загальна дегідратація, 3-тя доба. Електронограма

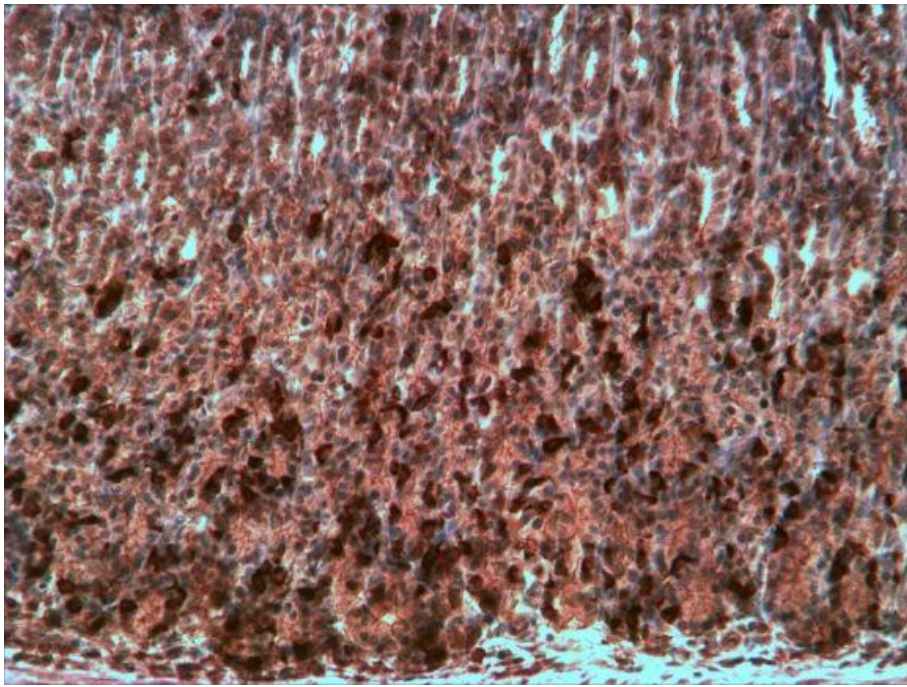


Рис. 3.2.9 – Зменшення кількості апудоцитів у верхніх ділянках головних частин залоз. Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 3-тя доба. Імуногістохімічна реакція з антитілами до хромограніну А. Збільшення  $\times 200$

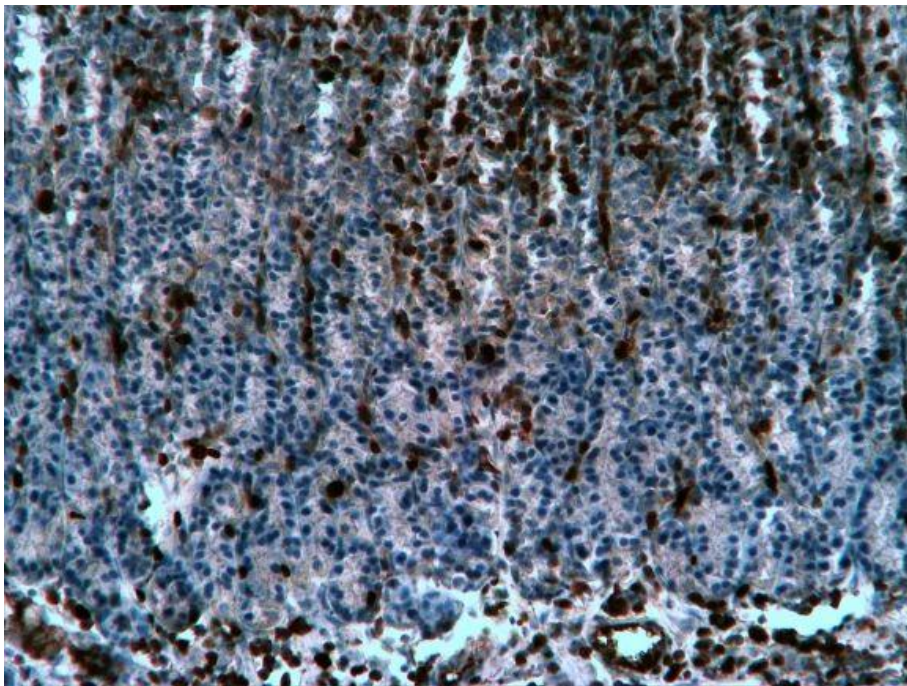


Рис. 3.2.10 – Збільшення Кі-67-позитивних клітин у головних частинах залоз. Стінка шлунка щура. Фундальний відділ. Загальна дегідратація, 3-тя доба. Імуногістохімічна реакція з використанням маркера Кі-67. Збільшення  $\times 200$

На 4,77 % ( $p < 0,0001$ ) зростає відсоток виявлених МАК у верхніх ділянках ГЧЗ і становить  $(5,76 \pm 0,52)$  % від кількості всіх клітин у полі зору. У ділянці дна залоз частка МАК –  $(4,91 \pm 0,48)$  %, що перевищує показники контролю на 4,38 % ( $p < 0,0001$ ).

У перешийках та шийкових ділянках кількість АЗК, що експресують p53, становить  $(3,39 \pm 0,33)$  %, що на 2,23 % ( $p < 0,0001$ ) більше, ніж у групі інтактних щурів (рис. 3.2.11). У поверхневих ділянках та ямках кількість АЗК досягає  $(2,29 \pm 0,2)$  %, що на 1,63 % ( $p < 0,0001$ ) перевищує показник у групі контролю. На 1,29 % ( $p < 0,0001$ ) цей показник зростає у верхніх ділянках ГЧЗ і становить  $(1,45 \pm 0,19)$  % від кількості всіх клітин у полі зору. У базальних ділянках ГЧЗ відсоток АЗК майже не змінюється (додаток 1, табл. 7).

У складі сполучнотканинного компонента власної пластинки СОШ при забарвленні за Ван Гізоном візуалізуються фуксинофільні колагенові сполучнотканинні волокна, кровоносні судини та клітинні елементи, серед яких виявляються поодинокі макрофаги, лімфоцити та плазматичні клітини. У МПСО шлунка чітко визначається шар клітин гладеньких м'язів. На 3-тю добу загальної дегідратації товщина МПСО на 4,4 % ( $p = 0,6078$ ) стоншується щодо контролю. Підслизовий прошарок (ПП) представлений пухкою сполучною тканиною, його товщина на 29,71 % ( $p = 0,0045$ ) менша порівняно з контрольною групою тварин.

У м'язовій оболонці шлунка чітко візуалізуються три різноспрямовані шари гладеньких м'язових клітин. Товщина м'язового шару у ФВШ на 29,28 % ( $p < 0,0001$ ) менша щодо показників у групі контролю. Міжм'язове нервово сплетення ідентифікується між м'язовими структурами поряд із сіткою кровоносних та лімфатичних судин.

Серозна оболонка без істотних морфологічних змін, її товщина порівняно з контролем зменшується на 19,33 % ( $p = 0,0043$ ) (додаток 1, табл. 2).

Судини ГМЦР СОШ помірного кровонаповнення. Визначається повнокров'я артеріол та венул ПП і МОШ (рис. 3.2.12).

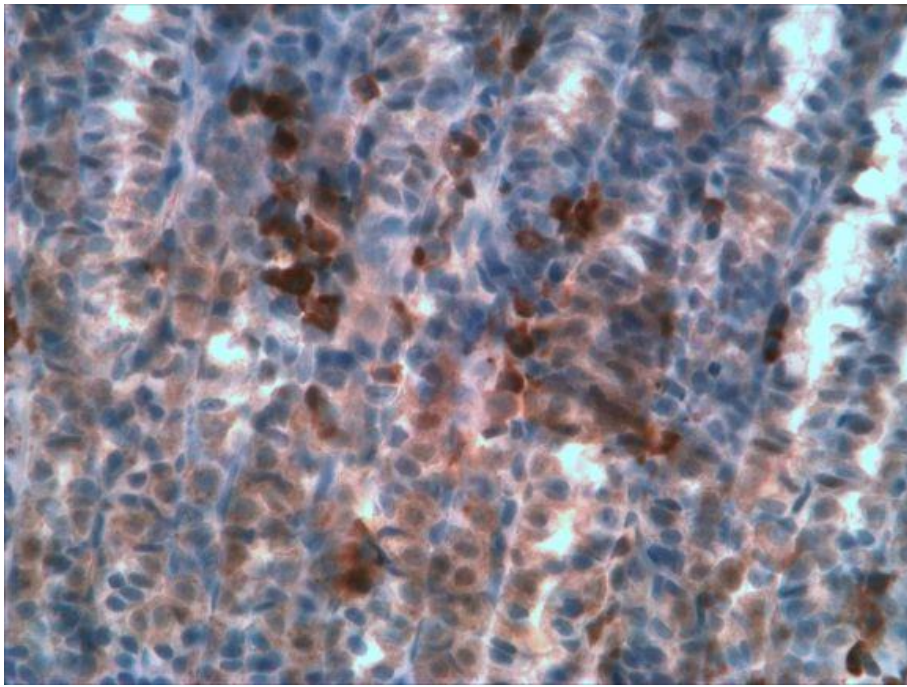


Рис. 3.2.11 – Збільшення кількості p53-позитивних клітин у шийкових ділянках власних залоз шлунка. Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегдратація, 3-тя доба. Імуногістохімічна реакція з використанням маркера p53. Збільшення  $\times 400$

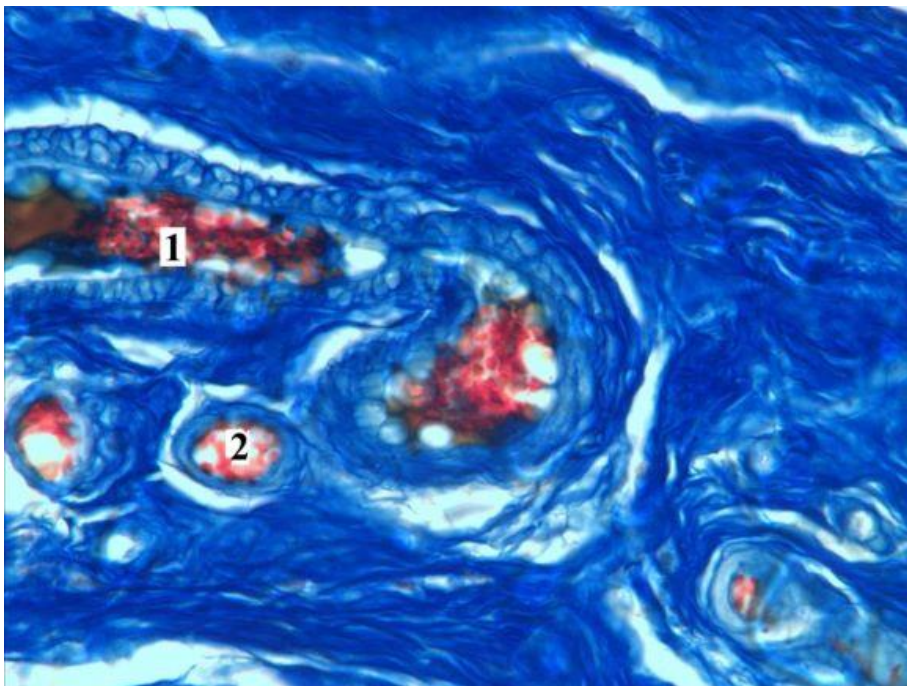


Рис. 3.2.12 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 3-тя доба. Забарвлення за Маллорі. Збільшення  $\times 400$ ; 1 – повнокровна венула підслизового прошарку; 2 – повнокровна артеріола

На 6-ту добу від початку експерименту (середній ступінь загального зневоднення) АМЩ знижується на 30,33 % ( $p = 0,0074$ ), АМШ – на 6 % ( $p = 0,5984$ ), але ВМШ зростає на 34,55 % ( $p < 0,0001$ ). ДШ зменшується на 33,59 % ( $p < 0,0001$ ), ШШ – на 34,77 % ( $p < 0,0001$ ), ТШ – на 29,17 % ( $p = 0,0205$ ), ОШ – на 71,28 % ( $p = 0,0012$ ) (додаток 1, табл. 1).

У стінці шлунка визначаються всі його оболонки. ТСШ зменшується на 24,88 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з групою контролю. Рельєф СОШ не має значних змін порівняно з попереднім терміном спостереження. Виявляється зменшення глибини ямок на 12,15 % ( $p = 0,0106$ ) порівняно з інтактними тваринами. Товщина СОШ у ФВШ менша на 11,98 % ( $p = 0,0426$ ) від показників контролю (додаток 1, табл. 2).

За умов загальної дегідратації середнього ступеня тяжкості в СОШ виявляється значна десквамація пластів ПМ (рис. 3.2.13) з утворенням у цих ділянках поверхневих дефектів у вигляді гострих ерозій. Останні характеризуються некротичними змінами в клітинах ПМ та їх відторгненням. Дно ерозій вислане ПМ з ознаками дистрофічних явищ. У ділянках СОШ, розміщених навколо ерозій також спостерігаються подібні зміни ПМ. Виявлені структурні порушення ПМ наявні також у тій частині спостережень, де ерозії під час морфологічного дослідження не визначалися. ПМ в стані тяжкої дистрофії, некробіозу та десквамації (рис. 3.2.14).

Слизовий шар на поверхні СОШ при забарвленні за Маллорі слабовиражений, має нерівномірну товщину, місцями відсутній (рис. 3.2.15). У ньому міститься значна кількість як окремих ПМ, так і великих епітеліальних пластів. Муцин на поверхні СОШ та в цитоплазмі ПМ дає слабовиражену PAS-позитивну реакцію (рис. 3.2.16). Субепітеліальна базальна мембрана з ділянками лізису, PAS-позитивна. Кількість ПМ зменшується на 22,84 % ( $p = 0,0002$ ), їх висота – на 29,48 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з контролем. При цьому ширина ПМ візуально менша за висоту у 2–2,5 рази. ППЩ ПМ знижується на 27,39 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ – на 39,01 % ( $p < 0,0001$ ).

Ультраструктурно ПМ мають подібні зміни з попереднім дослідженням. В апікальних ділянках ПМ у незначній кількості візуалізуються дрібні поліморфні гранули різної електронної щільності. Деякі з ПМ мають ядра з вираженими інвагінаціями. Гетерохроматин розподілений уздовж пухкої осміофільної каріолеми.

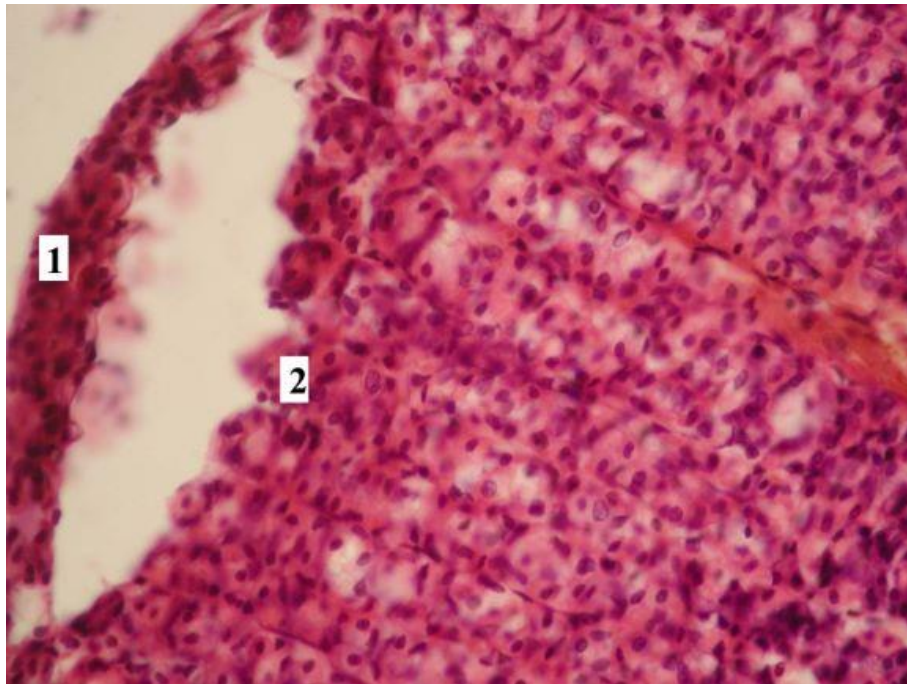


Рис. 3.2.13 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 6-та доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 400$ ; 1 – десквамовані ПМ; 2 – ПМ з ознаками дистрофічних явищ

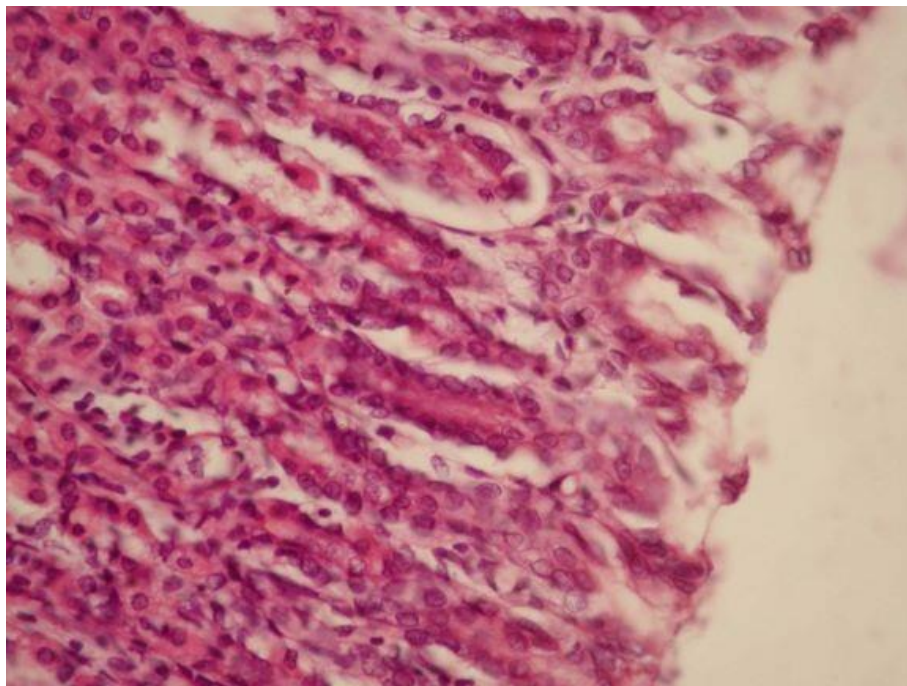


Рис. 3.2.14 – Поверхневі мукоцити в стані тяжкої дистрофії, некробіозу та десквамації. Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 6-та доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 400$



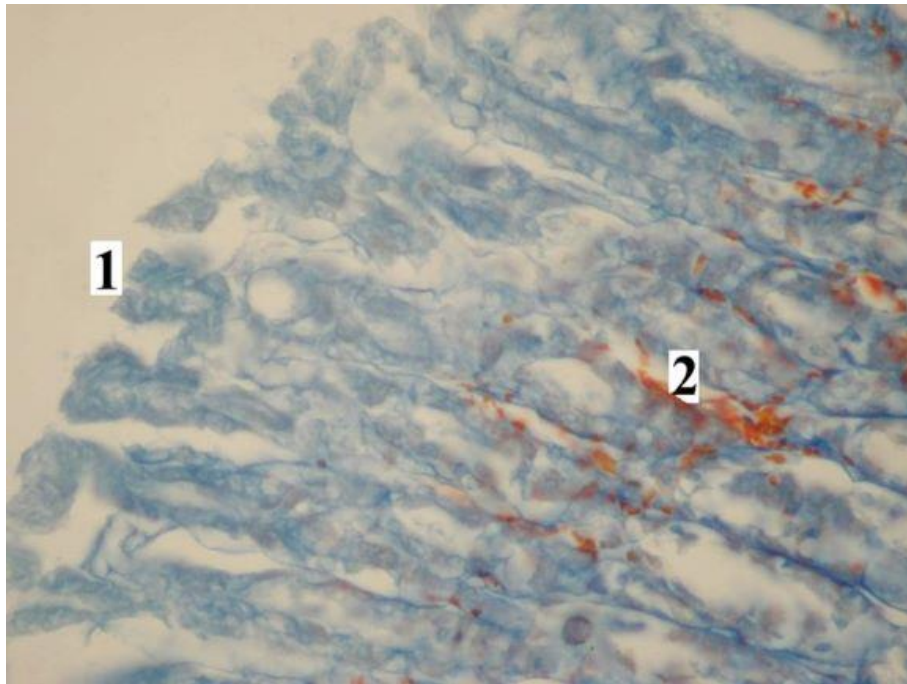


Рис. 3.2.15 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 6-та доба. Забарвлення за Маллорі. Збільшення  $\times 400$ ; 1 – поверхня слизової оболонки без слизового шару; 2 – кровоносні судини

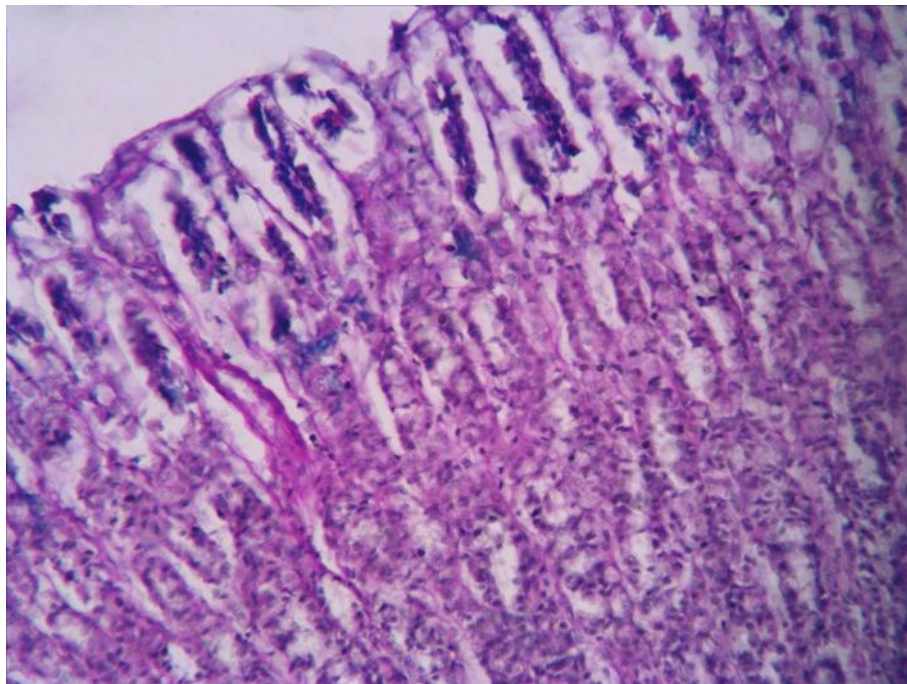


Рис. 3.2.16 – Слабовиражена PAS-позитивна реакція муцину в складі ПМ стінки фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 6-та доба. Збільшення  $\times 200$ . PAS-реакція та метод Хейла.

В цитоплазмі ПМ відзначаються значне посилення осміофільності мембран ГЕПР, що чергуються з ділянками вогнищевого лізису. На поверхні мембран ГЕПР та в цитоплазмі рибосоми не ідентифікуються. Кількість мітохондрій незначна, деякі з них мають зруйновані кристи та просвітлення матриксу. Комплекс Гольджі оточений великою кількістю вакуоль різного розміру та первинних лізосом.

У власній пластинці слизової оболонки ФВШ візуалізуються головні залози з незначно розширеними просвітами, їх щільність збільшується на 9 % ( $p = 0,0320$ ), висота зменшується на 10,13 % ( $p = 0,0111$ ), кількість клітин у залозі зменшується на 17,44 % ( $p = 0,0106$ ) щодо контролю (додаток 1, табл. 4). У ГЧЗ трапляються ділянки осередкового цитолізу. У відсотковому значенні від загальної кількості клітин у залозі ШМ становлять 13,91 %, ПК – 29,84 %, ГК – 39,3 %, апудоцити – 5,86 %, решта 1,09 % – малодиференційовані та значно структурно змінені клітини.

ШМ у цитоплазмі містять незначну кількість слизу, в деяких клітинах він відсутній. Кількість ШМ у залозі знижується на 26,73 % ( $p = 0,0002$ ) щодо контролю. При забарвленні гематоксиліном та еозином цитоплазма ШМ світла, ядра з явищами пікнозу та каріолізису, зміщені до апікальних ділянок. ППЦ зменшується на 17,76 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ – на 24,98 % ( $p = 0,0002$ ) щодо контролю (додаток 1, табл. 5). Інтенсивність PAS-реакції в апікальних ділянках ШМ слабка, PAS-позитивний матеріал стільникоподібний. У шийкових ділянках наявне слабкопозитивне забарвлення кислих ГАГ у цитоплазмі гландулоцитів (рис. 3.2.17).

Ультрамiкроскопiчно ШМ на 6-ту добу загальної дегiдратацiї здебiльшого мають змiщенi до центральних вiддiлiв ядра. Карiолема осмiофiльна, гетерохроматин розмiщений навколoмембранно, перинуклеарний простiр розширений. Цитоплазма електронно-ущiльнена. В апiкальних вiддiлах ШМ – незначна кiлькiсть дрiбних секреторних гранул низької електронної щiльностi. Мiтохондрiї з просвiтленим матриксом та зруйнованими кристами.

На напiвтонких зрiзах та ультрамiкроскопiчно виявляються iнтраепiтелiальнi лейкоцити у верхнiх дiлянках власної пластинки СОШ (рис. 3.2.18). При забарвленнi за Ван Гiзоном в її складi наявнi сполучнотканиннi фуксiнофiльнi колагеновi волокна, кровоноснi судини, макрофаги, лiмфоцити, рiдше – плазмоцити.

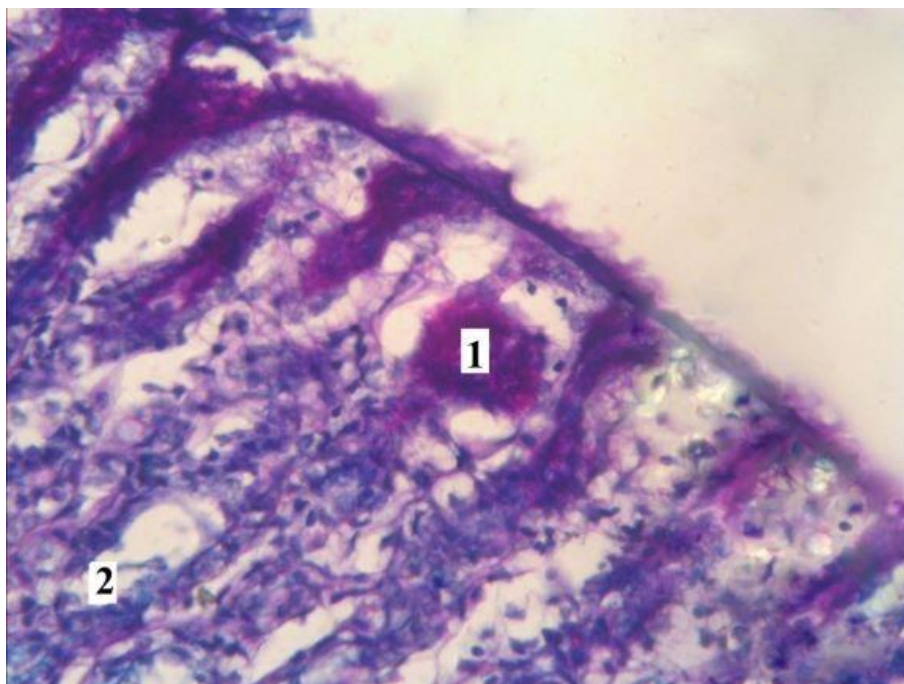


Рис. 3.2.17 – Фундальний відділ шлунка щура. Загальна дегідратація, 6-та доба. PAS-реакція та метод Хейла. Збільшення  $\times 400$ ; 1 – PAS-позитивне забарвлення муцину; 2 – слабопозитивне забарвлення ГАГ у цитоплазмі glandулоцитів

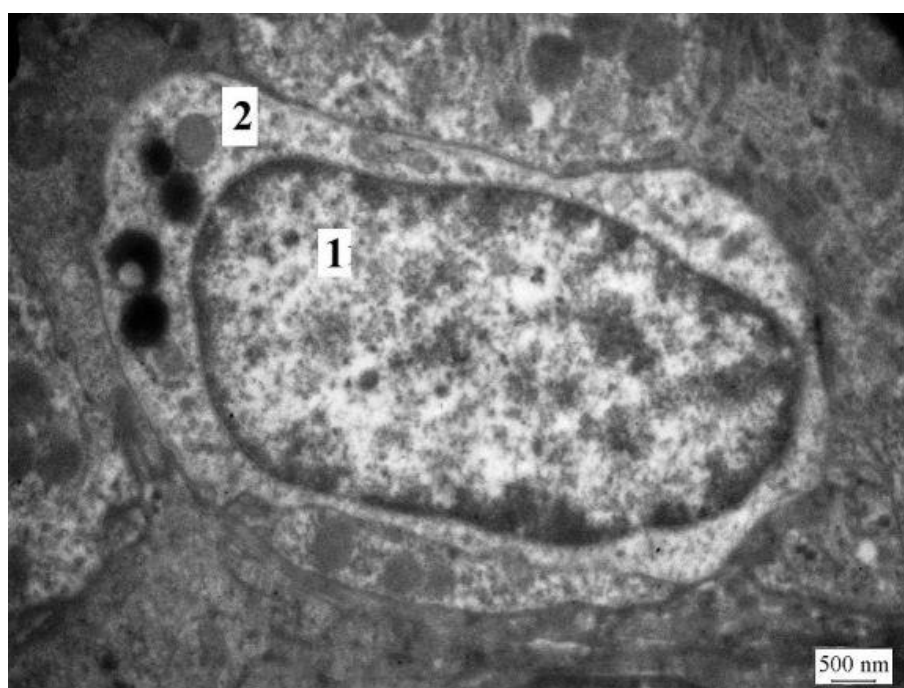


Рис. 3.2.18 – Інтраепітеліальний лейкоцит слизової оболонки шлунка щурів. Загальна дегідратація, 6-та доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – цитоплазма

ПК локалізовані переважно в шийках та верхніх відділах ГЧЗ. Кількість ПК у залозі щодо групи контролю зростає на 6,98 % ( $p = 0,0556$ ). Цитоплазма ПК при забарвленні гематоксиліном та еозином зберігає свою оксифільність. На напівтонких зрізах цитоплазма світла з дрібною зернистістю. ППЩ ПК знижується на 28,52 % ( $p = 0,0003$ ), ППЯ має тенденцію до зниження на 1,68 % ( $p = 0,8566$ ) (додаток 1, табл. 5).

Ультрамiкроскопiчно в переважнiй бiльшостi ПК слизової оболонки ФВШ ядра мають просвітлений матрикс. Кількість ядерного хроматину різко знижена, він набуває вигляду глибок та локалізується вздовж ядерної мембрани. Мітохондрії мають ознаки набряку та порушення структури крист. АЕПР із ділянками вакуолізації, фрагментації мембран. Цитоплазма містить велику кількість первинних лізосом та фаголізосом. Внутрішньоклітинні секреторні каналці ПК зазнають значного розширення, мікрворсинки звивисті та набряклі.

Поряд зі зміненими ПК виявляються клітини в стані гіперфункції. Цитоплазма таких ПК містить добре розвинені органели. Ядра типової структури з чіткими контурами каріолеми та дифузно розподіленим хроматином. АЕПР розвинений. Внутрішньоклітинні каналці з великою кількістю звивистих мікрворсинок, уздовж них у цитоплазмі визначаються тубуловезикули. Активну функціональність ПК підтверджує наявність великої кількості мітохондрій різного розміру типової структури (рис. 3.2.19).

Відзначається збільшення кількості ПК поблизу шийкових відділів залоз, але з ознаками недозрілих клітин. Про те, що ПК не пройшли повністю диференціацію, свідчить наявність у деяких із них поліморфних ліпідних включень середнього розміру, обмежених осміофільними мембранами (рис. 3.2.20). Внутрішньоклітинні секреторні каналці таких ПК майже не мають мікрворсинок. АЕПР розвинений слабо. Кількість мітохондрій незначна, вони відносно великих розмірів та розміщені вздовж каналців. У базальних відділах візуалізуються комплекс Гольджі та дрібні одиничні тубуловезикули.

ГК здебільшого розміщені групами в базальних ділянках ГЧЗ, менша їх кількість спостерігається у верхніх відділах ГЧЗ.

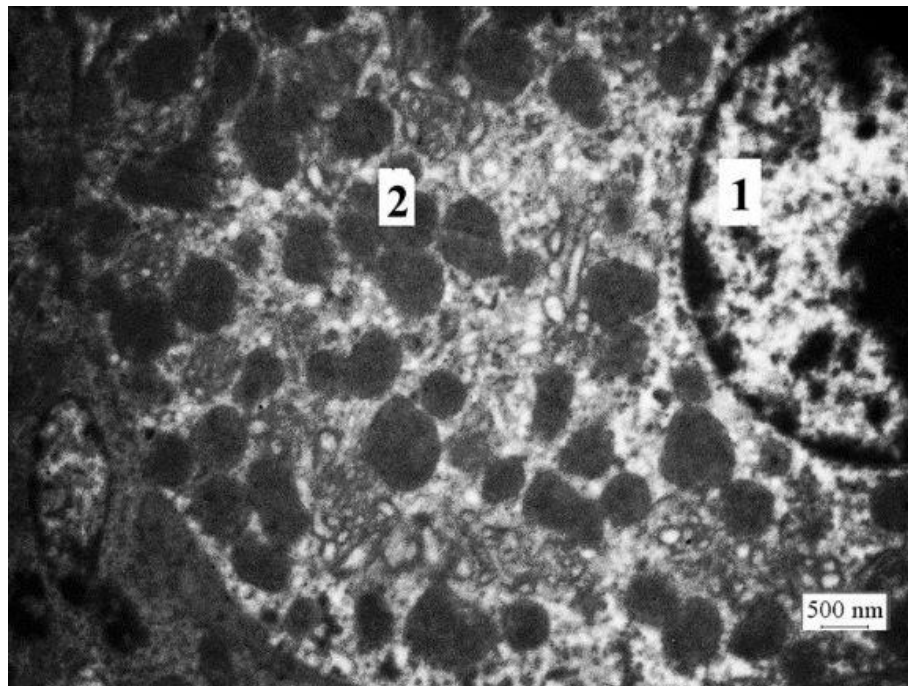


Рис. 3.2.19 – Пристінковий екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щурів. Загальна дегідратація, 6-та доба. Електроннограма; 1 – ядро; 2 – мітохондрії

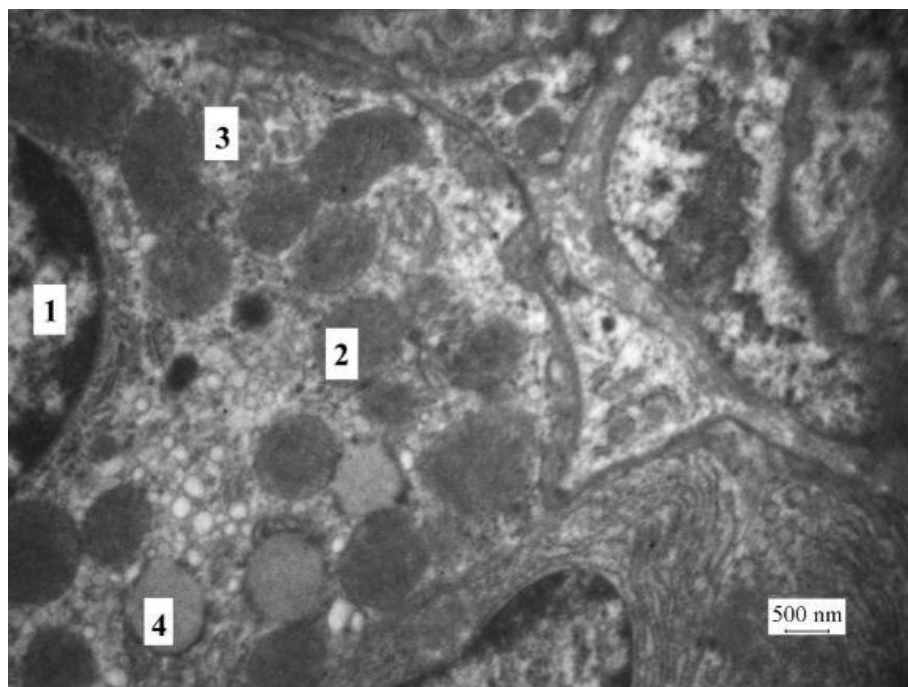


Рис. 3.2.20 – Пристінковий екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щурів. Загальна дегідратація, 6-та доба. Електроннограма; 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – внутрішньоклітинний секреторний каналець; 4 – ліпідні включення

Кількість ГК у залозі зменшується на 8,79 % ( $p = 0,0117$ ). При забарвленні гематоксиліном та еозином базальні відділи ГК зберігають базофільність (рис. 3.2.21). Апікальні ділянки містять світлі гранули зимогену. ППЩ ГК зменшується на 30,61 % ( $p = 0,0045$ ), ППЯ – на 14,11 % ( $p = 0,4206$ ) (додаток 1, табл. 5) щодо групи інтактних тварин.

У меншій частині спостережень спостерігається розширення просвітів ГЧЗ з ознаками каріопікнозу та цитолізу ГК та ПК (рис. 3.2.22). Також в усіх зразках відзначається збільшення частоти появи апоптотично змінених клітин (рис. 3.2.23).

Ультрамікроскопічно в переважній більшості ГК ядра округлі, пікнотично змінені з глибокими інвагінаціями каріолеми, деякі – з просвітленням ядерного матриксу. Хроматин конденсований у грубі глибки на периферії. Мітохондрії видовжені, часто мають зруйновані кристи (рис. 3.2.24). ГЕПР має вигляд окремих мембран та електронно-щільних вакуоль. Зокрема, часто спостерігаються ділянки його фрагментації. На поверхні мембран ГЕПР поодинокі рибосоми. Вільних рибосом та полісом у цитоплазмі ГК не відзначається. Секреторні гранули розміщені на верхівках апікальних полюсів у незначній кількості. Цитоплазматична мембрана на вигляд пухка, закругіла, її осміофільність посилюється. Цитоплазма периферичних ділянок клітини поблизу цитоплазматичної мембрани містить у своєму складі глибки безструктурних мас осміофільної речовини. Комплекс Гольджі з наявністю великої кількості електронно-прозорих вакуоль навколо мембранної частини та первинних лізосом, аутофагосом та ліпідних включень навколо.

Кількість апудоцитів на 1 залозу зменшується щодо контролю на 38,15 % ( $p < 0,0001$ ) здебільшого у верхніх відділах ГЧЗ, у базальних ділянках ГЧЗ їх кількість змінюється незначно.

Під час ультрамікроскопічного дослідження спостерігається різке зменшення частоти появи G- та ЕС-клітин у ФВШ. Але ці апудоцити майже не зазнають структурних змін щодо контрольної групи тварин. Структура ЕСЛ-клітин має характерний вигляд, без типових змін. Апудоцити заповнені великою кількістю дрібних осміофільних гранул розподілених по всій цитоплазмі. Ядра овальні чи округлі – в центральних відділах клітин.

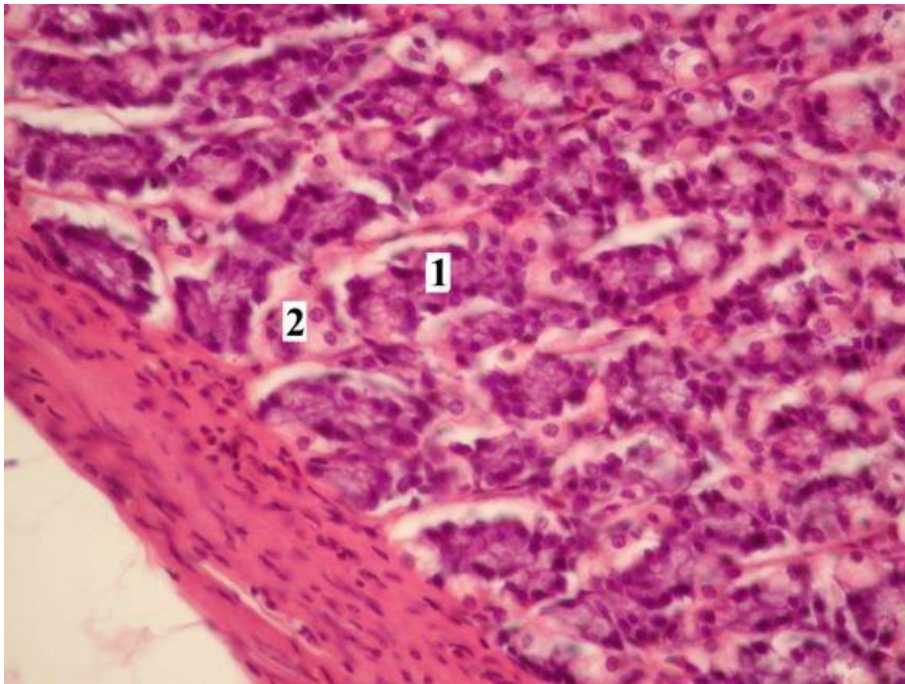


Рис. 3.2.21 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 6-та доба. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення  $\times 400$ ; 1 – головні екзокриноцити; 2 – кислотні екзокриноцити

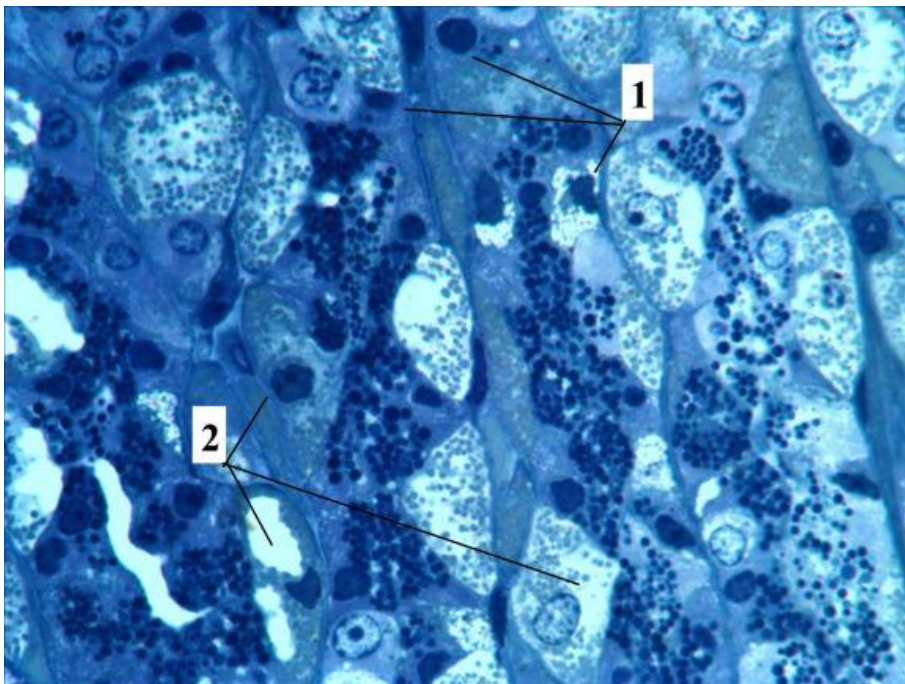


Рис. 3.2.22 – Слизова оболонка фундального відділу стінки шлунка щура. Загальна дегідратація, 6-та доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 1\ 000$ ; 1 – ГК з ознаками цитолізу та пікнотично-зміненими ядрами; 2 – ПК з ознаками цитолізу та каріопікнозу

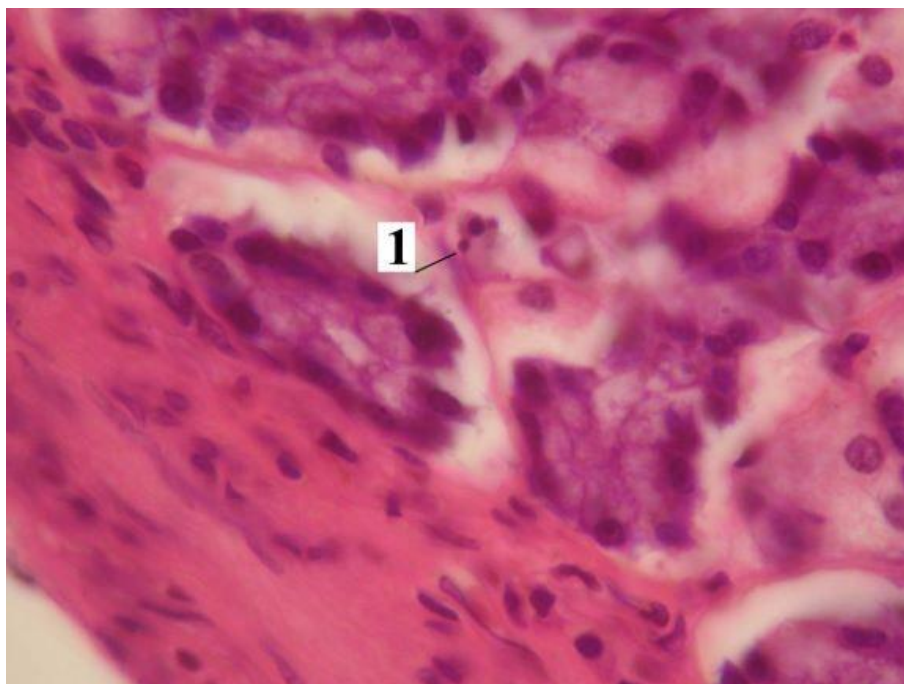


Рис. 3.2.23 – Стінка шлунка щура. Фундальний відділ. Загальна дегідратація, 6-та доба. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення  $\times 1\ 000$ ; 1 – апоптотично змінена клітина

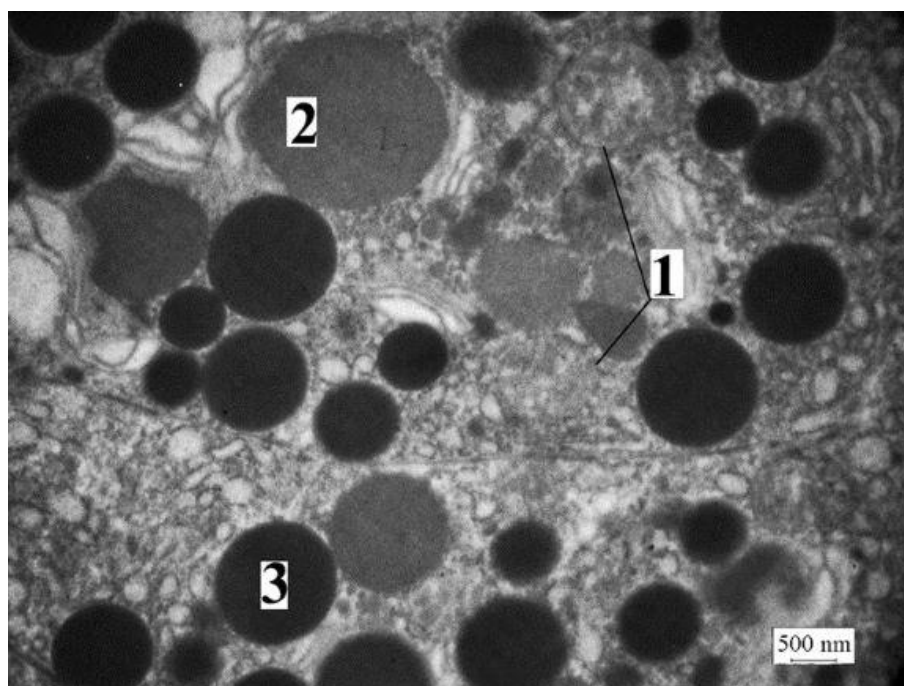


Рис. 3.2.24 – Ультраструктура головних екзокриноцитів слизової оболонки шлунка щурів. Загальна дегідратація, 6-та доба; 1 – мітохондрії з деструкцією крист та зовнішніх мембран; 2 – секреторні гранули низької електронної щільності; 3 – секреторні гранули високої електронної щільності



ГЕПР візуалізується в над'ядерній ділянці. Мітохондрії середніх розмірів, округлі, спостерігаються по всій цитоплазмі. Комплекс Гольджі помірно розвинений.

МАК слизової оболонки ФВШ, виявлені із застосуванням імуногістохімічного маркера Ki-67 у поверхневих ділянках та ямках, становлять  $(4,4 \pm 0,15) \%$ , що на  $4,12 \%$  ( $p < 0,0001$ ) перевищує рівень у групі контролю. У перешийках та шийках залоз цей показник становить  $(44,42 \pm 0,82) \%$ , що на  $5,47 \%$  ( $p < 0,0001$ ) більше, ніж в інтактних тварин. У верхніх ділянках ГЧЗ кількість МАК досягає  $(5,79 \pm 0,82) \%$ , що на  $4,8 \%$  ( $p < 0,0001$ ) перевищує норму. На  $4,31 \%$  цей показник зростає в базальних ділянках ГЧЗ і становить  $(4,86 \pm 0,32) \%$  ( $p < 0,0001$ ) від кількості всіх клітин у полі зору.

За умов середнього ступеня загальної дегідратації організму кількість АЗК СОШ у поверхневих ділянках та ямках становить  $(2,77 \pm 0,16) \%$  і на  $2,12 \%$  ( $p < 0,0001$ ) перевищує показник в інтактній групі. У перешийках та шийках залоз кількість АЗК дорівнює  $(4,91 \pm 0,27) \%$ , що на  $3,77 \%$  ( $p < 0,0001$ ) більше, ніж у групі контрольних тварин. У верхніх ділянках ГЧЗ відсоток АЗК дорівнює  $(0,75 \pm 0,09) \%$  від загальної кількості клітин у полі зору, що на  $0,59 \%$  ( $p = 0,0008$ ) перевищує показник контролю (додаток 1, табл. 7).

Сполучнотканинний компонент власної пластинки СОШ представлений пухкою сполучною тканиною з наявними в ній фуксинофільними колагеновими волокнами, судинами та клітинними елементами. Клітинна інфільтрація власної пластинки СОШ характеризується великою кількістю інтраепітеліальних лімфоцитів переважно в її поверхневих відділах, поодинокими плазмоцитами, нейтрофільними гранулоцитами та мастоцитами. У МПСО істотних морфологічних змін не виявляється, її товщина зменшується на  $26,6 \%$  ( $p = 0,0025$ ) порівняно з групою інтактних тварин.

ПП сформований пухкою сполучною тканиною, в ній чітко візуалізуються артеріальні та венозні судини, капіляри, сітка лімфатичних судин поряд з елементами підслизового нервового сплетення Мейснера. Товщина ПП знижується на  $34,39 \%$  ( $p = 0,0012$ ).

Різностямовані волокна МОШ візуалізуються чітко. Товщина МОШ щодо групи інтактних тварин знижується на 35,4 % ( $p < 0,0001$ ). Між м'язовими структурами ідентифікуються міжм'язове нервово сплетення, кровоносні та лімфатичні судини і пухка сполучна тканина.

Серозна оболонка без структурних змін, в її складі візуалізуються підсерозний прошарок у вигляді тонкого шару пухкої волокнистої сполучної тканини, власна пластинка та шар поверхневого мезотелію. Товщина серозної оболонки у ФВШ знижується на 31,93 % ( $p = 0,0001$ ) щодо групи контролю (додаток 1, табл. 2).

На фоні значного перепоповнення кров'ю судин ГМЦР СОШ, ПП та МО фундального відділу шлунка виявляються гемореологічні порушення у вигляді поширених стазів (рис. 3.2.25). ДА зменшується на 3,86 % ( $p = 0,3858$ ) а ДВ збільшується на 7,14 % ( $p = 0,1320$ ), АВК знижується на 9,93 % ( $p = 0,1729$ ) порівняно з показниками в групі контролю.

На 9-ту добу спостереження (тяжкий ступінь загального зневоднення) АМШ знижується на 39,42 % ( $p = 0,0013$ ), АМШ шурів зменшується на 9,47 % ( $p = 0,4028$ ), а ВМШ зростає на 49,29 % ( $p < 0,0001$ ). ДШ зменшується на 41,93 % ( $p < 0,0001$ ), ШШ – на 42,03 % ( $p = 0,0023$ ), ТШ – на 39,18 % ( $p = 0,0018$ ). ОШ зменшується на 78,86 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з групою інтактних шурів.

У стінці шлунка, як і в попередніх термінах дослідження, візуалізуються всі його оболонки, однак поверхневий рельєф згладжений, валики і ямки чітко не визначаються. Глибина ямок зменшується на 29,83 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю.

Стінка шлунка стоншується на 30,06 % ( $p < 0,0001$ ) щодо групи контролю. Товщина СОШ у ФВШ знижується на 14,96 %, що є найменшим ( $p = 0,0097$ ) показником щодо попередніх термінів дослідження.

У СОШ стосовно попередніх термінів експерименту збільшується частота появи гострих ерозій. Шар слизу на поверхні СОШ відсутній. На препаратах, забарвлених за Маллорі, визначається, що ПМ не містять слизу або його кількість дуже незначна (рис. 3.2.26). ПМ мають ознаки цитолізу. Спостерігається масивна десквамація ПМ [269], їх кількість знижується на 50,6 % ( $p < 0,0001$ ), висота зменшується на 35,83 % ( $p < 0,0001$ ).

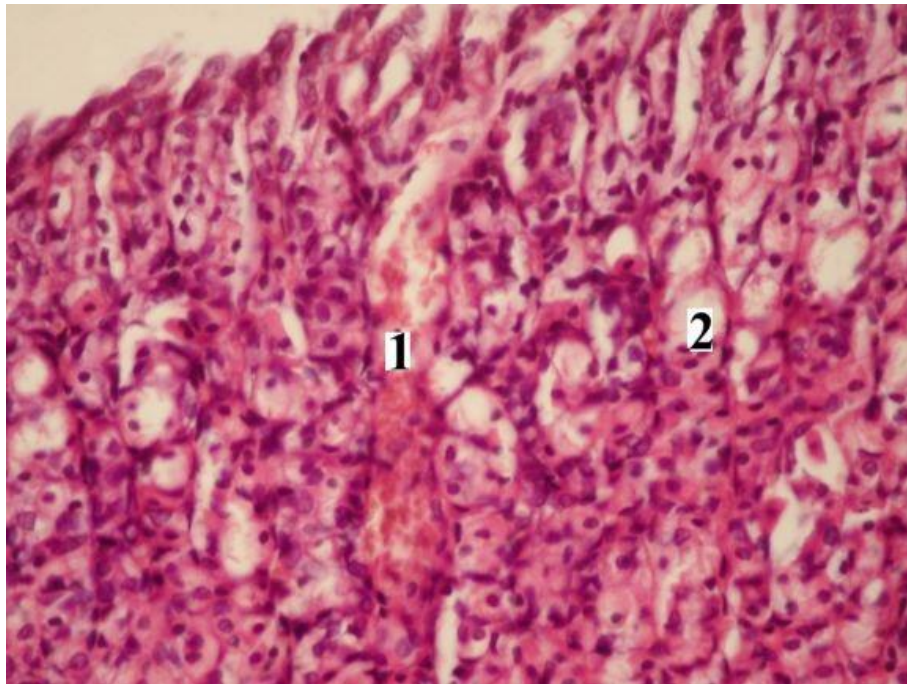


Рис. 3.2.25 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 6-та доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 400$ ; 1 – кровоносна судина з ознаками повнокров'я та стазу; 2 – власні залози шлунка

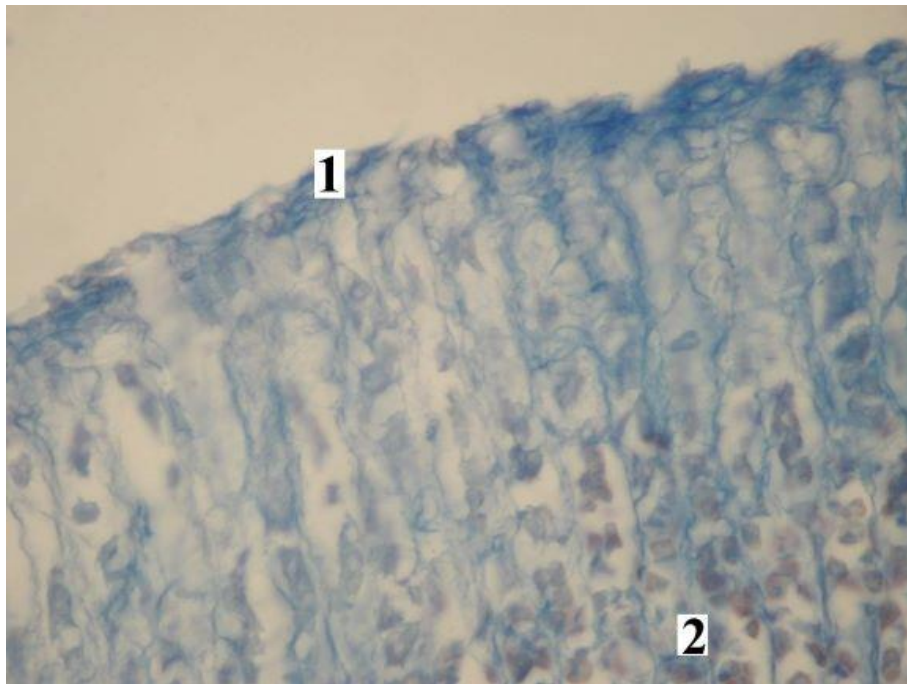


Рис. 3.2.26 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 9-та доба. Забарвлення за Маллорі. Збільшення  $\times 400$ ; 1 – поверхневі мукоцити; 2 – шийкові мукоцити

При цьому висота ПМ в 1,5–2 рази перевищує ширину, а іноді приблизно дорівнює їй. ППЦ ПМ зменшується на 49,01 % ( $p < 0,0001$ ), а ППЯ на 51,86 % ( $p < 0,0001$ ) менша від контрольної групи тварин.

Спостерігається слабовиражене PAS-позитивне забарвлення цитоплазми в апікальних ділянках ПМ (рис. 3.2.27). Цитоплазма ПМ має PAS-негативну реакцію. Субепітеліальна базальна мембрана PAS-позитивна, розпушена, в деяких ділянках втрачає свою цілісність. Реакції на виявлення ГАГ у цитоплазмі ПМ СОШ негативні. При вивченні напівтонких зрізів виявлено, що в ділянках, де ПМ не зазнають десквамації, вони мають сплющений вигляд, в ядрах наявні ознаки каріопікнозу або каріолізису. Ядра витіснені до апікальних частин ПМ. Велика кількість ПМ перебуває в стані цитолізу.

Ультрамікроскопічно виявляються ядра ПМ неправильної форми з численними інвагінаціями, хроматин конденсований у грубі глибки уздовж осміофільної каріолеми. Ядра деяких ПМ набряклі, округлої форми, низької електронної щільності та майже не містять хроматину. В цитоплазмі наявна незначна кількість конденсованих дрібних мітохондрій із дезорієнтованими, вкороченими кристами. Поряд із такими виявляються значно гіпертрофовані округлі мітохондрії з електронно-світлим матриксом та залишками зруйнованих крист. Елементи ГЕПР фрагментовані з ділянками лізису. Комплекс Гольджі вакуолізований. У цитоплазмі трапляються лізосоми та великі ділянки цитолізу. Гранули секрету не виявляються взагалі або поодинокі в апікальних ділянках клітин (рис. 3.2.28).

У власній пластинці СОШ візуалізуються шлункові залози. Їх щільність на  $1 \text{ мкм}^2$  зростає на 32,96 % ( $p = 0,0003$ ), а висота знижується на 14,72 % ( $p = 0,0306$ ). Кількість клітин у залозі зменшується на 21,23 % ( $p < 0,0001$ ).

В осередках збереженої власної пластинки СОШ ШМ локалізовані в шийкових ділянках власних залоз. Кількість ШМ знижується на 26,25 % ( $p < 0,0001$ ) (додаток 1, табл. 4). У ГЧЗ ідентифікуються ГК та ПК. Апудоцити переважають у дні залоз.

У відсотковому значенні від загальної кількості клітин у залозі ШМ становлять 13,94 %, ПК – 31,43 %, ГК – 37,66 %, апудоцити – 15,7 %, решта 1,27 % – це малодиференційовані та структурно змінені клітини, які складно ідентифікувати.

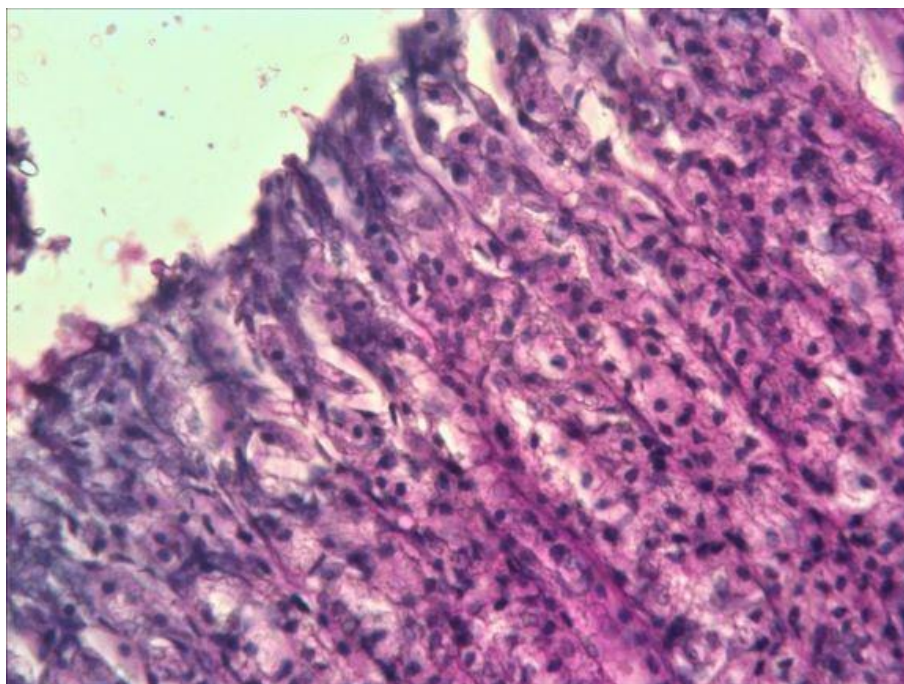


Рис. 3.2.27 – Слабовиражене PAS-позитивне забарвлення цитоплазми в апікальних ділянках ПМ. Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 9-та доба. PAS-реакція та метод Хейла. Збільшення  $\times 400$

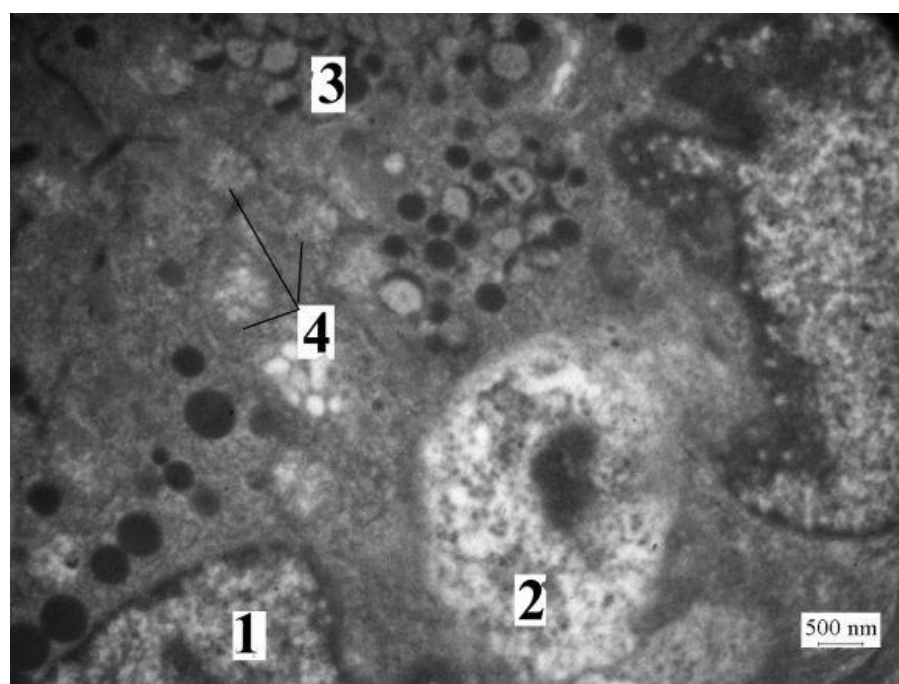


Рис. 3.2.28 – Ультраструктура ПМ слизової оболонки шлунка щурів. Загальна дегідратація, 9-та доба. Електронограма; 1 – ядро функціонуючої клітини; 2 – ядро зруйнованого епітеліоцита; 3 – секреторні гранули; 4 – округлі набряклі мітохондрії

При забарвленні гематоксиліном та еозином цитоплазма ШМ слабо-еозинофільна. Ядра ШМ базофільні та локалізовані біля основи клітин. У ШМ порівняно з ПМ інтенсивність PAS-реакції виражена менше. Крім того, PAS-позитивний матеріал має не гомогенний (як у ПМ), а стільникоподібний вигляд. ППЦ ШМ зменшується на 43,24 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ – на 45,53 % ( $p < 0,0001$ ).

Ультраструктурно ШМ на 9-ту добу загальної дегідратації здебільшого мають ядра, які виглядають «набряклими» та «прозорими». Секреторні гранули розташовані лише в апікальних ділянках ШМ. Кристи мітохондрій дезорієнтовані, зруйновані, матрикс має ділянки просвітлення. Цитоплазма підвищеної електронної щільності. ГЕПР виражений слабо, з ділянками лізису.

ПК візуалізуються переважно в ГЧЗ. Кількість ПК порівняно з контролем продовжує зростати на 5,34 % ( $p = 0,2286$ ). Цитоплазма ПК при забарвленні гематоксиліном та еозином виявляє слабку оксифільність. ППЦ зменшується на 31,86 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ має тенденцію до зменшення (додаток 1, табл. 5).

Ультраструктурно значна кількість ПК з ущільненим ядром та цитоплазмою, розширеним та просвітленим перинуклеарним простором. Мітохондрії займають майже всю площу цитоплазми, часто мають просвітлення матриксу на фоні дезорієнтації та деструкції крист (рис. 3.2.29). Внутрішньоклітинні каналці спадаються, мікроворсинки набувають кістозності та злущуються в просвіт. Мембрани АЕПР фрагментовані. Велика кількість лізосом та аутофагосом. Деякі ПК мають ознаки незрілих клітин із просвітленою цитоплазмою та майже відсутніми органелами (рис. 3.2.30). У цитоплазмі наявні лізосоми. Ці зміни можуть свідчити про те, що внаслідок посилення проліферативних процесів утворюється велика кількість молодих форм ПК, які зазнають інволютивних змін, не встигнувши диференціюватися, щоб достатньою мірою виконувати свою функцію.

У переважній кількості спостережень виявляються незворотні структурні зміни епітеліоцитів шийок та верхніх ділянок ГЧЗ, що супроводжуються тотальним клітинним цитолізом [42]. Однак найбільш збереженими залишаються глибокі відділи ГЧЗ (рис. 3.2.31). В окремих осередках спостерігається тотальна загибель клітин у залозах (рис. 3.2.32).

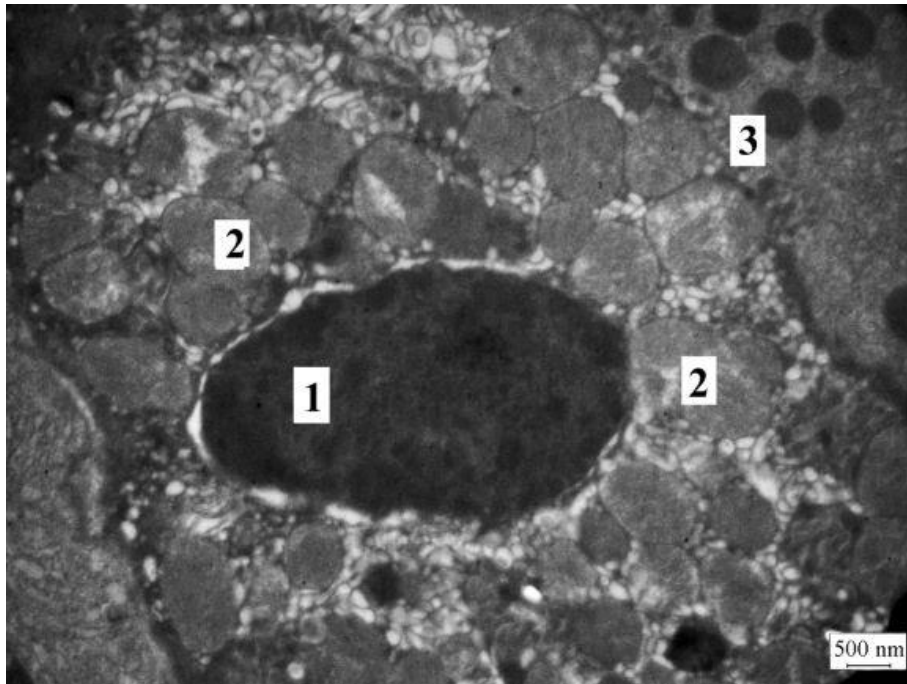


Рис. 3.2.29 – Пристінковий екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка. Загальна дегідратація, 9-та доба. Електронограма; 1 – ущільнене ядро; 2 – мітохондрії; 3 – ділянка зруйнованої цитоплазматичної мембрани

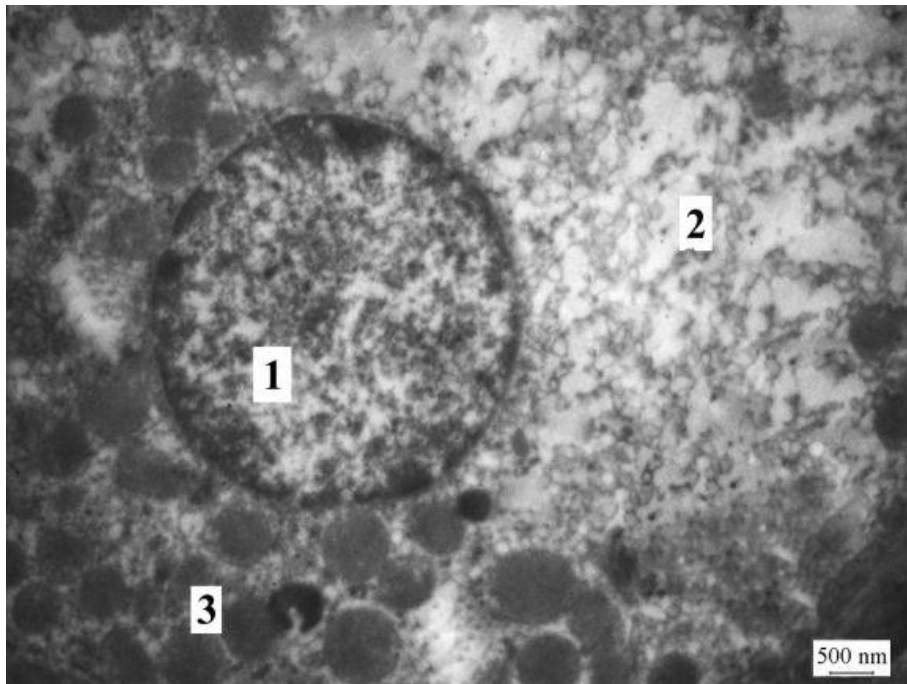


Рис. 3.2.30 – Пристінковий екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка. Загальна дегідратація, 9-та доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – цитоплазма; 3 – мітохондрії

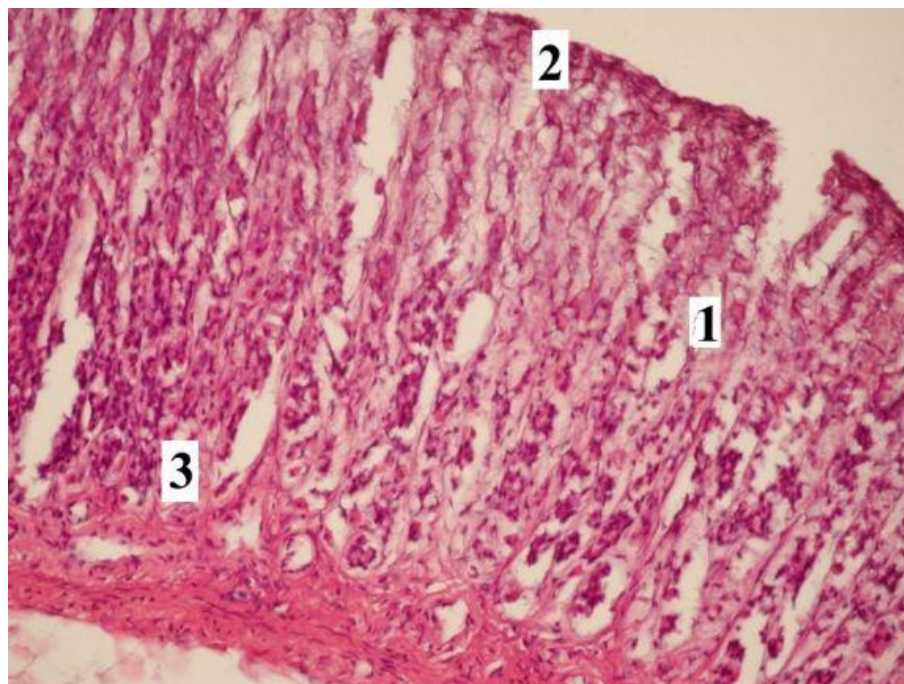


Рис. 3.2.31 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 9-та доба. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення  $\times 200$ ; 1 – дистрофічні зміни в шийках; 2 – цитоліз у верхніх ділянках ГЧЗ; 3 – збережені базальні відділи ГЧЗ

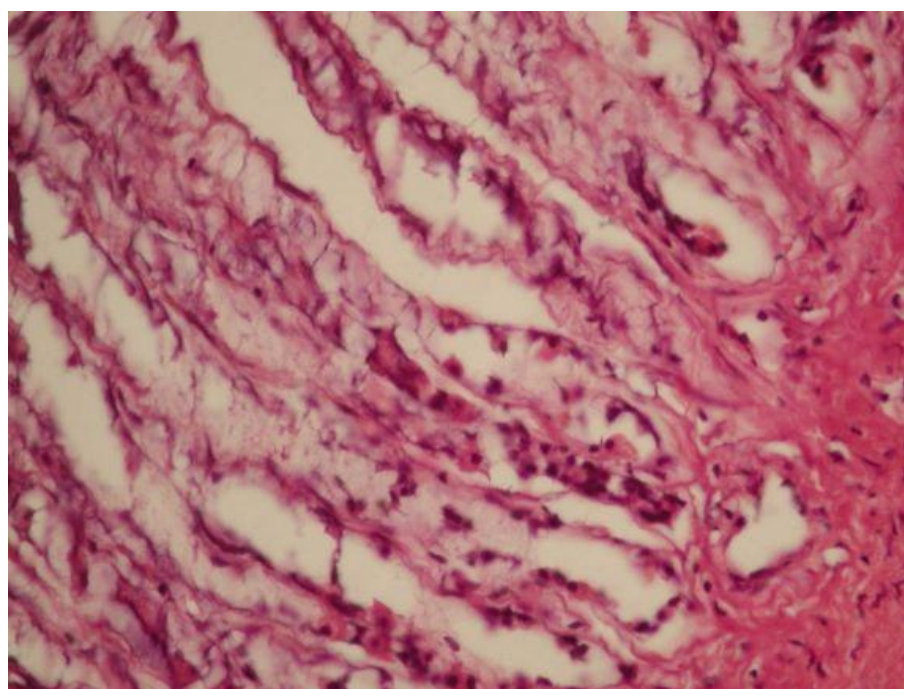


Рис. 3.2.32 – Тотальна загибель клітин у залозах. Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 9-та доба. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення  $\times 400$



За умов сублетальної загальної дегідратації організму відбувається найвагомніше зменшення кількості екзокриноцитів у власних залозах шлунка порівняно з попередніми термінами експерименту (рис. 3.2.33). Це стосується й ГК, кількість яких зменшується на 19,43 % ( $p < 0,0001$ ), ППЦ ГК зменшується на 37,4 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ – на 21,98 % ( $p = 0,0105$ ) порівняно з контролем.

Ультрамікроскопічно на 9-ту добу загального зневоднення організму виявлено збільшення частоти появи «темних» форм ГК (рис. 3.2.34). Ядра ГК мають неправильну округлу чи овальну форму, зміщені до центральних відділів клітин. Хроматин конденсується в електронно-щільні глибоки. Перинуклеарний простір розширений та просвітлений. ГЕПР підвищеної осміофільності з електронно-темним умістом, із ділянками фрагментації та лізису його структур. Комплекс Гольджі гіпертрофований, вакуолізований. Мітохондрії середніх розмірів, набряклі, з безструктурним умістом на місці зруйнованих крист та просвітленнями матриксу. Значна кількість зрілих великих округлих та зі здатністю до злиття секреторних гранул розміщена по всій поверхні цитоплазми, деякі з них з ознаками лізосомальної редукції (рис. 3.2.35). Така кількість зрілих гранул на фоні потовщення та розпушення цитоплазматичної мембрани може свідчити про пригнічення процесу синтезу та порушення виведення секрету з цитоплазми [87].

Апудоцити розміщені переважно в базальних відділах ГЧЗ, у верхніх ділянках ГЧЗ та шийках залоз вони майже відсутні (рис. 3.2.36). Їх кількість на 1 залозу зменшується щодо контролю на 42,93 % ( $p < 0,0001$ ) (додаток 1, табл. 4).

G-клітини на субмікроскопічному рівні не мають значних структурних змін щодо групи контролю. Вони зберігають видовжену форму, ядра з інвагінаціями, велику кількість поліморфних гранул різної електронної щільності у цитоплазмі, незначну кількість мітохондрій типової конфігурації. ГЕПР помірного розвитку, комплекс Гольджі має вигляд гладеньких цистерн. ЕС-клітини, як і ЕСL-клітини, також не зазнають значних ультраструктурних та кількісних змін порівняно з попереднім терміном спостереження.

Кількість МАК у ділянках ямок досягає ( $4,75 \pm 0,17$ ) % щодо всіх клітин у полі зору. Одержане значення на 4,52 % ( $p < 0,0001$ ) перевищує показник у групі контролю.

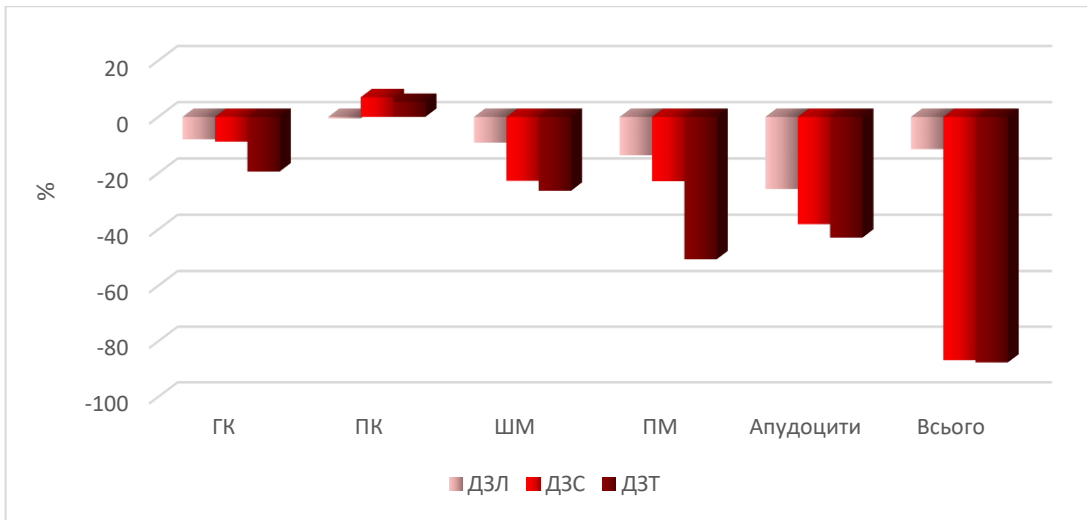


Рис. 3.2.33 – Співвідношення показників кількісного складу клітин власних залоз слизової оболонки фундального відділу шлунка щурів за умов загальної дегідратації

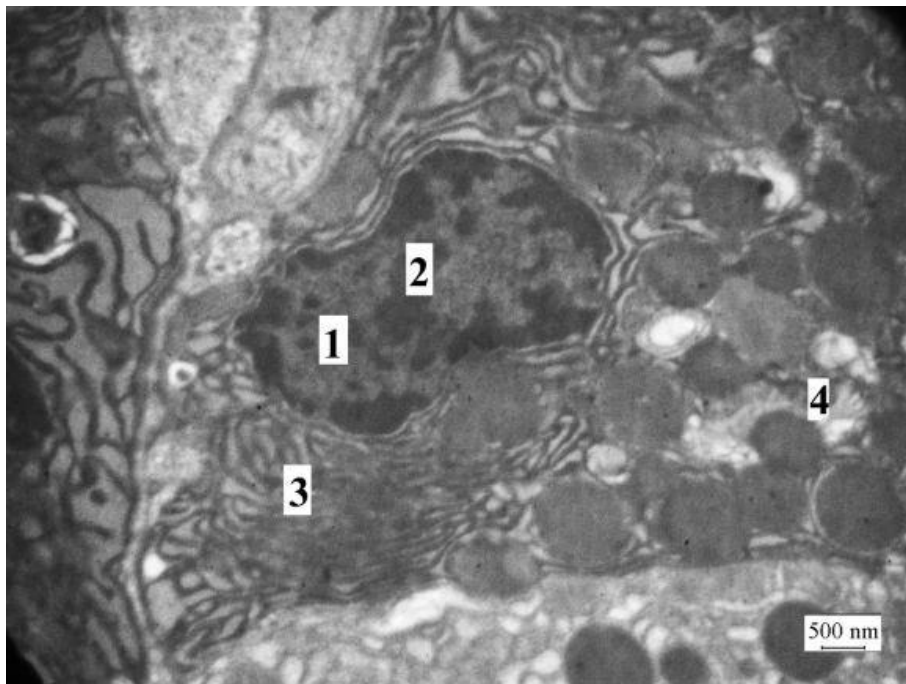


Рис. 3.2.34 – Головна клітина СОШ фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 9-та доба. Електронограма; 1 – еухроматин; 2 – гетерохроматин; 3 – ендоплазматичний ретикулум; 4 – комплекс Гольджі

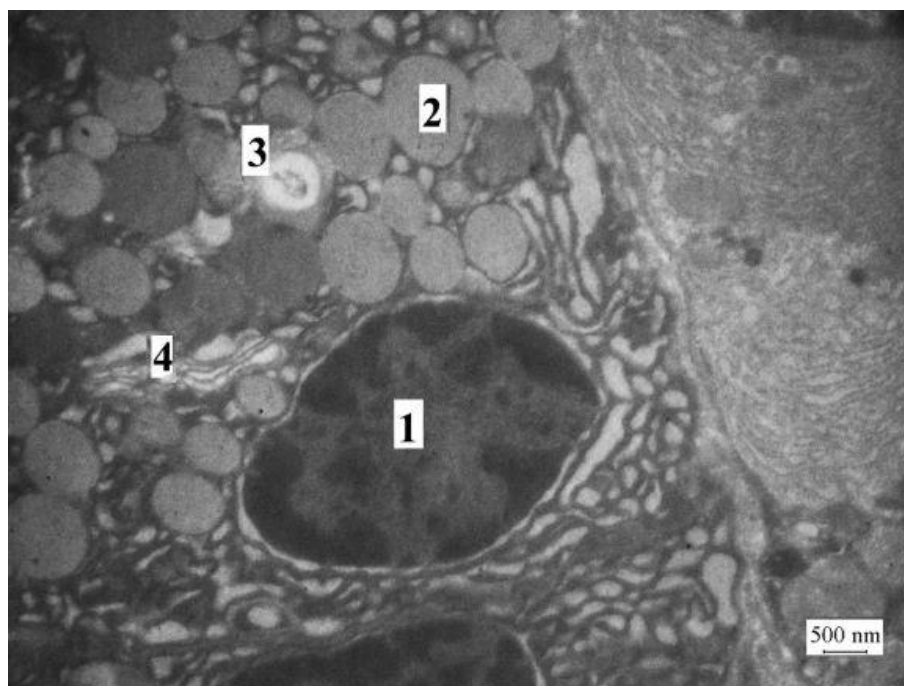


Рис. 3.2.35 – Головна клітина СОШ фундального відділу шлунка. Загальна дегідратація, 9-та доба; 1 – ядро; 2 – секреторні гранули, що зливаються; 3 – гранули, що зазнають редукції; 4 – комплекс Гольджі

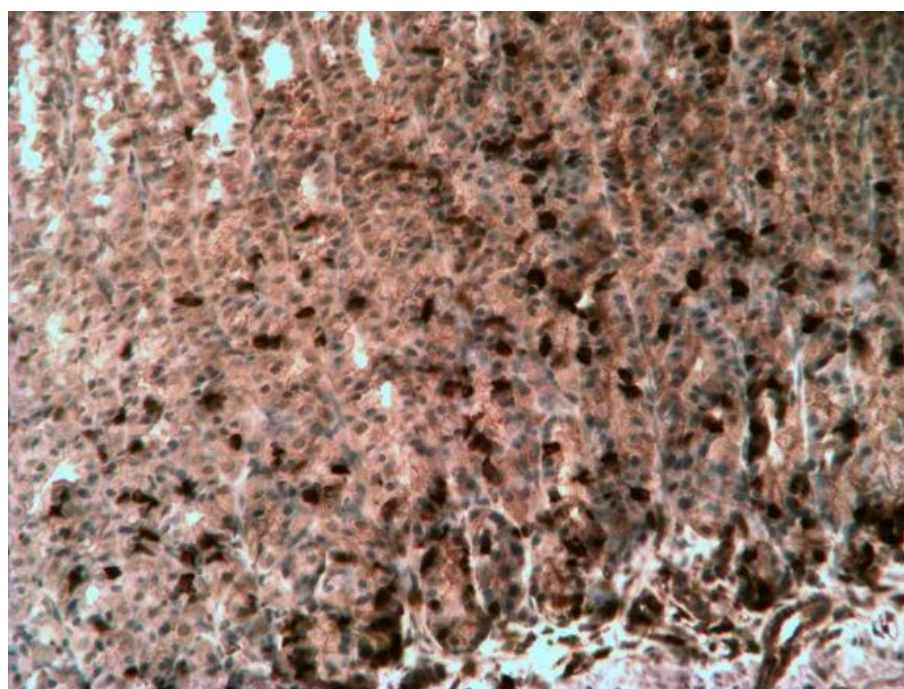


Рис. 3.2.36 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 9-та доба. Імуногістохімічна реакція з антитілами до хромограніну А. Збільшення  $\times 200$

Натомість, у перешийках та шийках залоз відсоток МАК становить  $(47,99 \pm 0,82) \%$ , що на  $9,08 \%$  ( $p < 0,0001$ ) перевищує контрольні показники, але майже не відрізняється від значень, одержаних із середнім ступенем тяжкості загальної дегідратації. У верхніх ділянках ГЧЗ цей показник дорівнює  $(6,11 \pm 0,22) \%$ , що на  $5,12 \%$  ( $p < 0,0001$ ) перевищує значення в групі контролю. На  $4,74 \%$  ( $p < 0,0001$ ) зростає кількість МАК у базальних ділянках ГЧЗ і становить  $(5,24 \pm 0,27) \%$  від кількості всіх клітин у полі зору.

За умов тяжкого ступеня загальної дегідратації організму відзначається збільшення кількості АЗК у більшості відділів залоз. Так, у ямках СОШ цей показник зростає на  $1,49 \%$  ( $p < 0,0001$ ) і становить  $(2,2 \pm 0,18) \%$  від загальної кількості клітин у полі зору. У перешийках та шийках залоз цей показник дорівнює  $(5,13 \pm 0,45) \%$ , а порівняно з групою інтактних щурів зростає на  $3,89 \%$  ( $p < 0,0001$ ), але майже не змінюється щодо попереднього терміну експерименту. У верхніх ділянках ГЧЗ відсоток АЗК становить  $(0,47 \pm 0,08) \%$ , що на  $0,29 \%$  ( $p = 0,039$ ) перевищує контрольні показники. У базальних ділянках ГЧЗ відсоток АЗК майже не змінюється (рис. 3.2.37).

Відзначається помірна інфільтрація власної пластинки СОШ інтраепітеліальними лімфоцитами, макрофагами, плазмоцитами, збільшується кількість нейтрофільних гранулоцитів. Поряд із колагеновими волокнами в оточенні пухкої сполучної тканини візуалізуються кровоносні та лімфатичні судини і клітинні елементи.

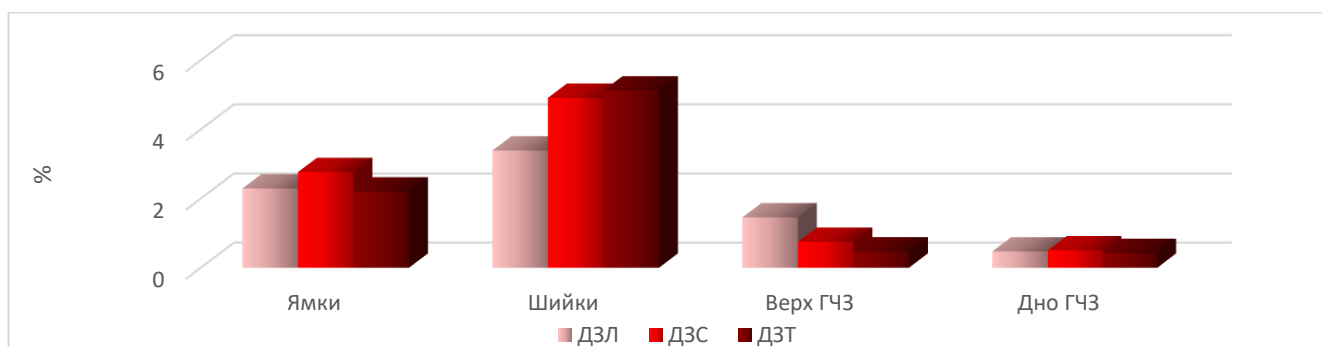


Рис. 3.2.37 – Співвідношення кількості апоптично змінених клітин у різних відділах власних залоз слизової оболонки ФВШ щурів за умов загальної дегідратації

МПСО має вигляд шару клітин гладеньких м'язів. Її товщина порівняно з показниками в групі контролю знижується на 8,62 % ( $p = 0,3869$ ). ПП стоншується на 39,87 % ( $p = 0,0002$ ) порівняно з контролем. Товщина МОШ знижується на 41,71 % ( $p = 0,0002$ ). Між м'язовими структурами визначаються нервові сплетення Ауербаха і сітка кровоносних та лімфатичних судин в оточенні пухкої сполучної тканини. Серозна оболонка зберігає свою типову структуру. Її товщина у ФВШ знижується на 37,31 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю (додаток 1, табл. 2).

Судини ГМЦР власної пластинки СОШ посиленого кровонаповнення, виявляються поширені стази і тромбози (рис. 3.2.38). Кровонаповнення кровоносних судин ПП та МО помірне, з такими самими ознаками порушень гемореології. ДА перевищує на 3,91 % ( $p = 0,1486$ ), а ДВ – на 18,61 % ( $p < 0,0001$ ) контрольні значення. АВК зменшується на 13,88 % ( $p = 0,0016$ ).

Ультрамiкроскопiчно стiнка капiляра, утворена вiдростками ендотелiоцита, набрякла (рис. 3.2.39). Ядерний хроматин конденсований у глибки. Карiолема має iнвагiнацiї та дiлянки лiзису. Перинуклеарнi простори нерiвномiрно розширенi. Деякi з мiтохондрiй ущiльненi, дрiбнi, iншi – збiльшенi в розмiрах за рахунок набряку. Кристи дезорiєнтованi, редукованi до повної їх вiдсутностi. У цитоплазми майже не виявляються мiкропiноцитознi пухирцi. Апарат Гольджi та ГЕПР мають ознаки фрагментацiї та лiзису, рибосоми вiдсутнi.

Таким чином, загальне зневоднення характеризується масивною десквамацією пластів ПМ та утворенням на цих місцях дефектів у вигляді гострих ерозій. На 6–9-ту добу експерименту помітне зменшення слизу та нейтральних глікопротеїнів у glanduloцитах. Такі зміни можуть свідчити про різке зниження секреторної активності ПМ та порушення захисного бар'єра СОШ. Процеси проліферації клітин переважають виявлені ультрамiкроскопiчно процеси диференцiацiї та дозрiвання. Зростає активність апоптозу, особливо у перешийках та шийках залоз, і залишається високою за умов важкого зневоднення організму. Гемореологічні зміни у вигляді стазів і тромбозів судин ГМЦР в усіх структурних компонентах шлункової стінки прогресують від легкого до важкого ступеня загального зневоднення організму [236].

Результати розділу опубліковані в працях [42, 43, 50, 87, 236, 269].

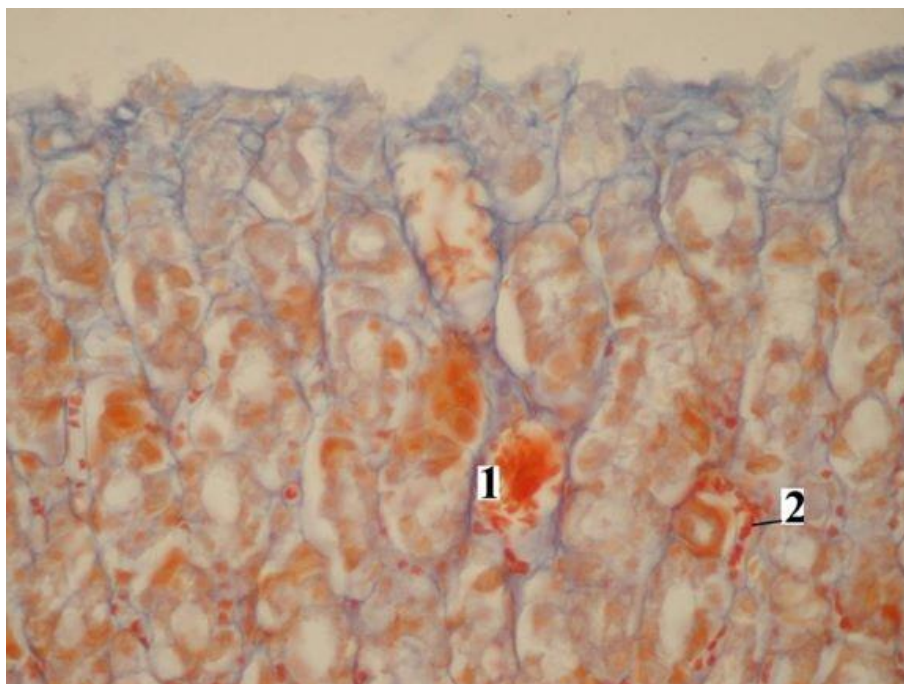


Рис. 3.2.38 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 9-та доба. Забарвлення за Маллорі. Збільшення  $\times 400$ ; 1 – судини ГМЦР слизової оболонки шлунка посиленого кровонаповнення; 2 – стаз

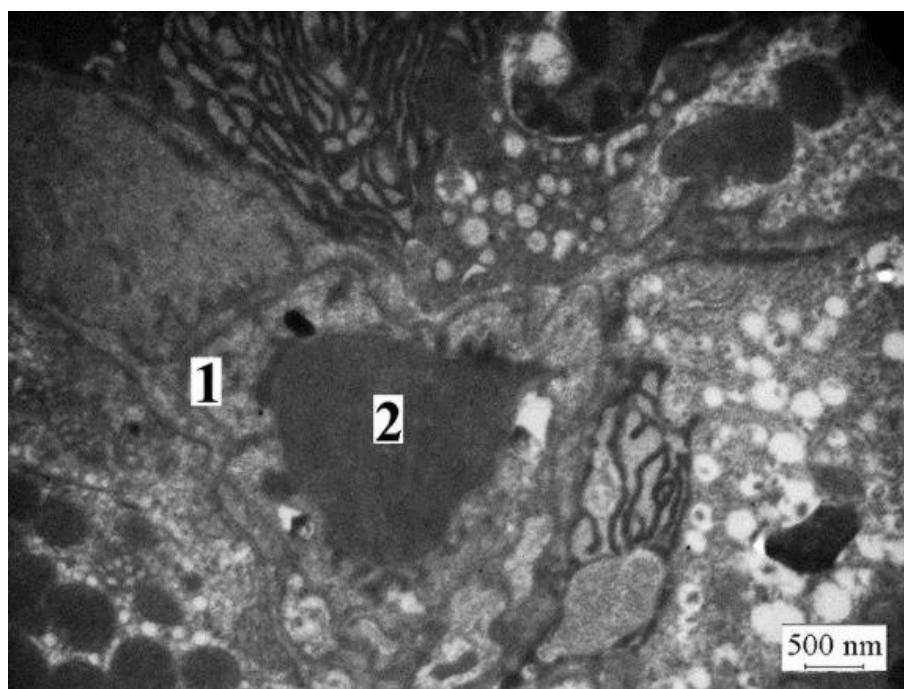


Рис. 3.2.39 – Гемокапіляр слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація, 9-та доба. Електронограма; 1 – набряк стінок капіляра; 2 – просвіт капіляра

### 3.3. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов клітинної дегідратації організму різних ступенів тяжкості

На 10-ту добу від початку експерименту (легкий ступінь клітинного зневоднення) АМЩ, АМШ щурів та більшість лінійних розмірів шлунка мають статистично недостовірні зміни. Але ВМШ збільшується на 16,23 % ( $p < 0,0001$ ), а ОШ зменшується на 49,34 % ( $p = 0,0005$ ) щодо контролю (додаток 1, табл. 8).

Зміни поверхневого рельєфу СОШ виявляються у вигляді помірною сплюснення складок та згладження шлункових ямок. Товщина стінки ФВШ зменшується на 17,5 % ( $p = 0,0092$ ), товщина СОШ – на 7,25 % ( $p = 0,0377$ ) щодо інтактних щурів. У складі СОШ візуалізуються всі її структурні компоненти: простий стовпчастий секреторний епітелій, власна та м'язова пластинки, а також підслизовий прошарок. При забарвленні за Маллорі на поверхні СОШ незначна кількість слизу або він взагалі відсутній (рис. 3.3.1). Відзначається слабка PAS-позитивна реакція над'ядерної цитоплазми апікальних ділянок ПМ. У слизовому шарі на поверхні СОШ переважають кислі ГАГ. Кількість ПМ зменшується на 7,16 % ( $p = 0,0701$ ). Їх ПЩ порівняно з контролем зростає на 2,29 % ( $p = 0,2421$ ), а ППЯ знижується на 7,06 % ( $p = 0,0382$ ) (додаток 1, табл. 12). Сплюснення ПМ на 17,81 % ( $p = 0,0036$ ) порівняно з контролем спостерігається на фоні коагуляції або вакуолізації цитоплазми, каріопікнозу, рідше – каріолізису, що зумовлює загибель та масивну десквамацію пластів ПМ (рис. 3.3.2). Висота ПМ у 2,5–3 рази перевищує ширину.

Ультрамікроскопічно за даних умов більшість збережених ПМ мають ядра в базальній частині, які іноді зміщуються до центральних ділянок ПМ. У ядрах переважає еухроматин, гетерохроматин розміщений маргінально. ГЕПР помірно розвинений. Комплекс Гольджі оточений великими вакуолями та невеликою кількістю мікроезорикул. Секреторні гранули дрібні, переважно підвищеної електронної щільності, в невеликій кількості займають апікальні ділянки клітин (рис. 3.3.3). Деякі з мітохондрій мають зруйновані кристи та просвітлення матриксу.

У ямках та шийкових ділянках залоз спостерігається зростання кількості ГАГ, забарвлених методом Хейла (рис. 3.3.4).

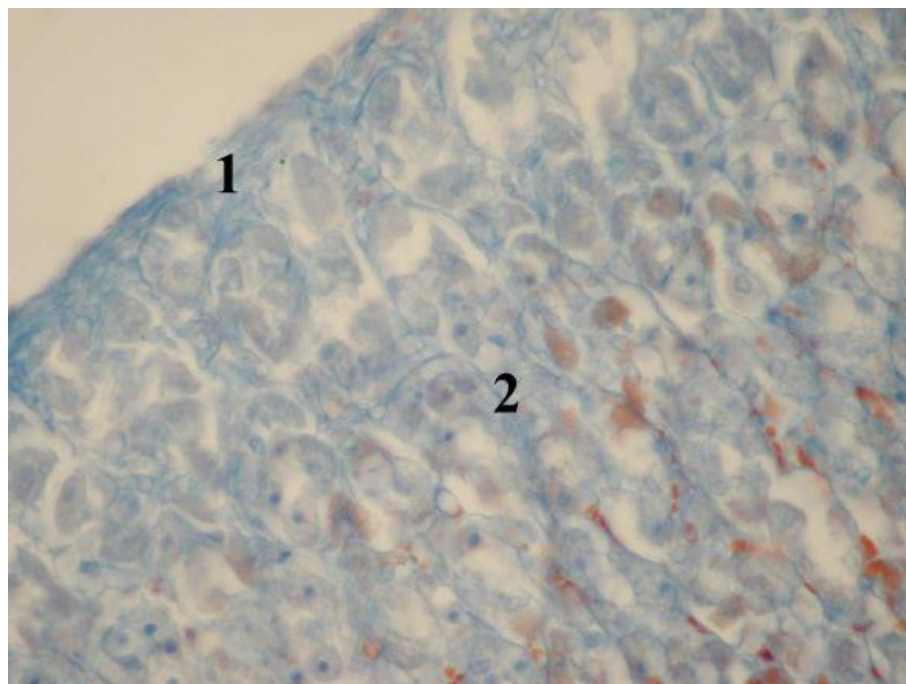


Рис. 3.3.1 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 10-та доба. Забарвлення за Маллорі. Збільшення  $\times 400$ ; 1 – незначний вміст слизу в цитоплазмі поверхневих мукоцитів; 2 – у цитоплазмі шийкових мукоцитів

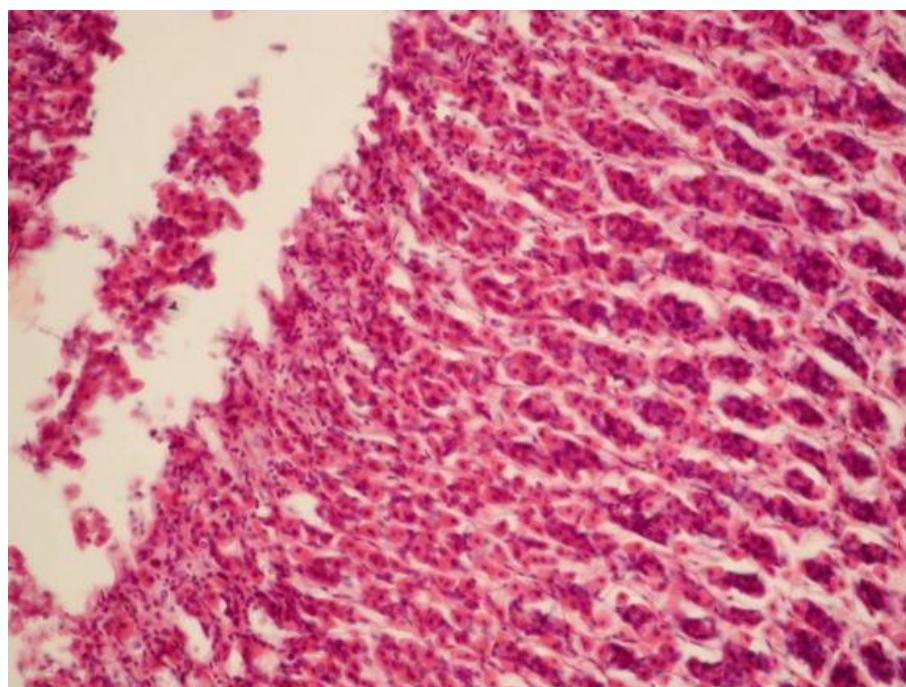


Рис. 3.3.2 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 10-та доба. Виражена дистрофія і масивна десквамація поверхневих мукоцитів. Забарвлення гематоксилином та еозином. Збільшення  $\times 200$



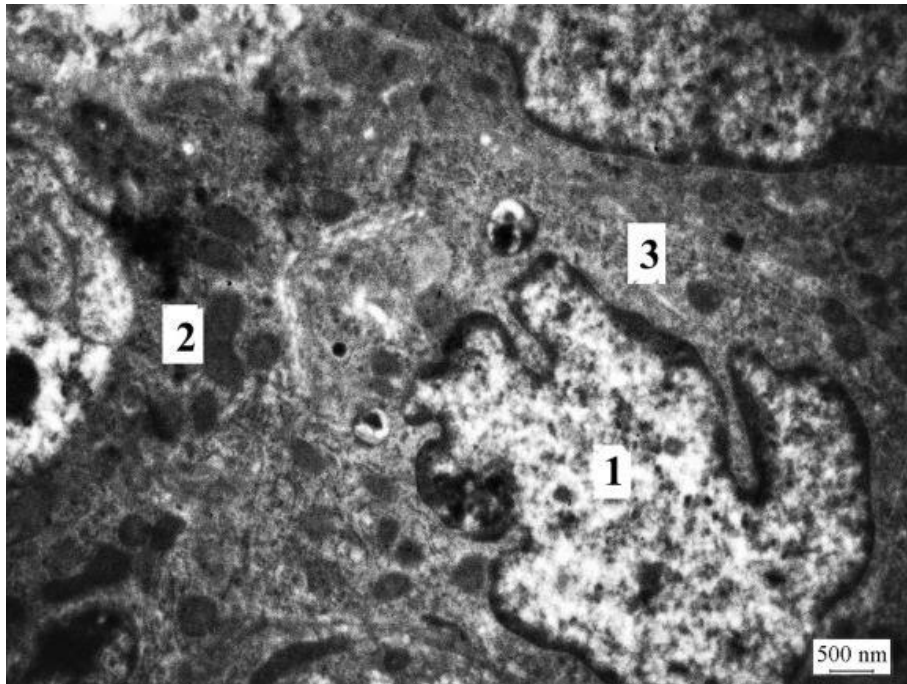


Рис. 3.3.3 – Поверхневий мукоцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 10-та доба. Електроннограма; 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – ендоплазматичний ретикулум

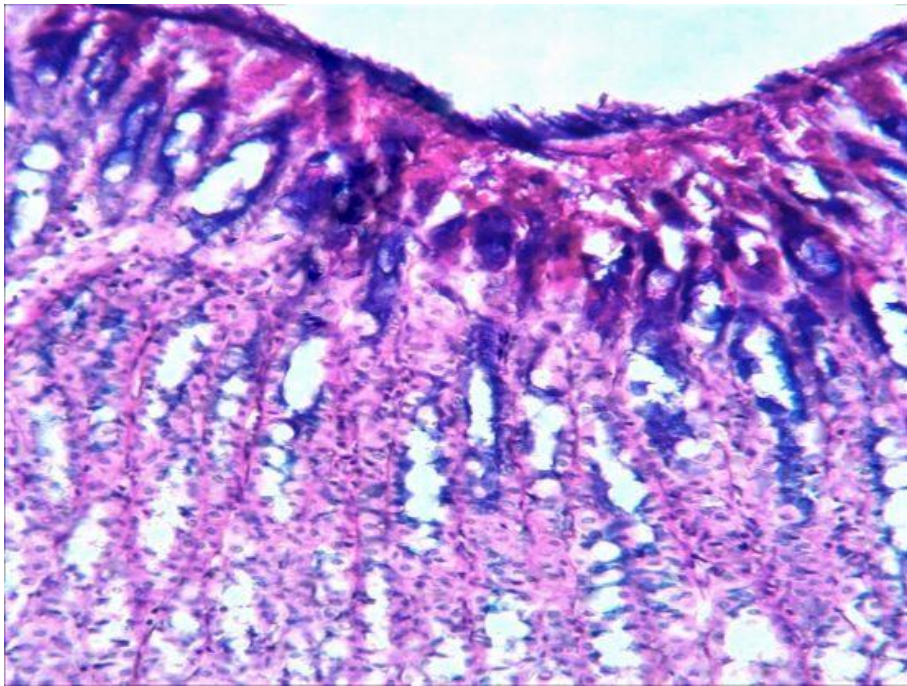


Рис. 3.3.4 – Розподіл нейтральних глікопротеїнів та кислих глікозаміногліканів у епітеліальних клітинах залоз слизової оболонки шлунка щура. Клітинна дегідратація, 10-та доба. PAS-реакція та метод Хейла. Збільшення  $\times 200$

У цитоплазмі ШМ визначається незначна кількість слизу. В мукоцитах ГЧЗ вміст слизу збережений. ШМ локалізуються переважно в початкових відділах шийок залоз. При забарвленні гематоксиліном та еозином у ШМ визначаються сплющене базофільне ядро в базальних відділах клітин та світла оксифільна цитоплазма. ППЦ ШМ зростає на 0,91 % ( $p = 0,6255$ ), а ППЯ знижується на 14,65 % ( $p = 0,0005$ ) щодо контролю (додаток 1, табл. 12).

ШМ на 10-ту добу клітинної дегідратації на субмікроскопічному рівні мають ядро з численними інвагінаціями, часто витіснене мукоїдними гранулами до базальних відділів. Хроматин розподілений дифузно. Каріолема осміофільна. ГЕПР помірно розвинений, має велику кількість рибосом на мембранах. Комплекс Гольджі розвинений. В апікальних ділянках незначна кількість гранул секрету (рис. 3.3.5). Це може свідчити про те, що процес синтезу та виведення секрету відбувається в міру його утворення. Мітохондрії типової структури із щільно упакованими кристами.

У власній пластинці СОШ ідентифікується велика кількість власних залоз шлунка в оточенні пухкої сполучної тканини. Їх щільність зростає на 1,91 % ( $p = 0,8451$ ) (додок 1, табл. 4). У перицелюлярному просторі базальних відділів залоз відзначаються початкові прояви набрякових процесів.

Клітинний склад власних залоз представлений ШМ, у ГЧЗ – ГК, ПК і апудоцитами. У відсотковому значенні від загальної кількості клітин у залозі частка ШМ становить 14,98 %, ПК – 23,27 %, ГК – 36,85 %, апудоцитів – 9,78 %, решта 5,12 % – це камбіальні елементи та структурно змінені клітини, диференціювати які неможливо.

При забарвленні гематоксиліном та еозином спостерігаються інтенсивна оксифільність та легка зернистість цитоплазми ПК. Зростання ППЦ ПК не має достовірної різниці порівняно з контролем. ППЯ ПК зменшується на 13,31 % ( $p = 0,0076$ ). ПК здебільшого зберігають типову структуру та центрально розміщені ядра. У деяких клітинах, що відрізняються зменшеними розмірами, ядра ущільнені та гіперхромні. На напівтонких зрізах спостерігається дрібна зернистість цитоплазми. Характерне утворення цілих «полів» ПК у деяких залозах (рис. 3.3.6).

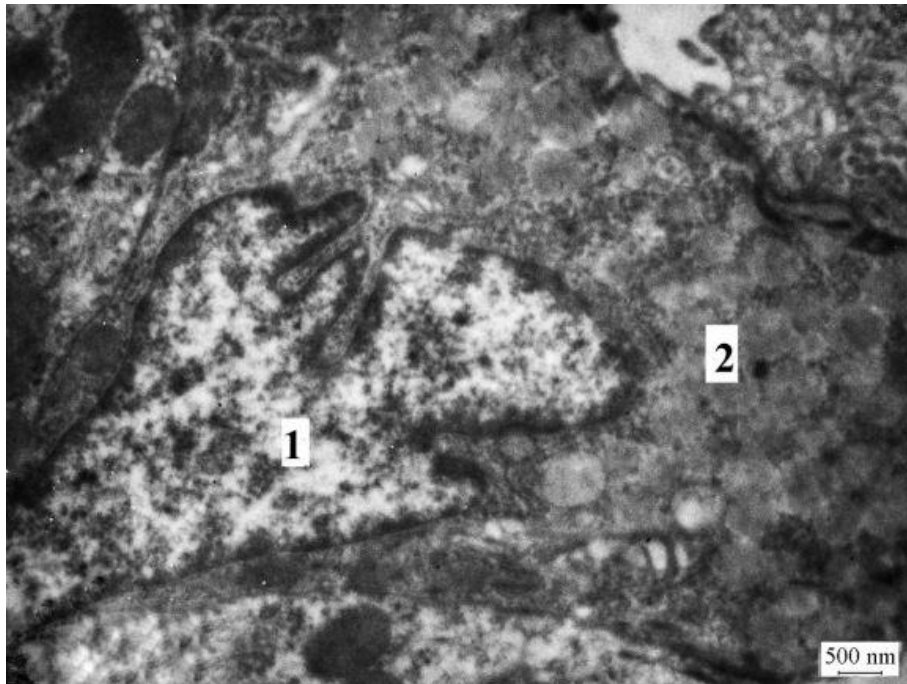


Рис. 3.3.5 – Шийковий мукоцит фундального відділу СОШ. Клітинна дегідратація, 10-та доба. Електроннограма; 1 – ядро; 2 – секреторні гранули

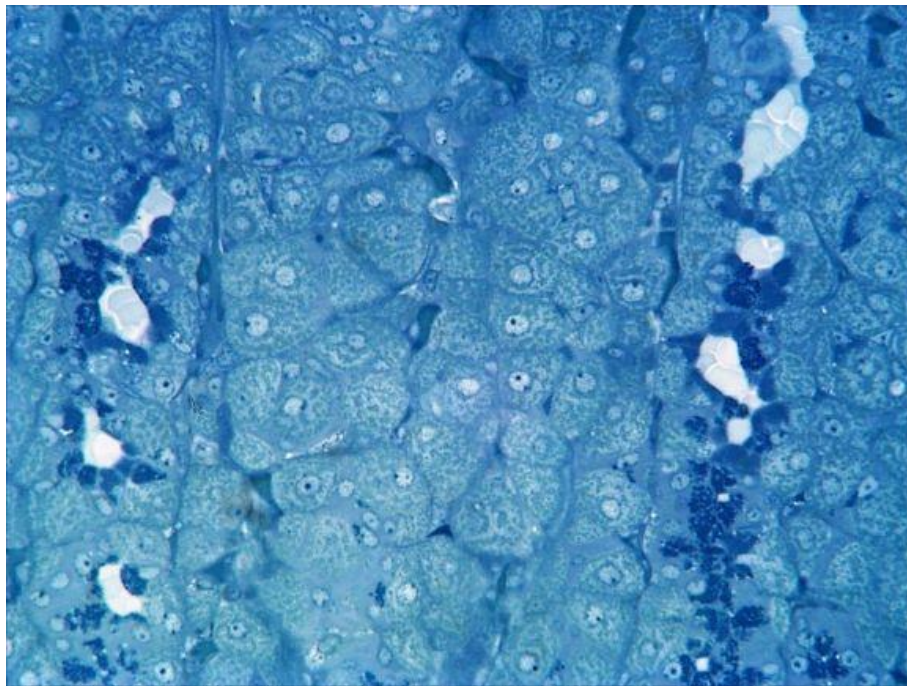


Рис. 3.3.6 – «Поля» пристінкових екзокриноцитів у залозах. Стінка фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 10-та доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 400$

Ультрамiкроскопiчно в переважнiй бiльшостi ПК мiтохондрiї середнiх розмiрiв, локалiзуються вздовж каналцiв (рис. 3.3.7), у деяких кристи розмiщенi нещiльно. Внутрiшньоклiтиннi секреторнi каналцi мають звивистий вигляд та просвiти рiзної форми, а також велику кiлькiсть мiкворосин. У цитоплазми кiлькiсть тубуловезикул зменшена. В ядрах переважає еухроматин. АЕПР розвинений слабо.

Основна частина ГК розмiщена в базальних вiддiлах, менша – у верхнiх дiлянках ГЧЗ. Цитоплазма базальних вiддiлiв ГК при забарвленнi гематоксилином та еозином базофiльна, мiстить гранули в апексах клiтин. На напiвтонких зрiзах ГК мають темнi зимогеннi гранули в апiкальних дiлянках. ППЦ ГК зменшується на 22,47 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ ГК – на 11,15 % ( $p = 0,0058$ ) порiвняно з групою контролю (додаток 1, табл. 12).

Ультрамiкроскопiчно ГК на 10-ту добу клiтинної дегiдратацiї мають темнi електронно-щiльнi дрiбнi або середнi секреторнi гранули в апiкальних дiлянках (рис. 3.3.8). Майже не спостерiгаються ГК iз зрiлими гранулами. Ядра переважно округлої форми, розмiщенi базально. Карiолема з чiткими контурами, помiрної осмiофiльностi. ГЕПР розвинений слабо, наявнi дiлянки його фрагментацiї та лiзису. Мiтохондрiї невеликих розмiрiв, деякi з них мають нещiльно розмiщенi кристи та дiлянки просвiтлення матриксу. Такi змiни структури мiтохондрiй та перевага незрiлих форм секреторних гранул у цитоплазми ГК можуть свiдчити про зниження секреторної активностi цих клiтин.

Апудоцити вiзуалiзуються переважно в базальних дiлянках ГЧЗ, у верхнiх дiлянках ГЧЗ – рiдше (рис. 3.3.9). Кiлькiсть цих клiтин знижується на 48,34 % ( $p < 0,0001$ ). Ультраструктура ECL- та EC-клiтин на 10-ту добу клiтинної дегiдратацiї загалом не вiдрiзняється вiд дослiджуваних в iнтактних тварин. Велика кiлькiсть секреторних гранул по всiй цитоплазми. Ядра з переважанням еухроматину. Гетерохроматин розмiщений по периферiї ядер. У цитоплазми EC- клiтин вiзуалiзуються мiтохондрiї, ГЕПР, рибосоми, розвинений апарат Гольджi та поодинокi лiзосоми. Ультраструктурне дослiдження G-клiтин на 10-ту добу клiтинної дегiдратацiї засвiдчило їх характерну будову з вiдсутнiстю видимих порушень структури.

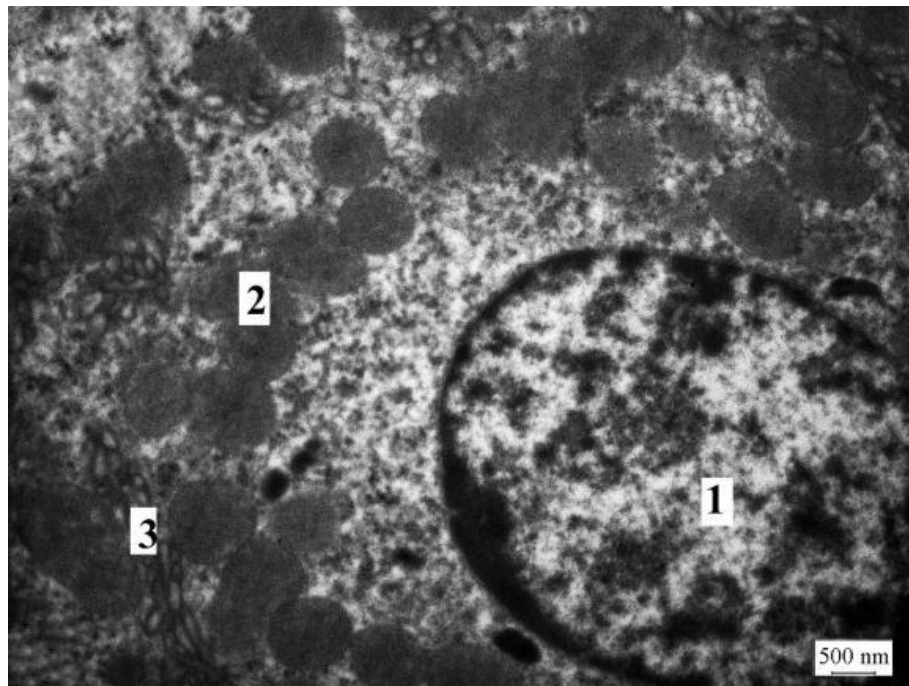


Рис. 3.3.7 – Пристінковий екзокриноцит фундального відділу слизової оболонки шлунка щура. Клітинна дегідратація, 10-та доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – секреторні каналці

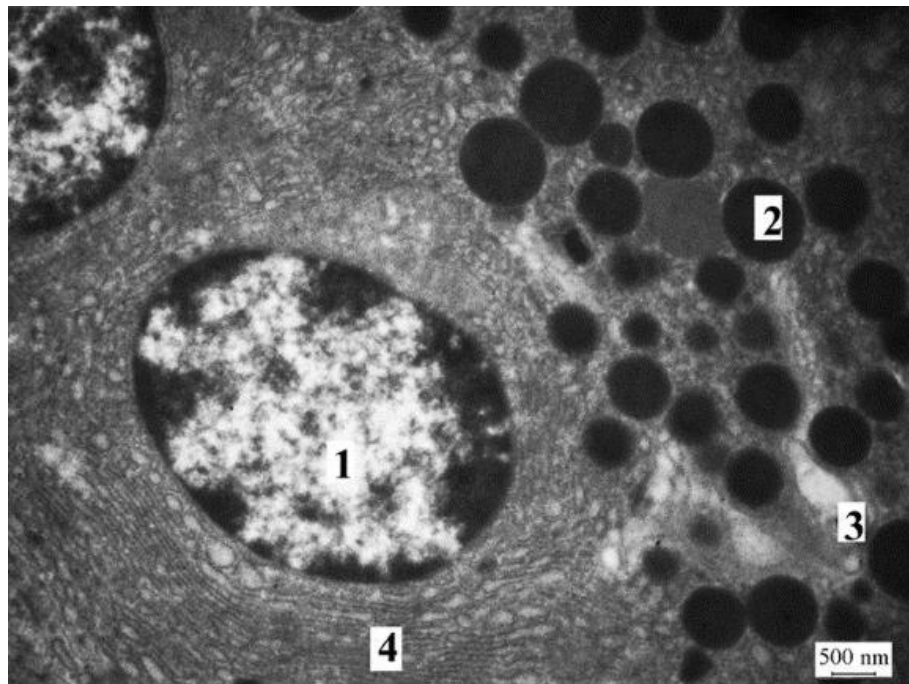


Рис. 3.3.8 – Головний екзокриноцит слизової оболонки шлунка щурів. Клітинна дегідратація, 10-та доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – секреторні гранули високої електронної щільності; 3 – комплекс Гольджі; 4 – ендоплазматичний ретикулум

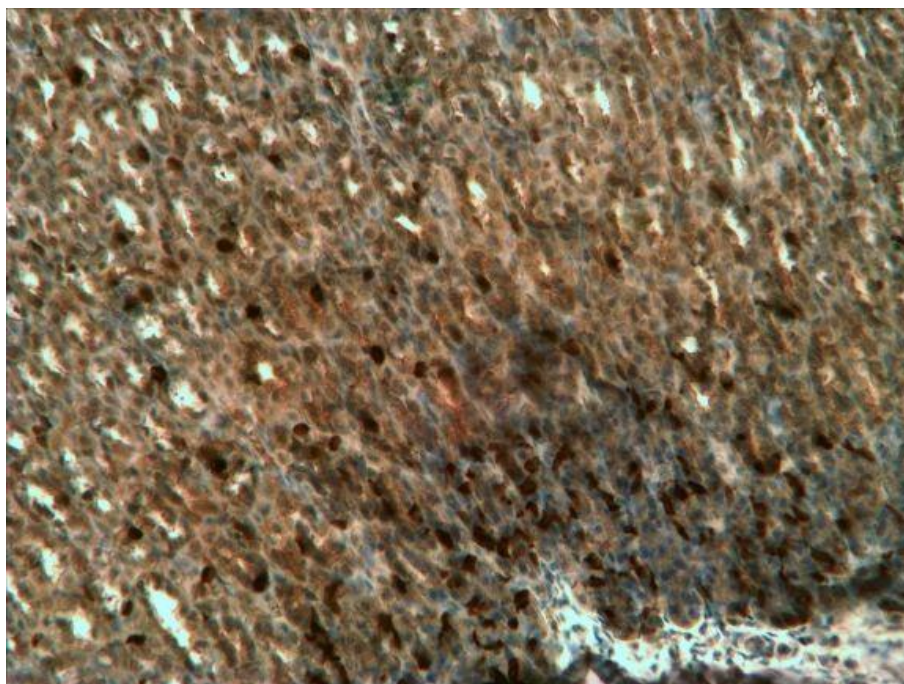


Рис. 3.3.9 – Гастроентеропанкреатичні клітини переважно в базальних відділах власних залоз. Стінка фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 10-та доба. Імуногістохімічна реакція з антитілами до хромограніну А. Збільшення  $\times 200$

У цитоплазмі велика кількість гранул різної електронної щільності – від слабкоосміофільних до підвищеної осміофільності, близької до щільності гранул ЕС-клітин, деякі з осміофільними включеннями.

В ядрах переважає еухроматин. Гетерохроматин розміщений уздовж каріолеми. Мітохондрії здебільшого типової структури, але деякі з них мають ознаки набряку. Комплекс Гольджі представлений короткими цистернами в оточенні незначної кількості вакуоль.

На фоні апудоцитів без видимих ультраструктурних змін спостерігаються поодинокі ЕС- та G-клітини із значно ущільненою цитоплазмою, електронно-щільним ядром, розширеним світлим перинуклеарним простором. Поряд із цим визначається посилення осміофільності елементів ГЕПР з ущільненням його вмісту, відсутністю рибосом на його поверхні. Мітохондрії набрякли з редукованими кристами та просвітленим матриксом. Секреторні гранули переважно однорідної електронної щільності у великій кількості.

При використанні імуногістохімічного маркера Ki-67 для визначення мітотичної активності клітин (МАК) СОШ у поверхневих ділянках та ямках виявляється  $(0,21 \pm 0,08)$  % Ki-67-позитивних клітин, що майже не відрізняється від контролю. В ділянці перешийків та шийкових ділянок відсоток МАК становить  $(28,29 \pm 1,3)$  %, що на 10,62 % ( $p < 0,0001$ ) менше, ніж у групі інтактних щурів. На 2,41 % ( $p = 0,0006$ ) зростає відсоток МАК у верхніх ділянках ГЧЗ та досягає значення  $(3,4 \pm 0,44)$  % від кількості всіх клітин у полі зору. В базальних ділянках ГЧЗ –  $(4,44 \pm 0,37)$  % МАК, але вони також перевищують показники контрольних щурів на 3,92 % ( $p < 0,0001$ ).

Кількість АЗК у слизовій оболонці ФВШ за умов легкого ступеня клітинної дегідратації в поверхневих ділянках та ямках дорівнює  $(2,92 \pm 0,2)$  % щодо загальної кількості клітин у полі зору, що на 2,21 % ( $p < 0,0001$ ) перевищує показник у групі контролю. У ділянці перешийків та шийкових ділянок кількість сприйнятливих до маркера p53 клітин за даних умов становить  $(4,41 \pm 0,31)$  %, що на 3,18 % ( $p < 0,0001$ ) більше, ніж в інтактних щурів. На 2 % ( $p < 0,0001$ ) зростає відсоток виявлених у верхніх ділянках ГЧЗ АЗК і становить  $(2,18 \pm 0,22)$  % від кількості всіх клітин у полі зору. У базальних ділянках ГЧЗ кількість АЗК дорівнює  $(0,94 \pm 0,19)$  %, що на 0,47 % ( $p = 0,0563$ ) перевищує показник групи контролю.

У складі сполучнотканинного компонента власної пластинки СОШ визначається пухка сполучна тканина з наявними в ній кровоносними та лімфатичними судинами. Останні оточують фуксинофільні колагенові волокна та клітинні елементи переважно фібробластичного ряду. Інфільтрація власної пластинки СОШ представлена незначною кількістю лімфоцитів і плазмоцитів, іноді спостерігаються поодинокі нейтрофільні та еозинофільні гранулоцити.

У МПСО ідентифікуються гладенькі міоцити без морфологічних змін. Товщина МПСО зменшується на 47,21 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з показниками в групі контролю.

Підслизовий прошарок у своєму складі має волокна пухкої сполучної тканини, артеріальні та венозні капіляри й лімфатичні судини.

У МОШ чітко візуалізуються шари, сформовані гладенькими міоцитами. Між різноспрямованими м'язовими шарами ідентифікується міжм'язове нервово-сплетення із сіткою кровоносних та лімфатичних судин. Товщина МОШ зменшується на 24,48 % ( $p = 0,0509$ ) щодо контрольної групи тварин.

Зовнішня (серозна) оболонка на гістологічних препаратах без істотних морфологічних змін. Спостерігається зменшення її товщини на 10,54 % ( $p = 0,2849$ ) щодо контролю.

Судини власної пластинки СОШ, ПП та МО помірно наповнені кров'ю, без гемореологічних порушень. ДА та ДВ без достовірних змін порівняно з контролем.

На 20-ту добу від початку експерименту (середній ступінь клітинного зневоднення) АМЩ зменшується на 11,52 % ( $p = 0,1744$ ), АМШ зростає на 21,67 % ( $p = 0,0788$ ), а ВМШ збільшується на 37,17 % ( $p < 0,0001$ ). ДШ зменшується на 2,17 % ( $p = 0,6693$ ), ШШ – на 41,08 % ( $p < 0,0001$ ), ТШ – на 3,2 % ( $p = 0,7084$ ). ОШ зменшується на 45,17 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю (додаток 1, табл. 8).

На гістологічних препаратах ФВШ тварин установлене зменшення товщини стінки шлунка на 25,97 % ( $p = 0,0001$ ), товщини СОШ – на 11,51 % ( $p = 0,0902$ ) щодо інтактних щурів.

Визначається стоншення шару слизу на поверхні СОШ і в цитоплазмі ПМ та ШМ або його повна відсутність (рис. 3.3.10). Під час проведення PAS-реакції виявляється слабовиражене PAS-позитивне забарвлення муцину. У ШМ верхніх ділянок ГЧЗ вміст слизу дещо більший, але спостерігається тенденція до його зменшення. Вміст ГАГ у цитоплазмі ПМ та ШМ шлункових залоз значно зменшений.

Висота ПМ зменшується на 23,47 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з групою контрольних тварин, тоді як їх ширина в 1,5–2 рази менша за висоту. ППЦ ПМ знижується на 14,21 % ( $p < 0,0001$ ), а ППЯ – на 42,49 % ( $p < 0,0001$ ) (додаток 1, табл. 12). Збільшується кількість ПМ із пікнотичними ядрами та ознаками цитолізу. Збережені ПМ дрібні, майже кубічної форми. Ультрамикроскопічне дослідження ПМ на 20-ту добу клітинної дегідратації виявило значне сплюснення ПМ та порушення їх полярності зі зміщенням ядра ближче до апікальних полюсів клітин (рис. 3.3.11).



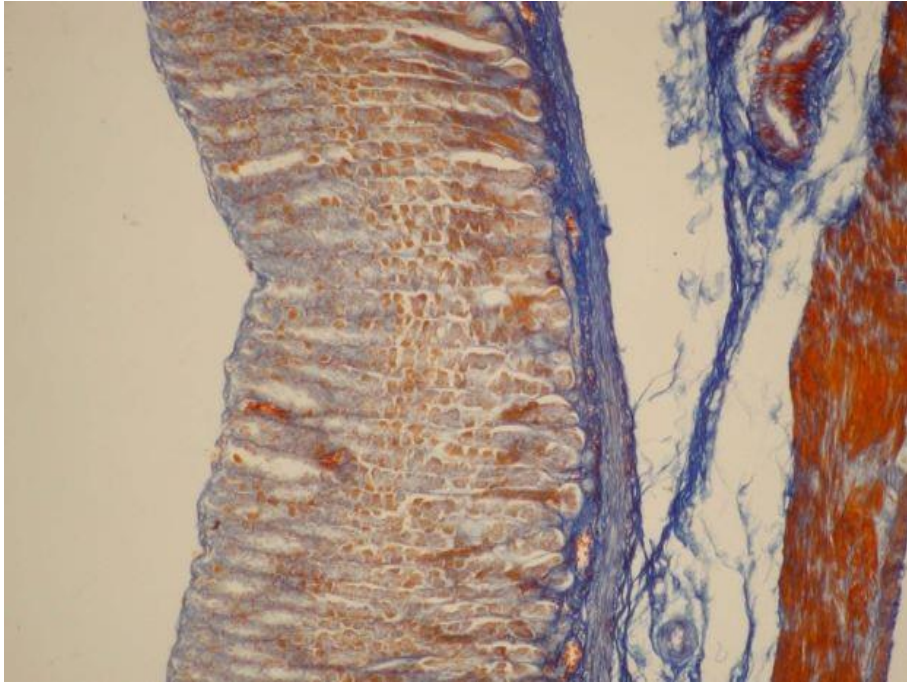


Рис. 3.3.10 – Стоншення шару слизу на поверхні слизової оболонки шлунка щура. У цитоплазмі поверхневих та шийкових мукоцитів уміст слизу різко зменшений. Клітинна дегідратація, 20-та доба. Забарвлення за Маллорі. Збільшення  $\times 100$

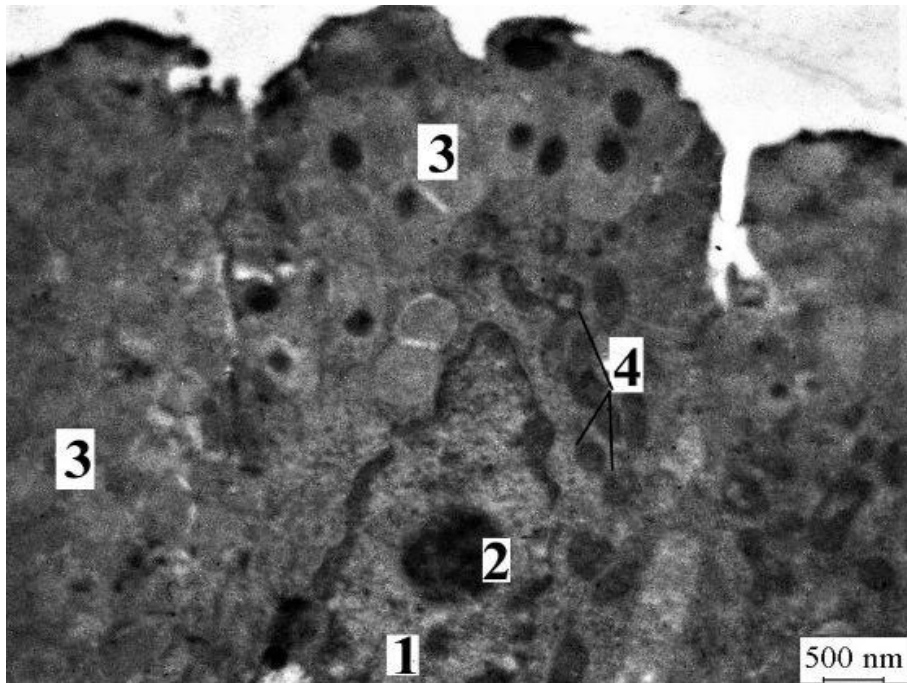


Рис. 3.3.11 – Поверхневий мукоцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 20-та доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – ядерце; 3 – секреторні гранули; 4 – мітохондрії

Поряд із зазначеними змінами зростає кількість ПМ з ознаками пікнозу ядер, набряку мітохондрій із редукцією їх крист, а також зменшенням кількості секреторних гранул або зникненням їх у деяких ПМ. ГЕПР слаборозвинений. Велика кількість молодих форм ПМ із низьким рівнем диференціювання. Такі ПМ мають цитоплазму дещо меншої електронної щільності та зменшену кількість гранул.

Шлункові валики стоншені. Структурно змінені клітини ПМ та ШМ десквамуються в просвіт шлунка (рис. 3.3.12). Глибина ямок зменшується на 9,2 % ( $p = 0,0652$ ). Кількість ПМ зменшується на 10,24 % ( $p = 0,02780$ ) (додаток 1, табл. 10).

У власній пластинці СОШ розміщені головні залози здебільшого звичайної структури, спостерігається їх часткове розширення. При забарвленні за Ван Гізоном візуалізуються сполучнотканинні волокна. Базальні ділянки залоз у своєму складі містять переважно ГК. Клітинна інфільтрація помірна, представлена переважно плазмоцитами, макрофагами та лімфоцитами. Щільність залоз на  $1 \text{ мм}^2$  зростає на 21,46 % ( $p = 0,0017$ ), їх висота має тенденцію до зниження на 9,34 % ( $p = 0,0701$ ) щодо контролю. Загальна кількість клітин у залозі знижується на 25,76 % ( $p < 0,0001$ ) (додаток 1, табл. 11). Спостерігається посилення набряку в перицелюлярному просторі базальних відділів шлункових залоз (рис. 3.3.13).

У складі власних залоз ідентифікуються всі характерні види glanduloцитів. Від загальної кількості клітин у залозі відсоток ШМ дорівнює 14,54 %, ПК – 29,92 %, ГК – 45,38 %, апудоцитів – 7,97 %, решта 2,19 % – це камбіальні елементи та клітини зі значними структурними змінами.

На препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином, цитоплазма ШМ світла, її ППЦ знижується на 50,27 % ( $p < 0,0001$ ), а ППЯ – на 43,06 % ( $p < 0,0001$ ). Ядра сплюснені, часто зміщені в апікальному напрямі, з проявами пікнозу та каріолізису. Кількість ШМ знижується на 27,95 % ( $p < 0,0001$ ).

Під час проведення PAS-реакції спостерігаються знижена інтенсивність забарвлення в апікальних ділянках ШМ, стільникоподібний вигляд PAS- позитивного матеріалу (рис. 3.3.14). Зменшення секреції нейтральних глікопротеїнів ПМ супроводжується збільшенням кількості ГАГ у ШМ (рис. 3.3.15).

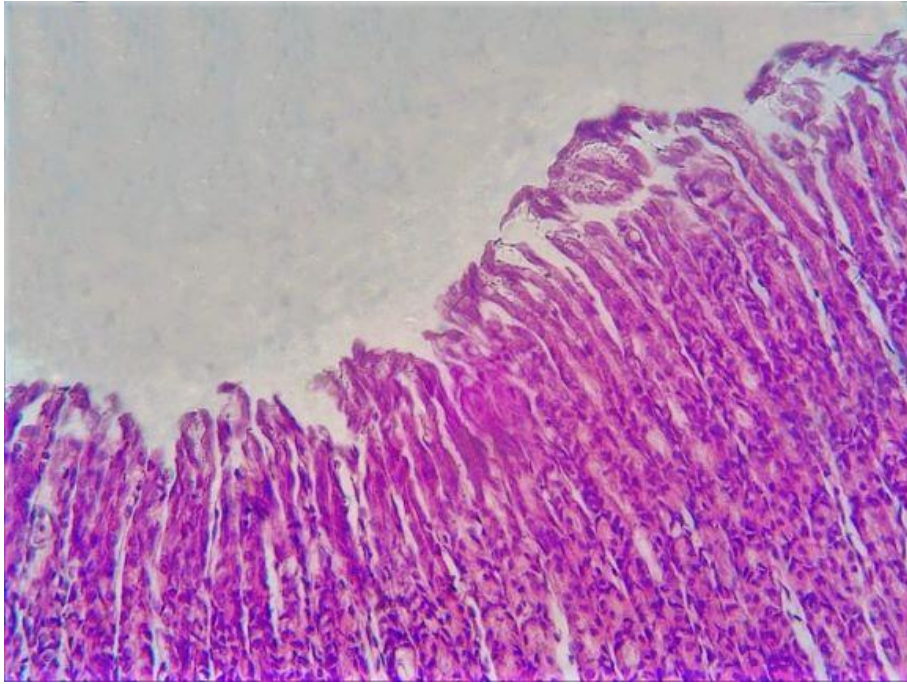


Рис. 3.3.12 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 20-та доба. Дистрофічні зміни та десквамація поверхневого епітелію. Стоншення шлункових валиків. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 200$

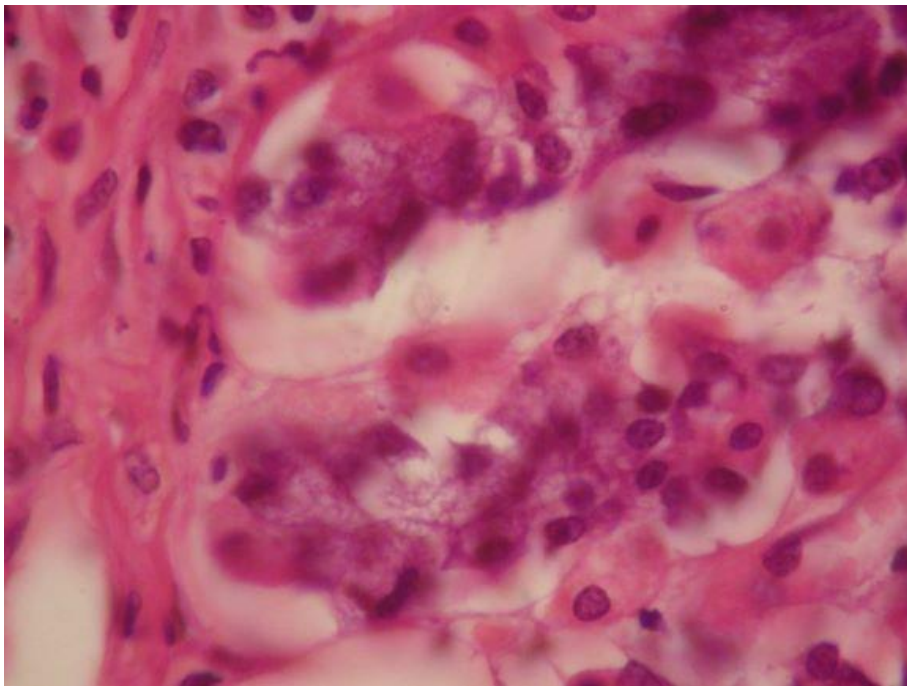


Рис. 3.3.13 – Перичелюлярний набряк у базальних відділах залоз слизової оболонки фундального відділу шлунка. Клітинна дегідратація, 20-та доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 1\ 000$

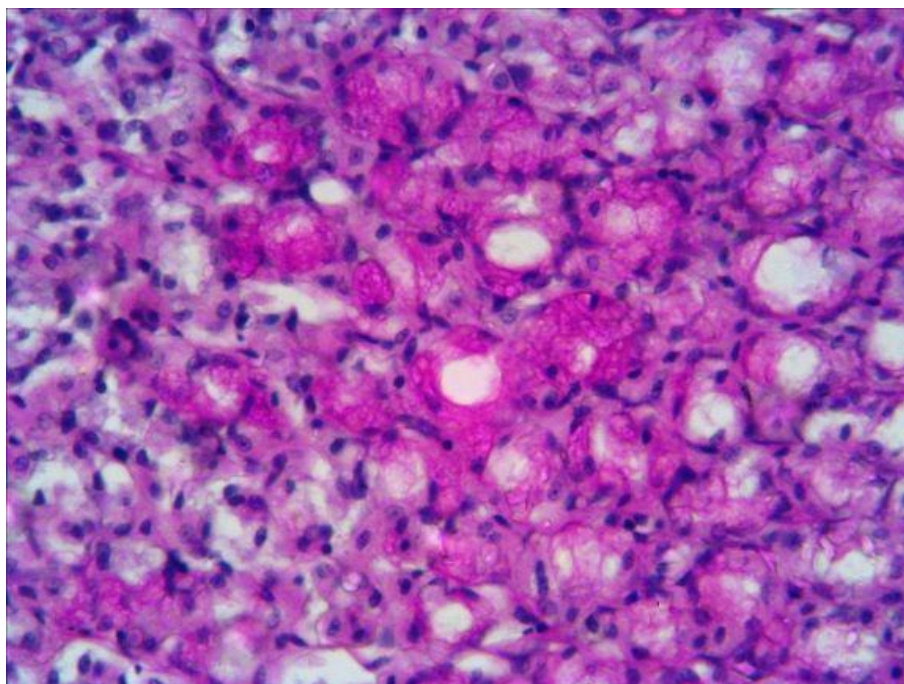


Рис. 3.3.14 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 20-та доба. Стільникоподібна структура PAS-позитивного матеріалу. PAS-реакція та метод Хейла. Збільшення  $\times 400$

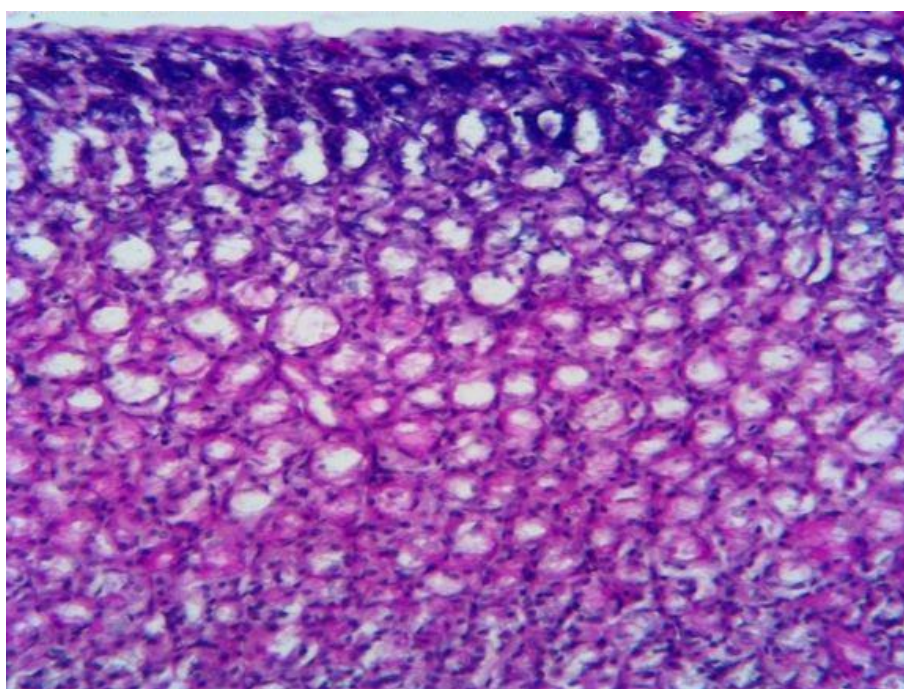


Рис. 3.3.15 – Розподіл глікопротеїнів та глікозаміногліканів у залозах слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 20-та доба. PAS-реакція та метод Хейла. Збільшення  $\times 100$

Ультрамiкроскопiчно за мiрою збiльшення термiну експерименту зростає частка ШМ iз пiкнотичними змiнами ядер. Вiдбувається розширення перинуклеарного простору та зменшення кiлькостi секреторних гранул до повного iх зникнення. Мiтохондрiї мають просвiтлений матрикс та зменшену кiлькiсть крист. Комплекс Гольджi вакуолiзований. ГЕПР iз дiлянками фрагментацiї та лiзису. У ШМ часто виявляються лiзосоми та аутофагосоми.

ПК рiзної форми та величини, зберiгають локалiзацiю у ГЧЗ та шийках залоз, у дiлянках дна залоз незначна кiлькiсть ПК. Цитоплазма ПК рiзко оксифiльна та зерниста. Ядра неправильної форми, деформованi, здебiльшого зморщенi та гiперхромнi, менша частина ядер набряклi з ознаками вакуолiзацiї та карiолiзису (рис. 3.3.16). ППЦ ПК зменшується на 16,11 % ( $p = 0,0006$ ), ППЯ ПК має тенденцiю до зростання (додаток 1, табл. 12).

Ультрамiкроскопiчно вiдзначається значна кiлькiсть ПК зi збереженою типовою структурою та ознаками активностi функцiональних процесiв, але збiльшується частота появи функцiонально неактивних форм цих клiтин. У таких ПК цитоплазма та карiоплазма ущiльненi. Цитолема та ядерна оболонка деформуються з утворенням iнвагiнацiй. Перинуклеарний простiр значно розширений. Майже усю цитоплазму займають набряклi, щiльно розташованi одна бiля одної мiтохондрiї зi зруйнованими кристами та просвiтленням матриксу. У цитоплазми трапляються лiзосоми та аутофагосоми. Поряд iз такими ПК часто мiстяться лiмфоцити та iнтраепiтелiальнi лейкоцити.

На препаратах, забарвлених гематоксилiном та еозином, цитоплазма базальних вiддiлiв ГК залишається базофiльною. В апiкальних дiлянках ГК на напiвтонких зрiзах вiзуалiзуються зимогеннi гранули. ГК деформованi, визначаються переважно у днi, незначна кiлькiсть – у верхнiх дiлянках ГЧЗ. Виявляється зниження кiлькостi цих клiтин на 8,57 % ( $p = 0,0128$ ). ГК з просвiтленням цитоплазми, посиленою зернистiстю, маргiнацiєю хроматину в ядрах та ознаками карiопiкнозу. Рiдше на фонi розширення просвiтiв шлункових залоз у ГК наявнi ознаки тотального цитолiзу. ППЦ ГК зменшується на 18,43 % ( $p < 0,0001$ ) щодо показникiв контролю.

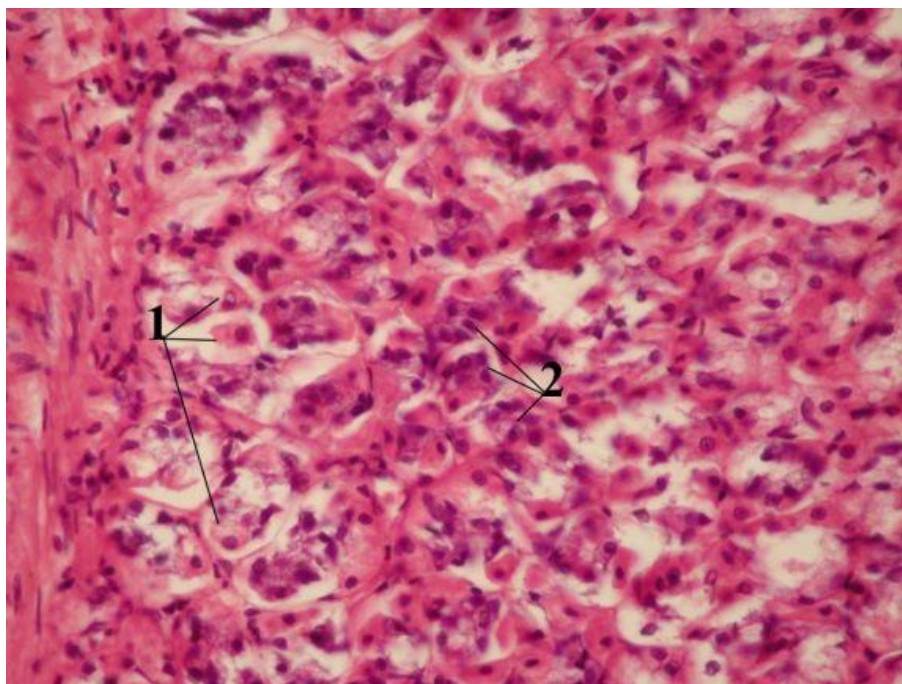


Рис. 3.3.16 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 20-та доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 400$ ; 1 – пристінкові клітини з ущільненим або набряклим ядром та ознаками цитолізу; 2 – незворотні дистрофічні зміни головних клітин

Ультрамікроскопічно у ГК наявні гранули низької електронної щільності з нечіткими краями, здатні до злиття поряд із незначною кількістю електронно-світлих та електронно-темних чітко обмежених гранул зимогену. ГЕПР має розширені профілі з ділянками їх лізису. Ядра часто мають інвагінації каріолеми. Гетерохроматин розміщений маргінально, поступається площею еухроматину. Переважна більшість мітохондрій мають зруйновані кристи та просвітлений матрикс. Окремі ГК відрізняються ущільненням цитоплазми та ядер, посиленням осміофільності мембран ГЕПР та збільшенням проміжків між ними, порушенням структури мітохондрій, що може свідчити про перехід ГК у функціонально-неактивний стан.

Апудоцити спостерігаються у незначній кількості лише у ділянках дна ГЧЗ, у верхніх ділянках ГЧЗ вони майже не визначаються (рис. 3.3.17). Кількість апудоцитів зменшується на 70,09 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно із групою контролю.

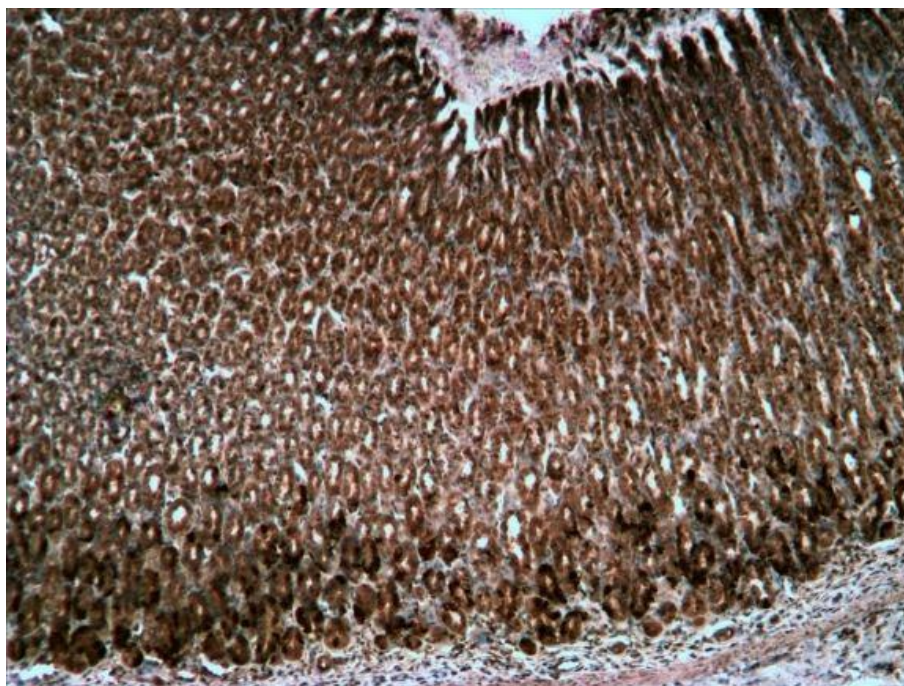


Рис. 3.3.17 – Апудоцити переважно у базальних ділянках залоз. Стінка ФВШ щура. Клітинна дегідратація, 20-та доба. Імуногістохімічна реакція з антитілами до хромограніну А. Збільшення  $\times 100$

На 20-ту добу клітинної дегідратації на ультраструктурному рівні ЕС, ECL-клітини як і G-клітини трапляються набагато рідше. Але поряд із значним зменшенням їх кількості вони майже не зазнають структурних змін порівняно з контрольною групою тварин. У деяких апудоцитів редуковані або нещільно розміщені кристи мітохондрій.

Кількість МАК поверхневих ділянок СОШ дорівнює  $(5,11 \pm 0,59) \%$ , що на  $4,88 \%$  ( $p < 0,0001$ ) перевищує показник контролю. У ділянці перешийків та шийкових ділянок відсоток МАК становить  $(30,41 \pm 1,43) \%$ , що на  $8,67 \%$  ( $p = 0,0036$ ) менше, ніж в інтактних щурів, але більше за попередній термін експерименту. На  $3,34 \%$  ( $p = 0,0002$ ) зростає відсоток МАК у верхніх ділянках ГЧЗ та дорівнює  $(4,29 \pm 0,56) \%$  від кількості усіх клітин у полі зору. У базальних ділянках ГЧЗ –  $(2,43 \pm 0,42) \%$  МАК, що перевищує показники контролю на  $1,89 \%$  ( $p < 0,0001$ ).

За умов середнього ступеня клітинного зневоднення інтенсивність апоптозу у поверхневих ділянках СОШ становить  $(1,66 \pm 0,12) \%$  та на  $0,97 \%$  ( $p < 0,0001$ )

перевищує показник в інтактній групі. У ділянках перешийків та шийок власних залоз кількість АЗК дорівнює  $(5,18 \pm 0,23)$  %, що на 3,96 % ( $p < 0,0001$ ) більше, ніж у групі контрольних тварин. У верхніх ділянках ГЧЗ відсоток АЗК становить  $(1,87 \pm 0,26)$  % від загальної кількості клітин у полі зору, що на 1,69 % ( $p < 0,0001$ ) перевищує показник контролю. У базальних ділянках ГЧЗ цей показник сягає  $(1,01 \pm 0,18)$  %, що на 0,57 % ( $p = 0,0238$ ) менше, ніж у групі інтактних тварин.

Сполучнотканинний компонент власної пластинки СОШ не має значних змін, окрім помірної інфільтрації власної пластинки СОШ лімфоцитами, плазмоцитами та поодинокими нейтрофільними гранулоцитами.

МПСО не має істотних структурних порушень. Її товщина зменшується на 57,06 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю. ПП без помітних змін. Його товщина зменшується на 29,17 % ( $p = 0,0148$ ). Товщина МОШ зменшується на 33,39 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю (додаток 1, табл. 9). Істотних морфологічних змін у серозній оболонці ФВШ не виявляється. Її товщина знижується на 36,21 % ( $p < 0,0001$ ) відносно контролю. Судини ГМЦР власної пластинки СОШ повнокровні (рис. 3.3.18). У судинах ГМЦР ПП та МОШ проявляються розповсюджені стази. ДА на 10,19 % ( $p < 0,0001$ ), а ДВ – на 5,68 % ( $p < 0,0001$ ) перевищують показники контролю (додаток 1, табл. 10.).

На 30-ту добу експерименту, що відповідає термінам сублетальної клітинної дегідратації, АМЩ зменшується на 23,79 % ( $p < 0,0158$ ), АМШ зростає на 19,09 % ( $p = 0,1373$ ), але ВМШ збільшується на 56,19 % ( $p < 0,0001$ ). ДШ зменшується на 43,14 % ( $p = 0,0002$ ), ШШ – на 37,6 % ( $p = 0,0003$ ), ТШ – на 39,1 % ( $p = 0,0444$ ), ОШ – на 61,6 % ( $p = 0,0005$ ) щодо контролю (додаток 1, табл. 8).

На цьому терміні експерименту максимально виражені структурні зміни ФВШ щурів. Зменшується висота складок, виявляється сплющення ямок. Глибина останніх зменшується на 19,55 % ( $p = 0,0075$ ) порівняно з контролем. Реакція на виявлення ГАГ позитивна лише у ПМ верхніх частин ямок (рис. 3.3.19). Цитоплазма решти ПМ має слабку PAS-позитивну реакцію. ТСШ зменшується на 27,47 % ( $p < 0,0001$ ), що відображає найбільше стоншення порівняно з попередніми термінами дослідження. Товщина СОШ знижується на 14,21 % ( $p = 0,0128$ ).



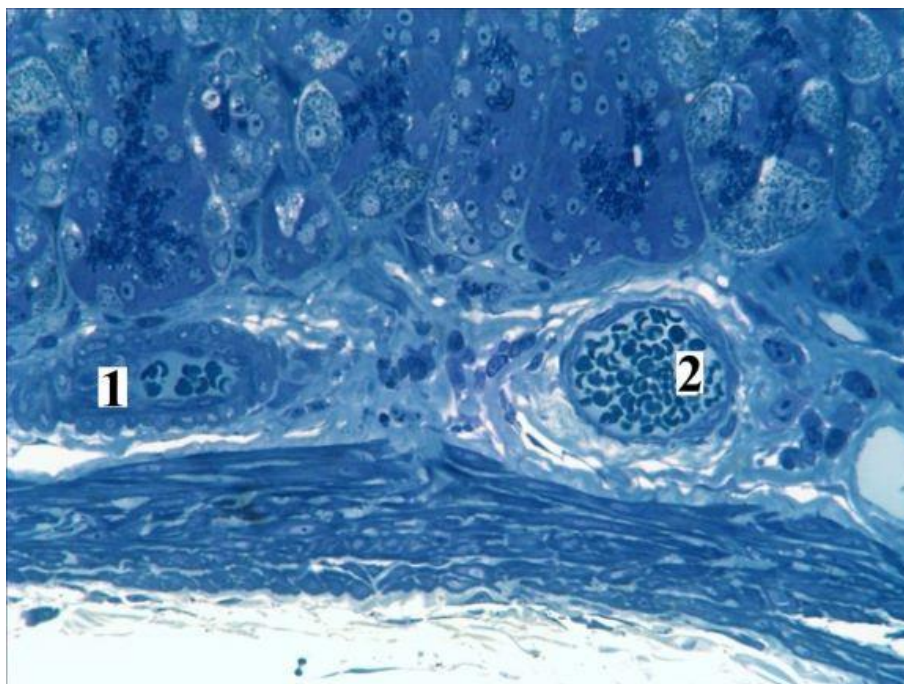


Рис. 3.3.18 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 20-та доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 400$ ;  
1 – повнокровна артеріола; 2 – повнокровна венула



Рис. 3.3.19 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 30-та доба. PAS-реакція та метод Хейла. Збільшення  $\times 400$ ;  
1 – позитивна реакція ПМ на ГАГ; 2 – цитоплазма ШМ слабо PAS-позитивна

При забарвленні за Маллорі визначається тонка смужка шару слизу на поверхні СОШ та у цитоплазмі ПМ. Зменшення їх висоти на 33,34 % ( $p < 0,0001$ ) супроводжується вираженими структурними змінами та ділянками з масивною десквамацією ПМ. Це пояснює зменшення кількості ПМ у межах ямки однієї залози на 23,1 % ( $p = 0,0004$ ). Крім того, ППЦ ПМ знижується на 37,01 % ( $p < 0,0001$ ), а ППЯ – на 37,09 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю.

На 30-ту добу клітинної дегідратації збільшується кількість сплюснених ПМ з ущільненими ядрами. Часто трапляються ПМ зі зменшеною кількістю гранул, редукцією ГЕПР, вакуолізованим комплексом Гольджі, набряклими мітохондріями з пошкодженою структурою крист та просвітленим матриксом. Але поряд із зміненими ПМ відзначається наявність ділянок збереженого епітелію. Такі ПМ сплюснені, дрібні, з цитоплазмою, заповненою секреторними гранулами, дифузно розподіленим хроматином у ядрах. ГЕПР має розширені профілі з рибосомами на поверхні. Мітохондрії дрібні, з ущільненим матриксом та щільно упакованими кристами. Такий вигляд ПМ може свідчити про інтенсифікацію функціональних процесів у цих клітинах та увімкнення пристосувальних механізмів до дії зовнішнього чинника.

Власна пластинка СОШ містить головні залози ФВШ, які здебільшого зберігають свою структуру, але відзначається наростання набрякових явищ у перицелюлярному просторі навколо їх базальних відділів. Клітинна інфільтрація СОШ помірна. Стоншення СОШ супроводжується зменшенням висоти шлункових залоз на 13,81 % ( $p = 0,0245$ ) та зростанням їх щільності на  $1 \text{ мм}^2$  на 14,35 % ( $p < 0,0878$ ). Ділянки візуального розширення просвітів ГЧЗ можна пояснити зменшенням розмірів клітин та їх деструктивними змінами, що підтверджується результатами морфометрії щодо зменшення загальної кількості клітин на 1 залозу на 27,05 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю та найменшого показника порівняно з попередніми термінами дослідження [41] (рис. 3.3.20).

У відсотковому значенні від загальної кількості клітин в одній залозі частка ШМ дорівнює 14,73 %, ПК – 26,79 %, ГК – 43,38 %, ГЕП – 7,98 %, решта – 7,12 % включають камбіальні елементи та майже зруйновані клітини, які складно ідентифікувати.

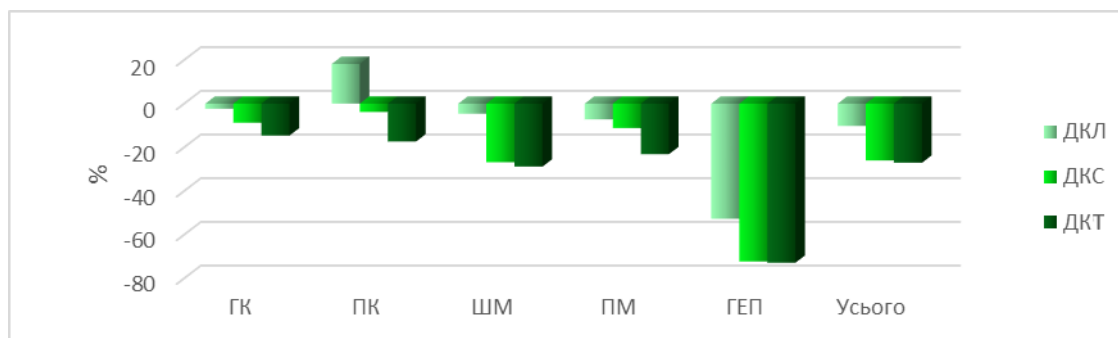


Рис. 3.3.20 – Співвідношення показників кількісного складу клітин власних залоз СОШ щурів за умов клітинної дегідратації

Кількість ШМ знижується на 28,8 % ( $p < 0,0001$ ). У їх цитоплазмі вміст слизу різко зменшений. ППЦ ШМ знижується на 42,91 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ – на 37,7 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно із показниками контролю. Цитоплазма ШМ PAS- негативна. Реакція на виявлення ГАГ у шийкових ділянках негативна.

Ультраструктурне дослідження ШМ на 30-ту добу клітинного зневоднення дозволило виявити однотипні зміни на усіх термінах експерименту. ШМ близької до кубічної форми. Ядра з переважанням гетерохроматину. Перинуклеарний простір розширений. У цитоплазмі ШМ наявні ознаки редукції профілів ГЕПР, зменшення розмірів комплексу Гольджі. Кількість секреторних гранул зазнає різкого зниження до повної їх відсутності. Окремі мітохондрії мають хаотично розміщені кристи.

Цитоплазма окремих ПК у стані цитолізу, ядра з явищами каріопікнозу (рис. 3.3.21). Кількість ПК зменшується на 17,34 % ( $p = 0,0210$ ). ППЦ ПК знижується на 16,14 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ – на 0,88 % ( $p = 0,8179$ ) порівняно з контролем.

Ультраструктурно ПК на 30-ту добу клітинної дегідратації мають ущільнені ядра та розширений перинуклеарний простір. У мітохондріях відзначається редукція крист та просвітлення матриксу (рис. 3.3.22). Цитоплазма електронно-ущільнена, часто виявляються лізосоми. Поодинокі ПК із цитоплазмою зменшеної щільності та майже відсутніми органелами. Мітохондрії набувають різноманітних розмірів та форм – продовгуватої, краплеподібної, сплющеної з одного кінця, видовженої з хаотично розміщеними кристами (рис. 3.3.23).

Кількість ГК зменшується на 14,61 % ( $p = 0,0028$ ). Ультрамікроскопічно у більшості ГК з'являються лізосоми в цитоплазмі (рис. 3.3.24).

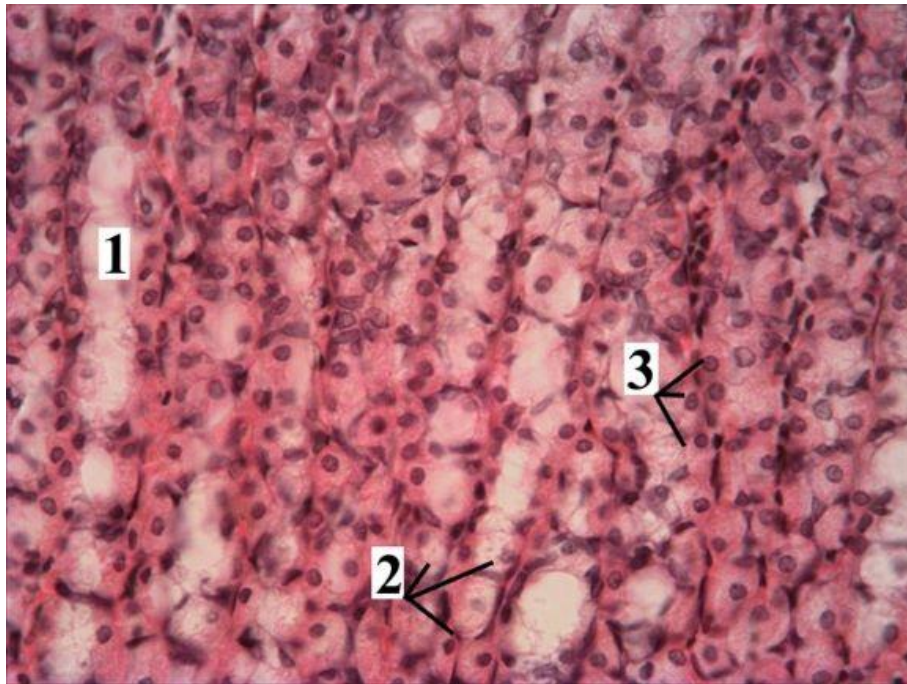


Рис. 3.3.21 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація, 30-та доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 200$ ; 1 – розширення просвітів головних залоз; 2 – пристінкові клітини з явищами цитолізу; 3 – головні клітини

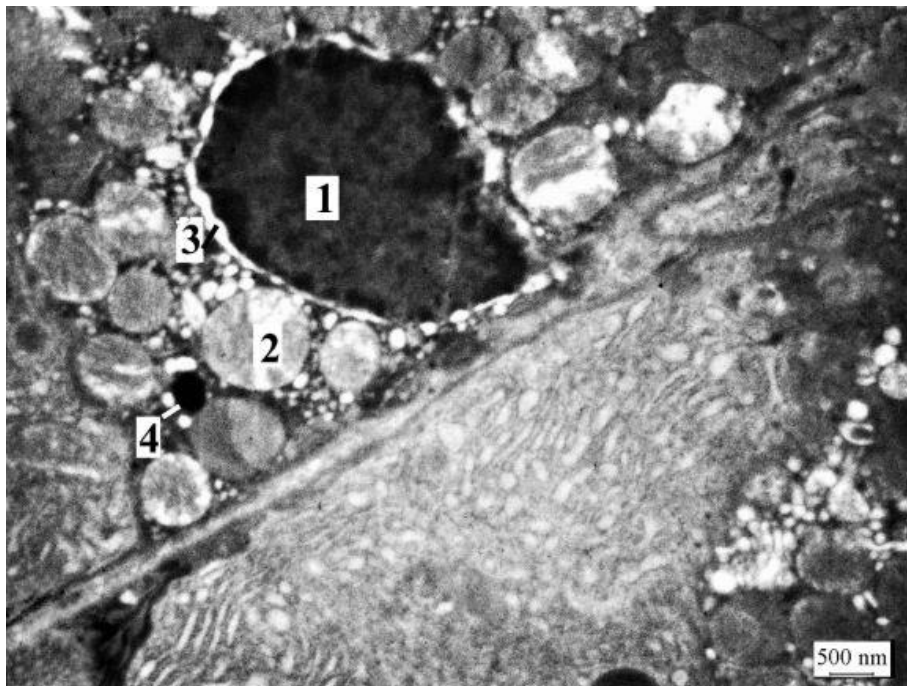


Рис. 3.3.22 – Пристінковий екзокриноцит фундального відділу слизової оболонки шлунка. Клітинна дегідратація, 30-та доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – розширений перинуклеарний простір; 4 – лізосоми

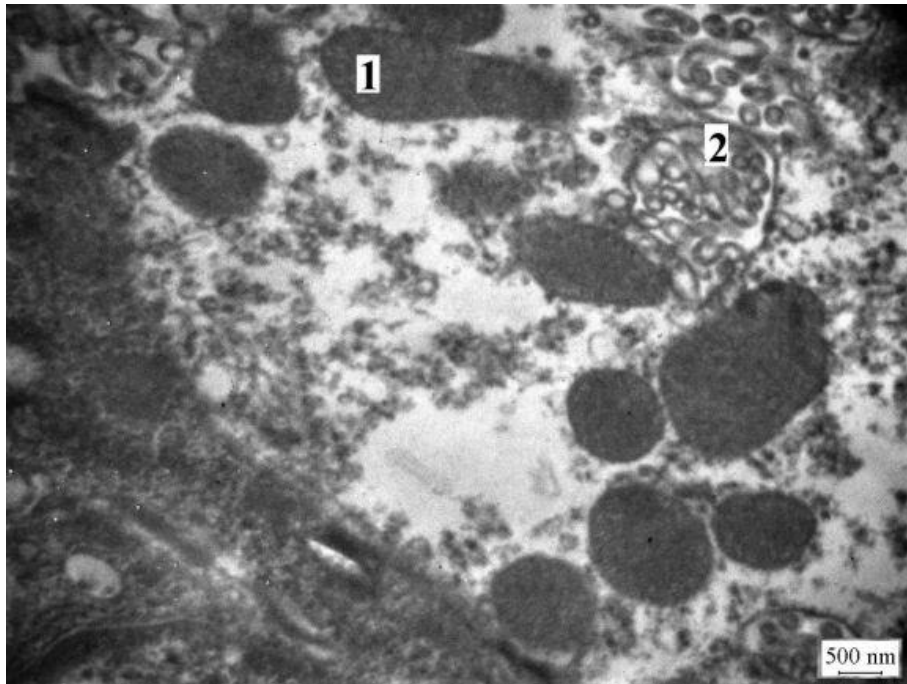


Рис. 3.3.23 – Пристінковий екзокриноцит фундального відділу слизової оболонки шлунка. Клітинна дегідратація, 30-та доба. Електроннограма; 1 – мітохондрії; 2 – внутрішньоклітинні секреторні каналці

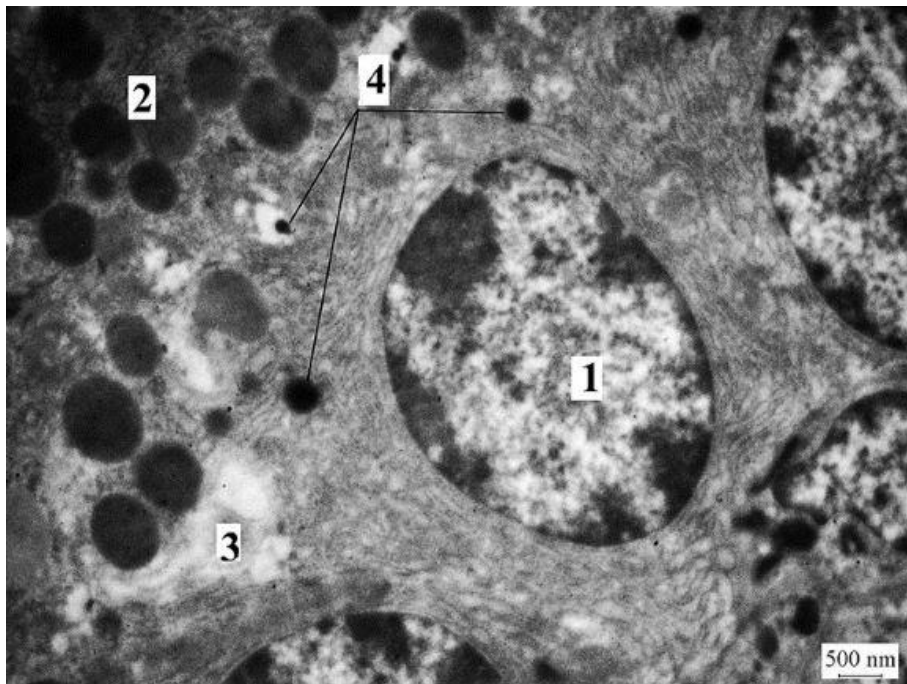


Рис. 3.3.24 – Головна клітина слизової оболонки шлунка щурів. Клітинна дегідратація, 30-та доба. Електроннограма; 1 – ядро; 2 – секреторні гранули; 3 – комплекс Гольджі; 4 – лізосоми

У ядрах ГК переважає гетерохроматин. ГЕПР із ділянками фрагментації та лізису. Мітохондрії зі зруйнованими кристами та просвітленням матриксу. У цитоплазмі дрібні осміофільні гранули. Більшість ГК при забарвленні гематоксиліном та еозином мають слабоеозинофільну цитоплазму в апікальних відділах та слабобазофільну ближче до основи клітин. ППЦ ГК зменшується на 37,4 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ – на 22,13 % ( $p = 0,0004$ ) щодо групи контролю.

Кількість апудоцитів зменшується на 72,82 % ( $p < 0,0001$ ), особливо у верхніх ділянках ГЧЗ (рис. 3.3.25). Ультрамiкроскопічно деякі ЕС-клітини заповнені великою кількістю дрібних електронно-щільних гранул, інші перебувають у стані їх екструзії, решта – з незначною кількістю гранул – у постсекреторному стані. Хроматин у ядрах розподілений дифузно. У цитоплазмі невелика кількість мітохондрій, деякі з них з редукцією та хаотичним розміщенням крист та просвітленим матриксом (рис. 3.3.26). ГЕПР із великою кількістю рибосом. G- та ECL-клітини без значних структурних змін незалежно від терміну дії клітинної дегідратації. Ознак екструзії секрету чи клітин у постсекреторному стані майже не виявляється.

На 30-ту добу клітинної дегідратації в поверхневих ділянках СОШ відсоток МАК становить ( $5 \pm 0,39$ ) %, що на 4,7 % ( $p < 0,0001$ ) перевищує показник у групі контролю (рис. 3.3.27). У ділянці перешийків та шийок залоз частка МАК дорівнює ( $32,24 \pm 0,39$ ) %, що менше на 6,73 % ( $p = 0,0763$ ) за показники контролю. На 3,34 % ( $p = 0,0018$ ) зростає відсоток МАК у верхніх ділянках ГЧЗ та дорівнює ( $4,32 \pm 0,81$ ) % від кількості усіх клітин у полі зору. У базальних ділянках ГЧЗ ( $3,4 \pm 0,42$ ) % МАК, що перевищує показники контролю на 2,86 % ( $p < 0,0001$ ).

Кількість АЗК у ПМ ямок та у базальних ділянках ГЧЗ, не має достовірної різниці щодо контролю. У перешийках та шийках залоз кількість АЗК дорівнює ( $3,39 \pm 0,35$ ) %, а порівняно з групою інтактних щурів зростає на 2,19 % ( $p = 0,0002$ ), але зменшується щодо попередніх термінів експерименту. У верхніх ділянках ГЧЗ відсоток АЗК становить ( $1,21 \pm 0,24$ ) %, що на 1,06 % ( $p = 0,0019$ ) перевищує показники контролю.

Структури сполучнотканинного компонента власної пластинки СОШ за даних умов не зазнають істотних морфологічних змін.

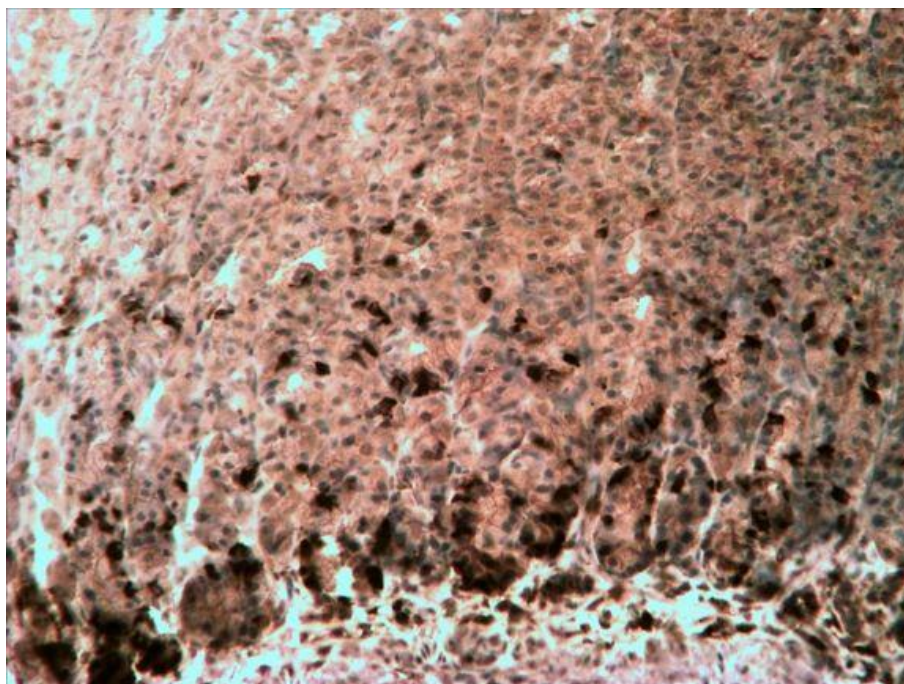


Рис. 3.3.25 – Зменшення кількості апудоцитів у верхніх ділянках ГЧЗ. Стінка фундального відділу шлунка щура. Імуногістохімічна реакція з антитілами до хромограніну А. Клітинна дегідратація, 30-та доба. Збільшення  $\times 200$

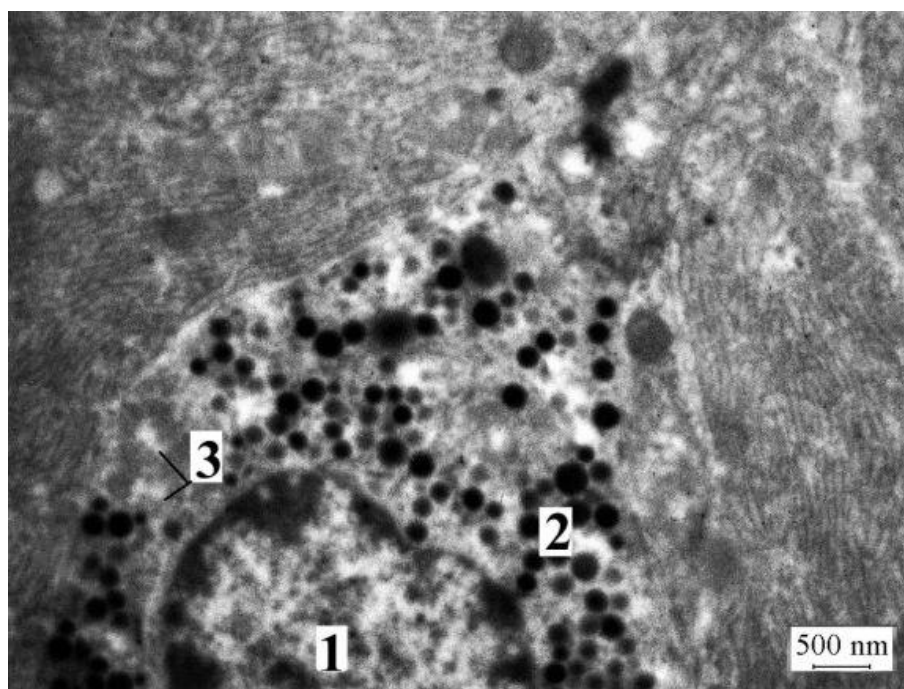


Рис. 3.3.26 – ЕС-клітина слизової оболонки шлунка. Клітинна дегідратація, 30-та доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – секреторні гранули; 3 – мітохондрії

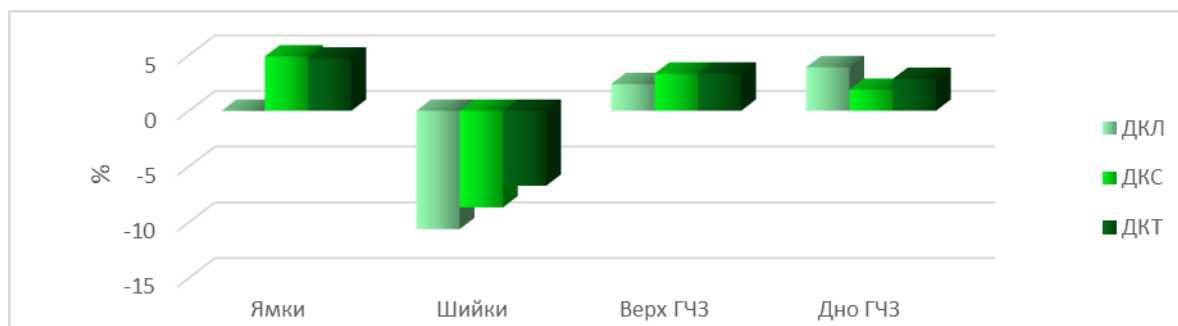


Рис. 3.3.27 – Співвідношення кількості МАК у різних відділах власних залоз СОШ щурів за умов клітинної дегідратації

Визначається помірна інфільтрація власної пластинки СОШ інтраепітеліальними лімфоцитами поблизу перешийків та шийок залоз, а також лімфоцитами, плазмоцитами та поодинокими нейтрофільними та еозинофільними гранулоцитами.

МПСО зберігає типову структуру, але стоншується на 17,67 % ( $p = 0,0502$ ) щодо контрольної групи тварин. Товщина ПП зменшується на 35,24 % ( $p = 0,0009$ ). У м'язовій та серозній оболонках значних структурних змін не спостерігається, окрім зменшення їх товщини – відповідно на 41,13 % ( $p = 0,0001$ ) та 35,21 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з групою інтактних тварин.

Кровоносні судини шлункової стінки мають ознаки порушення гемодинаміки та реології у вигляді поширених стазів. Судини ГМЦР власної пластинки СОШ, ПП та МО ФВШ розширені та переповнені кров'ю. ДА збільшується на 6,84% ( $p=0,0001$ ), ДВ – на 3,84 % ( $p < 0,0001$ ), АВК – на 2,92 % ( $p = 0,0015$ ) щодо контролю.

Ультрамікроскопічно судини ГМЦР на 30-ту добу клітинної дегідратації заповнені еритроцитами з ознаками сладжу. Більшість ендотеліоцитів мають ущільнену цитоплазму, ядра з переважанням еухроматину. Мітохондрії набряклі зі зруйнованими кристами та просвітленим матриксом (рис. 3.3.28). Цитоплазма майже не містить мікропіноцитозних пухирців. ГЕПР слаборозвинений. Просвіт капілярів вузький, неправильної форми з електронно-щільним вмістом, що обумовлено набряком цитоплазми ендотеліальних клітин та їх відростків [44].

Таким чином, за умов клітинної дегідратації організму спостерігається зменшення товщини усіх шарів стінки шлунка, стоншення шару слизу на поверхні



СОШ та у цитоплазмі ПМ та ШМ до повного зникнення, виражені структурні зміни ПМ з ділянками його масивної десквамації, посилення ознак перигландулярного набряку в базальних відділах шлункових залоз.

Зі збільшенням терміну експерименту збільшується кількість МАК, але ультраструктурне дослідження виявило їх структурно-функціональну незрілість, що може свідчити про порушення стадійності процесів проліферації та диференціації у гландулоцитах шлункових залоз під впливом клітинної дегідратації. Спостерігається поступове зростання АЗК у перешийках, шийках та інших відділах власних залоз.

Досліджено, що в усіх клітинах шлункових залоз насамперед руйнується структура мітохондрій, що призводить до зниження активності енергозалежних процесів та порушення структури і функціонування решти клітинних органел. Структурні зміни шлункових залоз супроводжуються значними гемореологічними порушеннями ГМЦР у вигляді повнокров'я судин, поширених стазів та тромбозів, що прогресують від легкого до важкого ступенів.

Матеріали даного розділу висвітлені у статтях [41, 44].

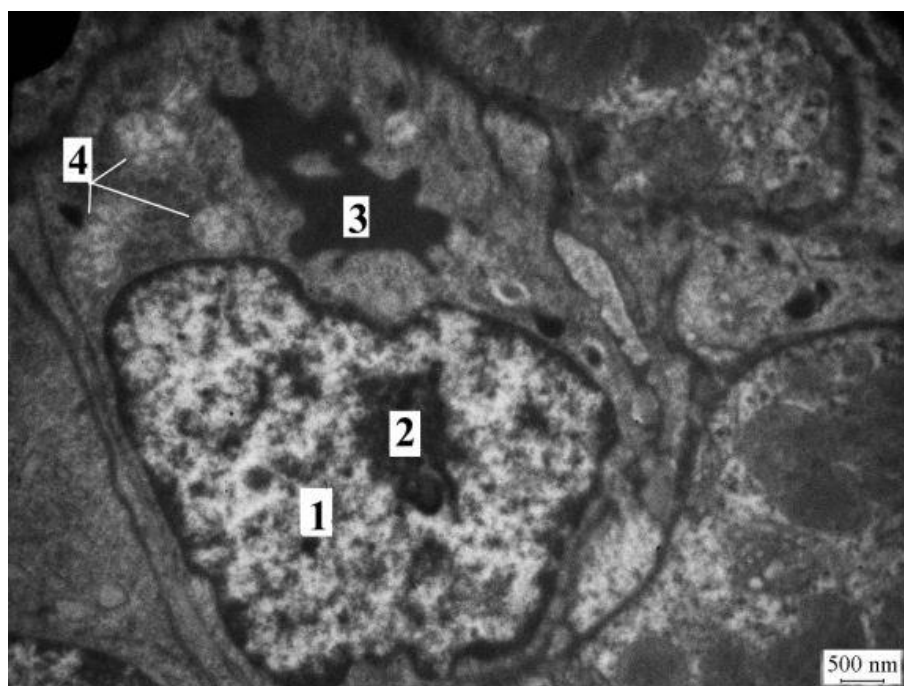


Рис. 3.3.28 – Гемокapіляр слизової оболонки ФВШ. Клітинна дегідратація, 30-та доба. Електронорама; 1 – ядро ендотеліоцита; 2 – ядерце; 3 – просвіт капіляра; 4 – змінені мітохондрії

### 3.4. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов позаклітинної дегідратації організму різних ступенів тяжкості

На 30-ту добу позаклітинної дегідратації (легкий ступінь позаклітинного зневоднення) АМЩ має тенденцію до зменшення на 11,09 % ( $p = 0,2292$ ), АМШ зростає на 3,73 % ( $p = 0,7119$ ), ВМШ збільшується на 16,84 % ( $p < 0,0001$ ). ДШ збільшується на 25,27 % ( $p = 0,0072$ ), ШШ зменшується на 2,54 % ( $p = 0,7279$ ), ТШ зменшується на 0,15 % ( $p = 0,9871$ ). ОШ зростає на 18,81 % ( $p = 0,1725$ ) щодо контрольної групи тварин (додаток 1, табл. 15).

Спостерігаються ознаки структурної дезорганізації поверхневих відділів СОШ, що супроводжуються десквамацією як окремих ПМ, так і значних клітинних пластів [49]. ПМ переважно сплюснені, іноді високопризматичної або кубічної форми. Висота ПМ зменшується на 15,6 % ( $p < 0,0001$ ) та перевищує товщину у 2–2,5 раза щодо контролю. Спостерігається вакуолізація цитоплазми ПМ, гіперхромність або вакуолізація ядер, зміщення їх до апікальних полюсів.

На фоні описаних змін поряд зі зменшенням секреції нейтральних глікопротеїнів ПМ та ШМ спостерігається незначне збільшення кількості ГАГ у ділянках шлункових ямок (рис. 3.4.1). Оскільки ГАГ мають більш виражені захисні властивості порівняно з нейтральними глікопротеїнами, можна припустити, що така реакція є компенсаторною та сприяє посиленню протективних властивостей СОШ [171]. Кількість ПМ зменшується на 31,78 % ( $p < 0,0001$ ), їх ППЦ знижується на 4,07 % ( $p = 0,3190$ ), ППЯ – на 11,17 % ( $p = 0,0098$ ) щодо контролю.

На зрізах, забарвлених гематоксиліном та еозином, спостерігається дезорганізація базальних ділянок шлункових залоз (рис. 3.4.2). Частина залоз мають розширення просвітів, їх щільність на  $1 \text{ мкм}^2$  зростає на 7,29 % ( $p = 0,0367$ ) (додаток 1, табл.17). Подекуди спостерігаються кістоподібні порожнини.

Ультрамiкроскопічно виявляється велика кількість десквамованих ПМ із пікнотичними ядрами та вакуолізованою цитоплазмою. Решта ПМ мають різну форму: стовпчасту видовжену, сплюснену, кубічну, але в переважній більшості зберігають типову структуру.

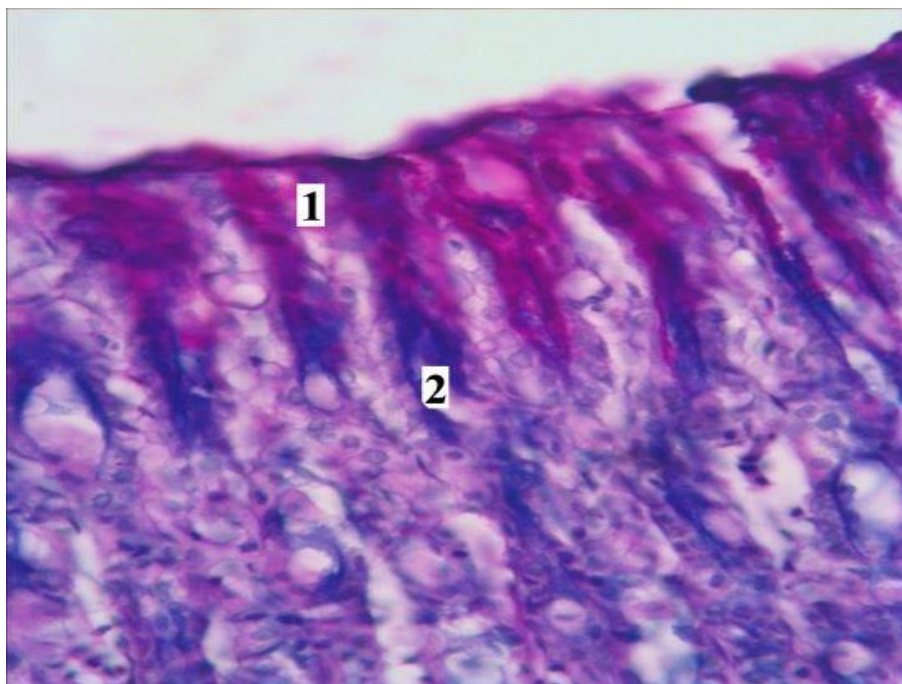


Рис. 3.4.1 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 30-та доба, PAS-реакція та метод Хейла. Збільшення  $\times 400$ ;  
1 – зменшення секреції нейтральних глікопротеїнів; 2 – збільшення кількості ГАГ

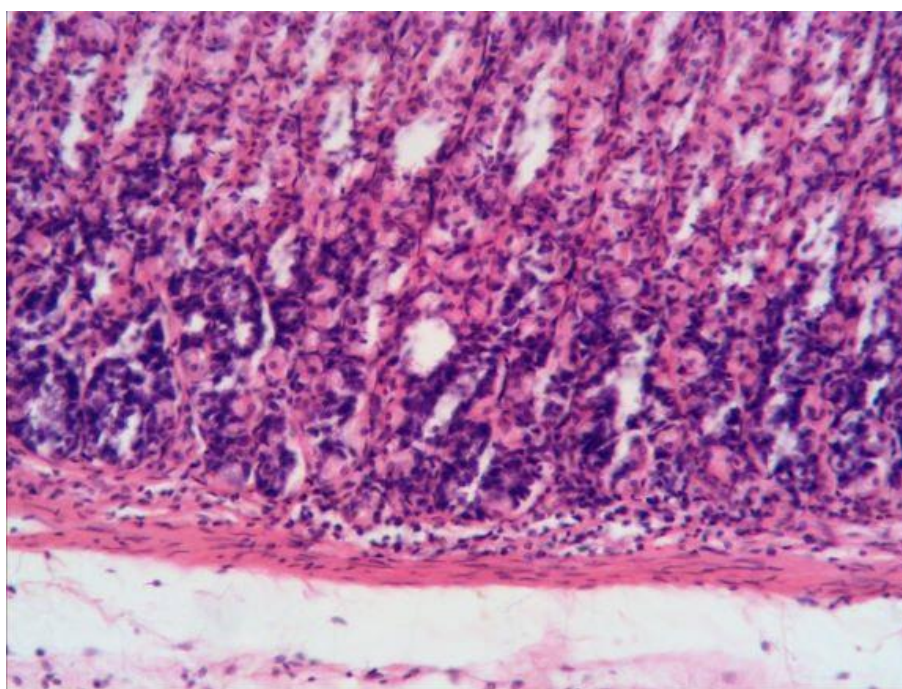


Рис. 3.4.2 – Втрата правильної орієнтації фундальних залоз у слизовій оболонці стінки шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 30-та доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 200$

Ядра з численними інвагінаціями розміщені в основному в базальних відділах клітин. Хроматин дифузно розподілений по всій площі ядра. Мітохондрії у незначній кількості мають дрібні розміри, підвищену електронну щільність. Цитоплазма ПМ містить значну кількість гранул та дрібні електронно-прозорі вакуолі. Комплекс Гольджі розвинений, ГЕПР містить велику кількість рибосом на поверхні мембран та вільних рибосом – у цитоплазмі.

Залози власної пластинки СОШ мають структурні зміни ШМ, ПК та ГК. У відсотковому значенні від загальної кількості клітин у залозі частка ШМ становить 16,73 %, ПК – 29,17 %, ГК – 38,01 %, апудоцитів – 12,85 %, решта – 3,24 % включають камбіальні елементи та структурно-змінені клітини, які важко ідентифікувати.

ШМ виявляються в початкових відділах шийок власних залоз. При забарвленні гематоксиліном та еозином ШМ мають світлу оксифільну цитоплазму та овальне або клиноподібне базофільне ядро, зміщене до основи клітини. Під час проведення PAS- реакції відзначається PAS-позитивне забарвлення цитоплазми ШМ, яке відображає наявність запасів глікопротеїнів у цих клітинах. ППЦ ШМ зменшується на 21,85 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ – на 19,87 % ( $p = 0,0020$ ). Кількість ШМ не має достовірних змін порівняно з контролем (додаток 1, табл. 18).

ШМ на субмікроскопічному рівні зберігають низькопризматичну або клиноподібну форму. Ядра видовжені, овальні, локалізовані в базальних відділах клітин, містять одне або два ядерця. Хроматин рівномірно розподілений. У цитоплазмі візуалізується комплекс Гольджі, ГЕПР із рибосомами на поверхні та велика кількість дрібних секреторних гранул низької електронної щільності.

ПК візуалізуються в шийкових ділянках та ГЧЗ, значно менша їх кількість – у базальних відділах ГЧЗ. При забарвленні гематоксиліном та еозином відзначається оксифільність та незначна зернистість їх цитоплазми. На напівтонких зрізах цитоплазма ПК є світлою, зернистість набуває більших розмірів та темно-синього кольору.

На субмікроскопічному рівні ПК здебільшого зберігають типовий вигляд. Ядро округле, має прицентральне розміщення, часто містить ядерце. Хроматин розміщений дифузно, каріолема помірної осміюфільності. Перинуклеарний простір звичайної

конфігурації. АЕПР помірно розвинений. У цитоплазмі велика кількість мітохондрій зменшених розмірів з ущільненим матриксом, розміщених у вигляді тяжів уздовж внутрішньоклітинних секреторних каналців (рис. 3.4.3). Деякі з мітохондрій мають видовжену форму з помітною дезорганізацією крист. У цитоплазмі деяких ПК спостерігається поява світлих вакуоль невеликих розмірів.

ГК зберігають свою локалізацію переважно у базальних відділах ГЧЗ, дещо менше – у верхніх ділянках ГЧЗ. Цитоплазма базальних відділів клітин при забарвленні гематоксиліном та еозином – базофільна, в апікальній частині наявні білкові зимогенні гранули, які добре виявляються на напівтонких зрізах. Кількість ГК зменшується на 13,1 % ( $p = 0,0032$ ), їх ППЦ – на 26,57 % ( $p = 0,0004$ ), а ППЯ – на 21,43 % ( $p = 0,0027$ ) порівняно з контролем.

Ультрамікроскопічно на 30-ту добу позаклітинної дегідратації в апікальних ділянках цитоплазми ГК є незначна кількість секреторних гранул різних розмірів та електронної щільності. Здебільшого ГК у постсекреторному стані. У цитоплазмі ГК часто виявляються одиничні електронно-світлі округлі та овальні вакуолі середніх розмірів. Ядра витіснені до базальних відділів із переважанням еухроматину. Комплекс Гольджі – розвинений, ГЕПР – із великою кількістю рибосом на мембранах. Деякі з мітохондрій – набряклі з дезорієнтованими кристами та просвітленням матриксу. У базальних відділах ГЧЗ виявляються поля ГК зі світлою цитоплазмою, відсутніми гранулами, слабorozвиненими елементами ГЕПР та комплексу Гольджі, великими ядрами та поодинокими мітохондріями в базальних ділянках (рис. 3.4.4). Такий вигляд ГК у базальних відділах власних шлункових залоз може свідчити про низький рівень їх диференціації.

Кількість апудоцитів на цьому терміні знижується на 49,21 % ( $p < 0,0001$ ). Вони розміщуються переважною більшістю в базальних відділах та верхніх ділянках ГЧЗ. Апудоцити, а саме G-, EC- та ECL-клітини, не мають структурних особливостей на даному терміні експерименту, вони містять у своїй цитоплазмі велику кількість гранул, але ендокриноцитів під час екструзії секрету чи у постсекреторному стані не спостерігається.

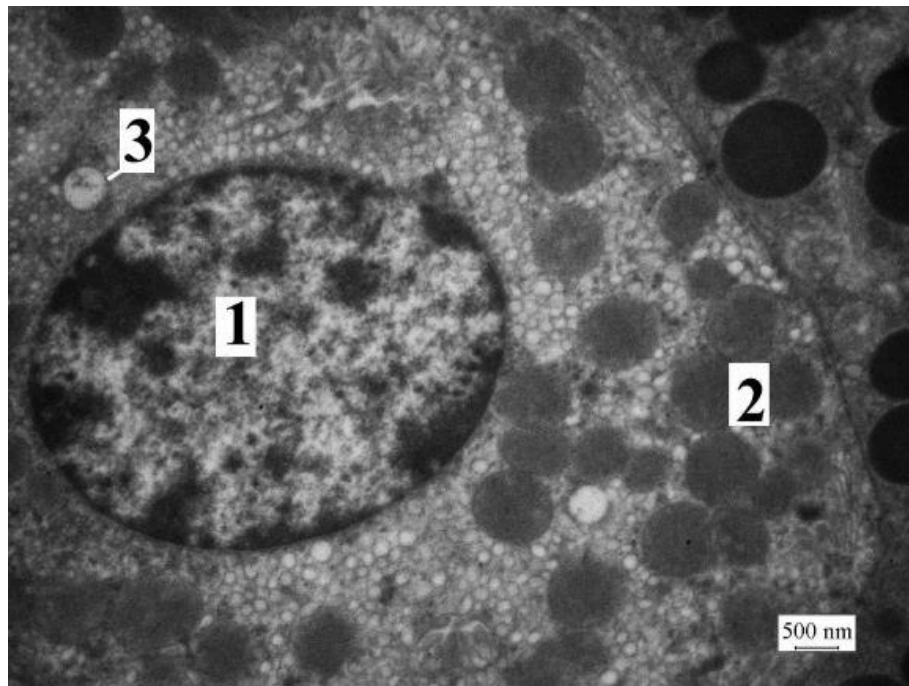


Рис. 3.4.3 – Пристінковий екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 30-та доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – вакуолі

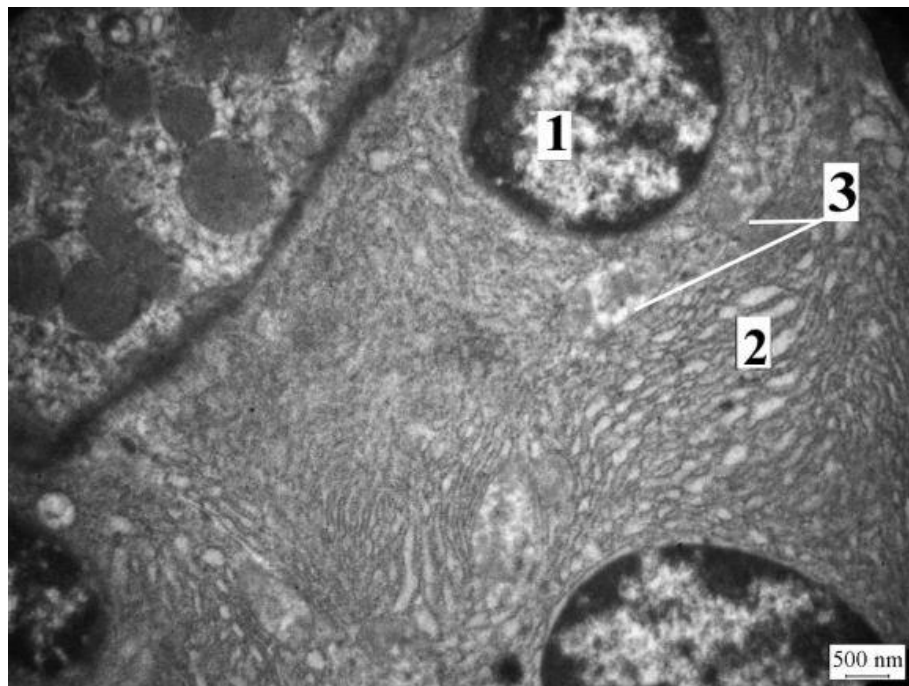


Рис. 3.4.4 – Головний екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 30-та доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – ендоплазматичний ретикулум; 3 – мітохондрії

Мітотична активність клітин слизової оболонки ФВШ у поверхневих ділянках та ямках СОШ за цих умов досягає  $(1,37 \pm 0,18)$  % МАК у полі зору, що на 1,06 % ( $p = 0,0002$ ) перевищує показник у групі контролю. У ділянці перешийків та шийок відсоток МАК становить  $(9,3 \pm 0,91)$  %, що на 29,68 % ( $p < 0,0001$ ) менше, ніж у групі інтактних щурів. На 0,7 % ( $p = 0,0021$ ) зростає відсоток МАК у дні залоз та становить  $(1,24 \pm 0,14)$  % від кількості усіх клітин у полі зору.

Частота експресії білка p53 у поверхневих ділянках СОШ за умов легкого ступеня позаклітинної дегідратації дорівнює  $(2,77 \pm 0,14)$  % щодо загальної кількості клітин у полі зору, що на 2,08 % ( $p < 0,0001$ ) перевищує показники групи контролю. У ділянці перешийків та шийок відсоток АЗК становить  $(2,96 \pm 0,38)$  %, що на 1,76 % ( $p < 0,0001$ ) більше, ніж в інтактних тварин. На 0,65 % ( $p = 0,0013$ ) зростає частка АЗК у верхніх ділянках ГЧЗ та дорівнює  $(0,8 \pm 0,1)$  %. У базальних ділянках ГЧЗ АЗК  $(0,95 \pm 0,24)$  %, що на 0,58 % ( $p = 0,0492$ ) перевищує контрольні значення.

У складі сполучнотканинного компонента власної пластинки СОШ при забарвленні за Ван Гізеном візуалізуються фуксинофільні колагенові волокна пухкої сполучної тканини, лімфатичні капіляри та помірно кровонаповнені мікросудини. У верхніх відділах ГЧЗ помітне збільшення кількості інтраепітеліальних лімфоцитів. У базальних відділах власної пластинки СОШ виявляється помірна інфільтрація клітинами лімфогістіоцитарного ряду. Сітка капілярів власної пластинки СОШ, яка оточує власні залози, має ознаки повнокров'я. Просвіти судин ГМЦР перерозтягнені та значно переповнені форменими елементами крові.

М'язова пластинка СОШ, ПП, МОШ та серозна оболонки без істотних морфологічних змін. Їх товщина не має достовірних змін щодо групи контрольних тварин. Кровоносні судини ПП та МОШ помірного кровонаповнення. ДА збільшується на 11,83 % ( $p = 0,0282$ ), ДВ – на 21,78 % ( $p < 0,0001$ ), АВК зменшується на 8,08 % ( $p = 0,0932$ ) порівняно з контролем.

На 60-ту добу від початку експерименту (середній ступінь позаклітинного зневоднення) АМЩ знижується на 12,97 % ( $p = 0,1258$ ), АМШ зростає на 19,62 % ( $p = 0,0817$ ), але ВМШ збільшується на 37,27 % ( $p < 0,0001$ ). ДШ збільшується на 33,64 % ( $p = 0,0245$ ), ШШ – на 31,29 % ( $p = 0,0425$ ), ТШ зменшується

на 23,04 % ( $p = 0,0360$ ). ОШ зростає на 28,48 % ( $p = 0,1808$ ) щодо контролю (додаток 1, табл.15).

Зміни поверхневого рельєфу проявляються стоншенням шлункових валиків. Стінка шлунка стоншується на 10,89 % ( $p = 0,0194$ ), СОШ – на 8,09 % ( $p = 0,0585$ ). При забарвленні за Маллорі відзначається відсутність або незначна кількість слизу на поверхні СОШ. У цитоплазмі ПМ кількість муцину незначна. У мукоцитах глибших відділів залоз уміст слизу збережений. При забарвленні толуїдиновим синім на фоні зменшення вмісту нейтральних глікопротеїнів у цитоплазмі ПМ та ШМ відзначається збільшення кількості ГАГ у складі поверхневого слизу та цитоплазмі апікальних відділів цих клітин (рис. 3.4.5).

ПМ мають виражений поліморфізм, зумовлений сплюсненням форми клітин та горизонтальним розміщенням ядер, рідко трапляються гіперплазовані ПМ. Висота ПМ зменшується на 38,54 % ( $p = 0,0001$ ). Ядра зміщені до апікальних полюсів клітин. Кількість ПМ зменшується на 48,02 % ( $p < 0,0001$ ).

У цих епітеліоцитах спостерігаються ознаки гідропічної дистрофії цитоплазми, ППЦ знижується на 18,12 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ – на 34,2 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю (додаток 1, табл.19).

На 60-ту добу експерименту позаклітинної дегідратації збільшується кількість десквамованих ПМ у стані некробіотичних змін. Збережені ПМ мають різні розміри та форму – від дрібних низькодиференційованих кубічних клітин майже без секреторних гранул – до значно гіперплазованих видовжених, заповнених гранулами секрету. Відзначаються прояви набряку мітохондрій із руйнуванням їх крист. Ядра з великою кількістю інвагінацій. Структури ГЕПР розширені, з ділянками фрагментації та вогнищового лізису. У цитоплазмі наявні світлі вакуолі середніх розмірів.

У власній пластинці СОШ трапляються ділянки значної дезорганізації структури базальних відділів власних залоз (рис. 3.4.6). Розширення просвітів залоз супроводжується структурними змінами glanduloцитів та утворенням кістоподібних порожнин, заповнених клітинним детритом, які розміщені переважно у верхніх, рідше – у базальних ділянках ГЧЗ (рис. 3.4.7). Щільність залоз на  $1 \text{ мм}^2$  зростає на 7,28 % ( $p = 0,0211$ ) щодо контролю.



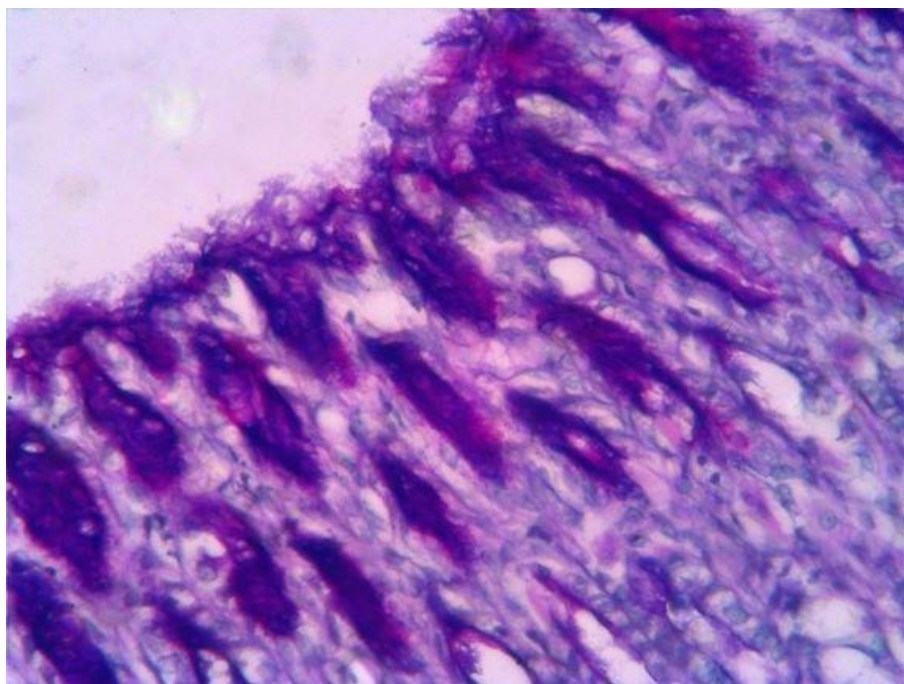


Рис. 3.4.5 – Накопичення ГАГ в ямках та шийках залоз стінки ФВШ щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. PAS-реакція та метод Хейла. Збільшення  $\times 400$

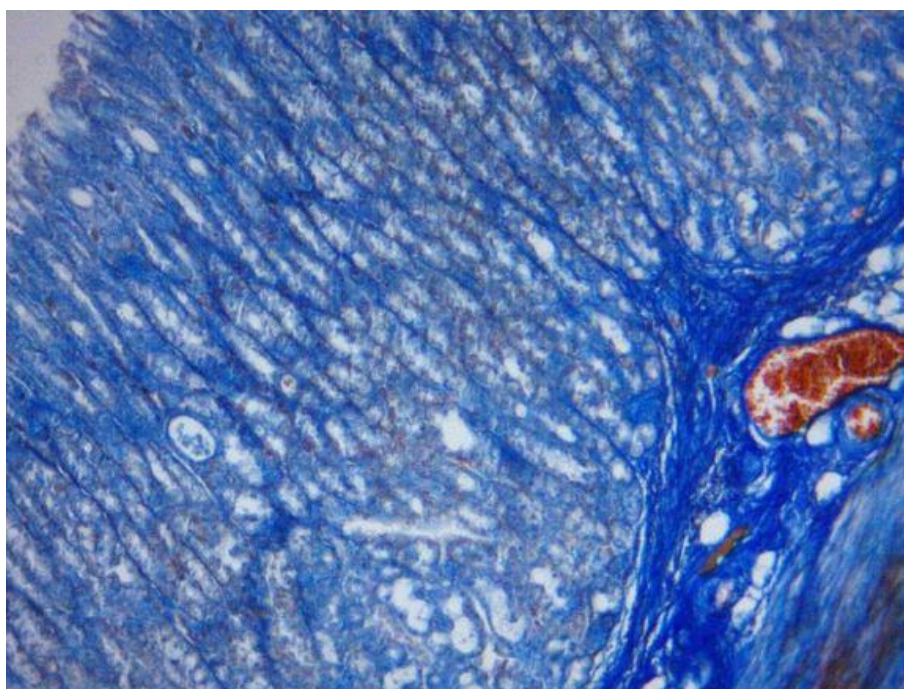


Рис. 3.4.6 – Розширення просвітів та дезорганізація базальних відділів залоз. Стінка фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. Забарвлення за Маллорі. Збільшення  $\times 100$

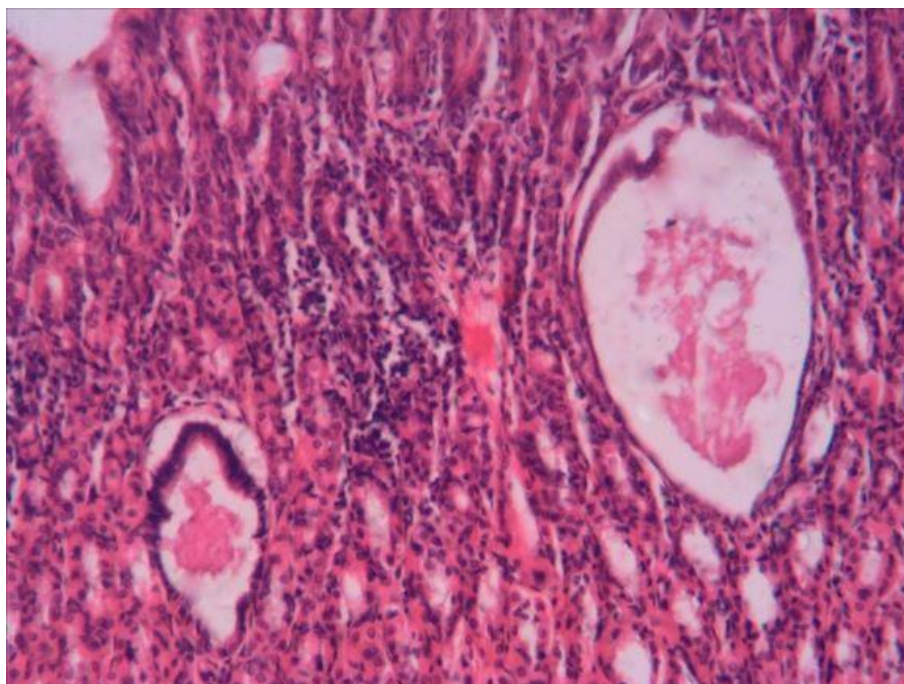


Рис. 3.4.7 – Деструктивні зміни залозистих клітин, кістоподібні порожнини з клітинним детритом. Стінка фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 200$

Загальна кількість клітин у залозі зменшується на 22,11 % ( $p < 0,0001$ ) (додаток 1, табл.8). Клітинний склад шлункових залоз слизової оболонки ФВШ поданий усіма видами характерних гландулоцитів. У відсотковому значенні від загальної кількості клітин у залозі частка ШМ становить 17,54 %, ПК – 28,89 %, ГК – 38,06 %, апудоцитів – 13,23 %, решта – 2,28 % – включають камбіальні елементи та клітини зі значними структурними змінами, диференціювати які не можливо.

Мікроскопічно на препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином, ШМ мають світлу еозинофільну цитоплазму. В цитоплазмі окремих ШМ наявні гідропічні зміни, ППЦ знижується на 9,52 % ( $p = 0,0201$ ), ППЯ ШМ – на 37,49 % ( $p < 0,0001$ ). Кількість ШМ має тенденцію до зменшення на 9,36 % ( $p = 0,0534$ ). На препаратах із використанням PAS-реактиву визначається слабка інтенсивність забарвлення апексів ШМ. PAS-позитивний матеріал має стільникоподібний вигляд.

Ультрамікроскопічно ШМ характеризуються наявністю дрібних секреторних гранул різної електронної щільності в апікальних ділянках, а також появою поодиноких округлих електронно-світлих вакуоль у цитоплазмі. Ядра видовжені,

іноді з інвагінаціями. Мітохондрії невеликі, кристи часто зруйновані. Поряд із ГЕПР у цитоплазмі візуалізується розвинений комплекс Гольджі.

ПК зберігають свою локалізацію переважно у верхніх ділянках ГЧЗ. ППЦ ПК зростає на 2,86 % ( $p = 0,7242$ ) щодо контролю (додаток 1, табл.19). Ядра неправильної округлої форми, зміщені до полюсів, з ознаками пікнозу та каріолізісу. ППЯ ПК зменшується на 10,92 % ( $p = 0,0431$ ) щодо групи інтактних тварин. Спостерігається вакуолізація цитоплазми ПК та ділянки її цитолізу (рис. 3.4.8).

Субмікроскопічно ПК мають значно розширені або звужені внутрішньоклітинні секреторні каналці. Збільшується кількість незрілих форм ПК в усіх відділах залоз. У значній кількості ПК наявні ознаки передчасних інволютивних процесів у вигляді просвітлення матриксу, редукції крист мітохондрій та наявності мієліноподібних структур. У збережених зрілих ПК відзначається зміщення ядер до стінок клітин. Мітохондрії з ознаками набряку та електронно-світлим простором із внутрішнього боку зовнішньої мембрани (рис. 3.4.9). Кристи розміщені нещільно, потовщені або зруйновані. Ядра переважно зі світлим матриксом. У цитоплазмі часто наявні вакуолі та ділянки низької щільності з відсутністю органел.

ГК виявляються переважно у дні залоз, їх кількість зменшується на 19,37 % ( $p < 0,0001$ ). При забарвленні гематоксиліном та еозином цитоплазма базальних відділів ГК слабобазофільна, що може свідчити про виснаження процесів синтезу білків. На напівтонких зрізах - зменшення кількості зимогенних гранул. Порушується полярність ГК зі зміщенням ядер до їх центра, у той час як деякі з гранул зимогену виявляються у базальних та латеральних відділах клітин. Дистрофічні процеси у цитоплазмі ГК виявляються у вигляді гідропічних змін (рис. 3.4.10). ППЦ ГК зменшується на 21,91 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ – на 26,02 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю.

Ультрамікроскопічно на 60-ту добу впливу позаклітинного зневоднення організму ГК зі зменшеною кількістю гранул секрету в цитоплазмі. Відзначається збільшення кількості та розмірів вакуолей (рис. 3.4.11). Ядра в переважній більшості ГК ущільнені, каріолема набуває складчастості та інвагінацій. Відзначається маргінація хроматину та його агрегація уздовж каріолеми. Комплекс Гольджі із ділянками лізісу. Слабко розвинений ГЕПР.

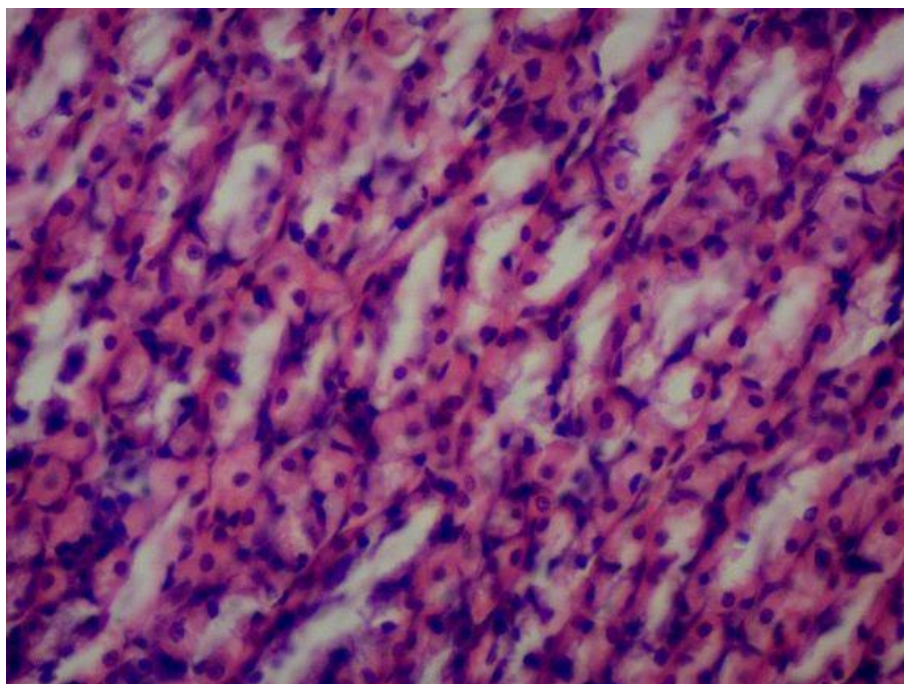


Рис. 3.4.8 – Вакуолізація цитоплазми, цитоліз пристінкових клітин слизової оболонки стінки шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 400$

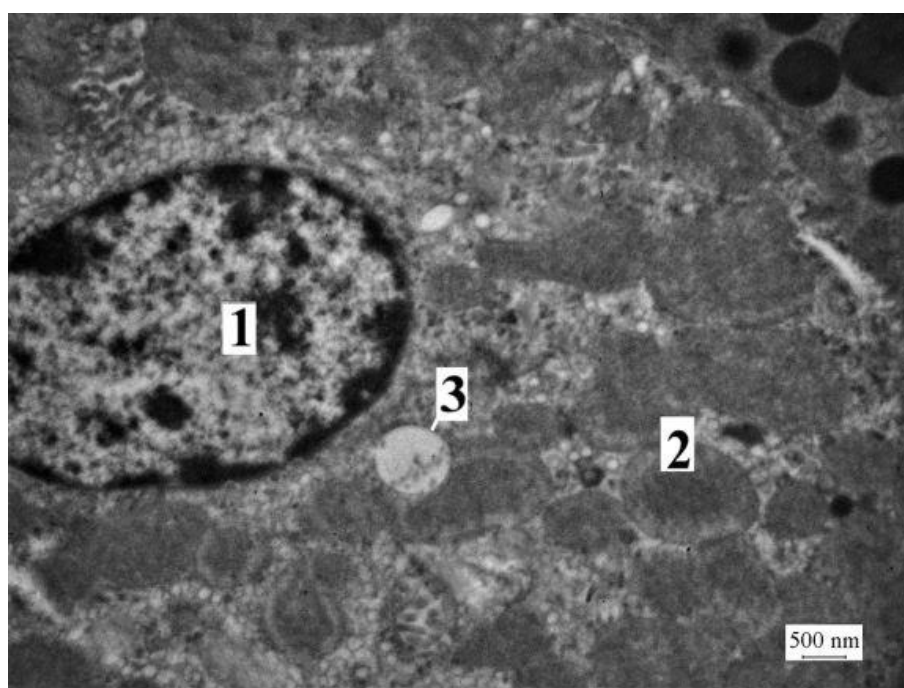


Рис. 3.4.9 – Пристінковий екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – вакуоля

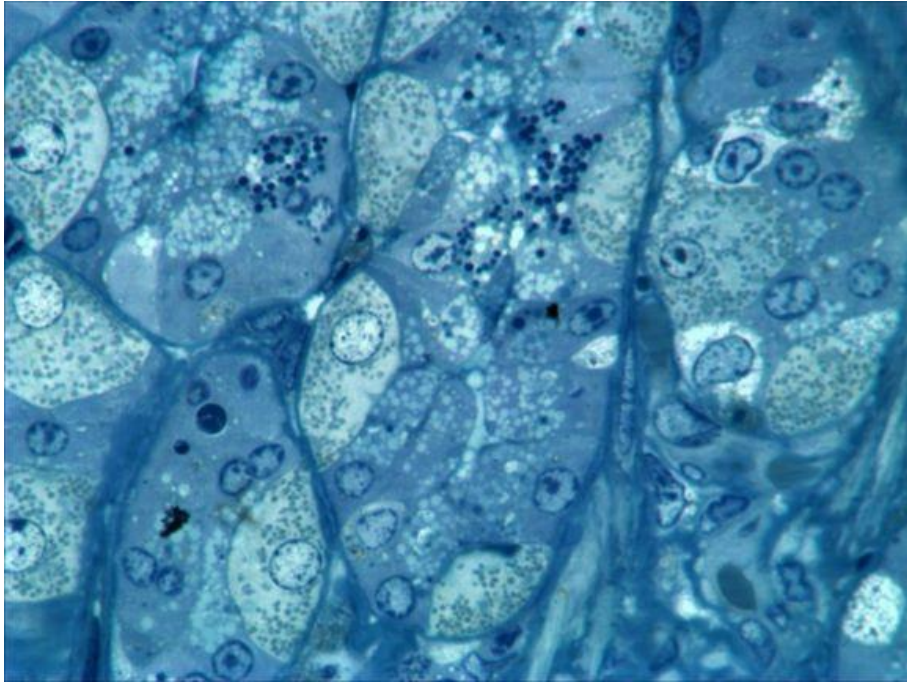


Рис. 3.4.10 – Гідропічні зміни цитоплазми ГК. Ядра зміщені до центральних відділів клітин. Стінка фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 1\ 000$

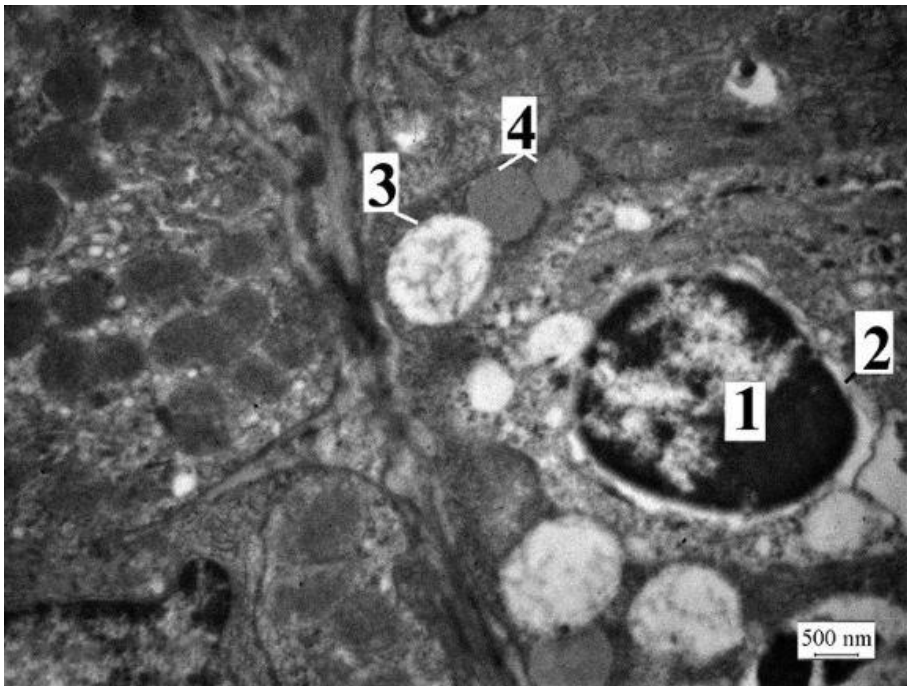


Рис. 3.4.11 – Головний екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. Електронограма;  
1 – ядро; 2 – перинуклеарний простір; 3 – вакуолі; 4 – секреторні гранули

Мітохондрії мають ознаки набряку, часто зі зруйнованими кристами та просвітленим матриксом. Трапляються ГК із незначною кількістю зимогенних гранул та наявністю гранул, подібних до незрілого та зрілого мукоїду ШМ (рис. 3.4.12).

Візуальне зменшення кількості апудоцитів у базальних відділах ГЧЗ відбувається поряд із їх появою у невластивих для них шийкових ділянках залоз шлунка (рис. 3.4.13). Їх кількість зменшується на 51,71 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю.

Ультраструктурно збільшується кількість дегрануючих G-клітин та апудоцитів у стані після екструзії секрету. Такий стан G-клітин може свідчити про посилення їх функціональної активності та збільшення кількості виділеного у просвіт шлунка гастрину. Ці апудоцити мають велике ядро з дифузно розміщеним хроматином (рис. 3.4.14). Деякі мітохондрії мають просвітлення матриксу та редукцію частини крист. ГЕПР із великою кількістю рибосом на поверхні. ЕС- та ЕСL-клітини мають типовий вигляд. Цитоплазма має велику кількість гранул без ознак екструзії секрету. Ядра розміщені прицентрально. Деякі з мітохондрій зі зруйнованими кристами та просвітленим матриксом.

За умов середнього ступеня позаклітинного зневоднення активність проліферативних процесів у шарі ПМ досягає ( $12,47 \pm 0,87$ ) % МАК у полі зору, що на 12,25 % ( $p < 0,0001$ ) перевищує контрольний показник. У перешийках та шийках ( $56,79 \pm 1,78$ ) % МАК, що на 17,98 % ( $p = 0,0033$ ) перевищує контрольні показники, але не має статистичної достовірності. У верхніх ділянках ГЧЗ цей показник дорівнює ( $8,66 \pm 0,4$ ) %, що на 7,79 % ( $p < 0,0001$ ) перевищує значення в групі контролю. На 17,29 % ( $p = 0,0002$ ) зростає частка МАК у базальних ділянках ГЧЗ та становить ( $17,8 \pm 3,03$ ) % від кількості усіх клітин у полі зору.

У поверхневих ділянках СОШ ( $4,55 \pm 0,11$ ) % АЗК, що на 3,79 % ( $p < 0,0001$ ) перевищує контрольні значення. У перешийках та шийках залоз ( $5,27 \pm 0,05$ ) % АЗК, що на 4,02 % ( $p < 0,0001$ ) більше від контролю. У верхніх ділянках ГЧЗ ( $1,01 \pm 0,07$ ) % АЗК, що на 0,77 % ( $p < 0,0001$ ) перевищує значення інтактних щурів. У дні залоз АЗК ( $1,61 \pm 0,08$ ) %, що на 1,21 % ( $p < 0,0001$ ) більше від контролю.

Артеріальні та венозні мікросудини власної пластинки СОШ – повнокровні (рис. 3.4.15), з ознаками поширених стазів.

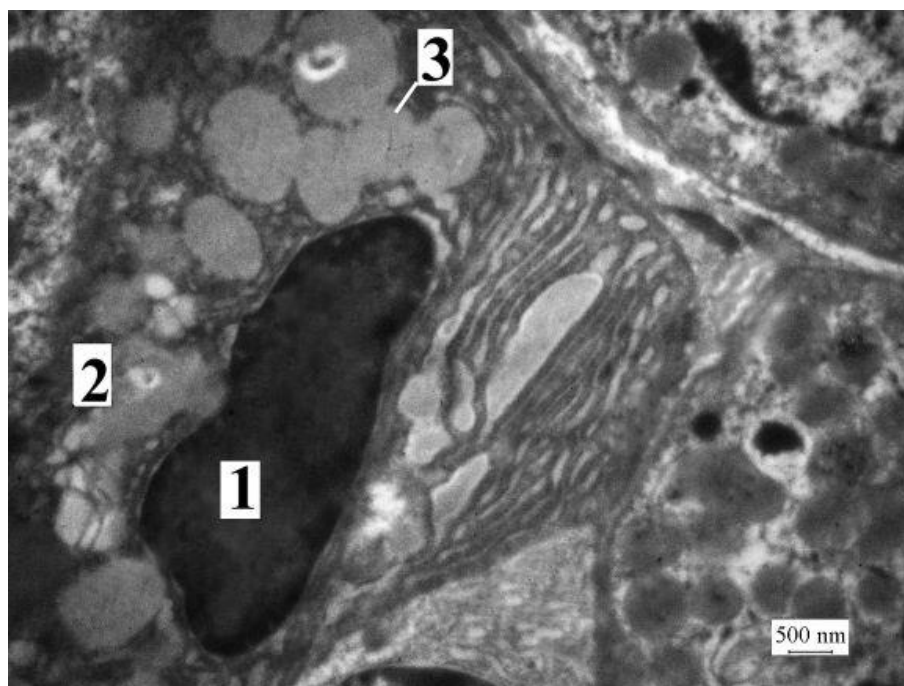


Рис. 3.4.12 – Головний екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. Електроннограма; 1 – ядро; 2 – гранули, подібні до мукоїдних; 3 – секреторні гранули, здатні до злиття

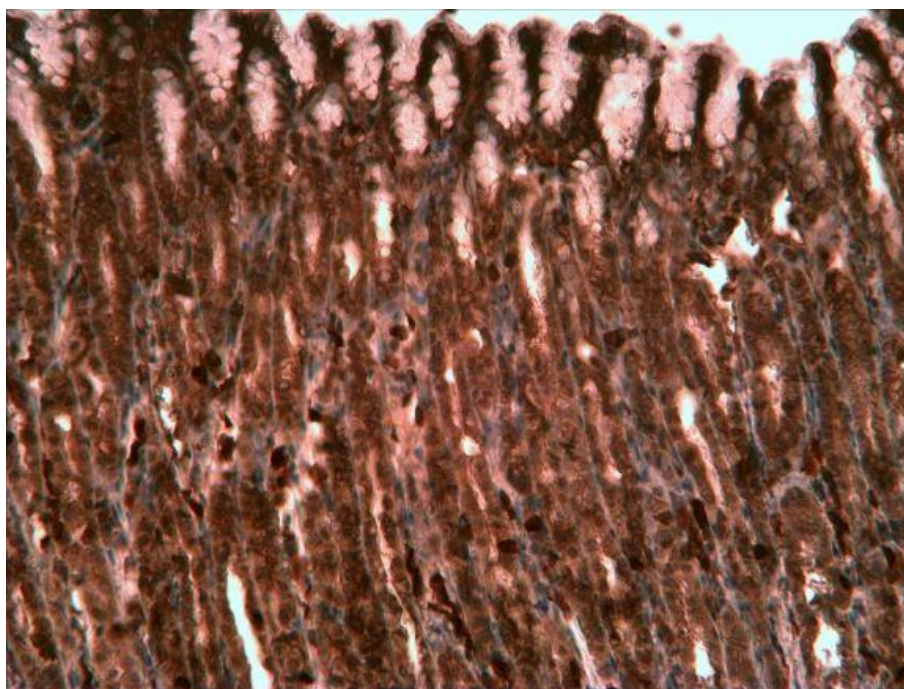


Рис. 3.4.13 – Поява гастроентеропанкреатичних клітин у шийкових відділах головних залоз. Стінка фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. Імуногістохімічний маркер – антитіла до хромограніну А. Збільшення  $\times 200$

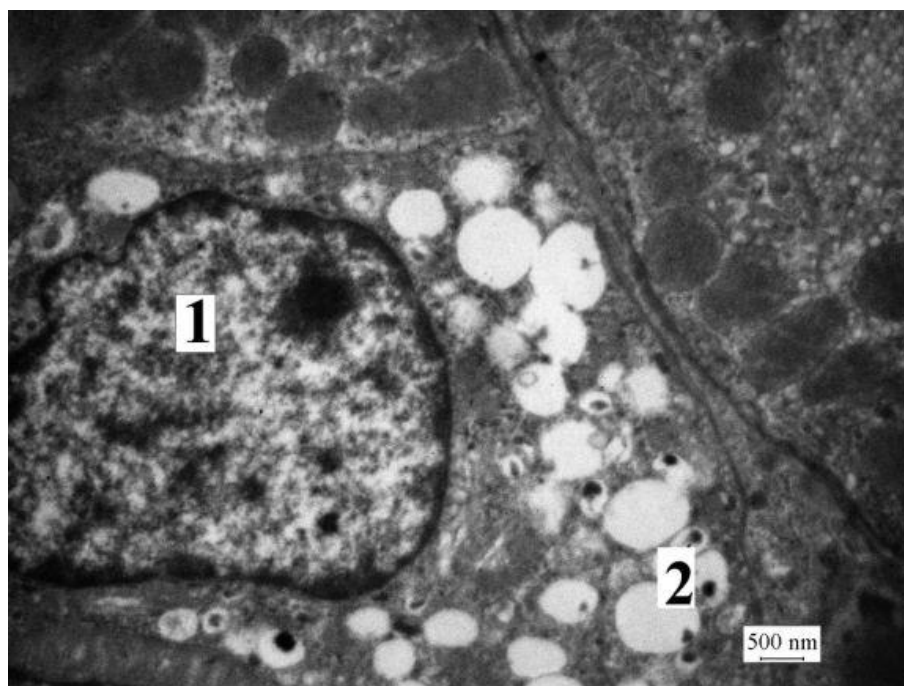


Рис. 3.4.14 – G-клітина слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. Електроннограма; 1 – ядро; 2 – секреторні гранули

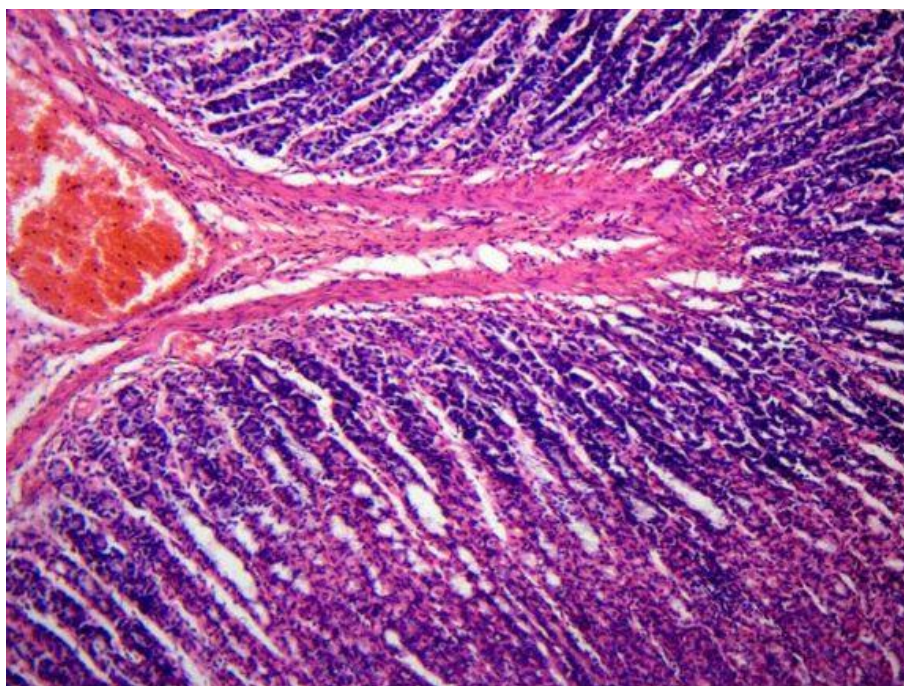


Рис. 3.4.15 – Переповнена кровоносна судина підслизового прошарку. Стінка шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 100$



Сполучнотканинний компонент власної пластинки СОШ за цих умов представлений великою кількістю фуксинофільних колагенових волокон та пухкої сполучної тканини, з відносним збільшенням кількості клітин фібробластичного ряду. Посилюється інфільтрація власної пластинки СОШ інтраепітеліальними лімфоцитами (у навколоямкових ділянках), а також плазмоцитами, поліморфно-ядерними лейкоцитами переважно в її базальних відділах. Істотні морфологічні перебудови МПСО не виявляються. Товщина ПП зменшується на 23,28 % ( $p = 0,0029$ ). МОШ не зазнає значних морфологічних змін, окрім її стоншення на 11,96 % ( $p = 0,0059$ ) щодо контролю. Серозна оболонка ФВШ стоншується на 23,56 % ( $p < 0,0001$ ) без морфологічних змін.

У кровоносних судинах ГМЦР ПП відзначається агрегація формених елементів крові, утворення складів. На препаратах у ПП виявляються аневризматично розширені та переповнені кров'ю судини, а також ділянки з плазморагіями та геморагіями (рис. 3.4.16). У кровоносних судинах, які кровопостачають МОШ, помітні ознаки переповнення кров'ю. ДА збільшується на 12,89 % ( $p = 0,0233$ ), ДВ – на 25,29 % ( $p < 0,0001$ ), АВК зменшується на 10,13 % ( $p = 0,0426$ ) порівняно до відповідних показників контролю.

На 90-ту добу експерименту, що відповідає термінам сублетальної позаклітинної дегідратації, АМЩ зменшується на 21,26 % ( $p = 0,0428$ ) та досягає максимального зниження порівняно з попередніми термінами спостереження. АМШ зростає на 25,58 % ( $p = 0,0745$ ), а ВМШ – на 61,2 % ( $p < 0,0001$ ), ДШ – на 39,86 % ( $p = 0,0019$ ), ШШ – на 38 % ( $p = 0,0036$ ), ТШ зменшується на 35,84 % ( $p = 0,0018$ ). ОШ зростає на 24 % ( $p = 0,2739$ ) щодо групи контролю (додаток 1, табл. 16).

У стінці шлунка чітко визначаються усі оболонки. Зміни поверхневого рельєфу проявляються зменшенням висоти складок та розширенням ямок. Глибина останніх знижується на 29,12 % ( $p < 0,0001$ ). Виявлено стоншення стінки шлунка на 23,48 % ( $p < 0,0001$ ) та усіх її структурних компонентів щодо контролю.

ПМ з ознаками вакуолізації цитоплазми часто зазнають десквамації. Пікнотично змінені або вакуолізовані ядра зміщуються до апексів клітин (рис. 3.4.17).

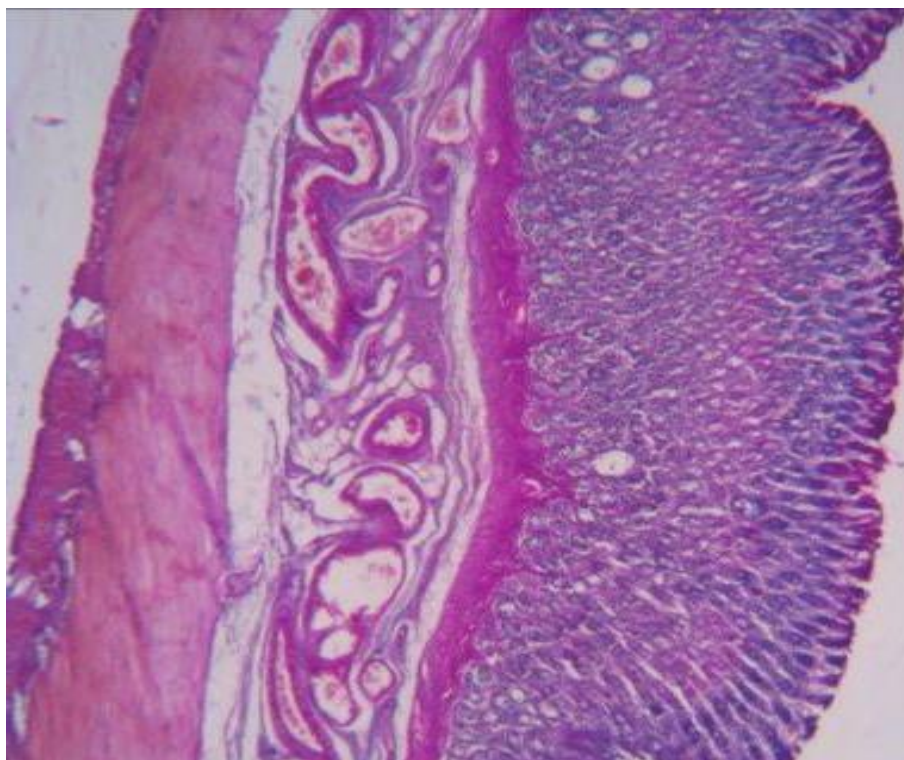


Рис. 3.4.16 – Аневризматичне розширення кровоносних судин у підслизовому прошарку. Стінка шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. PAS- реакція та метод Хейла. Збільшення  $\times 40$

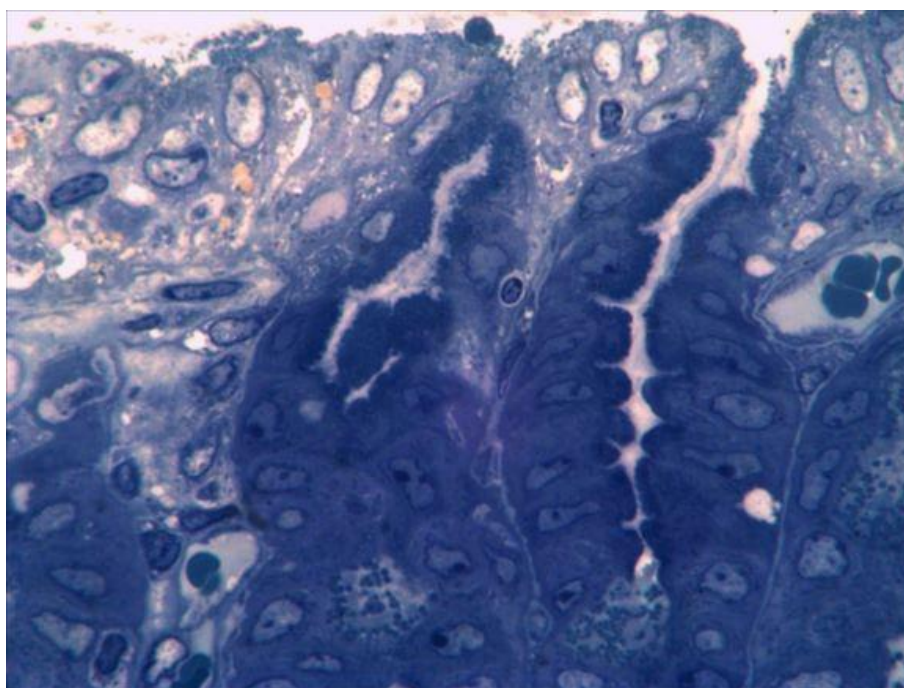


Рис. 3.4.17 – Гідропічні зміни цитоплазми поверхневих мукоцитів. Зміщення ядер до апікальних полюсів клітин. Стінка шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 1\ 000$

При забарвленні за Маллорі смужка захисного шару слизу на поверхні СОШ відсутня. Зменшується товщина СОШ на 16,28 % ( $p = 0,0015$ ), висота шлункових залоз – на 17,24 % ( $p = 0,0034$ ), щільність залоз на  $1 \text{ мм}^2$  – на 1,03 % ( $p = 0,8282$ ) порівняно з контролем.

На гістологічних препаратах спостерігається розширення просвітів залоз внаслідок дистрофічних та некробіотичних процесів у клітинах залозистого епітелію. Зростає частота появи кістоподібних порожнин у товщі власної пластинки СОШ, заповнених клітинним детритом. Кількість клітин на 1 залозу знижується на 23,93 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю, досягаючи максимального зниження щодо попередніх термінів експерименту.

Таким чином, від загальної маси клітин у власних залозах шлунка відсоткова частка ШМ становить 21,6 %, ПК – 28,65 %, ГК – 31,44 %, апудоцитів – 12,42 %, решта – 5,39 % становить суму слабодиференційованих та структурно-змінених клітин, виявити належність яких до певного виду неможливо.

На препаратах під час проведення PAS-реакції спостерігається дуже низький вміст або відсутність PAS-позитивних речовин у цитоплазмі збережених ПМ та ШМ. ГАГ у цитоплазмі ПМ та ШМ у дуже незначній кількості (рис. 3.4.18). Висота ПМ зменшується на 53,61 % ( $p < 0,0001$ ), їх кількість – на 50,84 % ( $p < 0,0001$ ), ППЦ ПМ – на 24,33 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ ПМ – на 33,8 % порівняно з контролем ( $p < 0,0001$ ).

Ультрамікроскопічно у цитоплазмі ПМ виявляються ознаки дезорганізації клітинних органел, набряку мітохондрій та руйнування їх крист. Більшість ПМ кубічної форми, але трапляються гіперплазовані видовжені ПМ з ознаками цитолізу. Незначна кількість дрібних зрілих гранул секрету виявляється лише у верхівках клітин. Ядра неправильної форми з просвітленим матриксом та осміофільною каріолемою, зміщені в центральні та апікальні відділи. Перинуклеарний просвіт дещо розширений. Структури ГЕПР розширені, часто зазнають фрагментації та лізису. У цитоплазмі зростає кількість світлих вакуоль, деякі з них зливаються (рис. 3.4.19).

Цитоплазма ШМ при забарвленні гематоксилином та еозином – світло-еозинофільна, часто з ознаками вакуолізації, ядра пікнотичні.

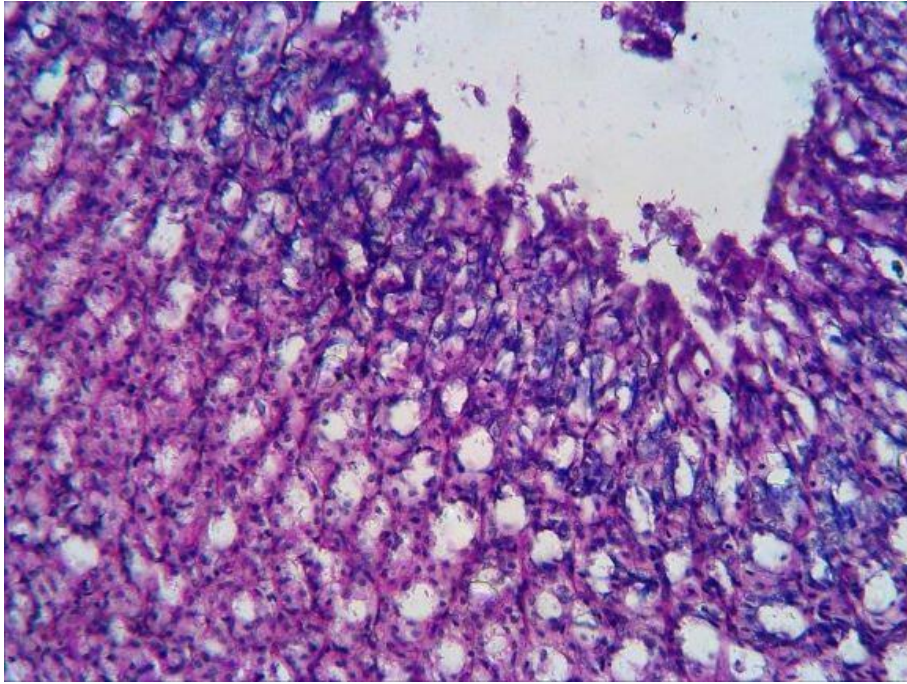


Рис. 3.4.18 – Розподіл глікопротеїнів та глікозаміногліканів у власній пластинці слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. PAS-реакція та метод Хейла. Збільшення  $\times 200$ .

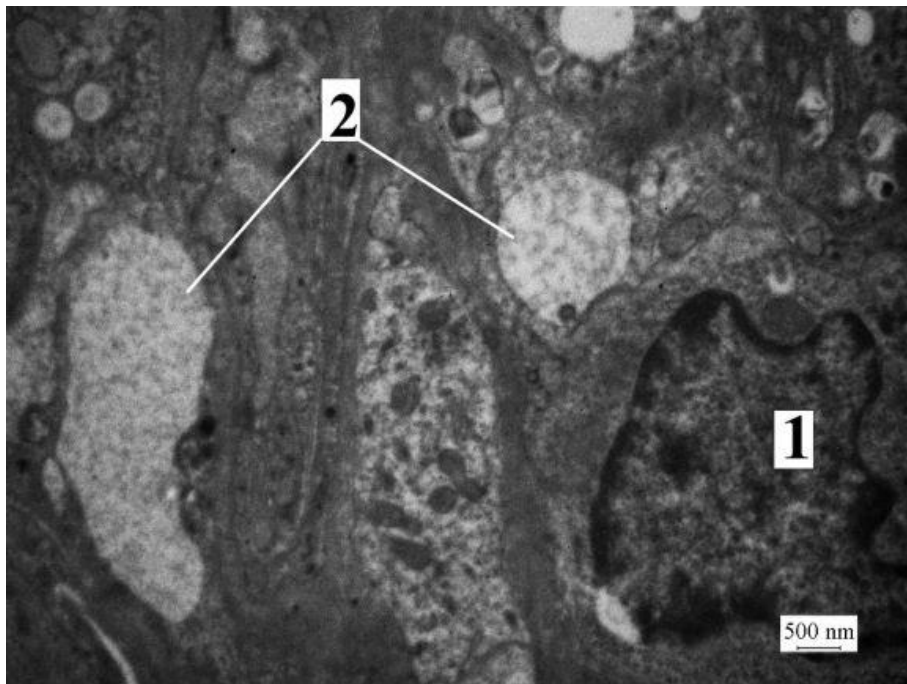


Рис. 3.4.19 – Поверхневий мукоцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – вакуолі

На напівтонких зрізах - незначна кількість або повна відсутність мукоїдних гранул в апікальних ділянках ШМ. Завдяки цьому ядра ШМ зміщені до центра клітин. ППЦ ШМ зростає на 5,51 % ( $p = 0,3049$ ), а ППЯ зменшується на 24,49 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з показниками контролю, загалом підпорядковуючись тенденціям у решти гландулоцитів власних залоз (рис. 3.4.20). Крім того, було виявлено зростання кількості ШМ на 9,03 % ( $p = 0,0456$ ). Ультрамiкроскопічно у цитоплазмі ШМ наявні електронно-прозорі вакуолі середніх та великих розмірів (рис. 3.4.21). Апікальна поверхня цитоплазми ШМ заповнена дрібними гранулами низької електронної щільності в незначній кількості. Ядра мають велику кількість інвагінацій. Каріолема осміофільна, уздовж неї виявляється агрегація гетерохроматину. Поодинокі дрібні мітохондрії мають зруйновані кристи та просвітлення матриксу. Комплекс Гольджі має ділянки лізису. ГЕПР розвинений слабо.

ПК набирають різної форми та розмірів, виявляються переважно у шийках та верхніх ділянках ГЧЗ. Зростає частота появи ПК із гідропічними змінами цитоплазми та цитолізом (рис. 3.4.22). Кількість ПК зменшується на 6,02 % ( $p = 0,3137$ ) щодо контролю. На напівтонких зрізах у ПК світла цитоплазма та набряклі мітохондрії збільшуються у розмірах та набувають темно-синього кольору, візуалізуючись як інтенсивно-забарвлена зернистість цитоплазми ПК. Збільшення ППЦ ПК не достовірне. ППЯ знижується на 24,49 % ( $p = 0,0210$ ) порівняно з контролем.

Ультрамiкроскопічно ПК мають набряклі округлі великі мітохондрії зі зменшеною кількістю нещільно упакованих набряклих крист та підмембранним просвітленням матриксу. Зменшується кількість тубуловезикул та елементів АЕПР. Ядра зміщуються до полюсів, часто набувають інвагінацій (рис. 3.4.23). Гетерохроматин конденсується уздовж каріолеми. Трапляються ПК із набряклою цитоплазмою, ділянками її просвіту та відсутністю органел. Часто трапляються лізосоми та дрібні й середніх розмірів електронно-прозорі вакуолі.

Мікроскопічним дослідженням на препаратах візуально визначається зменшення кількості ГК, або їх відсутність в окремих залозах унаслідок цитолізу. Морфометрично кількість ГК зменшується на 35,31 % ( $p < 0,0001$ ).

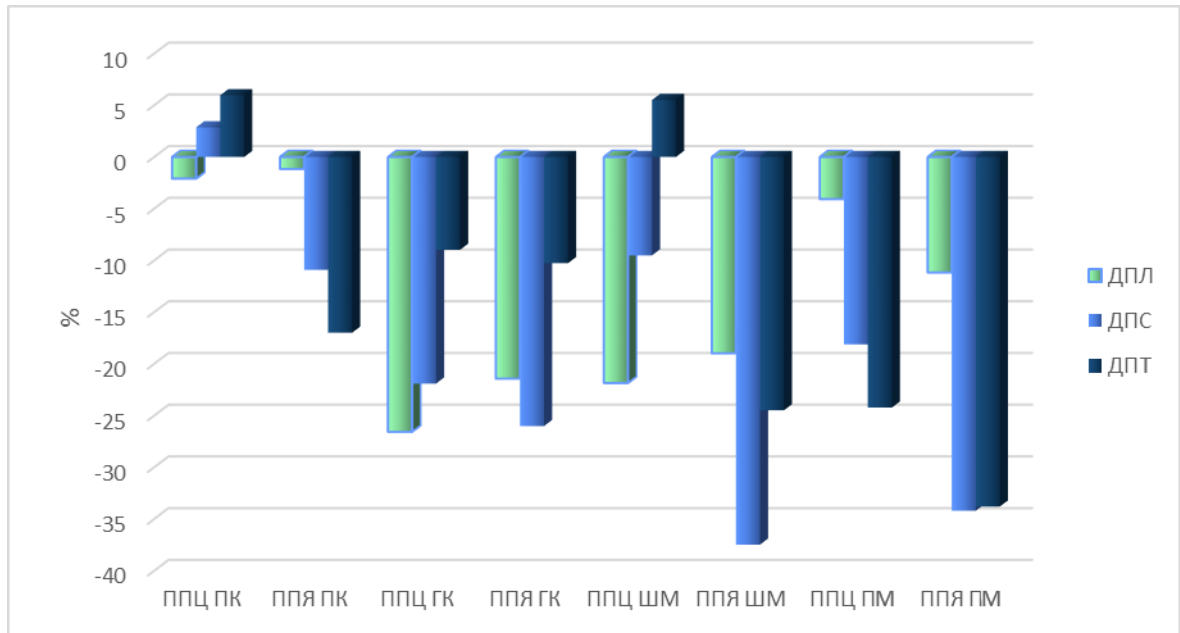


Рис. 3.4.20 – Співвідношення показників ППЦ та ППЯ клітин власних залоз слизової оболонки шлунка щурів за умов позаклітинної дегідратації

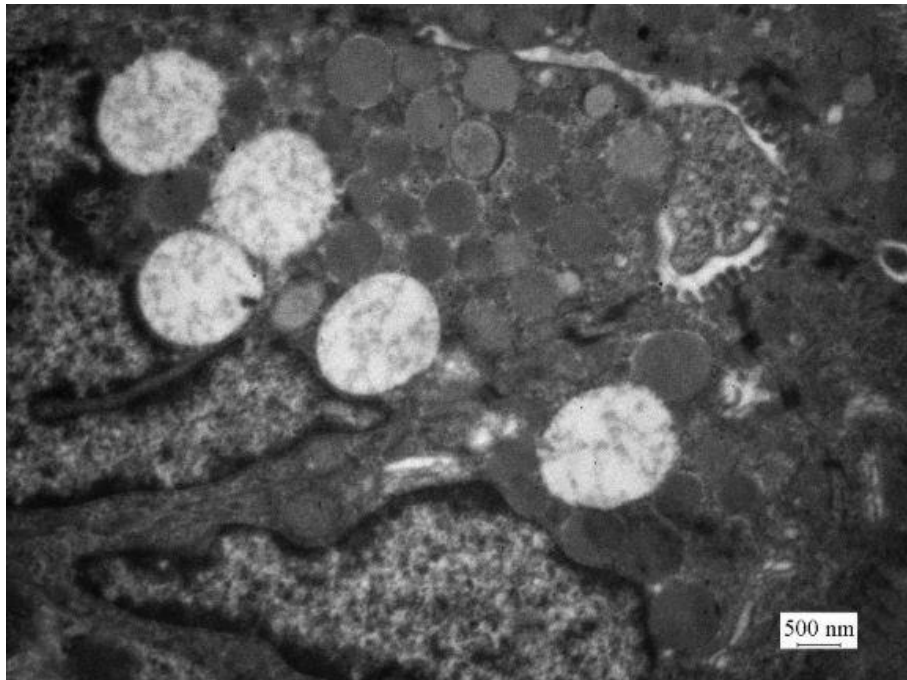


Рис. 3.4.21 – Вакуолі в шийкових мукоцитах слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Електроннограма

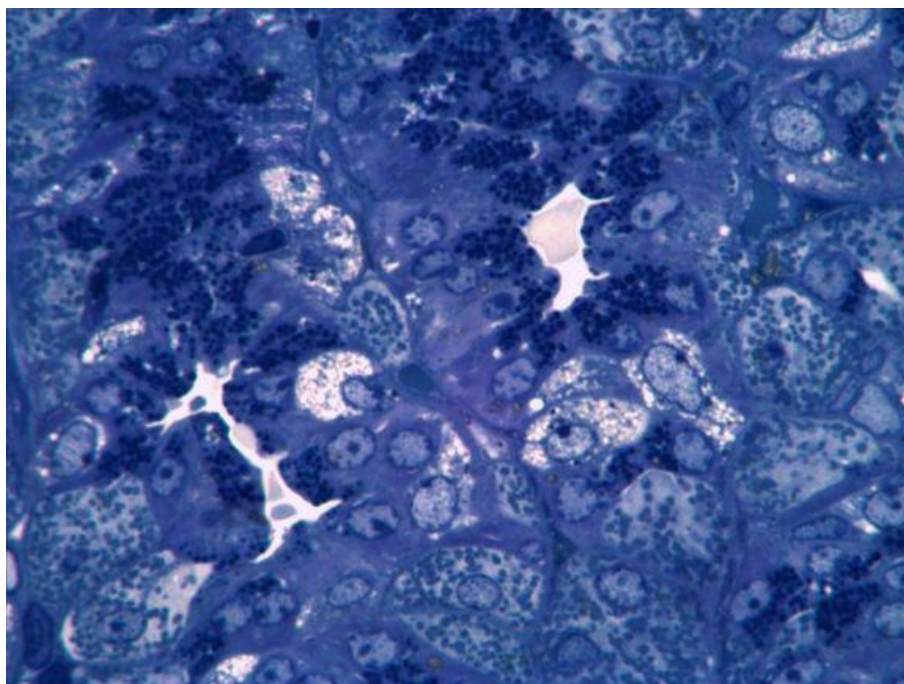


Рис. 3.4.22 – Гідролічні зміни цитоплазми пристінкових екзокриноцитів. Ядра зміщені до полюсів клітин. Стінка шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 1\ 000$

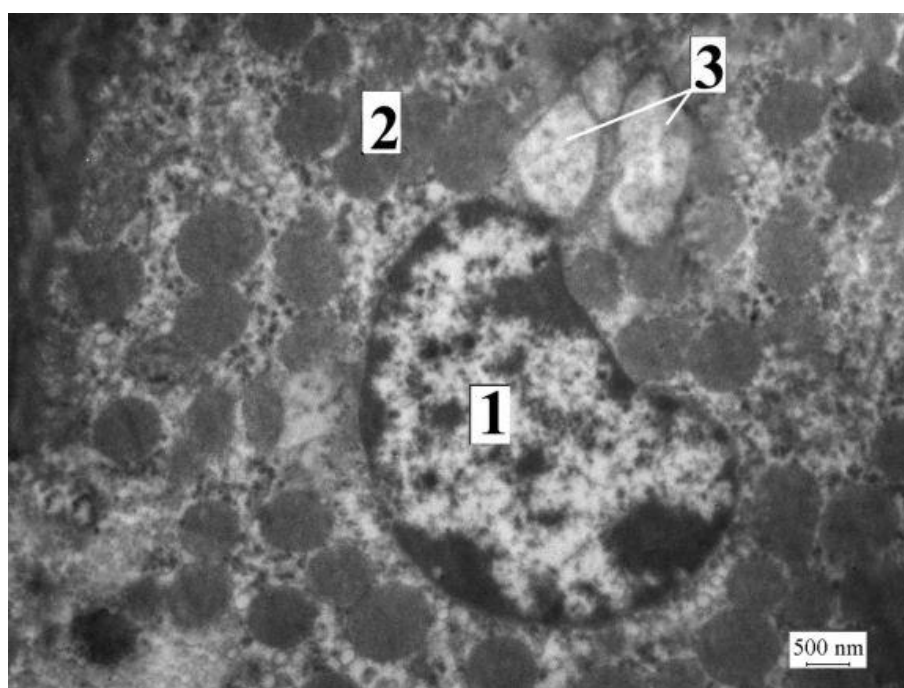


Рис. 3.4.23 – Пристінковий екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Електронограма; 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – вакуолі

При забарвленні гематоксилином та еозином відзначається слабка базофільність цитоплазми ГК, що може свідчити про виснаження білок-синтетичних процесів. Кількість зимогенних гранул у цитоплазмі ГК зменшена або вони відсутні. ППЦ ГК знижується на 8,98 % ( $p = 0,0849$ ), ППЯ – на 10,27 % ( $p = 0,1238$ ).

Ультрамiкроскопiчно у ГК власних шлункових залоз iдентифiкуються вакуолi середнiх розмiрiв. Ядра ущiльненi, змiщенi у прицентральнi дiлянки ГК, карiолема осмiофiльна, потовщена. Перинуклеарний простiр розширений, електронно-просвiтлений. Мiтохондрiї набряклi, з деструкцiєю крист та просвiтленням матриксу (рис. 3.4.24). Часто виявляються лiзосоми та аутофагосоми. Комплекс Гольджi гiпертрофований iз дiлянками лiзису. ГЕПР дезорганiзований, його мембрани мають щiльний осмiофiльний вміст. Мiж мембранними структурами ГЕПР значно розширюються промiжки, що мають низьку електронну щiльнiсть. Кiлькiсть зрiлих секреторних гранул незначна.

Кiлькiсть апудоцитiв зменшується на 53,8 % ( $p < 0,0001$ ) переважно у базальних вiддiлах ГЧЗ на фонi вiдносного їх збереження у шийках та верхнiх дiлянках ГЧЗ (рис. 3.4.25). Велика кiлькiсть дегранулюючих G-клiтин та даних апудоцитiв у постсекреторному станi. У клiтинах часто виявляються лiзосоми та мiєліноподiбнi фiгури (рис. 3.4.26). Мiтохондрiї переважно овальнi з просвiтленим матриксом та нещiльно розмiщеними кристами. Ядра видовженi з великою кiлькiстю iнвагiнацiй. ЕС- та ЕСL-клiтини здебiльшого мають типовий вигляд. Поряд iз такими виявляються ЕС-клiтини з ущiльненими цитоплазмою та ядром, розширеним перинуклеарним простором, набряклими мiтохондрiями з просвiтленим матриксом. Велика кiлькiсть клiтин iз деструкцiєю органел, ознаками вакуолiзацiї та лiзису цитоплазми й порушенням цiлiсностi клiтинних мембран (рис. 3.4.27). У такому станi складно визначити належнiсть клiтин до певного виду. Ядра мають ознаки набряку, цiлiснiсть карiолеми збережена.

Кiлькiсть МАК, виявлена iмуногiстохимiчним маркером Ki-67 порiвняно iз попереднiми термiнами експерименту, пiдпорядковується загальнiй тенденцiї до збiльшення у всiх вiддiлах залоз, окрiм базальних частин (рис. 3.4.28).



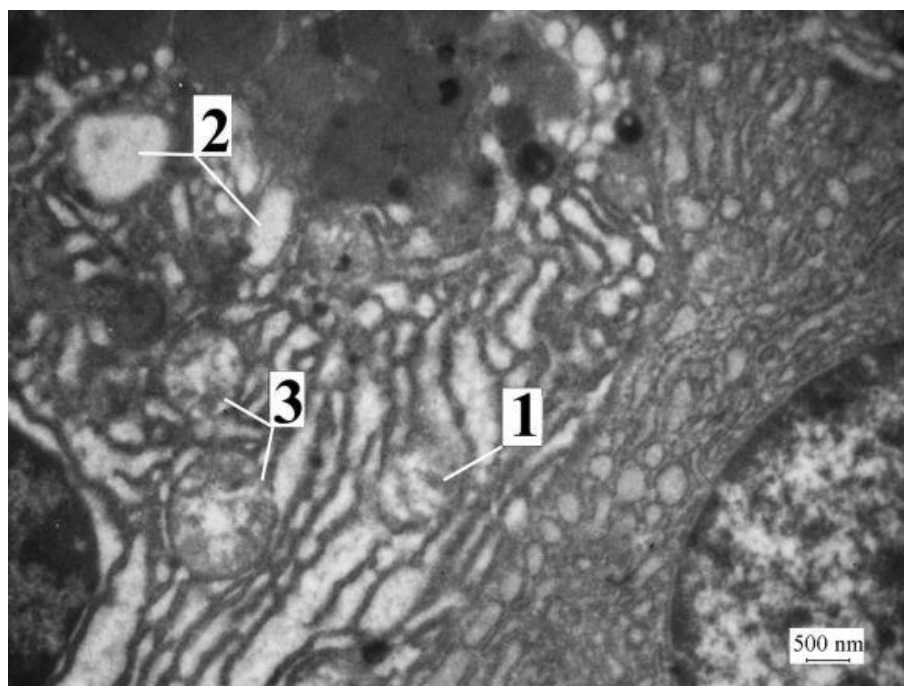


Рис. 3.4.24 – Головний екзокриноцит СОШ фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Електроннограма; 1 – ділянка лізису структур ГЕПР; 2 – вакуолі; 3 – мітохондрії з деструкцією крист та просвітленням матриксу

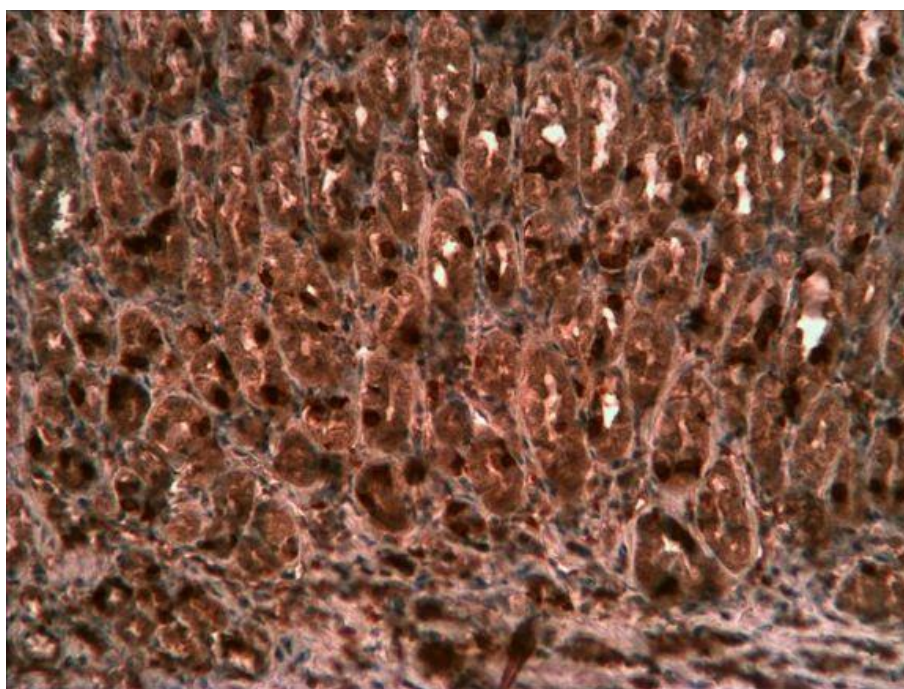


Рис. 3.4.25 – Зменшення кількості апудоцитів у базальних відділах ГЧЗ. Стінка фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Імуногістохімічна реакція з антитілами до хромограніну А. Збільшення  $\times 200$

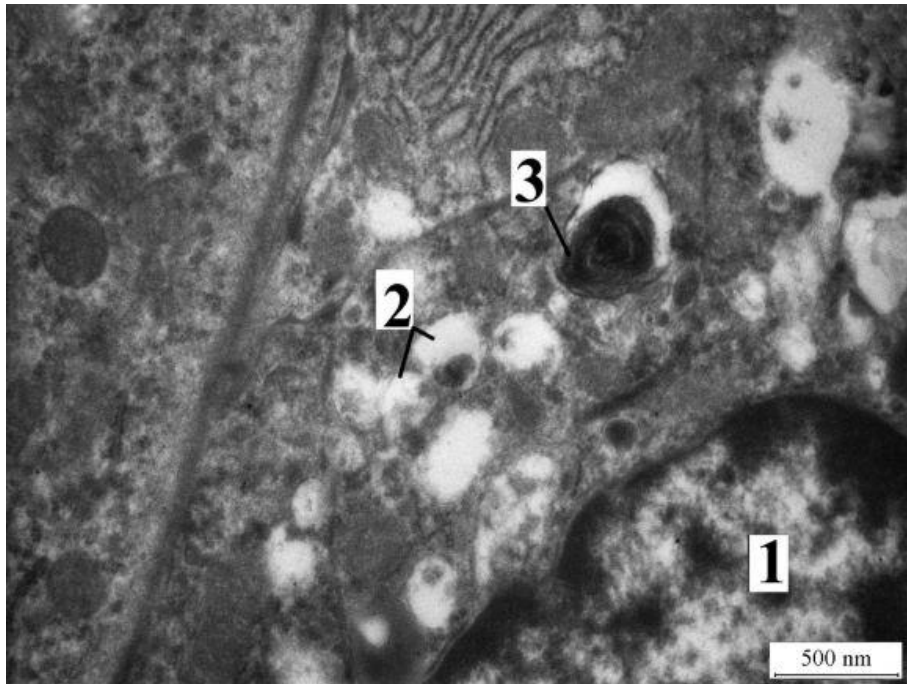


Рис. 3.4.26 – G-клітина слизової оболонки ФВШ щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Електроннограма; 1 – ядро; 2 – секреторні гранули; 3 – мієліноподібна фігура

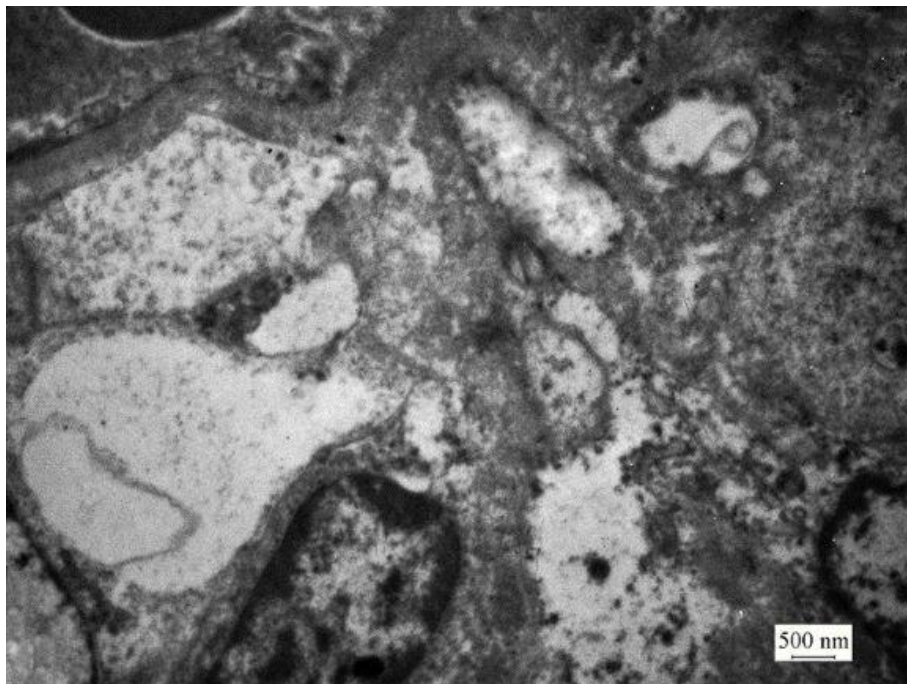


Рис. 3.4.27 – Вакуолізація та цитоліз клітини слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Електроннограма

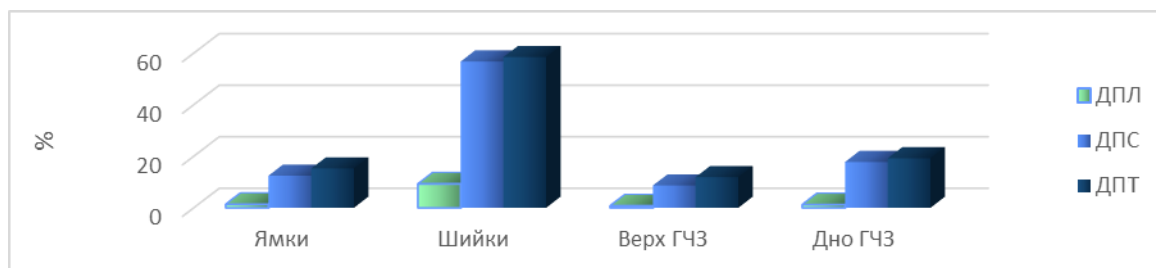


Рис. 3.4.28 – Співвідношення кількості мітотично-активних клітин у різних відділах власних залоз СОШ шлунка щурів за умов позаклітинної дегідратації

Так, у ямках кількість МАК досягає  $(15,25 \pm 0,95) \%$  у полі зору, що на  $14,94 \%$  ( $p < 0,0001$ ) перевищує показники контролю. У перешийках та шийкових ділянках цей показник становить  $(58,49 \pm 2,16) \%$ , що на  $19,17 \%$  ( $p < 0,0001$ ) перевищує контрольні показники. У верхніх ділянках ГЧЗ  $(11,91 \pm 0,8) \%$  МАК, що на  $10,94 \%$  ( $p < 0,0001$ ) перевищує значення у групі контролю. На  $18,76 \%$  зростає кількість МАК у базальних ділянках ГЧЗ та становить  $(19,23 \pm 2,74) \%$  ( $p < 0,0001$ ) від кількості усіх glanduloцитів у полі зору (додаток 1, табл. 20).

За умов важкого ступеня позаклітинної дегідратації організму кількість АЗК у ямках залоз становить  $(2,68 \pm 0,3) \%$ , що перевищує аналогічний показник у групі інтактних тварин на  $2,03 \%$  ( $p < 0,0001$ ). У ділянках перешийків та шийках власних залоз кількість АЗК дорівнює  $(5 \pm 0,29) \%$ , а порівняно з групою контролю – зростає на  $3,82 \%$  ( $p < 0,0001$ ). У верхніх ділянках ГЧЗ АЗК  $(0,51 \pm 0,11) \%$ , що на  $0,29 \%$  ( $p = 0,0508$ ) перевищує показники контрольної групи (додаток 1, табл. 21).

Гемореологічні зміни у власній пластинці СОШ, як і в ПП, мають вигляд численних стазів та крововиливів (рис. 3.4.29). Кровоносні судини перерозтягнені, аневризматично розширені, звивисті, переповнені кров'ю. У МОШ деякі із судин ГМЦР мають порожні просвіти. ДА збільшується на  $17,24 \%$  ( $p = 0,0019$ ), ДВ – на  $36,84 \%$  ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю. Ультрамікроскопічно виявляються складжі у судинах ГМЦР усіх структурних компонентів стінки шлунка. У цитоплазмі ендотеліоцитів велика кількість мікропіноцитозних пухирців та електронно-світлих вакуолей навіть у відростках даних клітин (рис. 3.4.30). Останні мають набряклий вигляд, що спричинює звуження просвіту капілярів.

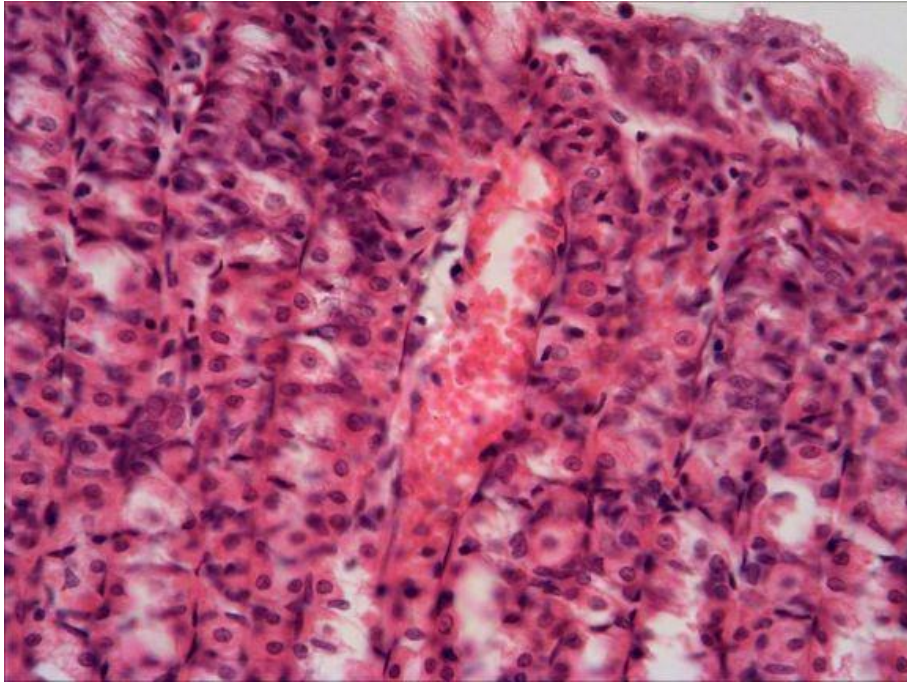


Рис. 3.4.29 – Геморагії у власній пластинці слизової оболонки. Стінка фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення  $\times 400$

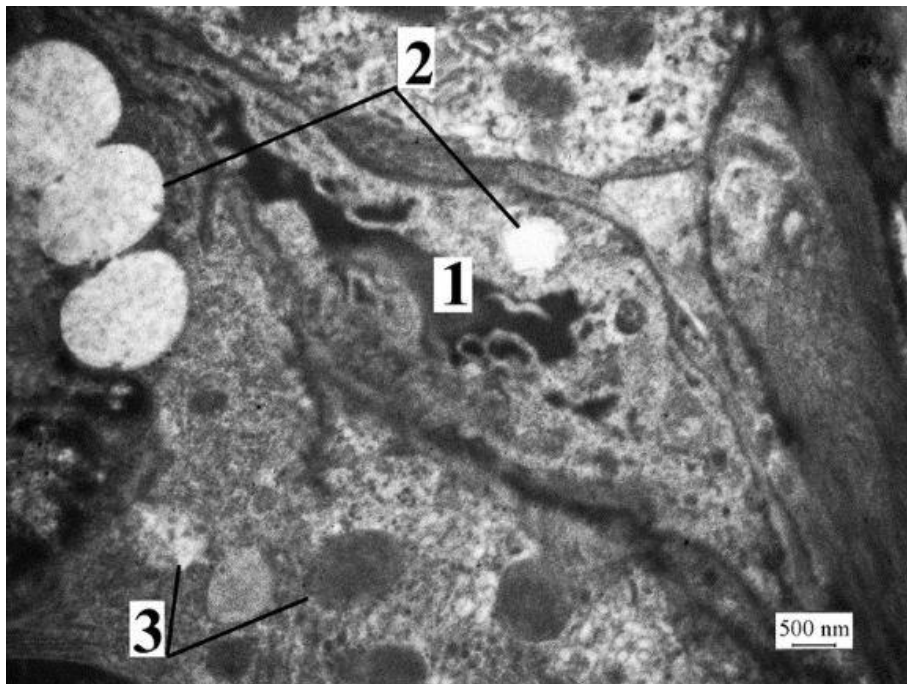


Рис. 3.4.30 – Ендотеліоцит капіляра фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Електронограма; 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – вакуолі; 3 – мітохондрії

Цитоплазма ущільнена, ядра з помітним переважанням гетерохроматину, зібраного у щільні грудки уздовж ядерної мембрани. Мітохондрії набрякли зі зруйнованими кристами та просвітленим матриксом. Комплекс Гольджі зазнає вогнищового лізису.

Сполучнотканинний компонент власної пластинки СОШ не зазнає значних змін, окрім значної інфільтрації власної пластинки СОШ поліморфно-ядерними лейкоцитами. У МПСО значних структурних перебудов не спостерігається, її товщина не має істотних змін як щодо контролю, так і щодо попередніх термінів експерименту. Товщина ПП зменшується на 46,98 % ( $p < 0,0001$ ). М'язова та серозна оболонки стоншуються відповідно на 20,38 % ( $p = 0,0027$ ) та на 25,1 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з групою інтактних тварин.

Таким чином, за умов позаклітинного зневоднення організму має місце поступове стоншення стінки ФВШ, зокрема СОШ. Посилення структурних змін у поверхневому та залозистому епітелії супроводжується його десквамацією, розширенням ямок, розширенням просвітів залоз та утворенням кістоподібних порожнин, заповнених клітинним детритом у ГЧЗ.

При наростанні тяжкості позаклітинної дегідратації зменшується висота залоз та кількість спеціалізованих glanduloцитів у них. На відміну від змін при загальній та клітинній дегідратації відзначається зменшення кількості апудоцитів переважно у базальних відділах залоз, верхні ділянки ГЧЗ зазнають менших втрат. Спостерігається збільшення кількості даних клітин у нетипових для них шийкових відділах залоз.

Наростання тяжкості позаклітинної дегідратації супроводжується посиленням розладів гемодинаміки. При середньому та тяжкому ступенях відзначається наявність стазів та крововиливів у судинах ГМЦР усіх компонентів шлункової стінки на фоні перерозтягнення та аневризматичного розширення кровоносних судин у СОШ та підслизовому прошарку ФВШ [268]. Ультрамикроскопічні зміни клітин характеризуються появою вакуолей у цитоплазмі, набряком та деструкцією мітохондрій, ознаками порушення синтетичної та секреторної функції переважної більшості клітин і наростанням структурних порушень.

Отримані результати відображені у публікаціях [49, 268].

### **3.5. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов загальної дегідратації сублетального ступеня тяжкості та одночасного застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату**

Після досягнення 9-ї доби експерименту загального зневоднення організму на гістологічних препаратах шлунка тварин, які впродовж усього терміну паралельно отримували ЕМГС, значних відмінностей від групи без застосування коректора не спостерігалось. Достовірних змін щодо цієї групи тварин не мають АМЩ, АМШ та ВМШ і його лінійні розміри. Однак застосування ЕМГС супроводжується менш вираженим стоншенням стінки шлунка на 4,98 % ( $p = 0,0462$ ) порівняно із щурами без корекції на фоні важкого позаклітинного зневоднення щодо інтактних тварин.

Спостерігається тонка, переривчаста PAS-позитивна смужка слизу на поверхні СОШ, яка місцями зазнає відшарування разом із пластами ПМ (рис. 3.5.1).

Ультрамікроскопічно стан ПМ та ШМ майже не відрізняється від групи щурів, що не отримували коректор. Але на відміну від останніх у тварин, яким щоденно проводили ін'єкції ЕМГС, збережені базальні відділи власних залоз слизової оболонки ФВШ. На 11,88 % ( $p = 0,0049$ ) відзначається зменшення інтенсивності втрати загальної кількості гландулоцитів на одну залозу, яке на 9,35 % ( $p = 0,0205$ ) було менше за показники групи контролю.

У відсотковому значенні від загальної кількості клітин на 1 шлункову залозу у тварин, які отримували препарат-коректор, відзначається збільшення частки збережених ПК на 14,62 % ( $p = 0,0133$ ), ГЕП – на 15,55 % ( $p = 0,0372$ ) та ШМ – на 35,93 % ( $p = 0,0010$ ) (рис. 3.5.2).

Імуногістохімічно виявляється збільшення кількості збережених апудоцитів у базальних відділах ГЧЗ шлунка за майже повної їх відсутності поблизу шийок залоз.

За умов застосування коректора відзначається таке співвідношення часток клітин у шлункових залозах: ГК – 32,47 %, ПК – 31,1 %, ШМ – 18,02 %, апудоцити – 17,35 %. Розміри клітин та їх ядер власних залоз шлунка не мають достовірних змін щодо групи без застосування коректора.

Ультрамікроскопічно кількість гранул у ПМ та ШМ має незначне збільшення.

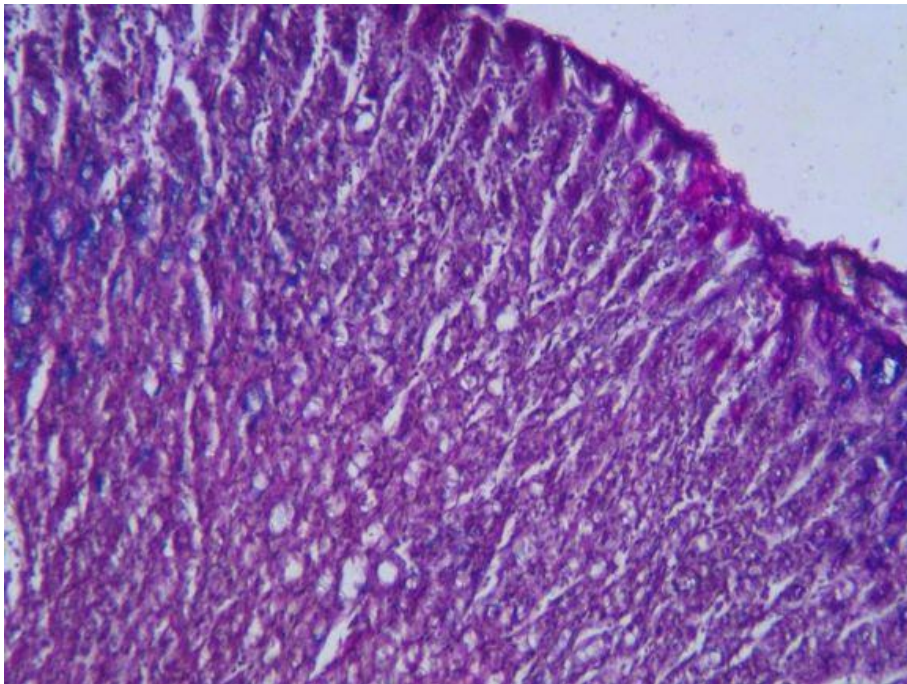


Рис. 3.5.1 – Стінка шлунка щура. Фундальний відділ. Загальна дегідратація з корекцією, 9-та доба. Збільшення  $\times 400$ . PAS-реакція та метод Хейла.  
Тонка PAS-позитивна смужка слизу на поверхні слизової оболонки

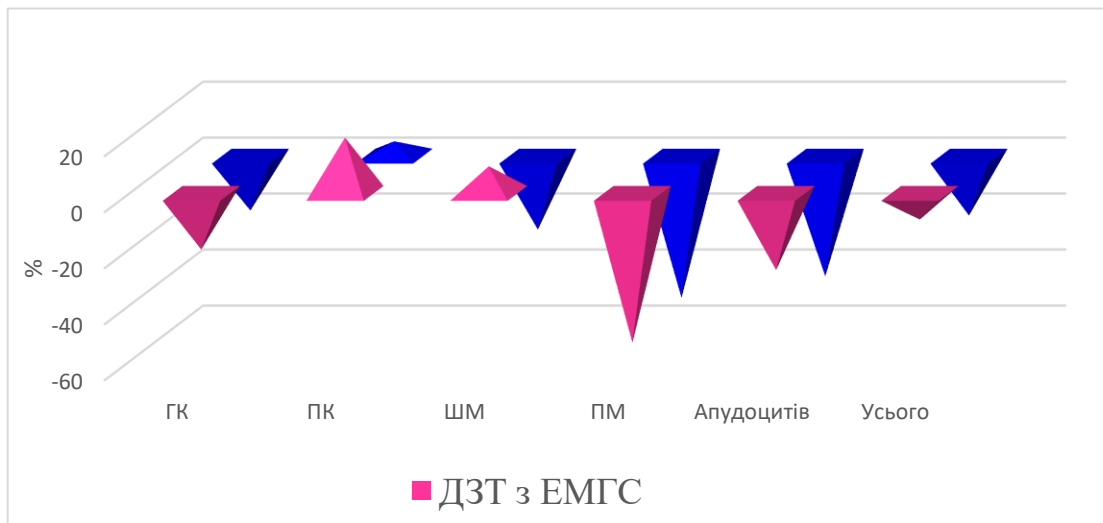


Рис. 3.5.2 – Співвідношення кількісного клітинного складу власних залоз слизової оболонки шлунка щурів на 9-ту добу загального зневоднення без застосування ЕМГС та з його використанням

Стан ГК майже не відрізняється від тих, які не зазнавали впливу коректора. Візуально на препаратах помітно менша частка ПК зі структурними змінами та рідше трапляються клітини з ущільненою цитоплазмою, пікнотичним ядром та зруйнованими мітохондріями. Часто на препаратах ПК розміщуються групами, утворюючи «поля» цих клітин поблизу шийок залоз (рис. 3.5.3).

У більшості ПК ядра розміщені в центрі клітин. Контури каріолеми чіткі. Деякі мітохондрії мають неупорядковано розміщені кристи з ознаками деструкції. У цитоплазмі наявні лізосоми (рис. 3.5.4). Значна кількість ПК у постсекреторному стані, про що свідчать розширені клітинні секреторні каналці та одиничні тубуловезикули в цитоплазмі. Розміщені ближче до шийкових відділів ПК дрібніших розмірів, не мають сформованих секреторних каналців, але з великою кількістю тубуловезикул у цитоплазмі, комплексом Гольджі та дрібними мітохондріями з більш щільним матриксом.

G-клітини характерної форми без значних структурних змін. У цитоплазмі незначна кількість поліморфних гранул неоднорідної електронної щільності. Видовжені мітохондрії невеликих розмірів. Частота появи ЕС- та ЕСL-клітин також зменшується. Апудоцити зберігають типову форму та велику кількість дрібних осміофільних гранул, усі характерні органели без істотних морфологічних змін.

Кількість МАК слизової оболонки ФВШ за умов важкого загального зневоднення та застосування ЕМГС зростає на 5,93 % ( $p = 0,0425$ ) щодо контролю у шийках залоз, на 0,44 % ( $p = 0,0078$ ) – у верхніх ділянках ГЧЗ, у ділянках дна кількість МАК зменшується на 3,41 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з групою без застосування коректора.

У тварин, які отримували препарат ЕМГС на важкій стадії загальної дегідратації, відзначається зменшення АЗК на 0,45 % ( $p = 0,0003$ ) у верхніх ділянках ГЧЗ, а його зростання в шийках залоз – на 1,95 % ( $p = 0,0022$ ), що може бути пов'язане з посиленням проліферативних процесів (рис. 3.5.5).

Таким чином, застосування ЕМГС на фоні загального зневоднення сприяє зменшенню інтенсивності стоншення стінки шлунка, втрати загальної кількості glanduloцитів та покращує загальний стан клітин шлункових залоз.



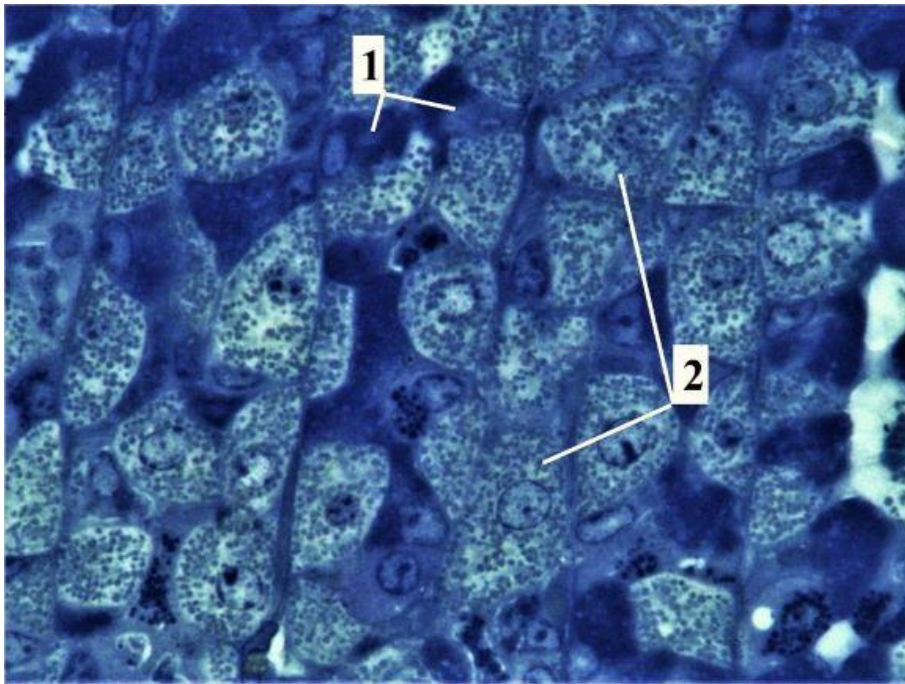


Рис. 3.5.3 – Слизова оболонка фундального відділу стінки щура. Загальна дегідратація із застосуванням коректора ЕМГС, 9-та доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 1\ 000$ ; 1 – шийкові мукоцити; 2 – групи пристінкових екзокриноцитів

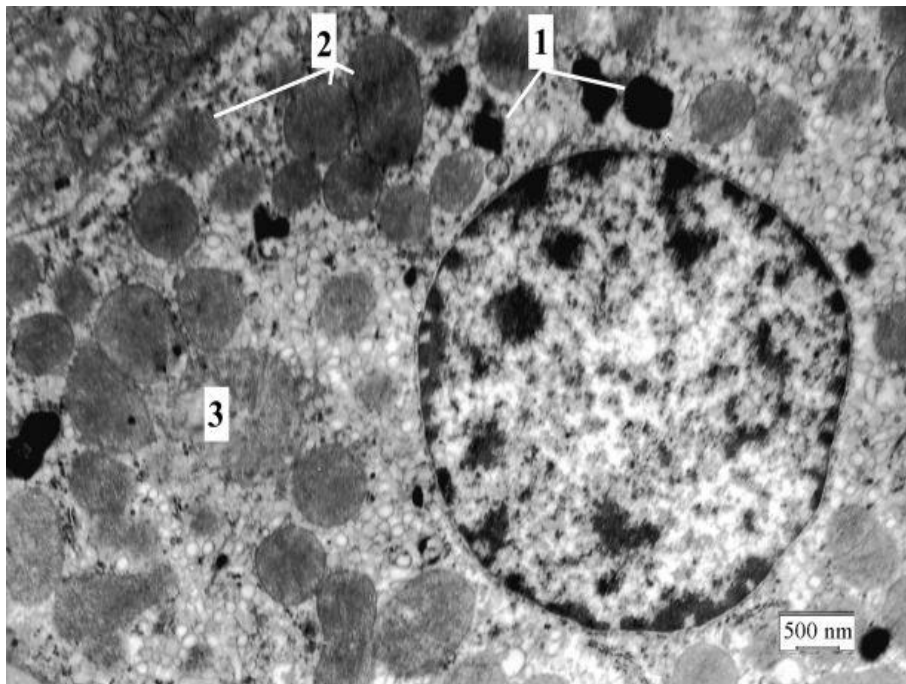


Рис. 3.5.4 – Пристінковий екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Загальна дегідратація із застосуванням коректора, 9-та доба. Електроннограма; 1 – лізосоми; 2 – мітохондрії; 3 – внутрішньоклітинний секреторний каналець

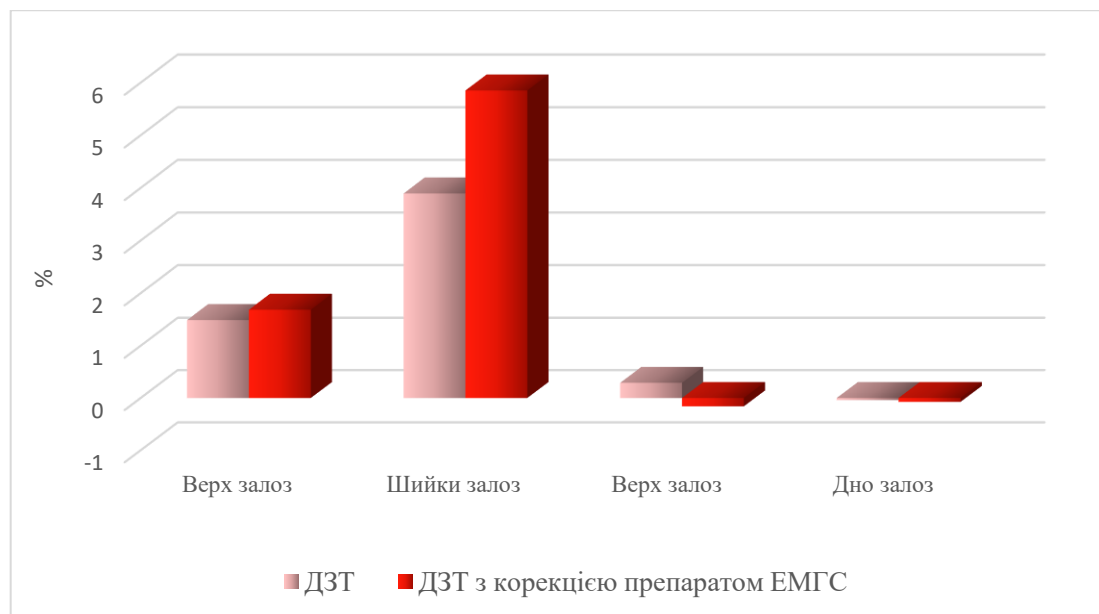


Рис. 3.5.5 – Співвідношення p53-позитивних клітин у різних відділах залоз слизової оболонки шлунка щурів на 9-ту добу загального зневоднення без застосування препарату ЕМГС та з його використанням

### **3.6. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов клітинної дегідратації організму сублетального ступеня тяжкості та одночасного застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату**

Аналіз гістологічних препаратів тканин ФВШ за умов сублетальної клітинної дегідратації із застосуванням коректора ЕМГС дозволив виявити ряд особливостей структурних змін даного органа. На 30-ту добу клітинної дегідратації показник ОШ щурів, які отримували медикаментозну профілактику, збільшувався на 28,75 % ( $p = 0,0063$ ) щодо контролю порівняно з тяжким ступенем клітинного зневоднення. Збільшення розмірів шлунка: ДШ – на 21,7 % ( $p = 0,0040$ ), ШШ – на 23,34 % ( $p = 0,0682$ ) та ТШ – на 24,67 % ( $p = 0,4846$ ), супроводжує збільшення ОШ на 28,75 % ( $p = 0,0063$ ) порівняно з групою тварин за аналогічних умов, яким не проводили корекцію. Збільшення розмірів шлунка щурів, яким робили ін'єкції ЕМГС, може бути пов'язане з більш активною поведінкою, без вираженої агресії та кращим апетитом цих тварин.

На поверхні СОШ наявна вузька смужка PAS-позитивного слизу, трапляються ділянки шийок залоз із незначною секрецією слизу з більш низьким значенням рН, що забарвлюється методом Хейла (рис. 3.6.1). ПМ не мають значних відмінностей щодо групи з тяжким ступенем клітинної дегідратації, але зменшується кількість клітин із порушеною структурою щодо групи тварин у тяжкій стадії клітинної дегідратації, які не отримували коректора.

Шлункові залози на гістологічних зрізах мають різну величину та форму. Просвіти залоз незначно розширені (рис. 3.6.2). Відсотковий перерозподіл часток клітин у залозах шлунка такий: ГК – 38,73 %, ПК – 28,85 %, ШМ – 20,33 %, апудоцити – 9,26 %. Вплив сублетального ступеня клітинного зневоднення поряд із вживанням ЕМГС визначався збереженням на 8,85 % ( $p = 0,0173$ ) кількості апудоцитів та збільшенням кількості ШМ на 41,13 % ( $p = 0,0006$ ) щодо аналогічного показника в щурів на 30-ту добу клітинної дегідратації. Кількість ПК із застосуванням препарату наближалася до контрольних значень. Такі зміни можуть свідчити про збереження цих типів клітин у залозах за умов застосування препарату ЕМГС.

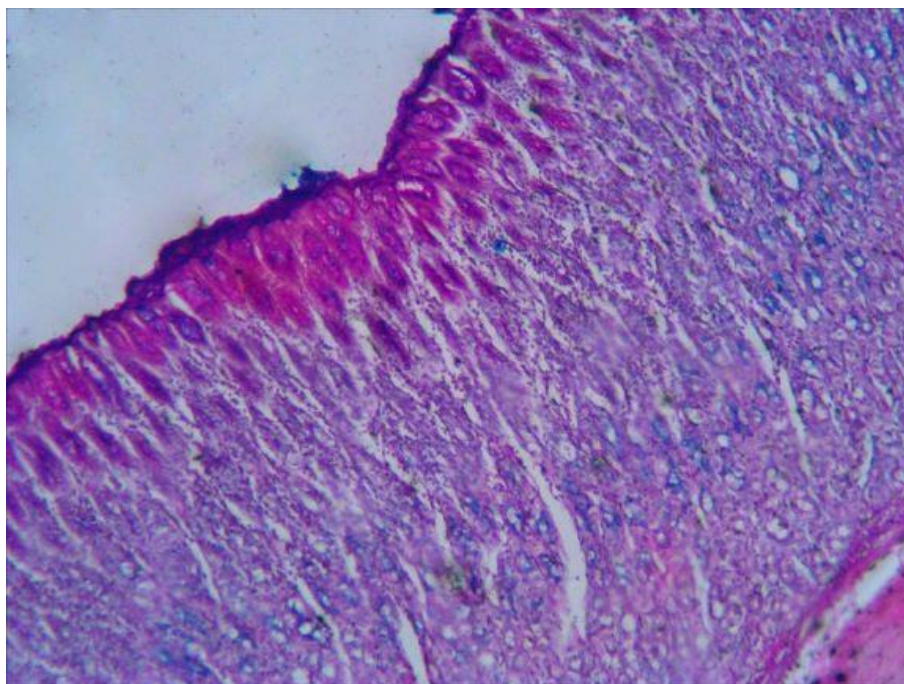


Рис. 3.6.1 – Ділянки збереження кислих глікозаміногліканів у глибоких відділах залоз та вузька смужка PAS-позитивного слизу на поверхні. Стінка фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація з корекцією, 60-та доба. Збільшення  $\times 400$ . PAS-реакція та метод Хейла

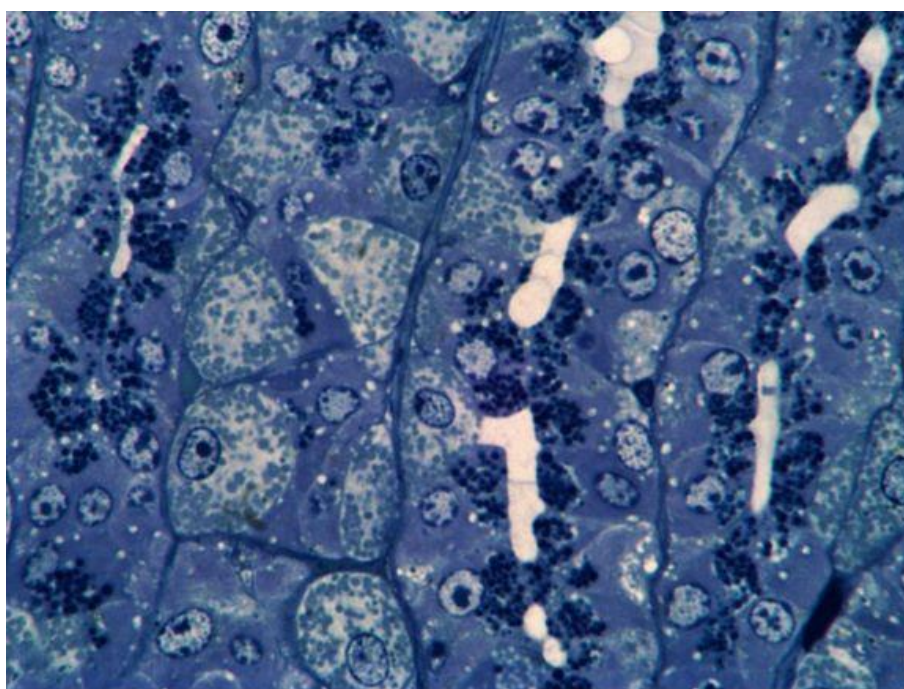


Рис. 3.6.2 – Розширені просвіти залоз слизової оболонки фундального відділу стінки щура. Клітинна дегідратація з корекцією, 30-та доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 1\ 000$

ППЦ та ППЯ екзокриноцитів у цій експериментальній групі щурів має тенденцію до збільшення.

Ультрамікроскопічно в апікальних ділянках цитоплазми ПМ та ШМ наявна незначна кількість секреторних гранул, ядра часто зміщені до центральних відділів клітин, переважно овальної форми, але часто мають глибокі інвагінації. Деякі клітини з пікнотично-зморщеними ядрами та розширеним перинуклеарним простором. Серед ГК і ПК зменшується частота виникнення «темних» форм клітин з ущільненою цитоплазмою та ядром у стані пікнозу. У цитоплазмі ГК наявні гранули різних розмірів та різної електронної щільності, проте часто трапляються лізосоми (рис. 3.6.3). У цитоплазмі ГК та ПК збільшується кількість мітохондрій типової структури, але деякі з них мають дезорганізацію крист та ущільнений матрикс.

На ультраструктурному рівні апудоцити залоз шлунка цієї групи тварин типової будови. У ядрах G-клітин хроматин розміщений дифузно. У цитоплазмі велика кількість округлих секреторних гранул низької електронної щільності з більш щільними включеннями. ЕС- ЕСL-клітини мають характерну структуру без значних відмінностей щодо контролю та групи без корекції.

Розподіл МАК у власних залозах ФВШ тварин, які отримували коректор упродовж усього експерименту, наближався до характерних для них зон локалізації (рис. 3.6.4). У залозах СОШ виявляється збільшення кількості МАК на 5,18 % ( $p = 0,0097$ ) у шийкових ділянках. Цей показник у нижніх відділах ГЧЗ зменшується на 2,71 % ( $p < 0,0001$ ).

Відзначається збільшення кількості сприйнятливих до маркера p53 клітин у шийкових ділянках на 0,86 % ( $p = 0,0271$ ) та тенденція до зменшення кількості АЗК у решті ділянок шлункових залоз.

За умов застосування препарату ЕМГС у сублетальній стадії клітинного зневоднення організму наявні ознаки переповнення кров'ю та розширення просвітів судин ГМЦР шлунка. Венули незначно розширені, ДВ зростає на 3,29 % ( $p = 0,0104$ ). Гемореологічні порушення у вигляді стазів спостерігаються переважно у судинах СОШ та підслизового прошарку.

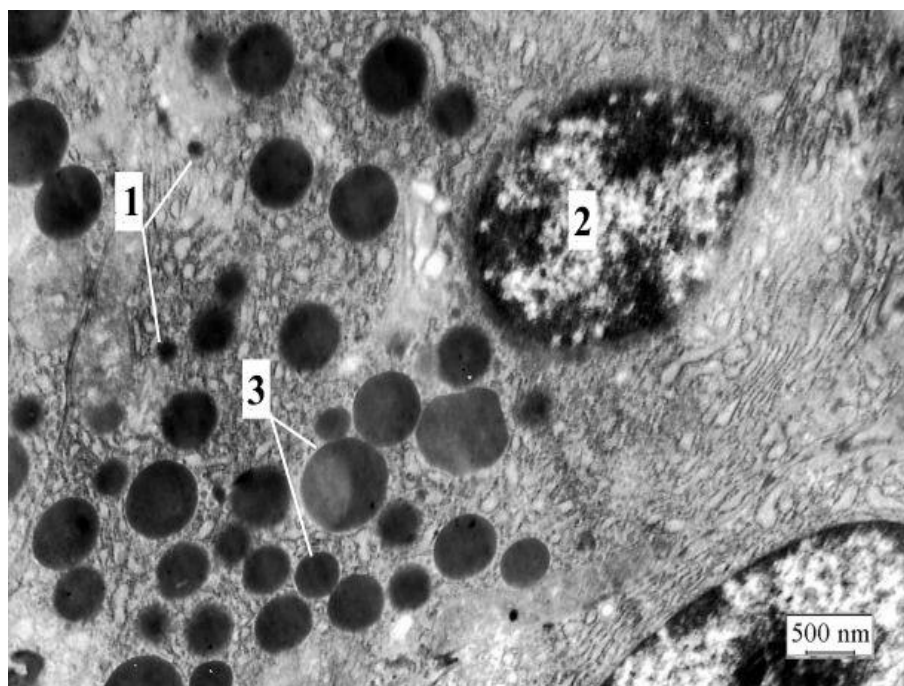


Рис. 3.6.3 – Головний екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація із застосуванням коректора, 30-та доба. Електроннограма; 1 – лізосоми; 2 – ядро; 3 – секреторні гранули

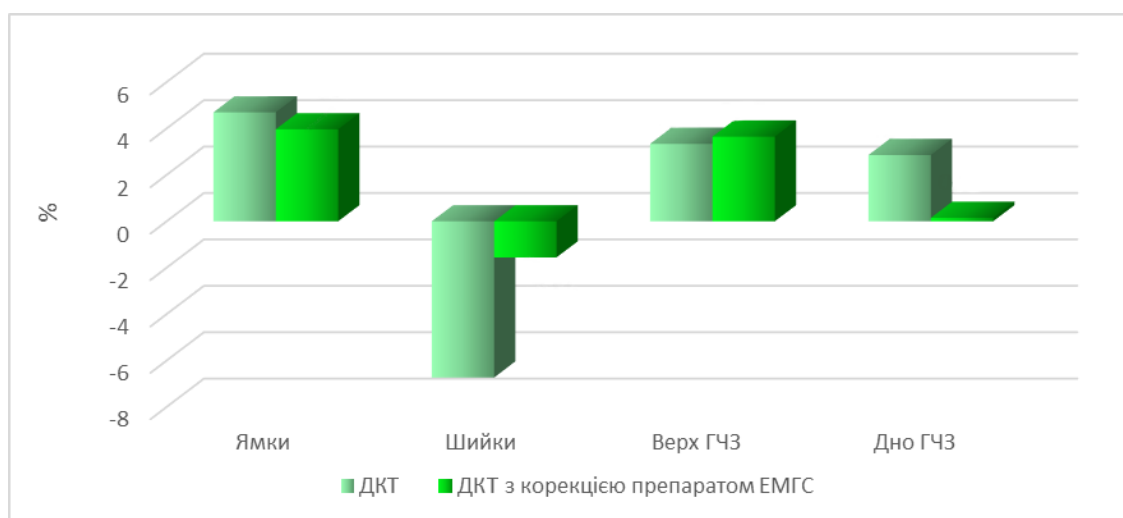


Рис. 3.6.4 – Співвідношення Кі-67-позитивних клітин у різних відділах залоз слизової оболонки шлунка щурів на 30-ту добу клітинного зневоднення без застосування препарату ЕМГС та з його використанням

### **3.7. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов позаклітинної дегідратації організму сублетального ступеня тяжкості та одночасного застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату**

Застосування коректора не викликає достовірних змін АМЩ та АМШ, але ВМШ на 90-ту добу даного експерименту із застосуванням антиоксидантного препарату була на 22,9 % ( $p < 0,0001$ ) меншою від значення в групі без корекції. Це може бути пов'язано з меншими втратами маси тіла щурів. ОШ за умов позаклітинного зневоднення із застосуванням коректора зменшувався на 18,39 % ( $p = 0,4718$ ) щодо групи, яка не отримувала фармакологічну протекцію.

Під час аналізу даних мікроскопії гістологічних зрізів шлунка групи тварин, які отримували препарат ЕМГС упродовж усього терміну експерименту з сублетальним ступенем позаклітинного зневоднення, шлункові ямки мають звичайну глибину та дещо розширені просвіти, заповнені слизоподібним секретом. У дні ямок спостерігається незначне розширення. ПМ здебільшого збережені, десквамація виражена незначно. Висота ПМ зростає на 14,23 % ( $p = 0,0037$ ) щодо норми порівняно з тяжким ступенем позаклітинного зневоднення.

При забарвленні за Малоррі та під час проведенні PAS-реакції спостерігається наявність вираженої смужки захисного шару слизу на поверхні СОШ та у цитоплазмі ПМ (рис. 3.7.1). На напівтонких зрізах та під час ультрамікроскопічного дослідження помітно, що у цитоплазмі ПМ, а також ШМ збільшується кількість слизового секрету та зберігається полярність клітин із базальним розміщенням ядер (рис. 3.7.2).

Відзначається збереження структурної організації залоз, їх просвітів, зменшення частоти виникнення кістоподібних утворень у залозах, загальне зменшення кількості клітин з ознаками цитолізу та вакуолізації цитоплазми, пікнозу ядер і маргінації хроматину (рис. 3.7.3).

У цій групі тварин має місце збільшення товщини стінки шлунка на 8,54 % ( $p = 0,0022$ ). Також на фоні застосування препарату ЕМГС відзначається сповільнення стоншення підслизового прошарку на 25 % ( $p = 0,0003$ ) порівняно з тваринами в тяжкій стадії позаклітинної дегідратації щодо контролю (рис. 3.7.4).

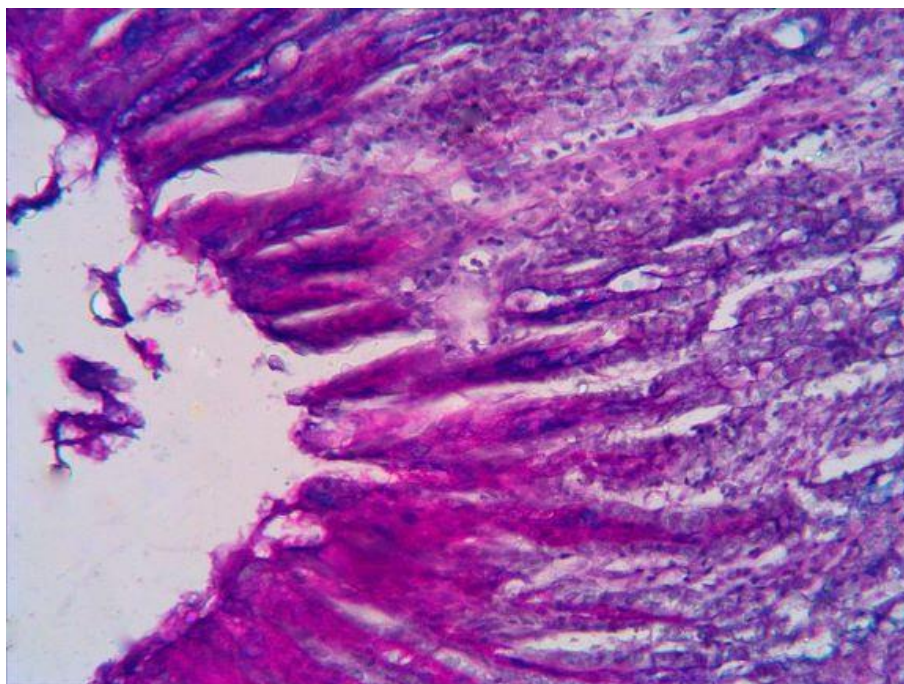


Рис. 3.7.1 – Стінка фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація з корекцією, 90-та доба. Смужка захисного шару PAS-позитивного слизу на поверхні та в цитоплазмі ПМ СОШ. PAS-реакція та метод Хейла. Збільшення  $\times 400$ .

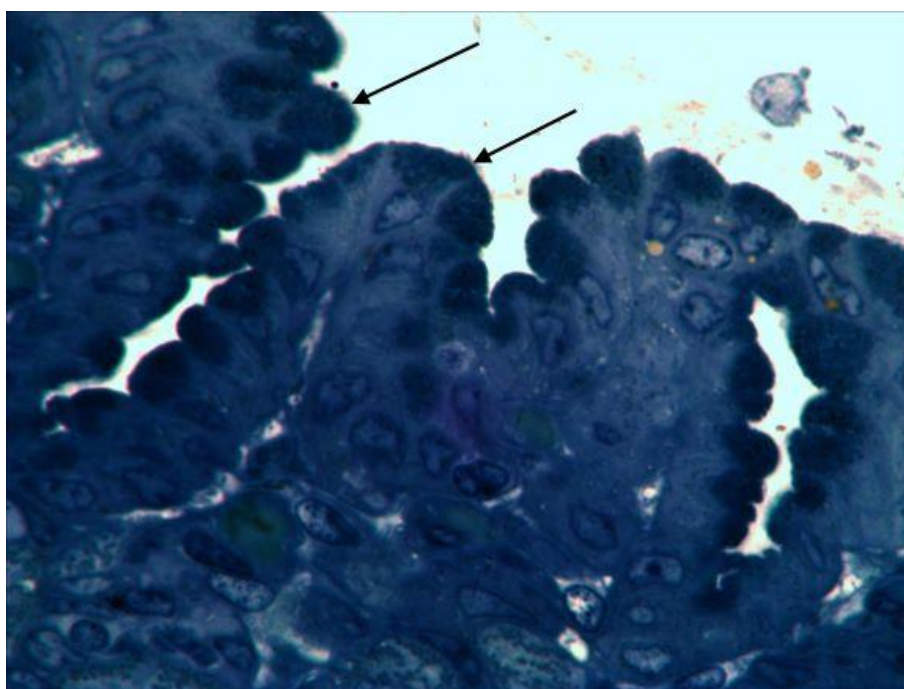


Рис. 3.7.2 – Слизовий секрет у поверхневих мукоцитах слизової оболонки ФВШ щура (стрілки). Позаклітинна дегідратація із застосуванням коректора, 90-та доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 1\ 000$



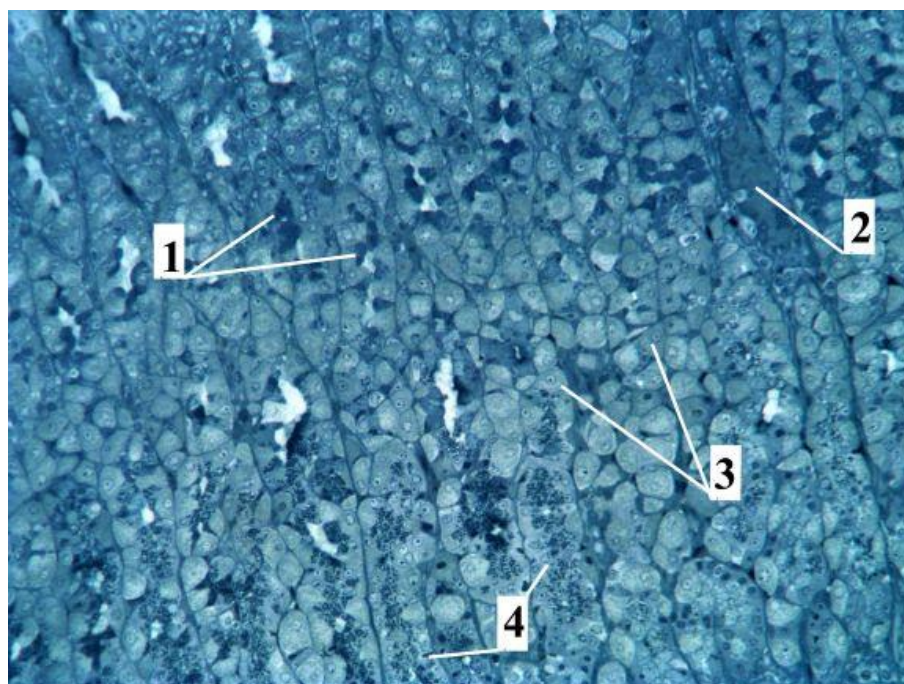


Рис. 3.7.3 – Слизова оболонка ФВШ щура. Позаклітинна дегідратація із застосуванням коректора, 90-та доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення  $\times 1\ 000$ ; 1 – шийкові мукоцити; 2 – кровоносна судина; 3 – кислотні клітини; 4 – головні екзокриноцити в базальних відділах

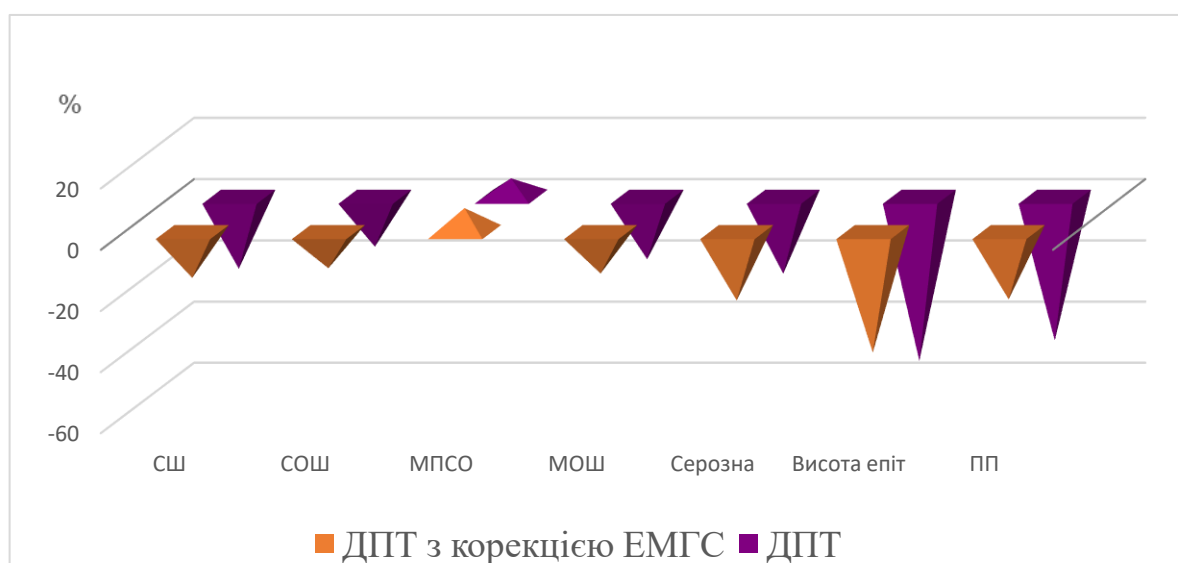


Рис. 3.7.4 – Співвідношення компонентів шлункової стінки щурів на 90-ту добу позаклітинного зневоднення без застосування препарату ЕМГС та з його використанням

Сповільнюється стоншення СОШ, проте різниця не досягає достовірного значення щодо групи, яка не отримувала препарату ЕМГС.

Гастропротективна дія ЕМГС виявляється в зменшенні структурних змін у ГЧЗ та збереженні спеціалізованих клітин у їх складі. У власних залозах шлунка цієї групи тварин виявляється збільшення кількості ПК на 24,68 % ( $p = 0,0036$ ), ШМ – на 67,49 % ( $p = 0,0027$ ), апудоцитів – на 25,62 % ( $p = 0,0045$ ). Зміни клітинного складу залоз супроводжуються збільшенням загальної кількості гландулоцитів у їх складі на 25,89 % ( $p = 0,0007$ ) щодо групи без застосування ЕМГС (рис. 3.7.5).

Відсотковий перерозподіл клітинних компонентів власних залоз ФВШ такий: ПК на 1 залозу 27,39 %, ГК – 26,27 %, ШМ – 26,09 %, апудоцитів – 14,99 %, решта – 5,26 % – складають камбіальні елементи та малодиференційовані клітини.

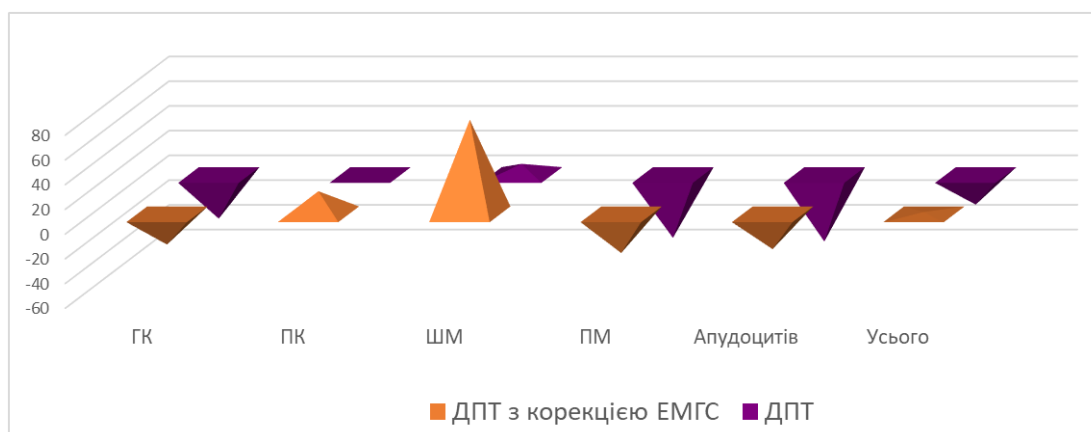


Рис. 3.7.5 – Співвідношення кількісного клітинного складу власних залоз слизової оболонки шлунка щурів на 90-ту добу позаклітинного зневоднення без застосування ЕМГС та з його використанням

Під час мікроскопічного дослідження гістологічних препаратів відзначається зменшення набрякових проявів у клітинах, що проявляється зменшенням кількості вакуоль і пухирців у цитоплазмі, зменшенням розмірів мітохондрій та наближенням їх до типової структури. Морфометрично різниця ППЦ та ППЯ клітин власних залоз не досягає достовірної різниці щодо тварин, які не отримували коректор, але показник ППЦ наближається до показників інтактних тварин та здебільшого не має достовірної різниці з контролем.

Гістологічно в експериментальній групі тварин, які отримували корекцію препаратом ЕМГС, можна відзначити покращання загального стану клітин. Ультрамiкроскопічно дані зміни виявляються збільшенням кількості слизових гранул у цитоплазмі ПМ та ШМ (рис. 3.7.6), збереженням структур ГЕПР та комплексу Гольджі в цих клітинах, збільшенням кількості мітохондрій типової структури переважно середніх розмірів. Ядра мають дифузно розміщений хроматин та одне або два ядерця.

При дослідженні ультраструктури ПК виявлено, що вони мають значно розширені внутрішньоклітинні секреторні каналці зі збільшеною кількістю мікроворсинок, оточені великою кількістю тубуловезикул та ланцюжками мітохондрій. У цитоплазмі добре розвинені елементи АЕПР. Ядра здебільшого мають дифузно розміщений хроматин та чіткі контури каріолеми. Такий вигляд переважної більшості ПК може бути свідченням активних секреторних процесів у клітинах. Рідко у цитоплазмі ПК трапляються дрібні або середніх розмірів вакуолі.

У ГК також помітно збільшується кількість секреторних гранул переважно дрібних розмірів та підвищеної електронної щільності. Часто спостерігаються ГК у постсекреторному стані. Комплекс Гольджі розвинений. ГЕПР із великою кількістю рибосом на мембранах. Мітохондрії мають типовий вигляд, але деякі з цих органел набрякли з дезорієнтованими кристами, окремі з яких редуковані, у деяких наявний просвіт матриксу. У цитоплазмі деяких ГК виявляються одиничні електронно-світлі вакуолі дрібних або середніх розмірів.

Апудоцити, а саме G-, EC- та ECL-клітини не мають структурних особливостей на цьому терміні експерименту порівняно з тваринами, у яких не було застосовано корекцію. Ці клітини містять у своїй цитоплазмі велику кількість гранул (рис. 3.7.7), деякі з них перебувають у постсекреторному стані.

Кількість МАК у шийках залоз перевищує на 35,17 % ( $p < 0,0001$ ) показники групи тварин у тяжкій стадії позаклітинного зневоднення без застосування ЕМГС. У верхніх ділянках ГЧЗ цей показник зменшується на 0,64 % ( $p = 0,0002$ ), у базальних ділянках ГЧЗ – на 13,96 % ( $p = 0,0006$ ) щодо контролю порівняно з тяжким ступенем позаклітинного зневоднення без корекції.

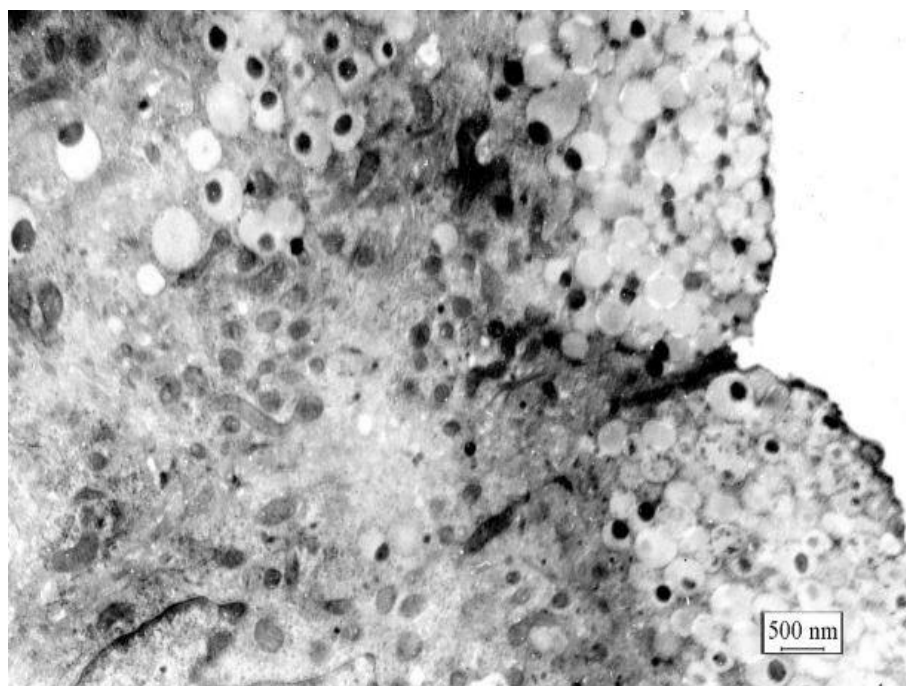


Рис. 3.7.6 – Гранули поверхневого мукоциту слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація із застосуванням коректора, 90-та доба. Електроннограма

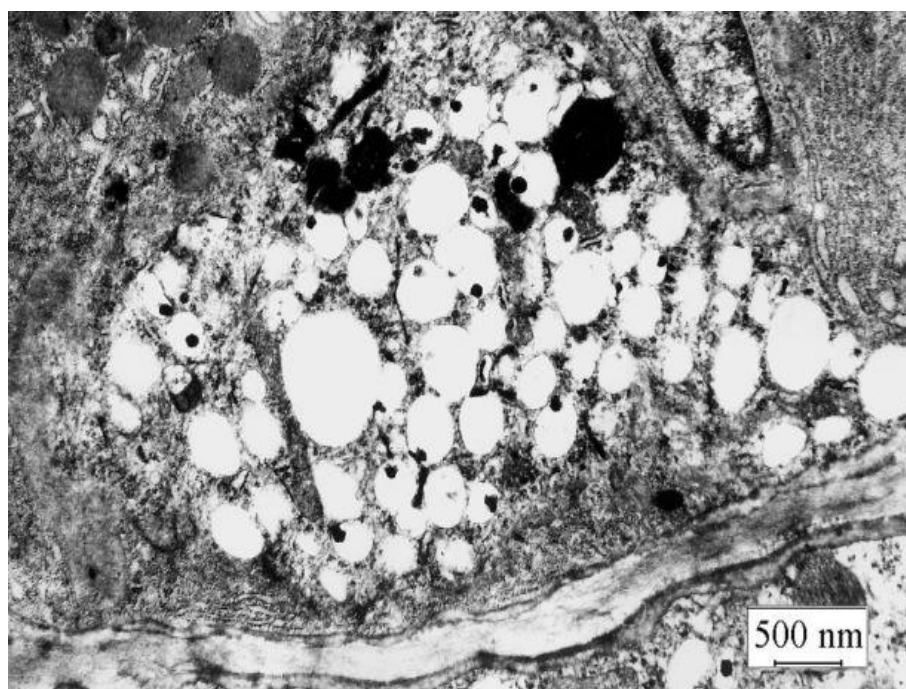


Рис. 3.7.7 – Збільшена кількість гранул у G-клітинах власних залоз слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація із застосуванням коректора, 90-та доба. Електроннограма

Таким чином, спостерігається перерозподіл МАК у залозах та їх характерна локалізація у шийкових ділянках залоз (рис. 3.7.8).

За умов корекції ЕМГС тяжкого ступеня позаклітинної дегідратації організму кількість АЗК у поверхневому епітелії та ямках на 0,83 % ( $p = 0,0006$ ) перевищує аналогічний показник у групі тварин, які не отримували препарат. У перешійках та шийках власних залоз кількість АЗК зростає на 1,38 % ( $p = 0,0036$ ). У верхніх ділянках ГЧЗ відсоток АЗК має тенденцію до зниження на 0,28 % ( $p = 0,0706$ ) (рис. 3.7.9).

ДА знижується на 8,89 % ( $p = 0,0422$ ), ДВ – на 19,43 % ( $p = 0,0017$ ), АВК наближається до норми та зростає на 6,83 % ( $p = 0,0319$ ) щодо групи тварин із тяжким ступенем позаклітинного зневоднення. Таким чином, застосування препарату-коректора ЕМГС для підтримання життєздатності тканин шлунка за умов дегідратаційних порушень організму має значний вплив на вираженість гемомікроциркуляторних порушень (поширених стазів, діapedезів та геморагій), покращуючи загальний стан тканин шлунка та сприяючи збереженню клітинного складу й структурної організації власних залоз шлунка.

Порівняльне гістологічне та ультраструктурне вивчення зрізів стінки ФВШ досліджуваних груп тварин показало, що застосування препарату ЕМГС на фоні зневоднення організму характеризується менш вираженими морфологічними змінами та ознаками посилення активності процесів регенерації клітин.

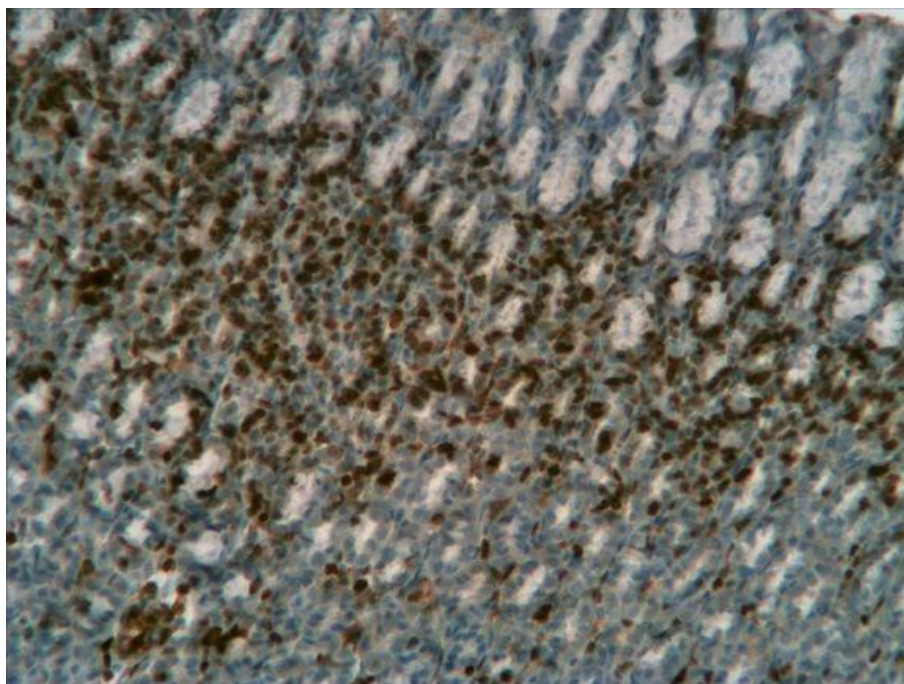


Рис. 3.7.8 – Локалізація МАК у шийкових ділянках залоз Стінка фундального відділу шлунка щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Збільшення  $\times 200$

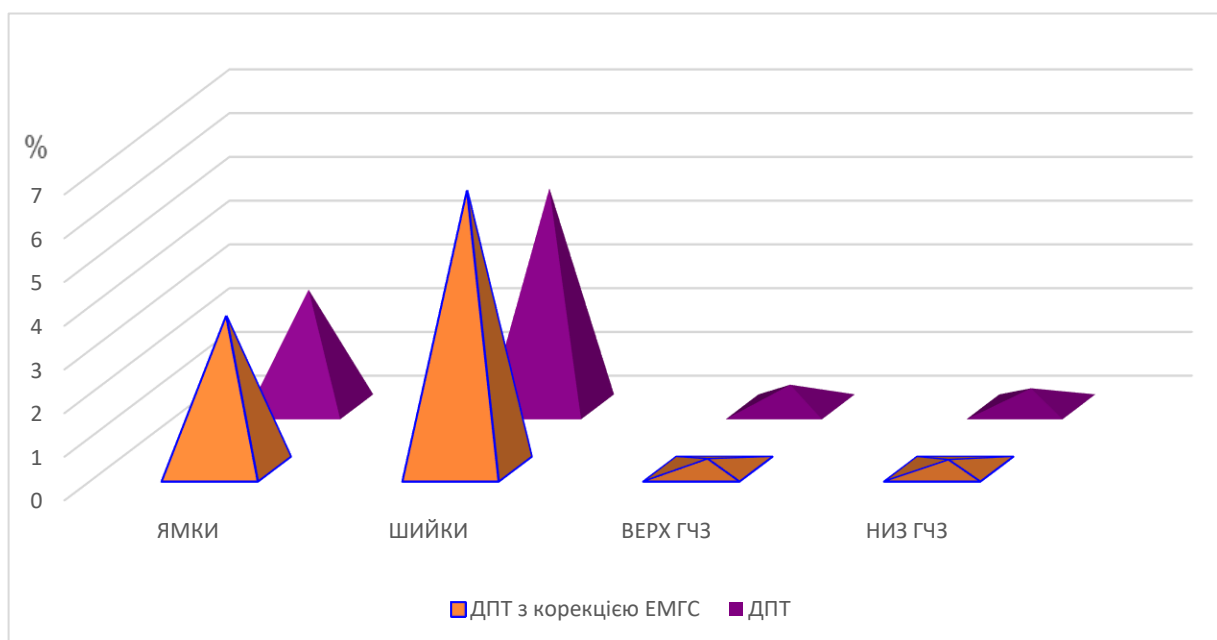


Рис. 3.7.9 – Співвідношення АЗК у різних відділах залоз слизової оболонки шлунка щурів на 90-ту добу позаклітинного зневоднення без застосування препарату ЕМГС та із використанням даного коректора

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Захворювання гастроінтестинальної системи органів, зокрема шлунка, привертають до себе увагу клініцистів та морфологів усього світу, становлячи гостру медико-соціальну проблему сучасності. Для дослідження етіології та механізмів розвитку структурних і функціональних змін шлунка під впливом різних чинників проводиться низка досліджень із використанням експериментальних моделей на лабораторних тваринах [77, 112, 129].

Різні види дегідратаційних порушень у клініці є небезпечними супутниками захворювань ШКТ та інших систем органів, становлять загрозу ятрогенного впливу неправильної корекції водно-електролітного балансу. Крім того, вчені-морфологи у своїх працях навели докази того, що вплив деяких невідкладних станів, які потребують інфузійної терапії, такі як травматичний [153], опіковий шок [118] та іммобілізаційний стресс [124, 45, 76], у післяопераційному періоді спричиняє структурні зміни шлунка.

Щоб уникнути помилок у клінічній практиці необхідно зважати на етіологію виникнення зневоднення, його механізм і небезпечні наслідки у вигляді циркуляторної недостатності, гіповолемії, тканинної гіпоксії та структурно-функціональних змін органів у відповідь на дію конкретного виду дегідратації [175].

Метою нашого дослідження стало виявлення макро-, мікро- та ультрамікроскопічних особливостей структурних перетворень клітинного складу тканин ФВШ щурів за умов впливу загального, клітинного та позаклітинного зневоднення організму.

Окрема частина роботи присвячена гістохімічному та імуногістохімічному дослідженням захисних властивостей слизового бар'єра шлунка, визначенню розподілу клітин GER-системи у власних залозах шлунка й аналізу проліферативної та апоптичної активності гландулоцитів на фоні різних видів дегідратації.

Досліджено та проаналізовано ефективність можливості підтримання життєздатності тканин і зменшення структурно-морфологічних змін шлунка в умовах

різних видів дегідратації за допомогою застосування медикаментозної корекції фармакологічним препаратом ЕМГС.

При органометрії шлунка за умов зневоднення ми виявили чітку залежність даних показників від виду дегідратації. Так, за умов впливу загальної дегідратації впродовж усього експерименту АМЩ знижувалася на 39,42 % ( $p = 0,0013$ ) до кінця дослідження. ВМШ значно зростала та за умов важкого загального зневоднення досягала значення, яке на 49,29 % ( $p < 0,0001$ ) перевищувало показники контролю. АМШ зменшувалася незначно. У групі тварин, на яких було змодельовано вплив клітинного зневоднення, АМЩ у легкій стадії мала незначне недостовірне зростання, але потім воно також змінилося тенденцією до зниження на 23,79 % ( $p < 0,0158$ ) до кінця дослідження. АМШ зменшувалася з меншою інтенсивністю. Але ВМШ за умов легкого ступеня клітинного зневоднення зростала на 16,23 % ( $p < 0,0001$ ) та продовжувала зростати до важкого ступеня на 56,17 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю.

АМЩ лише після досягнення важкого ступеня позаклітинної дегідратації зменшується на 21,26 % ( $p = 0,0428$ ). ВМШ зростає починаючи з легкого ступеня позаклітинного зневоднення на 16,84 % ( $p < 0,0001$ ) до збільшення на 61,2 % ( $p < 0,0001$ ) щодо групи контрольних тварин.

Зменшення АМЩ та АМШ на фоні зростання ВМШ у нашому дослідженні може свідчити про те, що втрата АМЩ була набагато значнішою, ніж втрата АМШ на фоні дегідратації. Шлунок порожнистий, а не паренхіматозний орган, тому відповідно частка вологи у тканинах цього органа порівняно невелика щодо вологи усього організму щура.

У працях Л. М. Давидової [46, 47] вивчено, що найбільший вплив на структурно-функціональні зміни язика серед усіх видів дегідратації має важкий ступінь загального зневоднення. Вона з'ясувала, що за даних умов зменшується товщина м'яза язика на 41,26 % та діаметр капіляра слизової оболонки язика на 31,07 %, що супроводжується зниженням його абсолютної маси. Такі самі результати під час дослідження нирок за загального зневоднення організму були одержані в працях О. Ю. Лободи [80], який виявив, що показник маси нирок також зазнає



значного зниження за даних умов. Вищезазначені дані відповідають результатам, одержаним у нашій роботі.

Двофакторний дисперсійний аналіз показав, що вплив виду зневоднення на показник АМЩ дорівнював 35,29 %, переважаючи вплив ступеня зневоднення, що досягав 8,5 %. Взаємодія цих факторів становила 14,2 %. Така сама тенденція була характерна і для АМШ. Але щодо ВМШ були одержані протилежні дані: вплив виду дегідратації дорівнював 2,01 %, поступаючись впливу ступеня зневоднення – 55,13 %, у той час їх взаємодія сягала значення 1,39 % (рис. 4.1).

Аналіз даних лінійних розмірів шлунка мав дещо іншу картину. Так, зменшення АМШ за умов загальної дегідратації за важкого ступеня супроводжувалося зменшенням ОШ на 78,86 % ( $p < 0,0001$ ), за клітинного зневоднення спостерігалася подібна тенденція з поступовим зменшенням ОШ упродовж усього експерименту на 61,6 % ( $p = 0,0005$ ) у важкій стадії. Але за позаклітинної дегідратації було виявлено протилежну тенденцію до перерозтягнення шлунка, що супроводжувалося збільшенням ОШ на 24 % ( $p = 0,2739$ ) щодо контролю за важкого ступеня зневоднення. Але збільшення показника ОШ достовірно не перевищувало контрольні показники та відбувалося на фоні зменшення його маси і стоншення стінки органа, що відображає його перерозтягнення та виявлені мікроскопічно атрофічні процеси у структурних компонентах шарів шлункової стінки. У дослідженнях Т. Г. Мисляєвої [110] зазначалося, що за умов важкого ступеня загальної дегідратації щури втрачали апетит і відмовлялися від сухої їжі, що, можливо, було пов'язано з порушенням слиновиділення та виділення травних соків. Цим можливе пояснення зменшення маси щурів, маси шлунка та його розмірів у нашому експерименті. Д. М. Попутніков [120], досліджуючи клінічні прояви різних видів дегідратації, зазначив, що за умов позаклітинного зневоднення люди мали звичайний, навіть посилений апетит та не відчували спраги. Він висунув припущення, що позаклітинний вид зневоднення часто супроводжується загрозливою гіпергідратацією клітин зі збільшенням їх об'єму, тому до центральної нервової системи не надходять сигнали до увімкнення компенсаторних механізмів. Таким чином, вищенаведені дані узгоджуються з

результатами впливу позаклітинного зневоднення на шлунок щурів, які ми одержали в дослідженні.

Використання двофакторного дисперсійного аналізу для визначення впливу виду та ступеня дегідратації на показник ОШ виявило, що вплив першого фактора був переконливішим та становив 49,51 % порівняно з 4,06 % другого фактора (рис. 4.1). Очевидно, загальна дегідратація та її наслідок – зменшення секреції шлункових залоз [110] призводить до порушення перетравлювальної функції шлунка, а відмова від їжі тварин на пізніх етапах даного експерименту посилює зменшення розмірів та об'єму шлунка. Подібна тенденція, але з меншою інтенсивністю, спостерігається за клітинної дегідратації. Але позаклітинне зневоднення, навпаки, характеризувалося посиленням секреції клітинами шлункових залоз аж до їх виснаження, що супроводжувалося посиленням споживання вивареної їжі та бідистильованої води з діуретиком і, як наслідок, перерозтягненням шлунка харчовими масами.

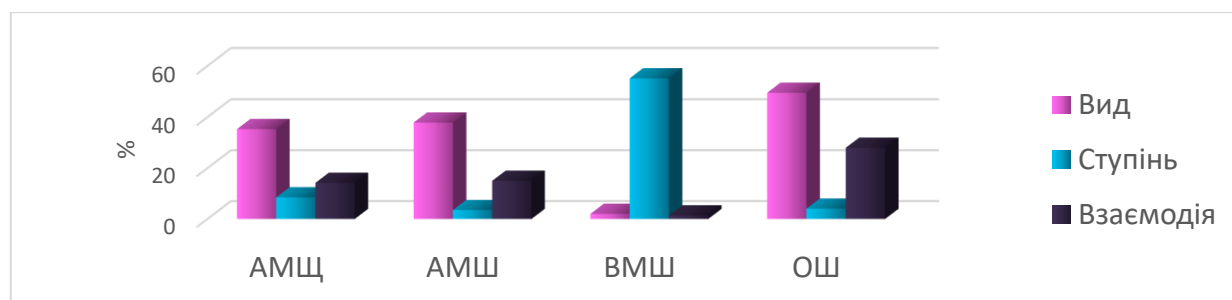


Рис. 4.1 – Дисперсійний аналіз впливу виду дегідратації, її ступенів та взаємодії цих факторів на органометричні показники шлунка щурів зрілого віку

М. Г. Соловей [138] було досліджено, що власні залози шлунка собак здатні «витягувати» надлишок води із тканин і крові та секретувати його у просвіт шлунка, що супроводжується збільшенням кислотності, концентрації хлоридів і домішок жовчі у складі шлункового соку, виділеного через фістулу після ін'єкції меркузалу.

Аналіз мікроскопічних змін шлунка щурів за умов впливу легкого ступеня загального зневоднення організму виявив згладженість складок і зменшення глибини ямок, стоншення усіх шарів стінки шлунка та появу структурних змін у клітинах із найбільшою вираженістю в СОШ. Зменшення кількості клітин у власних залозах

шлунка та їх розмірів відбувалося на фоні зростання щільності розміщення залоз. Починаючи із середнього ступеня загального зневоднення, посилення процесів десквамації пластів поверхневого епітелію супроводжувалося появою значних поверхневих дефектів. На більш пізніх термінах експерименту в glanduloцитах переважають ознаки маргінації хроматину, каріолізису та цитолізу.

Дослідження мікропрепаратів шлунка щурів за умов легкого ступеня клітинного зневоднення показало зміни рельєфу СОШ у вигляді згладження ямок та зменшення їх глибини, стоншення слизової та м'язової оболонок, зменшення висоти залоз і зростання їх щільності на фоні проявів набряку в перицелюлярному просторі базальних відділів власних шлункових залоз. У поверхневих відділах СОШ виявлялися зміни у вигляді коагуляції або вакуолізації цитоплазми, каріопікнозу, рідше – каріолізису, зумовлюючи загибель та масивну десквамацію пластів ПМ. На більш пізніх термінах дослідження спостерігалось прогресуюче зменшення загальної кількості клітин у залозах СОШ та їх необоротні дистрофічні та некробіотичні зміни, зменшення ППЦ і розширення просвітів головних залоз. Із наростанням ступеня тяжкості клітинної дегідратації відбувалося прогресування структурних змін, які на 20-ту та 30-ту доби експерименту досягали максимального характеру.

У слизовій оболонці ФВШ за умов впливу легкого ступеня позаклітинної дегідратації спостерігалися ознаки структурної дезорганізації поверхневих відділів СОШ, що супроводжувалися десквамацією ПМ, вакуолізацією їх цитоплазми, гіперхромією або вакуолізацією ядер. Розширення просвітів залоз відбувалося поряд з утворенням кістоподібних порожнин, заповнених клітинним детритом у ГЧЗ. Із наростанням ступеня тяжкості даного виду зневоднення відзначалося поступове стоншення стінки шлунка, зокрема, СОШ та наростання дистрофічних змін як у поверхневому, так і залозистому епітелії, що супроводжувалося десквамацією поверхневого епітелію, збільшенням кількості та розмірів кістоподібних порожнин, заповнених залишками зруйнованих клітин у слизовій оболонці ФВШ.

Структурно-морфологічні зміни у тканинах шлунка, одержані в нашому дослідженні, мають багато спільного з результатами досліджень N. D. Kos [230], M. A. Bashandy, H. Seleem [188], які зазначили, що з наростанням терміну водно-

харчової депривації відбувається посилення десквамативних процесів поверхневого епітелію, стоншення СОШ, розширення просвітів шлункових залоз та посилення структурних змін у клітинах власних залоз, збільшення частоти поширених стазів і діapedезів. Але на відміну від водної комбінація водної та харчової депривації спричинює значно виражені деструктивні зміни усіх шарів шлункової стінки, що часто виявляються глибокими виразками та дегенерацією слизової й особливо м'язової оболонки стінки ФВШ.

Мікроскопічні зміни підтверджуються результатами морфометричного дослідження. Так, ТСШ за умов легкого ступеня загальної дегідратації зменшилася на 18,6 % ( $p = 0,0019$ ), легкого ступеня клітинного зневоднення – на 17,5 % ( $p = 0,0092$ ), а легкого ступеня позаклітинної дегідратації – на 4,9 % ( $p = 0,1051$ ) щодо контрольної групи щурів. На проміжних термінах експерименту зі зневоднення тенденція до стоншення стінки ФВШ продовжувалася. Найзначнішого стоншення на 30,06 % ( $p < 0,0001$ ) стінка шлунка зазнавала на 9-ту добу експерименту загального зневоднення. Аналогічний показник знижувався також і на 30-ту добу клітинної дегідратації на 27,47 % ( $p < 0,0001$ ). Тяжкий ступінь позаклітинного зневоднення, що досягався на 90-ту добу експерименту, супроводжувався зменшенням товщини стінки шлунка на 23,48 % ( $p < 0,0001$ ) щодо групи контрольних тварин.

Використанням двофакторного дисперсійного аналізу для визначення впливу виду та ступеня дегідратації на товщину стінки шлунка виявлено, що вплив першого фактора майже зрівнювався (34,3 %) з впливом (31,6 %) другого фактора.

У працях С. М. Білаша та ін. [21, 22] було відзначено, що СОШ та ПП є найактивнішими функціональними компонентами шлункової стінки, які активно реагують на гостре експериментальне запалення найбільш значними морфометричними та структурними змінами. За умов впливу різних видів дегідратації в нашому експерименті також було відзначено найбільш вагомими структурні зміни саме в СОШ і ПП, інтенсивність яких зростала відповідно до терміну зневоднення та досягала максимальних значень за умов сублетального ступеня дегідратації. Так, за умов важкого ступеня загальної дегідратації спостерігалось стоншення СОШ на 14,96 % ( $p = 0,0097$ ), ПП – на 39,87 % ( $p = 0,0002$ ), МОШ – на

41,71 % ( $p = 0,0002$ ), а серозної оболонки – на 37,31 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з контролем.

На пізніх термінах клітинного зневоднення ці показники підпорядковувалися тій самій тенденції, але з дещо меншою інтенсивністю. Стоншення СОШ відбувалося на 14,21 % ( $p = 0,0128$ ), ПП – на 35,24 % ( $p = 0,0009$ ), МОШ – на 41,13 % ( $p = 0,0001$ ), а серозної оболонки – на 35,21 % ( $p < 0,0001$ ) щодо групи контрольних тварин.

На 90-ту добу позаклітинного зневоднення СОШ стоншувалася на 16,28 % ( $p = 0,0015$ ), товщина ПП зменшувалася на 46,98 % ( $p < 0,0001$ ), МОШ – на 20,38 % ( $p = 0,0027$ ), серозної оболонки – на 25,1 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з контролем.

Вплив ступеня тяжкості дегідратації на показники товщини СОШ, ПП та серозної оболонки шлункової стінки, визначений двофакторним аналізом, був переконливішим за вплив виду зневоднення. Протилежна тенденція спостерігалася щодо товщини МОШ, де вплив фактора виду зневоднення дорівнював 44,27 % порівняно з впливом тяжкості дегідратації (11,84 %) (рис. 4.2).

Щодо МОШ, значний вплив на її морфофункціональний стан можуть здійснювати велика кількість різних зовнішніх та внутрішніх факторів: ступінь наповнення шлунка, консистенція їжі, її характер, тривалість та якість механічного оброблення, рефлекторні впливи [74, 149]. У нашому дослідженні за умов різних видів та ступенів дегідратації на мікроскопічному рівні значних морфологічних змін, окрім стоншення м'язової оболонки, не спостерігалось.

Гістохімічний аналіз властивостей захисного слизового шару відповідно до наростання тяжкості загального зневоднення виявив його стоншення на поверхні СОШ та у складі ПМ до повного зникнення за умов сублетальної загальної дегідратації. Такі прояви, на думку Л. М. Тарасенко та співавт. [149] можуть відображати послаблення захисного слизового бар'єру шлунка, розглядаючи дегідратацію як стресовий фактор.

Зменшення товщини шару захисного слизу на поверхні СОШ та зменшення секреції нейтральних глікопротеїнів на 10-ту добу експерименту з клітинним

зневодненням супроводжувалося зміною його властивостей і збільшенням у ньому вмісту кислих ГАГ до 20-ї доби дослідження.

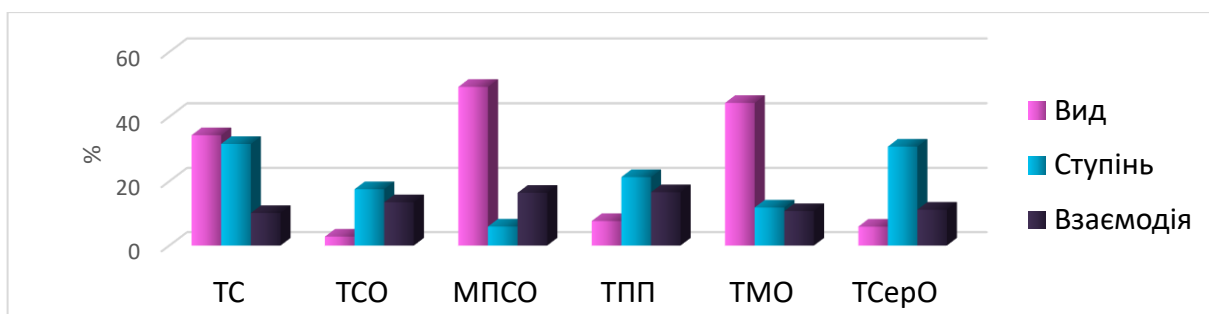


Рис. 4.2 – Дисперсійний аналіз впливу виду дегідратації, її ступенів та взаємодії цих факторів на структурні компоненти шлункової стінки

Але за умов клітинної дегідратації важкого ступеня виявлялося різке зменшення нейтральних глікопротеїнів на поверхні СОШ та у складі мукоцитів шлункових залоз зі збереженням ГАГ лише в поверхневих епітеліоцитах і мукоцитах верхніх частин ямок.

Зменшення секреції нейтральних глікопротеїнів клітинами поверхневого та ямкового епітелію було також характерне для умов легкого ступеня позаклітинного зневоднення і відбувалося поряд із значним збільшенням кількості кислих ГАГ у ділянках шлункових ямок, що рядом авторів розцінюється як посилення протективних властивостей слизового бар'єру шлунка [88]. Тенденція до збільшення секреції слизу на 60-ту добу експерименту змінюється різким її пригніченням у важкій стадії позаклітинної дегідратації (90-та доба) та переважанням сіаломуцинів з кислими ГАГ над вмістом нейтральних глікопротеїнів у складі слизу. Ультрамiкроскопічно ці зміни супроводжувалися зменшенням кількості гранул або повною їх відсутністю у поверхневих та шийкових мукоцитах. Тобто результати, які ми одержали, можуть підтверджувати пошкоджувальну дію різних видів дегідратації на клітини поверхневого епітелію СОШ, порушуючи їх секреторну здатність на ранніх і пізніх термінах експерименту. Реакції поверхневого епітелію на проміжних стадіях зневоднення у вигляді збільшення кількості нейтральних глікопротеїнів або ГАГ можна розглядати як прояви компенсаторно-адаптаційних механізмів [171].

Спільним для усіх видів дегідратації було поступове зменшення як загальної кількості клітин у власних шлункових залозах, так і кожного виду клітин окремо, але в різному ступені – залежно від виду зневоднення. Так, показник загальної кількості клітин на одну залозу на 3-тю добу повної безводної дієти зменшився на 11,45 % ( $p = 0,0032$ ), на 10-ту добу – на 10,16 % ( $p = 0,0376$ ). Але найбільш інтенсивного зниження загальна кількість клітин у власних залозах шлунка на ранніх термінах відбулася за умов позаклітинного зневоднення на 15,27 % ( $p = 0,0005$ ) щодо контрольної групи.

Максимальні структурні зміни на гістологічних препаратах спостерігалися на пізніх термінах експерименту. Так, сублетальний ступінь тяжкості, що досягався на 9-ту добу загальної дегідратації, супроводжувався зменшенням загальної кількості клітин на одну залозу на 21,23 % ( $p < 0,0001$ ). До умов повної водної депривації виявилися найчутливішими апудоцити, на 9-ту добу цих умов їх кількість зменшилася на 42,93 % ( $p < 0,0001$ ). Незначна кількість апудоцитів була збережена лише у базальних відділах шлункових залоз. Також значного зменшення на фоні сублетального загального зневоднення щодо групи контролю зазнали ШМ – на 26,25 % ( $p < 0,0001$ ) та ГК – на 19,43 % ( $p < 0,0001$ ).

На фоні інтенсивних деструктивних процесів у ШМ та ГК виявлено зростання кількості ПК на 9-ту добу повної безводної дієти на 5,34 % ( $p = 0,2286$ ) щодо показників контрольної групи тварин. А. Д. Соболева [137] таку особливість пояснює тим, що ПК у філогенетичному плані є найбільш молодими та найбільш сприйнятливими до впливу екстримальних чинників і можуть мати безконтрольне розростання за певних умов, а саме дегідратації у нашому випадку.

Вплив пізніх термінів клітинного зневоднення на клітинний склад власних залоз шлунка характеризувався аналогічною тенденцією до зниження загальної кількості glanduloцитів на одну залозу на 27,05 % ( $p < 0,0001$ ). Кількість апудоцитів уже на 10-ту добу зменшилася майже удвічі, на 20-ту добу – на 72,21 % ( $p < 0,0001$ ). На 30-ту добу клітинного зневоднення кількість апудоцитів майже не змінилася порівняно з попереднім терміном експерименту. Кількість ШМ за цих умов також поступово зменшувалася від 4,57 % ( $p = 0,5156$ ) на 10-ту до 28,8 % ( $p < 0,0001$ ) – на

30-ту добу дослідження. Кількість ГК підпорядковувалася загальній тенденції до зниження на 14,61 % ( $p = 0,0028$ ) за умов сублетального ступеня клітинного зневоднення. Зростання кількості ПК на 18,22 % ( $p = 0,0575$ ) на 10-ту добу змінювалося їх зменшенням на 3,79 % ( $p = 0,5755$ ) на 20-ту та на 17,34 % ( $p = 0,0210$ ) – на 30-ту добу впливу клітинної дегідратації відповідно.

Загалом зменшення загальної кількості клітин на одну залозу за умов позаклітинного зневоднення не мало значних відмінностей порівняно з іншими видами дегідратації. Так, на 90-ту добу даних умов цей показник зменшився на 23,93 % ( $p < 0,0001$ ). Апудоцити мали найбільші кількісні зміни за даних умов у бік зменшення на 49,21 % ( $p < 0,0001$ ) на 30-ту добу позаклітинного зневоднення, до 90-ї доби цей показник знижувався вже на 53,8 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю. ГК також відреагували на позаклітинну дегідратацію зменшенням їх кількості на 35,31 % ( $p < 0,0001$ ) на пізніх термінах експерименту. Збільшення на 4,55 % ( $p = 0,4147$ ) ПК на 30-ту добу позаклітинної дегідратації змінювалося на 90-ту добу зменшенням їх кількості на 6,02 % ( $p = 0,3137$ ) щодо контрольної групи тварин. Щодо ШМ, була виявлена протилежна тенденція. Так, зменшення кількості ШМ на 6,07 % ( $p = 0,1102$ ) на 30-ту та на 9,35 % ( $p = 0,0534$ ) на 60-ту добу змінювалося поступовим зростанням кількості ШМ на 9,03 % ( $p < 0,0456$ ) на пізніх термінах експерименту. Відносне збільшення кількості ШМ на фоні дистрофічних змін у гландулоцитах ГЧЗ, за даними літератури, є частим супутником хронічного процесу в шлунку [142].

Двофакторним дисперсійним аналізом виявлено, що більш вагомим фактором впливу на загальну кількість клітин на одну залозу ФВШ був ступінь дегідратації, який дорівнював 35,23 %. Але, аналізуючи окремо кожен вид клітин власних залоз у нашому дослідженні, ми дійшли висновку про перевагу впливу фактора виду дегідратації, який становив від 37,09 % (для шийкових мукоцитів) до 65,32 % (для апудоцитів) та у більшості випадків отримали високий відсоток їх взаємодії, що сягав від 15 % (для головних екзокриноцитів) та 26,37 % (для мукоцитів) до 30,62 % (для пристінкових клітин). Ступінь зневоднення мав значний вплив на кількість головних



екзокриноцитів та дорівнював 37,44 % порівняно з досить високим показником (32,43 %) впливу виду дегідратації (рис. 4.3).

Посилення інтенсивності процесів апоптозу в СОШ характерні для впливу багатьох хімічних та фізичних впливів [11, 72, 73]. Зневоднення не стало винятком. Так, починаючи з 3-ї доби загальної дегідратації було виявлено збільшення кількості клітин з апоптичними змінами на 2,23 % ( $p < 0,0001$ ) у перешийках та шийкових ділянках власних залоз шлунка, яке залишалося на рівні, що перевищував контрольні значення на 1,49 % до 9-ї доби есперименту.

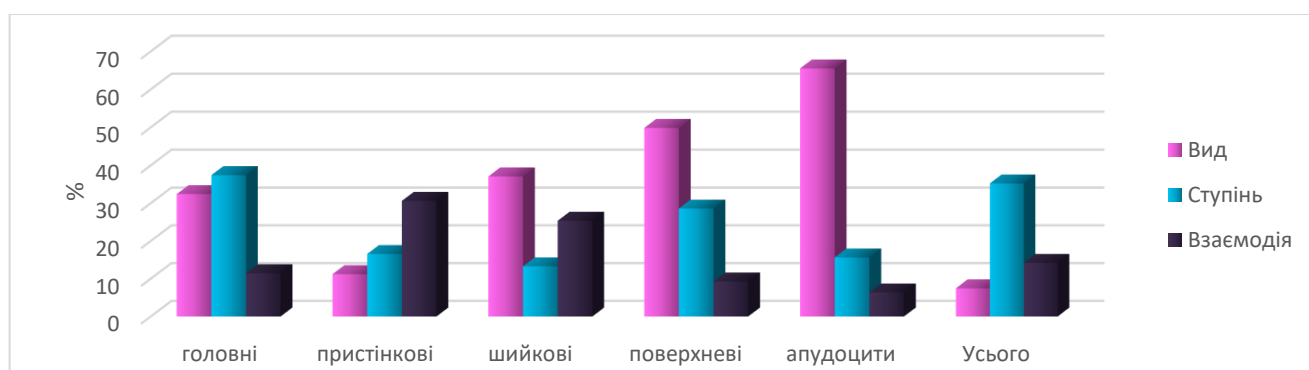


Рис. 4.3 – Дисперсійний аналіз впливу виду й ступеня дегідратації та їх взаємодії на клітинний склад власних залоз слизової оболонки шлункової стінки

У поверхневих ділянках та ямках відзначалося зростання АЗК на 1,62 % ( $p < 0,0001$ ) на 3-тю добу, який продовжував зростати на 3,9 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з контролем до 9-ї доби дослідження. У верхніх та базальних ділянках ГЧЗ АЗК загалом не мав значних змін.

Аналогічна тенденція до збільшення кількості АЗК зберігалася й за умов середнього ступеня клітинного та позаклітинного зневоднення, але на більш пізніх термінах дослідження виявлялося, навпаки, послаблення інтенсивності процесів апоптозу. Щодо цього показника у перешийках та шийках, то на 10-ту добу виявлялося його зростання на 3,18 % ( $p < 0,0001$ ), на 20-ту добу кількість АЗК збільшилася на 3,96 % ( $p < 0,0001$ ), та до 30-ї доби залишалася збільшеною на 2,19 % ( $p = 0,0002$ ) щодо групи контролю. У поверхневих ділянках та ямках також збільшувалася кількість АЗК, але з меншою інтенсивністю.

За умов позаклітинної дегідратації легкого ступеня виявлялося посилення апоптичних процесів переважно в клітинах перешийків та шийкових ділянок власних залоз шлунка на 1,76 % ( $p = 0,0013$ ), яке дещо зростало за умов середнього ступеня на 4,02 % ( $p < 0,0001$ ) та дещо сповільнювалося за досягнення сублетального ступеня, зростаючи на 3,82 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з групою інтактних тварин.

Збільшення кількості АЗК відбувалося переважно у генеративних зонах – перешийках та шийкових ділянках залоз, та з дещо меншою інтенсивністю – у поверхневих епітеліоцитах та епітелії ямок. Крім того, АЗК зустрічалися по усій довжині залоз, але з меншою частотою, ніж у шийкових відділах. Але, на фоні посилення апоптозу ультрамікроскопічно виявлялося збільшення некробіотичних змін у клітинах відповідно до наростання тяжкості стану. Таким чином, нами було виявлено, що клітини руйнувалися як шляхом апоптозу, так і некрозу, причому переважання останнього ставало помітнішим із наростанням терміну експерименту.

У своїх наукових працях Федченко С.Н. [160] дотримується думки, що посилення проліферативних процесів у СОШ є характерною компенсаторною реакцією у відповідь на вплив пошкоджуючих факторів, які спричиняють посилену клітинну загибель. Іншими авторами шляхом експериментальних досліджень було виявлено, що посилення апоптозу часто супроводжується посиленням проліферації [58, 123, 125].

Збільшення кількості мітотично-активних клітин при мікро- та ультрамікроскопічному дослідженні підтверджувалося морфометричними даними, одержаними під час імуногістохімічного дослідження із застосуванням маркера клітинної проліферації Ki-67.

За умов загальної дегідратації спостерігалася тенденція до збільшення МАК у перешийках та шийкових ділянках власних залоз шлунка. Так, від 3-ї до 9-ї доби загальної дегідратації кількість МАК зростала від 4,42 % ( $p < 0,0001$ ) до 9,08 % ( $p < 0,0001$ ) у шийкових відділах. У решті ділянок залоз спостерігалася аналогічна тенденція, але з меншою інтенсивністю.

За умов клітинної дегідратації на 10-ту добу було виявлено зменшення кількості МАК у шийкових відділах на 10,62 % ( $p < 0,0001$ ) та залишалося нижчим

від контрольних значень на 6,73 % ( $p = 0,0763$ ) до 30-ї доби експерименту; у решті ділянок власних залоз навпаки – зберігалася незначна тенденція до збільшення кількості МАК.

Вплив позаклітинного зневоднення на активність клітинного поділу на ранніх термінах експерименту проявлявся в пригніченні даного процесу. Кількість МАК шийкових відділів залоз на 30-ту добу вживання маломінералізованої дієти, бідистильованої води та діуретику значно зменшувалася на 29,67 % ( $p < 0,0001$ ) порівняно з показниками групи контролю. Але на 60-ту добу цього експерименту дана тенденція змінювалася значним зростанням кількості МАК на 17,98 % ( $p = 0,0033$ ). Можливо, це пов'язане зі зростанням активності регенераторно-компенсаторних реакцій. До 90-ї доби позаклітинного зневоднення цей показник продовжував збільшуватися на 19,17 % ( $p = 0,0003$ ) щодо контролю. Значне збільшення МАК за цих умов також спостерігалось й у решті відділів залоз.

Двофакторний дисперсійний аналіз підтвердив перевагу впливу фактора виду дегідратації на кількість р53-позитивних клітин, яка коливалася у межах від 35,12 % (в ямках та шийках залоз) до 40,35 % (у верхніх ділянках ГЧЗ). Взаємодія факторів коливалася від 10,55 до 28,56 % (рис. 4.4). Вид дегідратації мав значну перевагу і під час двофакторного аналізу показника кількості МАК, який дорівнював 73,72 % (шийки залоз), 61,1 % (верхні ділянки ГЧЗ) та 32,33 % (дно ГЧЗ). Лише у поверхневих епітеліоцитах та ямках спостерігалася більш виражена залежність – 52,8 % від ступеня зневоднення. Взаємодія факторів коливалася від 8,55 до 36,99 % (рис. 4.5).

Шийкові мукоцити, як відомо, визнані основним регенераторним пулом власних залоз шлунка [10]. Умови різних видів дегідратації загалом супроводжувалися зменшенням їх середньої кількості в залозі. За деяких видів порушень водного обміну ми виявили тенденцію до поступового збільшення кількості клітин у стані мітозу в шийкових ділянках залоз. Однак посилення активності мітотичних процесів супроводжувалося також як збільшенням кількості клітин з ознаками апоптозу в цих ділянках, так і наростанням інтенсивності некробіотичних змін, виявлених на ультраструктурному рівні у малодиференційованих клітинах.

Таким чином, можна припустити, що дія зневоднення на клітини власних залоз шлунка супроводжується порушенням у системі нормального клітинного оновлення. Це, у свою чергу, може свідчити про перевагу процесів проліферації над процесами диференціації та порушення повноцінності регенераторної здатності тканин шлунка. Відбувається збільшення кількості малодиференційованих клітин, які не встигають дозрівати, не мають достатньої кількості необхідних речовин для забезпечення повноцінної диференціації і, як наслідок, не спроможні виконувати свої функції на необхідному рівні за умов різних видів дегідратації. Судини ГМЦР шлунка сприяють забезпеченню епітеліальних клітин та гландулоцитів власних шлункових залоз водою, електролітами та поживними речовинами.

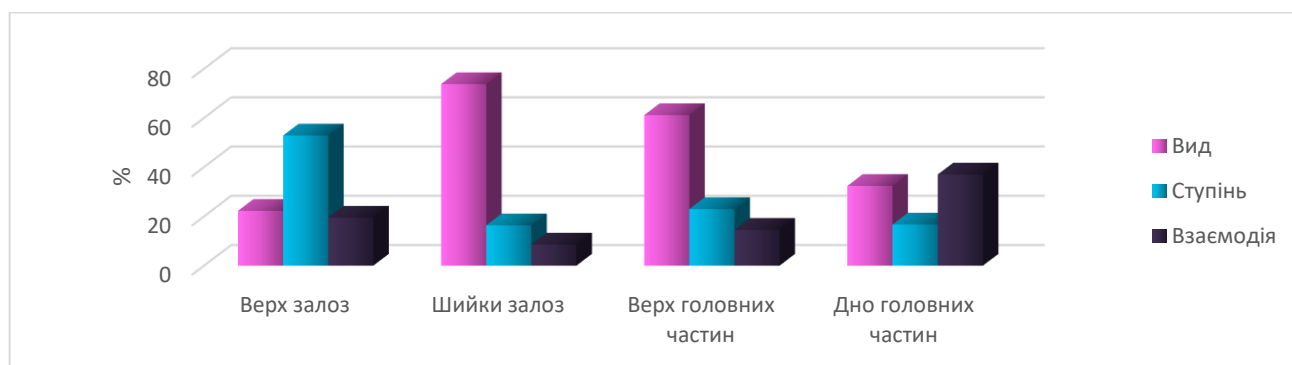


Рис. 4.4 – Дисперсійний аналіз впливу виду і ступеня дегідратації та їх взаємодії на розподіл маркера Ki-67 у власних залозах слизової оболонки шлункової стінки

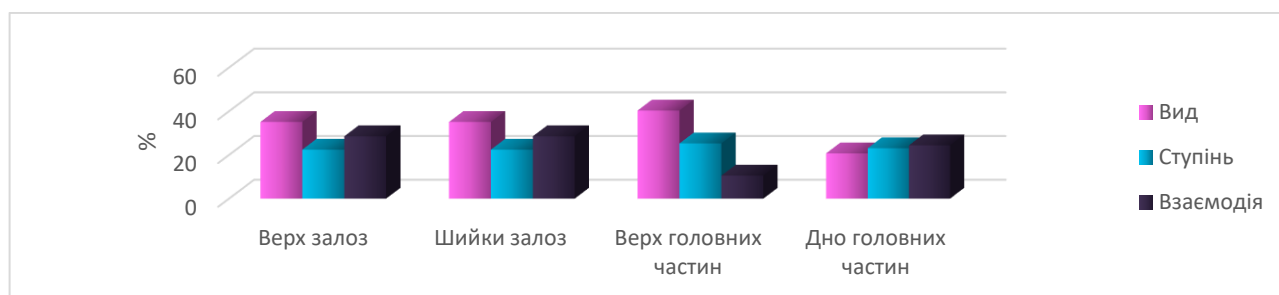


Рис. 4.5 – Дисперсійний аналіз впливу виду і ступеня дегідратації та їх взаємодії на розподіл маркера p53 у власних залозах слизової оболонки шлункової стінки

Ряд авторів дотримуються думки, що збільшення секреції соляної кислоти ПК сприяє посиленню кровонаповнення судин СОШ та припливу основних сполук для посилення секреції бікарбонатів [22]. Із цього випливає, що зниження рівня секреції соляної кислоти, навпаки, сприяє зменшенню кровонаповнення судин ГМЦР та

послаблює захисні бар'єрні властивості шлункової стінки перед факторами агресії [62]. Н. Є. Боцюк [25] продемонструвала безпосередній зв'язок між сповільненням регіонарного кровоплину в СОШ зі зниженням фізіологічної резистентності шлунка до ішемії на фоні хронічного гастродуоденіту в дітей.

Вплив усіх видів дегідратації на судини ГМЦР шлунка у нашому дослідженні проявлявся в розширенні капілярів, венул та артеріол, зміною артеріоловенулярних співвідношень, переповненні судин кров'ю, особливо в підслизовому прошарку та наростанням випадків стазів у капілярах СОШ. Ці дані мають спільне з результатами впливу на шлунок видалення великих слинних залоз у щурів [15], а також впливу порушень водно-сольового балансу на тканину міокарда, статеві залози, органи імунної системи щурів [236].

Загальне зневоднення організму супроводжувалося звуженням артеріол ФВШ, яке, однак, не досягало достовірної різниці з показниками контрольної групи тварин. Перерозтягнення венул кров'ю після досягнення 9-ї доби експерименту супроводжувалося збільшенням ДВ на 18,61 % ( $p < 0,0001$ ) та зменшенням АВК на 13,88 % ( $p = 0,0016$ ) щодо контролю. Крім того, за загальної дегідратації спостерігалися ознаки стазів і тромбозів судин ГМЦР в усіх структурних компонентах шлункової стінки, які прогресували від легкого до важкого ступеня. Ультрамiкроскопічно в ендотеліоцитах виявлялися ознаки пікнозу ядер, лізису клітинних структур, руйнування мітохондрій, зменшення мікропіноцитозних міхурців та набряку цитоплазми відростків.

За умов клітинної дегідратації організму до 30-ї доби спостерігалось поступове збільшення ДА на 6,84 % ( $p = 0,0001$ ), а ДВ – на 3,84 % ( $p < 0,0001$ ), що супроводжувалося збільшенням АВК на 2,92 % ( $p = 0,0015$ ). Судини ГМЦР на 30-ту добу клітинної дегідратації були заповнені еритроцитами та мали ознаки сладжу. Ультрамiкроскопічно визначалося значне звуження просвітів гемокапілярів за рахунок набряку ендотеліальних клітин, зменшення кількості мікропіноцитозних міхурців та ознаки деструктивно-дистрофічних процесів ендотеліоцитів.

Вплив позаклітинного зневоднення на судини ГМЦР виражався у їх перерозтягненні, аневризматичному розширенні та посиленому кровонаповненні,

особливо судин венулярної ланки у СОШ та підслизовому прошарку стінки шлунка. Збільшення ДА на 30-ту добу на 11,83 % ( $p = 0,0282$ ) продовжувалося та до 90-ї доби позаклітинної дегідратації досягало значення на 17,24 % ( $p = 0,0019$ ) більше за контрольні. ДВ збільшувався від 21,78 % ( $p < 0,0001$ ) до 36,84 % ( $p < 0,0001$ ) за умов сублетального ступеня позаклітинного зневоднення. АВК зменшувався на 8,08 % ( $p = 0,0932$ ) на ранніх термінах та на 14,84 % ( $p = 0,0259$ ) – на більш пізніх термінах експерименту. Така реакція судинної стінки на ультрамікроскопічному рівні супроводжувалася ущільненням цитоплазми, пікнозом ядер, набряком і деструкцією мітохондрій та появою великої кількості округлих електронно-світлих вакуоль і мікропіноцитозних міхурців у цитоплазмі, набряком відростків ендотеліоцитів зі звуженням просвіту судин.

П. В. Бережанський [18] вважає, що більш низький АВК може свідчити про вагомій зміні стану ГМЦР у вигляді зниження резервного мікрокровоотуку, сповільнення течії крові, збільшення біохімічно-активного навколоендотеліального простору та активації прозапальних цитокінів.

Двофакторним дисперсійним аналізом у нашому дослідженні було виявлено, що переконливішим був вплив виду дегідратації на ДА – 43,63 %, на ДВ – 67,34 %, на АВК – 31,76 %. Вплив ступеня зневоднення на показник ДА становив 7,3 %, ДВ – 15,51 %, для АВК – 4,14 %. Взаємодія факторів була незначною і коливалася від 5,95 до 11,37 % (рис. 4.6).

Таким чином, найбільшого розширення та переповнення кров'ю у нашому дослідженні зазнавали судини підслизового прошарку ФВШ за умов важкого ступеня позаклітинного зневоднення. Поряд із цими змінами на ультраструктурному рівні часто відзначалися ознаки набряку цитоплазми ендотеліоцитів та пікнотичні зміни ядер. Такі перетворення, на думку Ohta et al. [241], могли бути обумовлені сповільненням кровоотуку та посиленням переповнення кровоносних судин підслизового прошарку. R. Gupta et al. та R. Cubillas et al. [200, 216] виявили подібні зміни ГМЦР шлунка на фоні портальної гіпертензії у вигляді погіршення кровопостачання у СОШ та посилення кровонаповнення у підслизовому прошарку цього органу. Наслідком вищеописаних процесів виявлялася ішемія поверхневого

епітелію, що провокувала утворення поверхневих дефектів СОШ та виразкоутворення.

Існує низка доказів [110, 137, 236], що загальна дегідратація сприяє зростанню осмоляльності плазми крові, переходу її в судини з інтерстиційного простору за законами осмосу. Досліджено, що зростання осмотичного тиску інтерстицію посилює дифузію води з клітин у міжклітинний простір [19]. Це дозволяє вважати, що у клітинах зростає концентрація елетролітів, що може призводити до порушень структури гідратних оболонок білкових молекул, зменшення розчинності білків та порушення їх функцій.

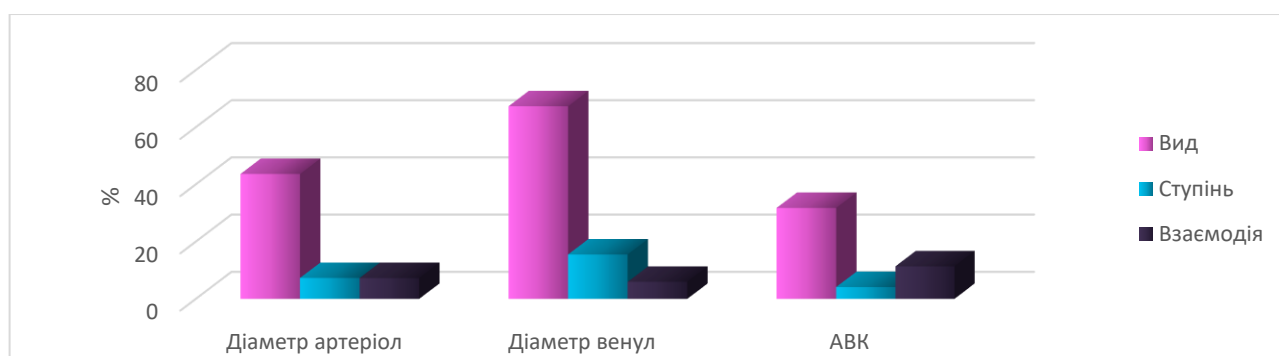


Рис. 4.6 – Дисперсійний аналіз впливу виду і ступеня дегідратації та їх взаємодії на артеріоли, венули та АВК шлункової стінки

Зневоднення клітин характеризувалося зменшенням їх об'єму та активної поверхні клітинних мембран. У своїх працях науковці [148] погоджуються з тим, що патологія плазматичних мембран за умов дегідратації призводить до порушень міжклітинних взаємодій, сприйняття регуляторних сигналів, міграції тощо. Це підтверджується результатами, отриманими у нашому дослідженні. Так, за умов загальної дегідратації спостерігалось зменшення розмірів клітин та їх ядер. Мікроскопічно пікнотично-зменшені ядра на препаратах, забарвлених гемаксиліном та еозином, виглядали інтенсивно базофільними. Ядра у стані каріолізу на гістологічних препаратах значно збільшені, округлі та майже прозорі. Цитоплазма значно зменшених клітин із пікнотичними ядрами була інтенсивно оксифільною, що може бути свідченням денатурації білків. Деякі клітини були набряклими з вакуолізованою або майже прозорою цитоплазмою, що втрачала свою оксифільність.

ППЦ ПК максимального зменшення досягала на 9-ту добу впливу загальної дегідратації на 31,86 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ ПК на пізніх термінах досягала зниження на 16,1 % ( $p = 0,1250$ ). ППЦ ГК змінювалася у бік зменшення на 37,78 % ( $p < 0,0001$ ) на 3-тю добу, дещо збільшилася на 6-ту добу, але до 9-ї доби загального зневоднення знову повернулася до рівня початкового зменшення на 37,73 % ( $p < 0,0001$ ). ППЯ ГК поступово знижувалася на 21,98 % ( $p = 0,0105$ ) до пізніх термінів експерименту. ППЦ ШМ на 9-ту добу за цих умов зменшилася на 43,24 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ ШМ досягала максимального зменшення на 45,53 % ( $p < 0,0001$ ). На 49,01 % ( $p < 0,0001$ ) зменшувалася ППЦ ПМ та на 51,86 % ( $p < 0,0001$ ) – ППЯ ПМ до кінця експерименту із загальної дегідратації.

За умов клітинного зневоднення організму ППЦ та ППЯ клітин зазнавала максимального зменшення в пізніх термінах експерименту, але з меншою інтенсивністю, ніж за загальної дегідратації. Так, на 16,14 % ( $p < 0,0001$ ) відбувалося зменшення показника ППЦ ПК та на 0,88 % ( $p = 0,8782$ ) – їх ядер до 30-ї доби експерименту. На 37,4 % ( $p < 0,0001$ ) відбувалося зменшення ППЦ ГК та на 22,13 % ( $p = 0,0004$ ) – їх ППЯ. ППЦ ШМ зменшувалася на 42,91 % ( $p < 0,0001$ ), ППЯ ШМ – на 37,7 % ( $p < 0,0001$ ) поступався таким у контрольній групі щурів. ППЦ ПМ зменшувалася на 37,01 % ( $p < 0,0001$ ), супроводжуючись зменшенням ППЯ ПМ на 37,09 % ( $p < 0,0001$ ) на 30-ту добу клітинної дегідратації.

За умов позаклітинної дегідратації спостерігалися деякі особливості, відмінні від інших видів зневоднення. Так, на ранніх термінах експерименту було виявлено значне зменшення ППЦ клітин порівняно з групою контролю. Однак із наростанням тяжкості умов позаклітинного зневоднення, спостерігалось поступове збільшення розмірів клітин, яке на 90-ту добу досягало рівня показників контрольної групи інтактних тварин або незначно перевищувало їх. Порівнюючи дані морфометрії та ультрамікроскопічного дослідження, можна зробити припущення, що поступове збільшення розмірів клітин відбувалося за рахунок наростання інтенсивності деструктивних та набрякових процесів у гландулоцитах залоз, що супроводжувалися зневодненням позаклітинного простору.



ППЦ ПК на 30-ту добу позаклітинного зневоднення зменшилася на 2,09 % ( $p = 0,7420$ ), а ППЯ ПК – на 1,16 % ( $p = 0,8065$ ). До 60-ї доби ППЦ ПК мала тенденцію до зростання на 2,86 % ( $p = 0,7242$ ), а ППЯ ПК продовжувала зменшуватися на 10,92 % ( $p = 0,0431$ ). На пізніх термінах дослідження ППЦ ПК збільшувалася на 5,96 % ( $p = 0,4093$ ), а ППЯ ПК зменшувалася на 16,99 % ( $p = 0,0210$ ). ППЦ ГК на 30-ту добу зменшилася на 26,57 % ( $p = 0,0004$ ), але до 90-ї доби цей показник був нижчий за контрольні на 8,98 % ( $p = 0,0849$ ). ППЯ ГК зменшилася на 21,43 % ( $p = 0,0027$ ) на 30-ту, та на 10,27 % ( $p = 0,1238$ ) на 90-ту добу позаклітинного зневоднення.

ППЦ ШМ також на ранніх термінах дослідження зменшувалися в розмірах на 21,85 % ( $p < 0,0001$ ), але до 90-ї доби позаклітинного зневоднення ППЦ ШМ перевищувала контрольні показники на 5,51 % ( $p = 0,3049$ ). ППЯ ШМ інтенсивно знижувалася на 24,49 % ( $p < 0,0001$ ) до кінця експерименту. Загальній тенденції не підпорядковувалися лише поверхневі епітеліоцити, ППЦ та ППЯ яких до 90-ї доби експерименту поступово зменшувалася на 24,23 % ( $p < 0,0001$ ) та 33,8 % ( $p < 0,0001$ ) відповідно.

Двофакторний дисперсійний аналіз виявив перевагу впливу виду дегідратації на показник ППЦ клітин власних шлункових залоз, який дорівнював для ШМ 30,14 %, ГК – 35,23 %, ПМ – 48,22 % та 54,18 % – для ПК. Вплив ступеня дегідратації для ПК становив 1,49 %, для ГК – 3,01 %, ШМ – 3,2 %, ПМ – 21,62 %. Взаємодія факторів виявилася переважною для ШМ та становила 59,11 %, для ГК – 27,34%, ПК – 9,25 %, ПМ – 23,71 % (рис. 4.7).

Ультрамікроскопічним дослідженням було виявлено найбільші зміни у клітинах СОШ та підслизового прошарку, які досягали свого максимуму за умов сублетального ступеня дегідратації.

ПМ, як і ШМ, на пізніх термінах загального та клітинного зневоднення мали сплющений вигляд, зменшену кількість або повну відсутність гранул слизового секрету в апікальних ділянках, ядра з інвагінаціями та ознаками каріопікнозу або каріолізису, незначну кількість конденсованих дрібних мітохондрій із дезорієнтованими, фрагментованими, вкороченими кристами, а також значно

гіпертрофованих округлих мітохондрій з електронно-світлим матриксом та залишками зруйнованих крист. Елементи комплексу Гольджі та ГЕПР часто зазнавали фрагментації та вакуолізації. У цитоплазмі траплялися лізосоми та обширні ділянки цитолізу.

Характерною особливістю ПМ та ШМ за умов позаклітинної дегідратації була наявність у цитоплазмі електронно-прозорих вакуоль, розміри та кількість яких збільшувалися з наростанням термінів експерименту. Такі прояви супроводжувалися дезорганізацією клітинних органел, набряком мітохондрій та деструкцією їх крист. Сплющений вигляд ПМ та ШМ чергувався з кубічним та гіперплазованим видовженим із незначною кількістю зрілих гранул секрету в апікальних ділянках клітин. Відзначалося значне розширення структур ГЕПР та комплексу Гольджі, але без видимого вмісту з ділянками фрагментації та лізису, що могло свідчити про виснаження секреторних ресурсів клітин на фоні їх гіперфункції.

Зменшення кількості ГК упродовж експериментального дослідження усіх видів дегідратації супроводжувалося вакуолізацією цитоплазми, деформацією ядер з ознаками маргінації хроматину. Крім того, характерним було збільшення частоти появи «темних» клітин з ущільненою цитоплазмою та ядром, які виявлялися функціонально неактивними.

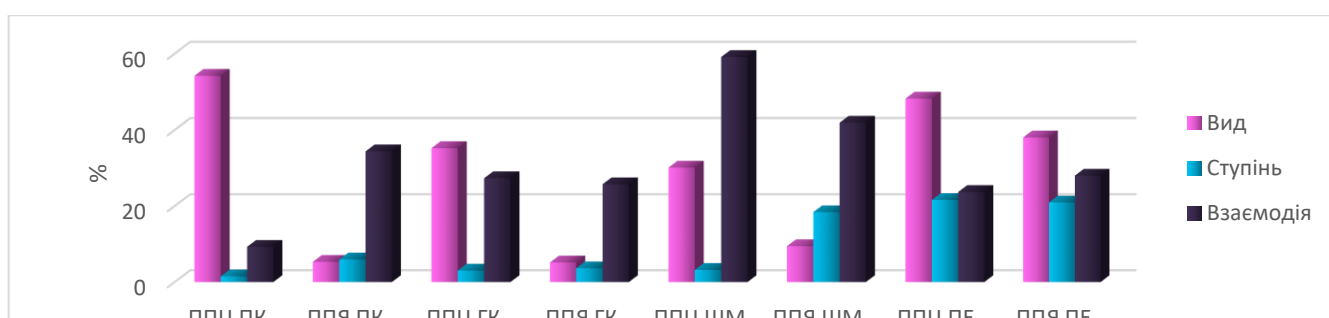


Рис. 4.7 – Дисперсійний аналіз впливу виду і ступеня дегідратації та їх взаємодії на клітини власних залоз слизової оболонки фундального відділу шлункової стінки

Для таких ГК властивим було ущільнення ядер, розширення перинуклеарного простору, набухання та деструкція мітохондрій, посилення осміофільності ГЕПР із електронно-щільним вмістом, із ділянками редукції, лізису та фрагментації його

структур та накопичення зрілих секреторних гранул у цитоплазмі на фоні ущільнення осміофільних контурів плазмолемі. Такий вигляд ГК міг відображати порушення процесів синтезу та виведення синтезованих білкових продуктів. У цитоплазмі ГК власних шлункових залоз за умов позаклітинного зневоднення ідентифікувалися подібні до виявлених у ШМ вакуолі середніх розмірів.

Найбільш вираженими структурними та функціональними змінами реагували на зневоднення ПК. Так, за умов загальної дегідратації ультрамікроскопічно виявлялося збільшення кількості «темних» форм ПК. Деформація таких ПК, зморщування та ущільнення їх ядер із конденсацією хроматину або ознаки набряку і просвітлення каріоплазми, набряку та цитолізу клітин, на думку Т. І. Бонашевської та співавт. [95], можна вважати морфологічними проявами загибелі клітини. Науковці вважають, що такі зміни є результатом розщеплення гідролітичними лізосомними ферментами відмерлих зон клітини.

На 9-ту добу загальної дегідратації ми спостерігали збільшення кількості незрілих ПК із просвітленою цитоплазмою та майже відсутніми органелами, локалізованих поблизу шийкових відділів. Часта поява лізосом та редукція недорозвинених органел у таких клітинах може бути свідченням наростання інволютивних змін ПК без досягнення їх повноцінного дозрівання. Зміни ПК за умов клітинної дегідратації були подібними до вищеописаних. Однак на 30-ту добу експерименту мітохондрії ПК набували різноманітних розмірів та незвичайних форм: сплющеної з одного кінця, овальної, видовженої з хаотично розміщеними кристами. Крім описаних спільних рис, характерною особливістю ПК на 90-ту добу позаклітинного зневоднення була наявність набряклих до великих розмірів округлих мітохондрій з набряклими чи редукованими кристами та підмембранним просвітленням матриксу. Зменшення кількості тубуловезикул й елементів АЕПР у ПК спостерігалось поряд із ділянками цитолізу, великою кількістю лізосом та електронно-прозорих вакуоль.

У літературних джерелах описані дані щодо зменшення надходження води у судинний кровотік, що провокує гіповолемію, призводить до згущення крові та проявляється численними стазами в судинах ГМЦР [265]. Це дає можливість вважати,

що наслідком вищеописаних змін є зменшення надходження кисню, глюкози та поживних речовин у клітини, а також порушення виведення з них вуглекислого газу та кінцевих метаболітів. Ці дані узгоджуються з думками Б. У. Мірахмедова, K. Vakes, S. C. Singhi et al. [26, 86, 204, 252] про функціональне виснаження клітин та переважання у них катаболічних процесів, що супроводжується набряком мітохондрій, недостатністю ресинтезу макроергічних сполук і компенсаторним посиленням гліколізу, результатом якого є накопичення молочної кислоти та посилення ішемічних змін у клітинах із наростанням метаболічного ацидозу. Ці дослідники підтримують гіпотезу щодо порушення енергозалежних процесів синтезу білка, транспорту речовин, роботи мембранних насосів клітин, активації лізосомальних ферментів та їх виходу в цитоплазму на тлі метаболічного ацидозу. Наслідками виходу лізосомальних ферментів можуть стати лізис клітинних органел з порушенням їх функцій.

У нашому дослідженні виявлено, що за умов сублетальних ступенів дегідратації значних трансформацій зазнають мітохондрії, що узгоджується з даними інших вчених, одержаних під час ультрамікроскопічного вивчення тканин язика щурів за даних умов [46]. Досліджено, що мітохондріальна дисфункція призводить до роз'єднання процесів окиснення та фосфорилування і порушення внутрішньоклітинної біоенергетики поряд із зниженням синтетичних та репаративних процесів у клітинах печінки щурів за умов виразкових уражень шлунка [143]. Це дає можливість висунути припущення щодо впливу мітохондріальної дисфункції на процеси синтезу речовин та механізми репарації й у гландулоцитах слизової оболонки ФВШ за умов різних видів порушень водного гомеостазу організму.

Велика кількість наукових праць присвячена вивченню пошкоджувального впливу оксидативного стресу на органи ШКТ [116, 141]. Відомо, що переважна більшість клітинних окислювальних процесів відбувається за участі ферментів, без безпосередньої взаємодії кисню з субстратом окиснення. Роль кисню визначається кінцевою акцепцією електронів у даних реакціях. Проте складовим компонентом проміжних сполук цих процесів є гідропероксиди, здатні до розпаду з утворенням

вільних радикалів та увімкнення низки ланцюгових механізмів перекисного окиснення [221]. Виявлено, що серед наслідків порушення водно-сольового гомеостазу та стресового вивільнення значної кількості катехоламінів у кровоносне русло є порушення динамічної рівноваги між кількістю вільних радикалів та антиоксидантною системою захисту організму, що провокує різку активацію перекисного окиснення ліпідів. Останнє, за результатами експериментальних даних, призводить до взаємодії надлишку гідропероксидних ліпідів та вільних радикалів із фосфоліпідними структурами клітинних мембран, спричинюючи їх деструктивні зміни [220]. У працях В. М. Творка [154] було виявлено, що на фоні дегідратації відбуваються процеси пероксидної дестабілізації ультраструктури мітохондрій міокарда, порушуючи їх енергетичну, білково-синтетичну та транспортну функції. Відбувається значна гіпертрофія переважної більшості мітохондрій з ознаками деструктивних змін.

Таким чином, можна висловити думку, що умови дегідратаційного стресу супроводжуються недостатністю функціонування системи антиоксидантного захисту клітин. Тому ми висунули припущення щодо доцільності використання препарату ЕМГС із мембранопротекторними, антиоксидантними та антигіпоксантиними властивостями для корекції стану тканин шлунка за умов різних видів зневоднення організму. Крім того, низкою досліджень ефективності ЕМГС було підтверджено покращання реологічних властивостей крові, зменшення агрегації тромбоцитів та покращання мікроциркуляторного кровотоку, здатність до стабілізації компонентів мембран при гемолізі клітин, гіполіпідемічна дія та здатність до зменшення ферментативної токсемії та ендогенної інтоксикації цим препаратом [38].

Н. О. Крюковою [75, 102] було досліджено, що препарат Мексидол має гастропротекторні властивості за умов стресового та індукованого НПЗП препаратами ушкодження, сприяючи зменшенню кількості ерозій, виразок і геморагій та загальної площі дефектів. Ми висунули припущення, що інгібування вільнорадикального окиснення, здатність до стабілізації мембран клітинних структур, покращання мікроциркуляції та реологічних властивостей крові, що посилює резистентність тканин до різноманітних пошкоджувальних факторів і

кисневозалежних станів, сприяє впливу на основні патогенетичні ланки впливу порушень водно-сольового гомеостазу та структурних перебудов клітин шлунка за даних умов.

Доведена ефективність препарату ЕМГС при корекції змін СОШ, спричинених ацетилсаліциловою кислотою [102], інтоксикацією пестицидом Банкол [90], при алкогольних ураженнях [158] і при формальдегід-індукованому запаленні [30] дала можливість припустити доцільність використання ЕМГС як перспективного засобу для профілактики та лікування різноманітних структурних змін тканин шлунка, викликаних дегідратацією організму.

У наших дослідженнях спостерігалось, що найбільш виражені структурні зміни виникали за умов сублетальних ступенів зневоднення організму. Тому для виявлення ефективності корекції впливу зневоднення, яку проводили впродовж усього дослідження, групу тварин із застосуванням ЕМГС виводили з експерименту одночасно з групами щурів без корекції цим препаратом.

Так, щодо маси щурів, АМЩ на 9-ту добу загального зневоднення в групі тварин, які отримували коректор, знижувався на 34,98 % ( $p = 0,0033$ ) порівняно з 32,42 % ( $p = 0,0013$ ) без препарату ЕМГС. На 30-ту добу клітинної дегідратації з корекцією АМЩ зменшувалася на 11,54 % ( $p = 0,1102$ ) порівняно з 23,79 % ( $p < 0,0158$ ) без медикаментозної протекції. На 90-ту добу позаклітинного зневоднення з паралельним застосуванням ЕМГС АМЩ зменшувався на 11,4 % ( $p = 0,1594$ ) порівняно із зменшенням на 21,26 % ( $p = 0,0033$ ) у групі щурів за умов сублетального ступеня даного виду дегідратації. АМШ не мала значних відмінностей між досліджуваними групами. Але ВМШ на фоні корекції умов позаклітинного зневоднення була більш близька до значень інтактної групи тварин, ніж у щурів, які не отримували ЕМГС. ВМШ на 90-ту добу даного експерименту із застосуванням антиоксидантного препарату була на 38,3 % ( $p = 0,0013$ ) меншою, ніж у групі інтактних тварин, порівняно з 61,2 % ( $p < 0,0001$ ), меншим значенням у групі без корекції.

За умов загального зневоднення значних відмінностей лінійні розміри шлунка та ОШ у групах порівняння не мали. На 30-ту добу клітинної дегідратації показник

ОШ щурів, які отримували медикаментозну профілактику, збільшувався на 28,75 % ( $p = 0,0063$ ), не досягаючи рівня інтактних тварин на 32,85 % ( $p = 0,0196$ ). ОШ за умов позаклітинного зневоднення із застосуванням коректора зменшувався на 18,38 % ( $p = 0,4718$ ) щодо групи, яка не отримувала фармакологічну протекцію, та лише на 5,61 % ( $p = 0,7919$ ) перевищуючи показники в групі інтактних тварин.

Достовірні зміни товщини стінки шлунка за умов застосування коректора виявлялися лише за умов загальної та позаклітинної дегідратації. Так, на 9-ту добу повної безводної дієти та застосування ЕМГС спостерігалось зменшення інтенсивності стоншення шлункової стінки на 4,98 % ( $p = 0,0462$ ), залишаючись тоншою на 25,08 % ( $p < 0,0001$ ) щодо інтактних тварин. На 90-ту добу перебування на маломінералізованій дієті в комбінації з прийманням діуретика в щурів, які отримували ЕМГС, відбувалося зменшення товщини стінки шлунка на 14,94 % ( $p = 0,0036$ ) щодо контролю, що на 8,54 % ( $p = 0,0022$ ) відрізнялося від стоншення без фармакологічної профілактики. Крім того, спостерігалася майже удвічі менша інтенсивність стоншення підслизового прошарку та м'язової оболонки у тварин, яким проводилися ін'єкції ЕМГС за умов позаклітинного зневоднення. Відзначається збільшення висоти ПМ на 14,23 % ( $p = 0,0037$ ) щодо норми порівняно з тяжким ступенем позаклітинного зневоднення.

Кількісні показники клітинного складу власних шлункових залоз СОШ на 9-ту добу загальної дегідратації із застосуванням препарату ЕМГС показали на 11,88 % ( $p = 0,0049$ ) зменшення інтенсивності втрати загальної кількості гландулоцитів на одну залозу, яка на 9,35 % ( $p = 0,0205$ ) була меншою за показники групи контролю. На фоні збереження апудоцитів на 15,55 % ( $p = 0,0372$ ) при застосуванні ЕМГС на 9-ту добу повної безводної дієти спостерігалось збільшення кількості ПК на 19,96 % ( $p = 0,0018$ ) та ШМ на 9,68 % ( $p = 0,2565$ ) щодо контролю, що на 14,62 % ( $p = 0,0133$ ) перевищувало збільшення ПК 5,34 % ( $p = 0,2286$ ) і було на 35,9 % ( $p = 0,0010$ ) більше за зменшення ШМ на 26,24 % ( $p < 0,0001$ ) у сублетальному ступені без корекції. У той час як ультрамікроскопічно виявлялося незначне збільшення кількості гранул у ПМ та ШМ. Стан ГК майже не відрізнявся від тих, які не отримували препарат ЕМГС. Але найбільшою сталістю характеризувалися

ПК та апудоцити. Так, візуально на препаратах помітно менша частка ПК мали ущільнення цитоплазми, пікнотичні зміни ядер та зруйновані мітохондрії.

Вплив сублетального ступеня клітинного зневоднення поряд з вживанням ЕМГС визначався на 8,85 % ( $p = 0,0173$ ) більшим збереженням кількості апудоцитів, що поступався контрольним значенням на 63,97 % ( $p < 0,0001$ ) та збільшенням кількості ШМ на 12,33 % ( $p = 0,1708$ ) щодо інтактних тварин, але на 41,13 % ( $p = 0,0006$ ) збільшенням щодо аналогічного показника в щурів на 30-ту добу клітинної дегідратації. Кількість ПК на цьому терміні експерименту із застосуванням препарату зростала та наближалася до контрольних, недостовірно перевищуючи їх на 1,77 % ( $p = 0,8340$ ).

Загалом найбільш помітного покращання морфометричних та гістологічних показників із використанням препарату ЕМГС було досягнуто на фоні позаклітинного зневоднення організму. Відзначалося зниження вираженості деструктивних процесів у СОШ у вигляді збереження структурної організації залоз, їх просвітів, зменшення розмірів та кількості кістоподібних утворень у залозах та частоти проявів цитолізу та вакуолізації цитоплазми, пікнозу ядер і маргінації хроматину в гландулоцитах.

Відбувалося значне збільшення кількості ШМ на 67,49 % ( $p = 0,0027$ ), яке перевищувало показник групи контролю на 76,52 % ( $p = 0,0011$ ). Кількість ПК зростала на 24,68 % ( $p = 0,0036$ ), перевищуючи контрольні значення на 18,66 % ( $p = 0,0039$ ). Кількість апудоцитів залишалася збереженою на 25,62 % ( $p = 0,0045$ ), загалом не досягнувши значень інтактних тварин на 28,18 % ( $p = 0,0025$ ). Корекція препаратом ЕМГС мала досить незначний ефект на стан та кількість ГК і ПМ власних шлункових залоз.

Приймання препарату ЕМГС за умов різних видів дегідратації сприяв покращанню репаративних процесів, що виявлялося у збільшенні кількості МАК переважно в генеративних зонах залоз. Однак було виявлено, що переважна більшість АЗК була локалізована у перешийках, шийкових ділянках та менше – у верхніх відділах ГЧЗ, що могло свідчити про увімкнення регенеративних процесів із відновлення нормальної будови СОШ з апоптозом дефектних гландулоцитів,



утворених на фоні енергодефіциту. У решті відділів залоз відзначалося зменшення або взагалі відсутність клітин із проявами даних процесів. Ультрамiкроскопiчне пiдтвердження зменшення кiлькостi некробiотичних проявiв у клiтинах свiдчило на користь збiльшення енергозалежних апоптичних змiн.

На 9-ту добу загальної дегiдратацiї органiзму на фонi прийому ЕМГС у шийкових вiддiлах залоз вiдзначалося достовiрне збiльшення кiлькостi МАК на 5,93 % ( $p = 0,0425$ ), що вiдповiдало зростанню на 15,01 % ( $p < 0,0001$ ) щодо показникiв iнтактних тварин. Кiлькiсть клiтин з ознаками апоптичних змiн у шийкових дiлянках також зростала на 1,95 % ( $p = 0,0022$ ) порiвняно з групою, яка не отримувала корекцiї, та на 5,85 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю.

На 30-ту добу клiтинної дегiдратацiї з профiлактичною медикаментозною корекцiєю вiдзначалося збiльшення МАК у шийкових дiлянках власних залоз на 5,18 % ( $p = 0,0097$ ), що вiдповiдало збiльшенню на 1,55 % ( $p = 0,0270$ ) щодо iнтактних тварин. Кiлькiсть АЗК у шийках залоз за цих умов також зростала на 0,86 % ( $p = 0,0271$ ), що перевищувало показники в контрольнiй групi щурiв на 3,05 % ( $p < 0,0001$ ).

За умов сублетального позаклiтинного зневоднення, що досягалося на 90-ту добу експерименту, та використання препарату ЕМГС як коректора було виявлено найiстотнiше збiльшення кiлькостi МАК у шийках залоз на 35,17 % ( $p < 0,0001$ ) щодо групи, яка не отримувала даного засобу, та на 74,73 % ( $p < 0,0001$ ) щодо контролю. Частка клiтин iз проявами апоптичних процесiв у даних зонах залоз також зростала на 1,38 % ( $p = 0,0036$ ), перевищуючи показники iнтактних щурiв на 5,2 % ( $p = 0,0036$ ).

Пiд час дослiдження судин ГМЦР ФВШ на 9-ту добу загального зневоднення iз застосуванням препарату ЕМГС було вiдзначено зменшення ДВ на 10,45 % ( $p = 0,0160$ ), яке однак перевищувало контрольнi показники на 8,16 % ( $p = 0,0211$ ). Змiни ДА та АВК не досягали достовiрної рiзницi.

На 30-ту добу застосування ЕМГС на фонi клiтинної дегiдратацiї спостерiгалось збiльшення ДВ на 3,29 % ( $p = 0,0104$ ), що перевищувало контрольнi

показники на 7,13 % ( $p < 0,0001$ ). АВК наближався до показників інтактних тварин, недостовірно перевищуючи їх лише на 0,77 % ( $p = 0,7033$ ).

Застосування препарату ЕМГС до 90-ї доби позаклітинного зневоднення проявлялося зменшенням ДА на 8,89 % ( $p = 0,0422$ ), яке перевищувало аналогічний показник інтактних щурів на 8,35 % ( $p = 0,0689$ ). Поряд із цим відзначалося зменшення ДВ на 19,43 % ( $p = 0,0046$ ), що було більшим на 17,41 % ( $p = 0,0211$ ) від показників контролю. Тенденція зміни у напрямку контрольних значень виявлялася і в АВК, збільшуючись на 6,83 % ( $p = 0,1939$ ), але все-таки не досягаючи рівня інтактних тварин на 8,01 % ( $p = 0,0319$ ). Загалом покращання стану ГМЦР на фоні застосування препарату ЕМГС проявлялося зменшенням перерозтягнення артеріолярних та венулярних судин, частоти аневризматичних розширень їх стінок, зменшенням частоти стазів, тромбозів і діapedезів у капілярах.

Таким чином, результати застосування обраного препарату – ЕМГС – для підтримання життєздатності тканин шлунка за умов дегідратаційних порушень організму, які ми одержали, дають можливість стверджувати, що цей препарат із певною достовірністю сприяє зменшенню проявів порушень ГМЦР (поширених стазів, діapedезів та геморагій), покращуючи загальний стан тканин шлунка. На фоні ін'єкцій ЕМГС за умов різних видів зневоднення відбувалося збереження клітинного складу та структурної організації власних залоз шлунка, зменшення вираженості дистрофічно-деструктивних проявів у клітинах та активізація регенераторних процесів, але в різному ступені залежно від виду дегідратації. Дані, які ми одержали, можуть вважатися морфологічною підставою для впровадження застосування препарату ЕМГС як коректора в терапії уражень шлунка за умов, порушень водно-сольового балансу організму.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подані теоретичне узагальнення й нове вирішення наукового завдання, що полягає у вивченні структурних особливостей фундального відділу стінки шлунка на макро-, мікро- та ультраструктурному рівнях за умов дії різних ступенів тяжкості загального, клітинного та позаклітинного зневоднення. Визначена можливість корекції структурних змін, спричинених впливом дегідратації етилметилгідроксипіридину сукцинатом.

1. Морфофункціональна структура та гістохімічні особливості фундального відділу шлунка інтактних щурів зрілого віку мають характерний вигляд на всіх рівнях їх організації, що дає можливість проведення порівняльного аналізу з експериментальними групами. Товщина стінки шлунка даної серії тварин становить  $(1\,476,32 \pm 17,86)$  мкм, слизової оболонки –  $(681,5 \pm 6,06)$ , м'язової пластинки слизової оболонки –  $(68,17 \pm 1,35)$  мкм, підслизового прошарку –  $(222,72 \pm 4,16)$  мкм, м'язової оболонки –  $(552,88 \pm 5,23)$  мкм, серозної –  $(13,4 \pm 0,14)$  мкм. Переважна кількість проліферувальних клітин зосереджена в шийкових відділах власних шлункових залоз і становить  $(38,99 \pm 0,53)$  % від загальної кількості клітин у полі зору.

2. Загальна дегідратація організму призводить до стоншення стінки шлунка, що досягає максимуму на 30,06 % ( $p < 0,0001$ ), у разі важкого ступеня загального зневоднення. Така сама тенденція стосується всіх оболонок шлунка поряд із посиленням морфологічних змін у цих структурах. Із зростанням ступеня тяжкості дегідратації найбільш значних змін у бік зменшення зазнають поверхневі епітеліоцити – на 50,6 % ( $p < 0,0001$ ), апудоцити – на 42,93 % ( $p < 0,0001$ ), шийкові мукоцити – на 26,25 % ( $p < 0,0001$ ), головні екзокриноцити – на 19,23 % ( $p < 0,0001$ ). Зменшуються розміри клітин, зростає щільність розміщення власних залоз шлунка поряд із масивною десквамацією пластів епітелію. Стоншення поверхневого слизового шару, зменшення кількості гранул нейтральних глікопротеїнів у клітинах залоз, посилення проліферації на фоні порушень диференціації та дозрівання клітин, розширення судин гемомікроциркуляторного русла поряд із численними стазами та

тромбозами в їх просвітах в усіх структурних компонентах шлункової стінки прогресує від легкого до важкого ступеня загального зневоднення організму.

3. Вплив клітинного зневоднення організму характеризується стоншенням усіх шарів стінки шлунка, зменшенням розмірів клітин та посиленням набрякових процесів перичелюлярного простору базальних відділів власних шлункових залоз. Виражені структурні зміни та ділянки з масивною десквамацією поверхневого епітелію до 30-ї доби виявлялися меншою кількістю даних клітин в ямках залоз на 23,1 % ( $p = 0,0004$ ) та зменшенням глибини ямок на 19,55 % ( $p = 0,0075$ ). Найбільш виражене зменшення площі перерізу цитоплазми стосувалося шийкових мукоцитів – на 42,91 % ( $p < 0,0001$ ) та головних клітин – на 37,4 % ( $p < 0,0001$ ) на 30-ту добу дослідження. Порушення стадійності процесів проліферації та диференціації в glanduloцитах шлункових залоз, деструктивні та некробіотичні зміни клітин, що починаються зі значного порушення структури мітохондрій, повнокров'я, поширені стази та тромбози у гемомікроциркуляторних судинах прогресують до важкого ступеня клітинного зневоднення.

4. За умов позаклітинної дегідратації організму мають місце поступове стоншення стінки шлунка, зокрема слизової оболонки, наростання структурних змін у glanduloцитах залоз, десквамація поверхневого епітелію, розширення просвітів залоз та утворення кістоподібних порожнин, заповнених клітинним детритом у слизовій оболонці шлунка. У разі наростання тяжкості зневоднення на 90-ту добу експерименту спостерігається зменшення висоти шлункових залоз на 17,29 % ( $p = 0,0034$ ) та кількості спеціалізованих glanduloцитів у них на 23,93 % ( $p < 0,0001$ ). Зменшення кількості нейтральних глікопротеїнів та збільшення кислих глікозаміногліканів у складі слизового компонента впродовж усього експерименту характеризуються виснаженням компенсаторних механізмів та різким пригніченням його синтезу поверхневими та шийковими мукоцитами власних залоз поряд із появою вакуоль в їх цитоплазмі.

5. Двофакторним дисперсійним аналізом результатів виявлено виражену залежність усіх досліджуваних параметрів шлункової стінки від контрольованих факторів. При цьому чинник ступеня зневоднення найбільше впливав на відносну

масу шлунка – 55,13 %, загальну кількість клітин у залозі – 35,23 %. Вплив виду дегідратації переважав для кількості шийкових – 37,1 %, поверхневих мукоцитів – 49,85 % та апудоцитів – 65,52 %. Взаємодія факторів істотно впливала на зміни площі перерізу ядер пристінкових клітин – 34,38 %, ядер шийкових мукоцитів – 41,89 % та їх цитоплазми – 59,11 %.

6. Гастропротективна дія етилметилгідроксипіридину сукцинату проявлялася у зменшенні десквамації та збереженні структурної організації залоз слизової оболонки за умов загального зневоднення, зменшенні набрякових процесів у перицелюлярних просторах базальних відділів шлункових залоз за умов клітинної дегідратації, зменшенні частоти виникнення кістоподібних утворів у залозах та ознак набряку клітин за умов позаклітинного зневоднення організму. Виявили збільшення кількості мітотично-активних клітин шийкових ділянок на 5,93 % ( $p = 0,0425$ ) за умов загального; на 5,18 % ( $p = 0,0097$ ) – клітинного та на 35,17 % ( $p < 0,0001$ ) – позаклітинного зневоднення із застосуванням етилметилгідроксипіридину сукцинату.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Авраменко А. А. Влияние длительного психоэмоционального стресса на функциональное состояние париетальных клеток слизистой оболочки желудка (синдром «усталости париетальных клеток») / А. А. Авраменко // Сучас. гастроентерологія. – 2014. – № 5. – С. 66–72.
2. Автандилов Г. Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистоцитопатологии / Г. Г. Автандилов. – Москва, 1996. – 133 с.
3. Алипов Н. Н. Основы медицинской физиологии : учеб. пособие / Н. Н. Алипов. – 2-е изд. – Москва : Практика, 2013. – 200 с.
4. Андрушенко В. В. Иммуноморфологические сдвиги в слизистой оболочке желудка крыс при различных иммунных состояниях / В. В. Андрушенко // Український морфологічний альманах. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 19-23.
5. Андрушенко В. В. Ультраструктурные особенности клеток покровно-ямочного эпителия слизистой оболочки желудка крыс при иммуностимуляции / В. В. Андрушенко // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини». – Суми, 2005. – С. 27–28.
6. Андрушенко В. В. Электронно-микроскопическое строение клеток покровно-ямочного эпителия слизистой оболочки желудка крыс после тимэктомии в эксперименте / В. В. Андрушенко // Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. – Ужгород : ТОВ «ІВА ПРОФІ», 2005. – С. 43.
7. Антоненко А. В. Особливості перебігу гастропатії, індукованої застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів у хворих на остеоартроз / А. В. Антоненко, Т. В. Берегова, А. С. Свінціцький // Укр. ревматол. журнал. – 2014. – № 3. – С. 68–72.
8. Анциферов Р. В. Нейроэндокринология желудка и старение / Р. В. Анциферов, И. М. Кветной, А. Ю. Барановский // Успехи геронтологии. – 2004. – № 15. – С. 51–61.

9. Аргынбаева А. Т. Микроэкология кишечника человека при контакте с ядохимикатами (пестицидами), её нарушения и коррекция с помощью пробиотических препаратов, сохранение и лечение измененного биоценоза кишечного тракта / А. Т. Аргынбаева, Р. М. Тойчуев // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – № 7. – С. 41–45.
10. Аруин Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – Москва : Триада-Х, 1998. – 496 с.
11. Аскарлов М. Б. Трансплантация аутологичных клеток костного мозга для лечения длительно незаживающих язв желудка : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Б. Аскарлов. – Москва, 2009. – 46 с.
12. Афанасьев Ю. И. Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский. – 6-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 800 с.
13. Ахмедов В. А. Практическая гастроэнтерология : руководство для врачей / В. А. Ахмедов. – Москва : ООО «Медицинское информационное агенство», 2011. – 416 с.
14. Беденюк О. А. Особливості просторової і структурної організації шлунка білих лабораторних щурів у нормі / О. А. Беденюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – № 4. – С. 20–23.
15. Беденюк О. А. Особливості структурної перебудови шлунка та їх морфометрична характеристика після видалення великих слинних залоз у щурів / О. А. Беденюк // Шпитальна хірургія. – 2016. – № 3. – С. 40–43.
16. Безштанько М. А. Особливості будови слизової оболонки шлунка тиреоїдектомованих щурів на ранніх строках розвитку гіпотиреозу / М. А. Безштанько, Л. К. Горовенко // Галиц. лікар. вісн. – 2010. – Т. 17, № 2. – С. 24–26.
17. Безштанько М. А. Ультраструктурні зміни слизової, оболонки шлунку щурів на початкових стадіях розвитку гіпотиреозу / М. А. Безштанько // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 52–55.

18. Бережанский П. В. Значение микроциркуляторных изменений у детей грудного и раннего возраста в оценке риска формирования бронхиальной астмы : автореферат дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.08 – педиатрия / П. В. Бережанский. – Иваново, 2015. – 16 с.
19. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул : Алтайское кн. изд- во, 1972. – 199 с.
20. Белан С. М. Фізіологія : підручник для студ. вищ. мед. навч. закладів / С. М. Белан, В. Г. Шевчук, В. М. Мороз. – Вінниця : Нова книга, 2012. – 448 с.
21. Білаш С. М. Морфологія шлунка щурів при експериментальному гострому гастриті : монографія / С. М. Білаш, О. М. Проніна, М. М. Коптев. – Полтава : Копір-Сервіс, 2017. – 132 с.
22. Білаш С. М. Структурна перебудова елементів гемомікроциркуляторного русла стінки воротарного відділу шлунка при гострому експериментальному гастриті, введенні препарату «Платекс-плацентарний» та їх сумісній дії / С. М. Білаш // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 44–46.
23. Боброва В. І. Морфологічні особливості слизової оболонки шлунка у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією / В. І. Боброва, Ю. І. Проценко // Современная педиатрия. – 2015. – № 5. – С. 88–92.
24. Бойко В. В. Стрессовое повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта / В. В. Бойко, О. М. Клигуленко, А. А. Павлов // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 102, № 1. – С. 129.
25. Боцюк Н. Є. Клініко-патогенетична оцінка кровоплину слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та удосконалення комплексного лікування дітей з хронічними гастродуоденітами : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / Н.Є. Боцюк; Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. – Київ, 2002. – 20 с.
26. Бочкарникова Н. В. Структурная организация желудка при метаболическом ацидозе / Н. В. Бочкарникова, Е. В. Альфонсова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – 680 с.



27. Брызгунова С. С. Оценка токсикологического влияния пестицидов на организм человека / С. С. Брызгунова // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – С. 95–96.
28. Василишин Р. Й. Морфологічні показники регенеративних процесів виразкового дефекту у слизовій оболонці шлунка щурів / Р. Й. Василишин, М. Б. Щербинина, В. Д. Мішалов // Вісник проблем біології та медицини. – 2002. – № 2. – С. 50–54.
29. Використання нового списку міжнародних термінів з гістології людини в морфології та клініці органів травного тракту / О. Д. Луцик, С. Б. Геращенко, О. І. Дельцова, Ю. Б. Чайковський // Ліки України. – 2012. – Т. 1, № 3–4. – С. 5–8.
30. Влияние антигипоксантов на развитие формалин-индуцированного воспаления / В. Е. Новиков, Е. В. Пожилова, Е. О. Маркова, С. А. Илюхин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11. – С. 460.
31. Вплив метилтретбутилового ефіру на апоптозні зміни клітин слизової оболонки шлунка, тимуса та кори півкуль великого мозку щурів / В. Г. Черкасов, О. І. Ковальчук, І. В. Керечанин [та ін.] // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2009. – № 1. – С. 29–32.
32. Вылегжанина Т. А. Диффузная эндокринная система (APUD-система) : учеб.-метод. пособие / Т. А. Вылегжанина. – Минск : БГМУ, 2008. – 35 с.
33. Гайворонский И. В. Анатомия пищеварительной системы. Строение, кровоснабжение, иннервация, лимфоток : учебное пособие / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук. – 2-е изд. – Санкт-Петербург : Элби-СПб, 2006. – 64 с.
34. Галузина Л. О. Корреляционный анализ зависимости морфофункциональных параметров желудка крыс при экспериментальном моделировании толуол-индуцированных гастропатий / Л. О. Галузина, С. Н. Федченко, А. Ю. Кондаурова // Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції (12–23 березня 2012 р.). – С. 15–17.

35. Гончарук В. В. Вода – всесвітній буфер планети та її імунна система / В. В. Гончарук // Вода – гигиена и экология. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 20–24.
36. Гридасова Е. И. Современные подходы к лечению пациентов с синдромом посттравматической жировой эмболии / Е. И. Гридасова, О. Г. Калинин, В. Н. Кузь // Укр. журн. екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 54–59.
37. Гриценко С. І. Спосіб вимірювання об'єму біологічних об'єктів / С. І. Гриценко, О. О. Вільцанюк // Вісник морфології. – 2000. – № 2. – С. 333–334.
38. Гуськова Т. А. Изучение активности эмоксипина на моделях острого отравления / Т. А. Гуськова // Бюлл. ВИЦ БАВ. – 1992. – С. 40–42.
39. Гула В. І. Дослідження проліферативної активності фундального відділу шлунку в нормі з використанням імуногістохімічного маркера Ki-67 / В. І. Гула, В. З. Сікора // Прикладні аспекти морфології : збірник матеріалів науково-практичної конференції (Тернопіль, 20–21 жовтня 2016 року). – Тернопіль : ТДМУ, 2016. – С. 51–53.
40. Гула В. І. Літературні відомості про морфологію шлунка / В. І. Гула ; наук. кер. В. З. Сікора // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих учених, м. Суми, 23–24 квітня. – Суми : СумДУ, 2015. – С. 121.
41. Гула В. І. Структурна перебудова фундального відділу шлунка щурів за умов клітинного зневоднення організму / В. І. Гула // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2016. – Т. 4, № 4. – С. 537–545.
42. Гула В. І. Вплив загальної дегідратації сублетального ступеня на морфометричні показники структурних компонентів фундального відділу шлунка / В. І. Гула, В. З. Сікора // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень : збірник тез наукових робіт науково-практичної конференції, Одеса, 21–22 жовтня 2016 року. – Одеса : Південна фундація медицини, 2016. – С. 104–106.

43. Гула В. І. Гістоморфометричний аналіз змін стінки шлунка за умов загальної дегідратації організму / В. І. Гула, В. З. Сікора // Морфологія. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 23–28.
44. Гула В. І. Ультраструктурні зміни судин мікроциркуляторного русла шлунка за умов клітинної дегідратації організму / В. І. Гула // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 16–19. – DOI: 10.26693/jmbs02.05.016.
45. Гусейнов Т. С. Морфологические изменения структур стенок тонкой кишки при дегидратации и коррекции перфтораном / Т. С. Гусейнов, С. Т. Гусейнова // Международн. журн. прикл. и фундам. исслед. – 2014. – № 7. – С. 47–49.
46. Давидова Л. М. Структурні зміни язика за умов зневоднення організму (анатомо-експериментальне дослідження) : автореферат дис. ... канд. мед. наук : спец. : 14.03.01 – нормальна анатомія / Л. М. Давидова. – Суми : СумДУ, 2018. – 21 с.
47. Давидова Л. М. Ультраморфологічна перебудова м'язових волокон язика щурів при дегідратійних порушеннях організму / Л. М. Давидова, Д. В. Муравський, О. С. Максимова // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих учених, м. Суми, 21–22 квітня 2016 року. – Суми : Вид-во СумДУ, 2016. – Т. 1. – С. 27–28.
48. Долгая О. В. Ультраструктурные особенности слизеобразующего аппарата желудка у детей при гастродуоденальной патологии / О. В. Долгая // Вісник проблем біології та медицини. – 2003. – № 4. – С. 77–79.
49. Дослідження впливу легкого ступеня позаклітинної дегідратації організму на слизову оболонку фундального відділу шлунка / В. І. Гула, К. В. Степовик, К. В. Степовик [та ін.] // Перспективи розвитку медичної науки і освіти : збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми, 16–17 листопада 2017 р.). – Суми : СумДУ, 2017. – С. 23–24.

50. Дослідження проліферативної активності фундального відділу шлунка за умов легкого ступеня загальної дегідратації організму / В. І. Гула, В. З. Сікора, С. Я. Удовиченко [та ін.] // Медична наука в практику охорони здоров'я : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (м. Полтава, 17 листопада 2017 року). – Полтава : УМСА, 2017. – С. 62.
51. Дудник С. В. Тенденції стану здоров'я населення України / С. В. Дудник, І. І. Кошеля // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – № 4. – С. 67–77.
52. Дук В. В. Морфометрия glanduloцитов слизистой желудка крыс после введения тимогена / В. В. Дук // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 42–45.
53. Евтушенко В. М. Динамика структурных элементов желудка крыс после введения антигена / В. М. Евтушенко, С. С. Ключко // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 23–25.
54. Елизаров В. Функциональная морфология тимуса на фоне экспериментальной дегидратации / В. Елизаров, А. С. Вавилов // Материалы VIII Международной научно-практической конференции «Здоровье и Образование в XXI веке», г. Москва, 8–12 декабря 2010. – Москва, 2010. – С. 183.
55. Ефекти корвітину на слизову оболонку шлунка щура, уражену 80 % етанолом, за різних доз препарату / Л. Я. Штанова, Т. М. Говоруха, Т. В. Вовкун [та ін.] // Фітотерапія. Часопис. – 2013. – № 3. – С. 23–30.
56. Зак М. Ю. Чи потрібна гастропротекція у хворих на хронічний гастрит при прийомі низьких доз ацетилсаліцилової кислоти? / М. Ю. Зак // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 3. – С. 85–91.
57. Зильбернагель С. Наглядная физиология / С. Зильбернагель, А. Деспопулос. – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 408 с.
58. Значення показників клітинного відновлення в патогенезі хронічної гастродуоденальної патології у дітей / О. В. Тяжка, В. І. Боброва, Т. Д. Задорожна [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – Т. 58, № 2. – С. 39–45.

59. Значення та місце лімфоїдної тканини, асоційованої зі слизовою оболонкою шлунка, в патогенезі гострого гастриту / С. М. Білаш, В. І. Шепітько, Г. А. Єрошенко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2012. – Т. 12, Вип. 4. – С. 206–209.
60. Золотова Н. А. Барьерная роль муцинов толстой кишки в норме и при язвенном колите / Н. А. Золотова, О. В. Макарова // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 69–74.
61. Золотова Н. А. Структурная и функциональная характеристика муцинов / Н. А. Золотова // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2014. – № 1. – С. 66–72.
62. Зональная характеристика микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудка при язвенном кровотечении / Э. Ф. Баринов, О. Н. Сулаева, И. Р. Корриа Леон [и др.] // Укр. морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 50–51.
63. Калиниченко Ю. А. Влияние мягкого рафинированного высокосахарозного рациона на морфогенез слизистой оболочки желудка крыс / Ю. А. Калиниченко, Т. А. Сиротченко, А. А. Бобрышева // Морфологія. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 53–57.
64. Кіптенко Л. І. Морфологічні зміни внутрішніх органів щурів в умовах клітинної дегідратації на тлі посттравматичної регенерації великогомілкової кістки / Л. І. Кіптенко, Л. В. Васько, О. М. Гортинська // Світ медицини та біології. – 2013. – Т. 2, № 38. – С. 41–43.
65. Ключко С. С. Морфофункциональные особенности желудка крыс в раннем постнатальном периоде в норме и после антигенного воздействия / С. С. Ключко // Запорізький медичний журнал. – 2012. – Т. 72, № 3. – С. 69–70.
66. Ковальчук О. І. Структурні зміни слизової оболонки шлунка щурів під дією метилтретбутилового ефіру / О. І. Ковальчук // Наук. вісн. нац. Мед. у-ту ім. О. О. Богомольця. – 2008. – № 17. – С. 100–101.

67. Кодиров О. З. Возрастные изменения стенки желудка у человека от рождения до 16 лет / О. З. Кодиров, И. И. Якуббеков, А. Азимов // Морфология. – 1999. – Т. 115, № 2. – С. 55–56.
68. Козловская А. Н. Острые эрозивно-язвенные повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки при перитоните / А. Н. Козловская, А. В. Прохоров // Военная медицина. – 2010. – № 4. – С. 44–50.
69. Кондаурова А. Ю. Морфометрический анализ состояния главных клеток слизистой оболочки желудка крыс после совместного введения золедроната и гидрокортизон ацетата / А. Ю. Кондаурова // Медична наука України. – 2015. – Т. 11, № 1–2. – С. 19–23.
70. Кондаурова А. Ю. Современные взгляды на структурно-функциональную организацию слизистой оболочки желудка / А. Ю. Кондаурова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – № 4. – С. 92–94.
71. Кондаурова А. Ю. Структурно-функциональная организация эндокринной системы слизистой оболочки желудка / А. Ю. Кондаурова // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – Т. 85, № 1. – С. 21–24.
72. Кондаурова А. Ю. Ультраструктурные особенности главных клеток слизистой оболочки желудка крыс при введении золедроновой кислоты / А. Ю. Кондаурова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 56–60.
73. Кондаурова А. Ю. Ультраструктурный анализ ядер главных клеток слизистой оболочки желудка крыс после совместного введения золедроната и гидрокортизона ацетата / А. Ю. Кондаурова // Світ медицини та біології. – 2015. – Т. 11, № 1–2. – С. 100–103.
74. Консистенция пищи как фактор постнатального морфогенеза мускулатуры желудка (экспериментально-морфологическое исследование) / В. Ф. Сыч, О. С. Воронова, Ю. Н. Кондратенко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 180–182.
75. Крюкова Н. О. Сравнительное изучение гастропротекторных свойств антигипоксантов разного химического строения: (экспериментальное

исследование): автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : специальность 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» / Крюкова Надежда Олеговна; [Смол. гос. мед. акад.]. – Смоленск, 2010. – С. 19–21.

76. Курек В. В. Руководство по неотложным состояниям у детей / В. В. Курек, А. Е. Кулагин. – Второе издание. – Москва : Мед. лит., 2012. – 624 с.
77. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. – 3-е изд., перераб. и доп. – Киев : Вища школа, 1983. – 383 с.
78. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : МОРИОН, 2001. – С. 144–155.
79. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лили. – Москва : Мир, 1960. – 648 с.
80. Лобода О. Ю. Зміни в нирках щурів різних вікових груп при загальному зневодненні організму / О. Ю. Лобода // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 1. – С. 113–115.
81. Логоша А. І. Зміни в ділянці регенерату великогомілкової кістки в умовах позаклітинного зневоднення організму / А. І. Логоша // Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів : матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, м. Суми, 10–12 квітня 2012 р. – Суми, 2012. – С. 59.
82. Логоша А. І. Міцнісні характеристики травмованих кісток щурів за умов зневоднення організму / А. І. Логоша, О. В. Слісаренко, Г. О. Масленко // Український морфологічний альманах. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 16–18.
83. Луцик О. Д. Гістологічна термінологія. Міжнародна термінологія з цитології та гістології людини / О. Д. Луцик, Ю. Б. Чайковський. – Київ : Медицина, 2010. – 304 с.

84. Меркулов Г. А. Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Ленинград : Медицина, 1969. – 422 с.
85. Микроскопическая техника: руководство / под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – Москва : Медицина, 1996. – 544 с.
86. Мирахмедов Б. У. Морфофункциональная характеристика glanduloцитов желудка при нарушении кислотно-щелочного равновесия крови : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.23 / Б. У. Мирахмедов // Ташк. гос. мед. ин-т. – Ташкент, 1989. – 19 с.
87. Мікроскопічні та ультрамікроскопічні зміни головних екзокриноцитів слизової оболонки шлунка за умов сублетальної загальної дегідратації організму / В. І. Гула, В. З. Сікора, О. С. Ярмоленко [та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2 (107). – С. 193–198. – DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.124948.
88. Могильная Г. М. Проблемы ульцерогенеза в свете эволюционнообусловленной нестойкости защитного барьера желудка / Г. М. Могильная, М. Г. Шубич // Успехи совр. биол. – 1984. – Т. 98, № 2. – С. 235–245.
89. Монащенко В. І. Природні наномотори: медико-біологічний аспект / В. І. Монащенко, Н. О. Гочакова, І. С. Чекман // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – Т. 86, № 1. – С. 87–90.
90. Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка крыс при острой и хронической интоксикации инсектицидом банкол и дальнейшей коррекцией мексидолом / В. А. Королев, Ю. Д. Ляшев, Н. Е. Кирищева [и др.] // Курский науч.-практ. вестник «Человек и его здоровье». – Курск, 2014. – № 3. – С. 22–26.
91. Морфологические и гистохимические изменения печени при ацетатной язве желудка и хроническом воздействии пестицида – гексахлорциклогексана / М. А. Шахназаров, А. М. Шахназаров, М. Т. Расулов [и др.] // Юг России: экология, развитие. – 2011. – № 3. – С. 112–120.



92. Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита / Е. А. Лосик, Л. С. Селиванова, Т. В. Антонова [и др.] // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 13–20.
93. Морфологические особенности формирования слизистой оболочки фундального отдела желудка крыс в постнатальном онтогенезе / А. Ю. Юлдашев, С. З. Юлдашева, М. Х. Рахматова [и др.] // Світ медицини та біології. – 2014. – Т. 47, № 4. – С. 214–219.
94. Морфологічні зміни слизової оболонки шлунка хворих з цирозом печінки та явищами портальної гіпертензії в стадії загострення на тлі тривалого прийому алкоголю / О. О. Шевченко, П. С. Назар, М. М. Левон [та ін.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 1, ч. 2. – С. 219–221.
95. Морфофункциональные исследования в гигиене / Т. И. Бонашевская, Н. Н. Беляева, Н. Б. Кумпан [и др.]. – Москва : Медицина, 1984. – 157 с.
96. Мосендз Т. Н. Гистоультраструктура мышечных волокон в ранние сроки обезвоживания организма / Т. Н. Мосендз // Вестник Мозырского государственного педагогического университета им. И. П. Шамякина. – 2013. – Т. 40, № 3. – С. 24–28.
97. Нардид О. А. Влияние низких температур на белковые системы / О. А. Нардид // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2014. – Т. 24, № 2. – С. 84–101.
98. Нейрогуморальна регуляція шлункової секреції / О. М. Іваницька, І. Л. Попович, Я. М. Модрицький [та ін.] // Медична гідрологія та реабілітація. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 52–61.
99. Некоторые морфологические и физиологические характеристики постнатального онтогенеза белых крыс в условиях длительного питания диспергированной пищей / М. А. Семенова, Н. А. Цыганова, Е. П. Дрождина [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 4, ч. 5. – С. 1144–1148.
100. Нетюхайло Л. Г. Водно-солевой обмін (огляд літератури) / Л. Г. Нетюхайло, В. Л. Філатова, О. В. Філатова // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 28–33.

101. Нікітенко А. М. Структурована вода / А. М. Нікітенко // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Гжицького. – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 300–304.
102. Новиков В. Е. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена / В. Е. Новиков, Н. О. Крюкова, А. С. Новиков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 5. – С. 15–18.
103. Ноздрачев А. Д. Анатомия крысы. (Лабораторные животные) / А. Д. Ноздрачев, Е. Л. Поляков. – Санкт-Петербург : Изд-во «Лань», 2001. – 464 с.
104. Ольховський В. О. Вікові особливості зовнішньої будови нервів шлунка людини / В. О. Ольховський // Вісник морфології. – 2003. – № 1. – С. 1–3.
105. Омельченко О. Є. Аналіз змін мікроциркуляції слизової та підслизової оболонок шлунка та їх зв'язок з ульцерогенезом за умов гострого стресу у щурів із різними типами реагування / О. Є. Омельченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 126–130.
106. Омельченко О. Є. Патогенетичні механізми розвитку стресорних виразок шлунка залежно від типу реагування організму / О. Є. Омельченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – № 4. – С. 161–169.
107. Острые поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в общемедицинской практике / А. Л. Верткин, М. М. Шамуилова, А. В. Наумов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 1–5.
108. Ошуркова Ю. Л. Дисгидрии: методические рекомендации / Ю. Л. Ошуркова. – Вологда-Молочное : ИЦ ВГМХА, 2009. – С. 27.
109. Павлов И. П. Лекции о работе главных пищеварительных желез / И. П. Павлов. – Москва : Книга по Требованию, 2012. – 302 с.
110. Патологическая физиология обезвоживания организма : (сб. науч. тр.) / Центр. ин-т усовершенств. врачей ; под ред. Т. Г. Мысляевой. – Москва : ЦОЛИУВ, 1981. – 127 с.
111. Патологія : підручник / Ю. В. Биць [та ін.] ; ред.: М. Н. Зайко, Ю. В. Биць, М. В. Кришталь. – Київ : Медицина, 2015. – 744 с.

112. Петренко Е. В. Сравнительная анатомия желудка у человека и грызунов / Е. В. Петренко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 3. – С. 255–258.
113. Петренко В. М. Форма и топография желудка у белой крысы / В. М. Петренко // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 4. – С. 227–229.
114. Печникова И. А. Сравнительная оценка токсичности и опасности сим-триазинов в воде на примере производных циануровой кислоты и меламина : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.01 / И. А. Печникова. – Москва, 2013. – 133 с.
115. Пішак В. П. Гістологія з основами гістологічної техніки / В. П. Пішак. – Київ : Кондор, 2008. – С. 250–341.
116. Подопригорова В. Г. Оксидативный стресс и язвенная болезнь / В. Г. Подопригорова. – Москва : Медицина, 2004. – 176 с.
117. Показники NO-синтазної системи у слизовій оболонці шлунка щурів за умов стресу та пригнічення циклооксигенази / І. С. Фоменко, Т. І. Бондарчук, Л. П. Білецька [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2014. – № 60 (2). – С. 51–56.
118. Полушин Ю. С. Керівництво з анестезіології та реаніматології / Ю. С. Полушин. – Санкт-Петербург : Військова медична академія, 2004. – 897 с.
119. Попович Ф. А. Морфофункціональна характеристика гемомікроциркуляторного русла кардіальної і воротарної частин шлунка людини / Ф. А. Попович, А. С. Головацький, Л. К. Головінська // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. – 2015. – № 2. – С. 24–29.
120. Попутников Д. М. Нарушения водно-электролитного обмена (патофизиологические аспекты) : учеб. метод. пособие / Д. М. Попутников, Е. В. Меленчук, Ф. И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2011. – С. 37.
121. Порядин Г. В. Патофизиология: курс лекций : учебное пособие / Г. В. Порядин. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2014. – 592 с.
122. Постнатальный гистоморфогенез желудка в норме и эксперименте / А. Ф. Санжапова, Ю. Н. Кондратенко, В. Ф. Сыч [и др.]. – Москва : Флинта, 2011. – 192 с.

123. Потрохова Е. А. Клеточное обновление слизистой оболочки желудка при Н. рylogi-ассоциированном гастрите у детей / Е. А. Потрохова, А. В. Кононов // Клин. мед. – 2004. – № 1. – С. 50–55.
124. Профилактика стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях / Б. Р. Гельфанд, В. А. Гурьянов, О. А. Мамонтова [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 56–59.
125. Процессы апоптоза и пролиферации при патологии желудочно-кишечного тракта и печени / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина, О. Ю. Бондаренко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 6. – С. 38–43.
126. Путро Л. М. Регуляция водного баланса спортсменов при интенсивной мышечной нагрузке / Л. М. Путро, А. А. Осипенко // Спортивна медицина. – 2013. – № 2. – С. 82–85.
127. Роль полііонних розчинів в інфузійній терапії (огляд) / Р. С. Коритнюк, Л. Л. Давтян, Т. А. Борисенко [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2012. – № 4. – С. 37–42.
128. Романенко Е. Г. Структурные изменения в слизистых оболочках верхних отделов пищеварительного тракта при экспериментальном гастродуодените / Е. Г. Романенко // Морфологія. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 73–77.
129. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – Москва : Профиль-2С, 2010. – 358 с.
130. Руснак І. Т. Роль води в організмі людини, ризику зневоднення / І. Т. Руснак, В. К. Тащук, Е. Ю. Ібрагімов // Молодий вчений. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 107–110.
131. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
132. Санжапова А. Ф. Состояние мышечной оболочки фундального отдела желудка при питании диспергированной пищей (экспериментальна-морфологическое исследование) / В. Ф. Сыч, С. М. Слесарев, А. Ф. Санжапова //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2007. – № 4. – С. 90–93.

133. Свінціцький А. С. Гастропатії, зумовлені нестероїдними протизапальними препаратами: сучасний погляд на проблему / А. С. Свінціцький // Нов. мед. и фармации. Гастроэнтерология. Тематический номер. – 2008. – С. 8–10.
134. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – Москва : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 256 с.
135. Сикора В. З. Структурно-метаболические изменения костной системы при дегидратационных нарушениях водно-солевого обмена : автореф. дис. на соискание науч. степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.02 «Анатомия человека» / В. З. Сикора. – Харьков, 1992. – 32 с.
136. Слісаренко О. В. Перебіг репаративного остеогенезу за умов зневоднення організму / О. В. Слісаренко, В. І. Бумейстер // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 1, ч. 1 (61). – С. 222–224.
137. Соболева А. Д. Реакция клеток и тканей на обезвоживание / А. Д. Соболева. – Москва: Наука, 1975. – 68 с.
138. Соловей М. Г. Желудок и водно-минеральный обмен / М. Г. Соловей // Казанский медицинский журнал. – 1983. – № 1. – С. 67–68.
139. Сравнительная оценка безопасности и эффективности хлорпроизводных циануровой кислоты как средств обеззараживания воды / З. И. Жолдакова, И. А. Хренова, О. О. Сеницына [и др.] // Дезинфекционное дело. – 2012. – № 2. – С. 17–22.
140. Стасева И. М. Тактика ведения больных со стрессовыми язвами / И. М. Стасева // Гастроэнтерология. Consilium Medicum. – 2009. – Т. 1. – С. 14–17.
141. Стрессовые повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки в разные периоды травматической болезни у пострадавших с сочетанной травмой / А. А. Полянцев, О. Ю. Боско, С. Н. Карпенко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 1, № 45. – С. 94–98.

142. Струков А. И. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 880 с.
143. Структурно-функціональний стан мітохондрій печінки щурів за умов виразкових уражень шлунка / К. О. Дворщенко, У. В. Савко, С. Є. Вакал [та ін.] // Фізика живого. – 2008. – Т. 16, № 2. – С. 112–115.
144. Структурные изменения капилляров слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при бронхиальной астме / Л. М. Михалева, Т. Г. Бархина, Н. Н. Щеголева [и др.] // Арх. патологии. – 2014. – Вып. 76, № 1. – С. 37–41.
145. Структурные изменения слизистой, мышечной оболочки и подслизистой прослойки желудка крыс, возникающие под воздействием эпихлоргидрина / М. Л. Кувенёва, В. И. Лузин, В. Н. Морозов [и др.] // Научные ведомости. Медицина. Фармация. – 2015. – Вып. 31, № 16 (213). – С. 225–229.
146. Сухоруков В. П. Водно-электролитный обмен, нарушения и коррекция : учебное пособие для врачей и курсантов ФУВ / В. П. Сухоруков. – Киров : Кировская государственная медицинская академия, 2006. – 143 с. : ил.
147. Сучасний погляд на проблему дегідратаційних порушень організму (літературний огляд) / В. І. Гула, О. О. Приходько, В. І. Бумейстер [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 2 (78). – С. 186–190.
148. Сучасні уявлення про водно-сольовий обмін (огляд літератури та методи власних досліджень) / М. В. Погорелов, В. І. Бумейстер, Г. Ф. Ткач [та ін.] // Вісник проблем біології та медицини. – 2009. – № 2. – С. 8–14.
149. Сыч В. Ф. Состояние мышечной оболочки фундального отдела желудка при питании диспергированной пищей (экспериментально-морфологическое исследование) / В. Ф. Сыч, С. М. Слесарев, Ю.Н. Кондратенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 18, № 1. – С. 38–42.
150. Тарасенко Л. М. Механізми розвитку ішемії слизової оболонки шлунка та її роль у патогенезі стресорних виразок шлунка / Л. М. Тарасенко,

- О. Є. Омельченко // Мир медицины и биологии. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 176–181.
151. Татаренко Д. П. Актуальность проведения экспериментов и изучения органов пищеварения у крыс / Д. П. Татаренко // Научный потенциал на света. — София, 2013. – Т. 15. – С. 32–33.
152. Татаренко Д. П. Пищеварительная система белых крыс: анатомо-функциональные особенности и экспериментальные работы : монография / Д. П. Татаренко. – Москва : Русайнс, 2016. – 92 с.
153. Тверитнева Л. Ф. Вопросы этиопатогенеза острых изъязвлений желудка и двенадцатиперстной кишки при неотложных состояниях / Л. Ф. Тверитнева // Хирургия. Журнал им. Пирогова. – 2008. – Т. 3. – С. 74–76.
154. Творко В. М. Морфофункціональні особливості міокарда при адаптації організму до загального зневоднення : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / В. М. Творко. – Тернопіль, 2002. – 19 с.
155. Ткачишин В. С. Основні клінічні синдроми при ураженнях травного каналу професійного генезу / В. С. Ткачишин // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С. 99–102.
156. Успенский В. М. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка / В. М. Успенский. – Ленинград : Наука, 1986. – 291 с.
157. Фадеенко Г. Д. Лекарственные поражения желудка / Г. Д. Фадеенко // Здоров'я України. – 2012. – № 3. – С. 14–16.
158. Фаршатов Р. С. Фармакологическая коррекция патологических сдвигов при острой алкогольной интоксикации : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология / Р. С. Фаршатов. – Уфа, 2010. – 22 с.
159. Федченко С. М. Структурно-функціональна організація клітин дифузної ендокринної системи шлунка в нормі та при патології / С. М. Федченко, Г. Ю. Кондаурова // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 69–70.

160. Федченко С. Н. Клеточное обновление и апоптоз эпителиоцитов желудка крыс в оценке динамики гастродуоденальных поражений при интоксикации толуолом / С. Н. Федченко, Е. М. Климочкина, Л. О. Галузина // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 215–217.
161. Федченко С. Н. Морфометрические показатели слизистой оболочки желудка крыс в постнатальном онтогенезе / С. Н. Федченко, А. Ю. Кондаурова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 136–138.
162. Федченко С. Н. Морфологические особенности повреждения эпителия слизистой оболочки желудка крыс при хронической ингаляции толуолом / С. Н. Федченко, Л. О. Галузина // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 106–109.
163. Федченко С. Н. Морфофункциональные реакции эпителия желудка крыс при введении в организм золедроновой кислоты / С. Н. Федченко, А. Ю. Четверикова (Кондаурова) // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, № 3. – С. 168–170.
164. Федченко С. Н. Структурные особенности стенки желудка крыс при хронической ингаляции толуолом / С. Н. Федченко, Л. О. Галузина // Перспективи медицини та біології. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 75.
165. Федченко С. Н. Ультраструктура париетальных клеток при введении золедроновой кислоты / С. Н. Федченко, А. Ю. Кондаурова // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 9, № 4. – С. 179–181.
166. Федченко С. Н. Электронно-микроскопическое строение и гистохимический анализ клеток покровно-ямочного эпителия слизистой оболочки желудка половозрелых крыс после тимэктомии в эксперименте / С. Н. Федченко, В. В. Андрушенко // Український морфологічний альманах. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 81–85.
167. Физиология человека : учебник / отв. ред.: В. М. Покровский, Г. Ф. Коротько. – Москва : Медицина, 2003. – 2-е изд., перераб. и доп. – 656с.



168. Філімонов В. І. Фізіологія людини / В. І. Філімонов. – Київ : ВСВ «Медицина», 2010. – 776 с.
169. Хэм А. Гистология : многотомное рук-во: пер. с англ. / А. Хэм, Д. Кормак // Москва : Мир, 1983. – Т. 4. – С. 133–138.
170. Циммерман Я. С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы / Я. С. Циммерман. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 216 с.
171. Черанева М. В. Морфологические параметры слизистой оболочки желудка беспородных белых крыс, используемых в эксперименте / М. В. Черанева // Ученые записки Казанской государственной Академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2011. – № 208. – С. 407–412.
172. Черкасов В. Г. Структурні зміни тучних та ендокринних клітин шлунка щура під впливом метилтретбутилового ефіру / В. Г. Черкасов, О. І. Ковальчук, С. А. Павловський // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2009. – № 2–3. – С. 58–65.
173. Швець В. І. Зміни гормональної регуляції водно-сольового обміну і параметрів гемостазу після крововтрати / В. І. Швець // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 78–82.
174. Швець В. І. Кореляційні зв'язки в системах регуляції водно-сольового обміну і агрегатного стану крові в білих щурів: вплив ангіотензину II / В. І. Швець // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 90–95.
175. Шлапак І. П. Дегідратаційний синдром / І. П. Шлапак, О. А. Голубовська, О. А. Галушко // Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. – 2015. – № 6, Т. 56. – С. 15–19.
176. Шубич М. Г. Особенности фундальных желез желудка млекопитающих и их зависимость от типа питания (морфометрический анализ) / М. Г. Шубич, А. А. Фишер, Л. М. Лазарева // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1984. – Т. 86, № 4. – С. 59–66.
177. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік / МОЗ, ДУ УІСД МОЗ України. – Київ, 2017. – 516 с.

178. Яглов В. В. Новые концепции биологии диффузной эндокринной системы: итоги и перспективы ее изучения / В. В. Яглов, Н. В. Яглова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 4. – С. 74–81. – DOI: 10.15690/vramn.v67i4.203.
179. Abdalla M. M. I. Ghrelin – Physiological Functions and Regulation / M. M. I. Abdalla // European Endocrinology. – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. 90–95. – DOI: 10.17925/EE.2015.11.02.90.
180. Adan A. Cognitive performance and dehydration / A. Adan // Am. J. of the Am. College of Nutrition. – 2012. – Vol. 31. – P. 71–78.
181. Al-Qudah M. M. The Histological Effect of Hunger Stress on the Stomach in Male Albino Rats: A Study of Light Microscope / M. M. Al-Qudah // Res. J. Biol. Sci. – 2011. – Vol. 6, № 11. – P. 569–574.
182. An assessment of the hydration status of recreational endurance athletes during mountain marathon events / E. Mahon, T. Hackett, T. Stott [et al.] // Am. J. of Sports Sc. – 2014. – Vol. 2, № 4. – P. 77–86.
183. Anti-inflammatory drug (NSAID) induced mucosal injuries in stomach and small intestine / H. Matsui, O. Shimokawa, T. Kaneko [et al.] // Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. – 2011. – Vol. 48, № 2. – P. 107–111.
184. Aquaporin water channels in transepithelial fluid transport / L. Tradtrantip, M. Tajima, L. Li [et al.] // Med Invest. – 2009. – Vol. 56. – P. 179–184.
185. Association between water intake, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of NHANES data / J. M. Sontrop, S. N. Dixon, A. X. Garg [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2013. – Vol. 37. – P. 434–442.
186. Ayuob N. Impact of an Energy Drink on the Structure of Stomach and Pancreas of Albino Rat: Can Omega-3 Provide a Protection? / N. Ayuob, R. ElBeshbeishy // J. PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, № 2. – DOI: 10.1371/journal.pone.0149191.S001.
187. Bahari H. M. Demonstration of a pH-gradient across the mucus layer on the surface of human gastric mucosa in vitro / H. M. Bahari, I.N.Ross, Y. H. Turnberg // Gut. – 1982. – Vol. 23, № 6. – P. 513–516.

188. Bashandy M. A. Effect of hunger and thirst stress on the fundic mucosa of the stomach of adult female albino rats (Histological, histochemical and immunohistochemical study) / M. A. Bashandy, H. Seleem // *J. Am. Sci.* – 2014. – Vol. 10, № 10. – P. 264–273.
189. Boltin D. Pharmacological and alimentary alteration of the gastric barrier / D. Boltin, Y. Niv // *Best practice and research. Clinical gastroenterology.* – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 981–994.
190. Burtis C. A. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* / C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Bruns. – 5th ed. – New Delhi : Elsevier, 2011. – 2208p.
191. Candidiasis, a rare cause of gastric perforation: a case report and review of literature / F. I. Ukekwe, C. Nwajiobi, M. O. Agbi [et al.] // *Annals of medical and health sciences research.* – 2015. – Vol. 5 (4). – P. 314–316.
192. Cell-specific processing of chromogranin A in endocrine cells of the rat stomach / P. Norlen, W. J. Curry, M. Bjorkqvist [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 2001. – Vol. 49. – P. 9–18.
193. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utilite and potential diagnostic pitfalls / P. Gut, A. Czarnywojtek, J. Fischbach, [et al.] // *Arch. Med. Ci.* – 2016. – Vol. 12, № 1. – P.1-9.
194. Chowdhury A. H. Fluids and gastrointestinal function / A. H. Chowdhury, D. N. Lobo // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2011. – № 14. – P.469–476.
195. Cinti S. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin / S. Cinti, R. de Matteis, E. Ceresi [et al.] // *Int J Obesity Relat Metab Disord.* – 2001. – Vol. 24, № 6. – P. 789–793.
196. Coexistence of gland mucous cell-type mucin and lysozyme in gastric gland mucous cells / E. Hidaka, H. Ota, T. Katsuyama [et al.] // *Histochem. Cell Biol.* – 2000. – Vol. 113. – P. 91–98.
197. Correlation between gastrointestinal symptoms and gastric leptin and ghrelin expression in patients with gastritis / D. W. Jun, Y. Y. Lee, H. S. Choi [et al.] // *Digestive diseases and sciences.* – 2007. – Vol. 52. – P. 2866–2872.

198. Cover T. L. Helicobacter pylori Diversity and Gastric Cancer Risk / T. L. Cover // MBio. – 2016. – Vol. 7. – P. 01869–01815.
199. Crothers J. M. Jr. Computer modeling of gastric parietal cell: significance of canalicular space, gland lumen, and variable canalicular [K+] / J. M. Jr. Crothers, J. G. Forte, T. E. Machen // Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol. – 2016. – Vol. 310, № 9. – P. 671-681. – DOI: 10.1152/ajpgi.00431.2015.
200. Cubillas R. Portal hypertensive gastropathy: a review / R. Cubillas, D. Rockey // Liver Int. – 2010. – № 30. – P. 1094–1102.
201. D’Amico M. A. Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides / M.A.D’Amico // Endocrin. Connect. – 2014. – T.3, №2. – P.45-54.
202. Dietary and anthropometric indicators of nutritional status in relation to Helicobacter pylori infection in a paediatric population / M. A. Janjetic, P. Mantero, Rúa E. Cueto // Br. J. Nutr. – 2015. – Vol. 113. – P. 1113–1119.
203. Dongmei C. Atlas of Histology with Functional and Clinical Correlations / C. Dongmei. – MS English, 2010. – 456 p.
204. Effect of probiotics on aspirin-induced gastric mucosal lesions / A. Senol, M. Isler, A. G. Karahan [et al.] // Turkish journal of gastroenterology. – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 18–26.
205. Effect of Volume of Fluid Resuscitation on Metabolic Normalization in Children Presenting in Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Controlled Trial / K. Bakes, S. Haukoos, J. Deakyne [et al.] // The Journal of Emergency Medicine. –2016. – Vol. 50, № 4. – P. 551–559. – DOI: 50.10.1016/j.jemermed. 2015.12.003.
206. Effects of different routes of nicotine administration on gastric morphology and hormonal secretion in rats / S. S. Ali, E. A. Hamed, N. N. Ayuob [et al.] // Exp. Physiol. – 2015. – Vol. 100, № 8. – P. 881–895. – DOI: 10.1113/EP085015.
207. Effects of hydration and dehydration on blood rheology in sickle cell trait carriers during exercise / J. Triplette, G. Loko, A. Samb [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2010. – Vol. 299. – P. 908–914.

208. Effects of leptin on the epithelial cell proliferation from the small intestine and nitric oxide (NO) production in rats / K. Akgün-Dar, H. Balci, A. Yagci [et al.] // *Revue de Medecine Veterinaire*. – 2007. – Vol. 158, № 3. – P. 161–168.
209. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA) / C. Agostoni, J. Bresson, S. Fairweather-Tait [et al.] // *Sc. opinion on dietary reference values for water*. *EFSA J.* – 2010. – Vol. 8. – P. 14–59.
210. *Electron microscopy: methods and protocols* / J. Kuo, ed. // *Methods in molecular biology*. – 2nd ed. – Totowa, NJ : Humana Press Inc., 2007. – Vol. 369. – 608 p.
211. El-Maraghy S. A. Gastroprotective effect of crocin in ethanol-induced gastric injury in rats / S. A. El-Maraghy, S. M. Rizk, N. N. Shahin // *Chemico-biological interactions*. – 2015. – Vol. 229. – P. 26–35.
212. Etiological factors of duodenal and gastric ulcers / A. Uyanikoğlu, A. Danalioğlu, F. Akyüz [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 23 (2). – P. 99–103.
213. Fluid and nutrient intake and risk of chronic kidney disease / C. Agostoni, J. Bresson, S. Fairweather-Tait [et al.] // *Nephrology*. – 2011. – Vol. 16. – P. 326–334.
214. Fykse V. ECL cell histamine mobilization and parietal cell stimulation in the rat stomach studied by microdialysis and electron microscopy / V. Fykse, E. Solligard, M. Bendheim [et al.] // *Acta Physiologica (Oxf)*. – 2006. – Vol. 186, № 1. – P. 37-43.
215. Gandhi J. Water intake: validity of population assessment and recommendations / J. Gandhi // *Eur. J. Nutr.* – 2015. – Vol. 54, № 2. – P. 11–16.
216. Gastric mucosal blood flow and hepatic perfusion index in patients with portal hypertensive gastropathy / R. Gupta, P. Sawant, R. V. Parameshwar [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1998. – № 13. – P. 921–926.
217. Ghrelin. Review / T. D. Müller, R. Nogueiras, M. L. Andermann [et al.] // *Mol. Metab.* – 2015. – № 4. – P. 437–460.
218. Glube D. Morphology and function of the entero-endocrine cells / D. Glube, W. G. Forssmann // *Horm Metab Res.* – 1979. – Vol. 11, № 11. – P. 589–606.
219. Goulet E. D. B. Effect of exercise-induced dehydration on time-trial exercise performance: a meta-analysis / E. D. B Goulet // *Br. J. of Sports Med.* 2011. – Vol. 45. – P. 1149–1156.

220. Guillaumin J. Disorders of Sodium and Water Homeostasis / J. Guillaumin, S. DiBartola // *Vet Clin Small Anim.* – 2017. – Vol. 47, № 2. – P. 293–312.
221. Hansen J. M. Nuclear and mitochondrial compartmentation of oxidative stress and redox signaling / J. M. Hansen, Y. M. Go, D. P. Jones // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2006. – Vol. 46. – P. 215–234.
222. Harmful effects of nicotine / A. Mishra, P. Chaturvedi, S. Datta [et al.] // *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* – 2015. – Vol. 36. – P. 24–31.
223. High fat feeding affects the number of GPR120 cells and enteroendocrine cells in the mouse stomach / P. Widmayer, H. Goldschmid, H. Henkel [et al.] // *Front. Physiol.* – 2015. – № 6. – DOI: 10.3389/fphys.2015.00053.
224. Histochemical Detection of O-acetyl Sialomucin in Adenocarcinoma in Gastric Biopsies: An Old Mucin with New Perspective / M. Rehman, N. M. Chughtai, S. N. Hashmi [et al.] // *J. Cytol. Histol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 420. – DOI: 10.4172/2157-7099.1000420.
225. Hricak H. Sonographic determination of renal volume / H. Hricak, R. P. Lieto // *Radiology.* – 2000. – Vol. 183. – P. 311–312.
226. Immunocytolocalization of human gastric lipase in chief cells of the fundic mucosa / H. Moreau, A. Bernadac, Y. Gargouri [et al.] // *Histochemistry.* – 1989. – Vol. 91. – P. 419–423.
227. Inhibition of thirst when dehydrated rats drink water of saline / M. L. Hoffmann, M. DenBleyker, J. C. Smith [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – Vol. 290, № 5. – 2006. – P. 47.
228. Je´quier E. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration / E. Je´quier, F. Constant // *Europ. J. of Clinical. Nutrition.* – 2010. – Vol. 64. – P. 115–123.
229. Karam S. M. Lineage commitment and naturation of epithelial cells in the gut / S. M. Karam // *Front. Biosci.* – 2009. – № 15. – C. 286–290.
230. Koc N. D. The histological examination of *Mus musculus*' stomach which was exposed to hunger and thirst stress: a study with light microscope / M. N. Koc, N. D. Muslu // *Pak. J. Biol. Sci.* – 2007. – Vol. 1, № 10 (17). – P. 2988–2991.

231. Kouznetsova I. Self-renewal of the human gastric epithelium: new insights from expression profiling using laser microdissection / I. Kouznetsova, T. Kalinski, F. Meyer [et al.] // *Mol. BioSyst.* – 2011. – № 7. – P. 1105–1112.
232. Kumamoto C. A. Inflammation and gastrointestinal *Candida* colonization / C. A. Kumamoto // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 14, № 4. – P. 386–391.
233. Madea B. Postmortem diagnosis of hypertonic dehydration / B. Madea, D. W. Lachenmeier // *Forensic. Sci. Int.* – 2005. – Vol. 155 – P. 1–6.
234. Maniatis A. Alternatives to Blood Transfusion in Transfusion Medicine / A. Maniatis, P. Van der Linden, J.-F. Hardy. – Singapor : Wiley-Blackwell, 2011. – 608 p.
235. Mantero P. *Helicobacter pylori* and corpus gastric pathology are associated with lower serum ghrelin / P. Mantero, G. S. Matus, R. E. Corti // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, № 3. – P. 397–407. – DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.397.
236. Microscopic changes in rat organs under conditions of total dehydration / O. O. Prykhodko, V. I. Hula, O. S. Yarmolenko [et al.] // *Azerbaijan Medical Journal. ATJ.* – 2016. – № 4. – P. 95–100.
237. Mostafalou S. Concerns of environmental persistence of pesticides and human chronic diseases / S. Mostafalou, M. Abdollahi // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* – 2012. – № 2. – P. 3
238. Mucins in the gastrointestinal tract in health and disease / A. P. Corfield, D. Carroll, N. Myerscough [et al.] // *Front Biosci.* – 2001. – Vol. 6. – P. 1321–1357.
239. Namiot A. Smoking habit and gastritis histology / A. Namiot, A. Kemoni, Z. Namiot // *Advances in Medical Sciences (De Gruyter Open).* – 2007. – Vol. 52. – P. 191-195.
240. Nazan D. K. The Histology examination of mus musculus stomach was exposed to hunger and thirst stress : A Study With Light Microscope / D. K. Nazan, N. Muslu // *J. of Biological Sciences.* – 2007. – Vol. 10, № 17. – P. 2981–2991.
241. Portal and gastric mucosal hemodynamics in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy / M. Ohta, M. Hashizume, H. Higashi [et al.] // *Hepatology.* – 1994. – № 20. – P. 1432–1436.
242. Powell D. W. Barrier function of epithelia / D.W. Powell // *Am. J. Physiol.* – 2011. – Vol. 241, № 4. – P. 275–288.

243. Prathima S. Mucin profile of upper gastrointestinal tract lesions / S. Prathima, M. L. Kumar // *J. Clin. Biomed. Sci.* – 2012. – № 2. – P. 185–191.
244. Raufman J. P. Gastric chief cells: receptors and signal-transduction mechanisms / J. P. Raufman // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol. 102, № 2. – C. 699.
245. Reactive gastropathy is associated with inflammatory conditions throughout the gastrointestinal tract / I. Maguilnik, W. L. Neumann, A. Sonnenberg [et al.] // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 2012. – Vol. 36. – P. 736–743.
246. Relationship between ghrelin, *Helicobacter pylori* and gastric mucosal atrophy in hemodialysis patients / H. Ichikawa, M. Sugimoto, Y. Sakao et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – P. 10440–10449.
247. Role of Mucin Histochemistry in Gastric Mucosal Lesions / D. Einstien, A. Prathiba, B. O. Parijatham [et al.] // *International Journal of Scientific Study.* – 2016. – Vol. 4, № 8. – DOI: 10.17354/ijss/2016/587.
248. Roles of oxidative stress in stomach disorders / H. Suzuki, T. Nishizawa, H. Tsugawa [et al.] // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2012. – Vol. 50, № 1. – P. 35–39.
249. Ross M. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology* / M. Ross, P. Wojciech. – Baltimore : Md. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011. – 974 p.
250. Roy N. Human foetal stomach - a morphological study / N. Roy, S. Roy // *NJCA.* – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 75–81.
251. Serum leptin level in patients with duodenal ulcer / K. B. Lankarani, M. Moghadami, M. Masoumpoor [et al.] // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences.* – 2004. – Vol. 29, № 1. – P. 5–8.
252. Singhi S. C. Management of a child with vomiting / S. C. Singhi, R. Shah, A. Bansal [et al.] // *Indian. J. Pediatr.* – 2013. – Vol. 80, № 4 (318). – P. 25.
253. Slomiany A. Role of mucus in gastric mucosal protection / A. Slomiany, B. L. Slomiany // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 42, № 2. – P. 147–161.
254. Smirnov A. S. Influence of epichlorohydrin, the extract of *Echinacea purpurea* and thiotriazoline on the submucosa of the pyloric part of the stomach of rats / A. S.



- Smirnov, M. A. Mirzebasov // Світ медицини та біології. – 2016. – Т. 57, № 3 (57). – С. 139–142.
255. Spano S. J. Symptomatic hypotonic hyponatremia presenting at high altitude / S. J. Spano, Z. Reagle, T. Evans // Wilderness Environ Med. – 2014. – Vol. 25. – P. 69–74.
256. The effects of leptin on gastric ulcer due to physical and psychological stress: involvement of nitric oxide and prostaglandine E2 / S. Fallahi, F. Nabavizadeh, Sadr S. Shahabadin [et al.] // Journal of stress physiology and biochemistry. – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 301–310.
257. The pathophysiology of fluid and electrolyte balance in the older adult surgical patient / A. M. El-Sharkawy, O. Sahota, R. J. Maughan [et al.] // Clin. Nutr. – 2014. – Vol. 33. – P. 6–13.
258. Three percent hypohydration does not affect threshold frequency of electrically induced cramps / K. C. Miller, G. W. Mack, K. L. Knight [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. – 2010. – Vol. 42. – P. 2056–2063.
259. To J. Can Stabilization and Inhibition of Aquaporins Contribute to Future Development of Biomimetic Membranes? / J. To , J. Tores // Membranes. – 2015. – Vol. 5. – P. 352–368.
260. Verkman A. S. Aquaporins in Clinical Medicine / A. S. Verkman // Annu Rev. Med. – 2012. – Vol. 63. – P. 303–316.
261. Vij V. A. Effect of ‘water induced thermogenesis’ on body weight, body mass index and body composition of overweight subjects / V. A. Vij // J. Clin. Diagn. Res. – 2013. – Vol. 7. – P. 1894–1896.
262. Wasim M. Role of Leptin in Obesity / M. Wasim // J. Obes. Weight Loss and Ther. – 2015. – Vol. 5, № 2. – DOI: 10.4172/2165-7904.1000258.
263. Water and Electrolyte Salvage in an Animal Model of Dehydration and Malnutrition / S. Islam, M. Abe'ly, N. H. Alam [et al.] // J. of Pediatric. Gastroenterology and Nutrition. – 2004. – Vol. 38. – P. 27–33.

264. Water consumption increases weight loss during a hypocaloric diet intervention in middle-aged and older adults / E. A. Dennis, A. L. Dengo, D. L. Comber [et al.] // *Obesity*. – 2010. – Vol. 18. – P. 300–307.
265. Water deprivation and the double depletion hypothesis: common neural mechanisms underlie thirst and salt appetite / Jr. L. A. De Luca, R. C. Vendramini, D. T. Pereira [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2007. – № 40. – P. 707–712.
266. Yao X. Cell biology of acid secretion by the parietal cell / X. Yao, J. G. Forte // *Annu. Rev. Physiol.* 2003. – Vol. 65. – P. 103–131.
267. Zhu L. Sexual dimorphism in histological structure of normal rat stomach / L. Zhu, J. L. Wang // *Int. J. Morphol.* – 2016. – Vol. 34, № 4. – P. 1461–1464.
268. Prykhodko O. O. The response of the separate organs on the extracellular dehydration / O. O. Prykhodko, V. I. Hula // *Perspective trends in scientific research – 2015 : materials international scientific and practical confer, Bratislava, 17–22 Oct. 2015.* – Київ : Центр навчальної літератури, 2015. – Vol. 2. – P. 175.
269. Hula V. I. Morphological changes of stomach influenced by general dehydration / V. I. Hula; EL Adviser S. Zolotova // *With Foreign Languages to Mutual Understanding, Better Technologies and Ecologically Safer Environment : матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів, аспірантів та викладачів лінгвістичного навчально-методичного центру кафедри іноземних мов, м. Суми, 24 березня 2016 р. / відп. за вип. Г. І. Литвиненко.* – Sumy : Sumy State University, 2016. – P. 52–53.

# ДОДАТКИ

## Додаток 1

Таблиця 1

Органометричні показники фундального відділу шлунка щурів при дії фактора **загальної** дегідратації різних ступенів тяжкості ( $M \pm m$ ),  $n=6$ .

Показник/ Ступінь дегідратації	Маса щура, (г)	Маса шлунка абсолютна (г)	Маса шлунка відносна	Довжина шлунка (см)	Ширина шлунка (см)	Товщина шлунка (см)	Об'єм шлунка (см <sup>3</sup> )
Контроль 1	169,76±11,41	1,48±0,11	0,83±0,01	3,66±0,13	2,14±0,12	1,1±0,08	4,46±0,33
Легкий	141,32±10,05 p=0,0910	1,35±0,1 p=0,3873	0,95±0,01 p<0,0001	3,03±0,11 p=0,0050	1,78±0,09 p=0,0329	1,04±0,09 p=0,6367	2,91±0,27 p=0,0048
Контроль 2	174,56±11,92	1,44±0,1	0,83±0,02	3,82±0,12	2,11±0,08	1,25±0,1	5,69±0,87
Середній	121,62±10,39 p=0,0074	1,35±0,12 p=0,5984	1,11±0,01 p<0,0001	2,54±0,11 p<0,0001	1,38±0,08 p<0,0001	0,89±0,09 p=0,0205	1,63±0,23 p=0,0012
Контроль 3	186,76±13,64	1,53±0,11	0,82±0,01	3,98±0,12	2,21±0,21	1,21±0,08	5,41±0,41
Важкий	113,13±9,67 p=0,0013	1,39±0,12 p=0,4028	1,23±0,01 p<0,0001	2,31±0,06 p<0,0001	1,28±0,08 p=0,0023	0,73±0,08 p=0,0018	1,15±0,17 p<0,0001
Важкий з корекцією	121,44±10,17 p=0,0033* p=0,5670**	1,46±0,08 p=0,6009* p=0,6404**	1,22±0,04 p<0,0001* p=0,8531**	2,33±0,06 p<0,0001* p=0,8829**	1,4±0,09 p=0,0060* p=0,3347**	0,86±0,1 p=0,0198* p=0,3655**	1,43±0,16 p<0,0001* p=0,2403**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\*- достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Таблиця 2

Морфометричні показники фундального відділу шлунка щурів при дії фактора **загальної** дегідратації різних ступенів тяжкості ( $M \pm m$ ), ( $n=6$ ).

Досліджувані структури фундального відділу шлунка (мкм), ( $M \pm m$ ), $n=6$ .						
Група тварин	Товщина стінки шлунка	Товщина слизової оболонки	Товщина МПСО	Товщина підслизового прошарку	Товщина м'язової оболонки	Товщина серозної оболонки
Контроль 1	1472,42±59,08	676,66±17,02	76,24±8,05	217,87±14,98	549,82±18,47	13,56±0,62
Легкий	11198,51±28,28 $p=0,0019$	641,76±26,15 $p=0,2896$	62,81±3,54 $p=0,6078$	153,13±9,55 $p=0,0045$	388,83±13,89 $p<0,0001$	10,94±0,35 $p=0,0043$
Контроль 2	1470,49±61,57	679,99±11,51	67,99±1,24	220,87±13,34	548,17±19,02	13,39±0,57
Середній	1104,58±16,95 $p=0,0002$	598,53±33,14 $p=0,0426$	49,9±4,35 $p=0,0025$	144,91±10,63 $p=0,0012$	354,14±9,73 $p<0,0001$	9,12±0,44 $p=0,0001$
Контроль 3	1475,49±56,44	680,48±14,54	67,09±1,96	219,04±13,82	550,42±16,63	13,61±0,42
Важкий	1031,9±28,54 $p<0,0001$	578,68±28,45 $p=0,0097$	61,31±6,08 $p=0,3869$	131,71±6,97 $p=0,0002$	320,84±36,73 $p=0,0002$	8,53±0,48 $p<0,0001$
Важкий з корекцією	1105,41±15,17 $p<0,0001^*$ $p=0,0462^{**}$	595,01±15,92 $p=0,0027^*$ $p=0,6272^{**}$	57,43±4,02 $p=0,0559^*$ $p=0,6058^{**}$	140,24±8,98 $p=0,0007^*$ $p=0,4703^{**}$	356,4±8,65 $p<0,0001^*$ $p=0,3682^{**}$	11,01±0,33 $p<0,0001^*$ $p=0,0689^{**}$

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\*- достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Таблиця 3

Морфометричні показники фундального відділу шлунка щурів при дії загальної дегідратації різних ступенів тяжкості( $M \pm m$ )

Досліджувані структури фундального відділу шлунка ( $M \pm m$ ), (n=6)							
Група	Висота поверхневих мукоцитів (мкм)	Діаметр артеріол (мкм)	Діаметр венул (мкм)	АВК	Висота залоз (мкм)	Щільність залоз на 1мм <sup>2</sup>	Глибина ямок (мкм)
Контроль 1	16,97±0,26	16,6±0,7	23,32±0,78	0,72±0,05	512,43±12,19	79,74±2,02	102,17±4,21
Легкий	11,34±0,34 p<0,0001	15,88±0,49 p=0,4156	23,07±0,58 p=0,8005	0,69±0,04 p=0,6805	478,81±8,6 p=0,0479	103,39±2,76 p<0,0001	89,76±2,69 p=0,0324
Контроль 2	17,03±0,32	16,83±0,38	23,42±0,51	0,72±0,03	510,1±11,22	79,77±2,04	102,2±4,61
Середній	12,01±0,3 p<0,0001	16,18±0,61 p=0,3858	25,09±0,88 p=0,1320	0,65±0,04 p=0,1729	458,45±12,25 p=0,0111	86,94±2,57 p=0,0320	84,37±3,33 p=0,0106
Контроль 3	17,15±0,17	16,63±0,32	23,36±0,23	0,71±0,02	514,04±25,65	80,06±1,62	100,87±3,15
Важкий	11,01±0,33 p<0,0001	17,28±0,27 p=0,1486	27,71±0,53 p<0,0001	0,61±0,01 p=0,0016	438,38±15,71 p=0,0306	106,44±4,67 p=0,0003	70,79±3,1 p<0,0001
Важкий з корекцією	11,95±0,31 p<0,0001* p=0,0701**	16,38±0,5 p=0,6888* p=0,1465**	25,27±0,66 p=0,0211* p=0,0160**	0,65±0,01 p=0,0127* p=0,3063**	462,44±15,46 p=0,1156* p=0,3007**	96,86±3,61 p=0,0017* p=0,1357**	74,54±3,09 p=0,0001* p=0,4112**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\* - достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Морфометричні показники структурних компонентів залоз фундального відділу шлунка у тварин (на одну залозу), які зазнали впливу **загальної** дегідратації ( $M \pm m$ ), ( $n=6$ ).

Ступінь	Кількість головних клітин	Кількість пристінкових клітин	Кількість шийкових мукоцитів	Кількість Поверхневих мукоцитів	Кількість апудоцитів	Загальна кількість клітин у залозі
Контроль 1	44,91±1,04	28,35±0,63	18,25±0,54	36,34±0,9	26,11±0,37	121,83±1,94
Легкий	41,33±0,73 p=0,0182	28,2±0,41 p=0,8445	16,58±0,24 p=0,0174	31,39±1,17 p=0,0073	19,42±0,88 p<0,0001	107,88±3,05 p=0,0032
Контроль 2	44,9±0,85	28,35±0,67	18,29±0,51	36,64±0,71	26,06±0,35	122,3±1,86
Середній	40,95±0,96 p=0,0117	30,33±0,62 p=0,0556	14,14±0,72 p=0,0008	28,27±1,32 p=0,0002	16,12±0,63 p<0,0001	101,65±0,58 p<0,0001
Контроль 3	44,73±1,11	28,55±0,81	18,09±0,41	36,55±0,64	26,31±0,61	121,47±1,83
Важкий	36,04±0,72 p<0,0001	30,08±0,87 p=0,2286	13,34±0,25 p<0,0001	18,05±0,54 p<0,0001	15,02±0,43 p<0,0001	95,69±1,56 p<0,0001
Важкий з корекцією	35,76±0,41 p<0,0001* p=0,7376**	34,25±1,09 p= 0,0018* p= 0,0133**	19,84±1,4 p= 0,2565* p= 0,0010**	17,08±0,77 p<0,0001* p= 0,3227**	19,11±1,65 p= 0,0021* p= 0,0372**	110,12±3,7 p= 0,0205* p= 0,0049**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\* - достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Морфометричні показники клітинного складу фундального відділу шлунка щурів, які зазнали впливу **загальної** дегідратації (мкм<sup>2</sup>), (M ±m), (n=6).

Група тварин	ППЦ кислотних клітин	ППЯ Пристінкових клітин	ППЦ головних клітин	ППЯ головних клітин	ППЦ шийкових мукоцитів	ППЯ шийкових мукоцитів	ППЦ поверхневих мукоцитів	ППЯ Поверхневих клітин
Контроль 1	185,51±7,54	20,6±0,57	69,74±0,99	16,41±0,54	68,59±0,7	17,3±0,28	120,41±1,48	24,99±0,47
Легкий	134,97±7,41 p=0,0007	20,77±1,08 p=0,8929	43,39±1,76 p<0,0001	16,63±0,96 p=0,8439	44,23±1,22 p<0,0001	10,65±0,51 p<0,0001	58,53±2,97 p<0,0001	11,63±0,58 p<0,0001
Контроль 2	185,41±7,78	20,51±0,62	69,75±1,11	16,41±0,85	68,34±0,75	17,23±0,18	120,31±1,7	24,86±0,37
Середній	132,53±5,69 p=0,0003	20,16±1,76 p=0,8566	48,4±5,74 p=0,0045	14,09±2,62 p=0,4206	56,2±1,63 p<0,0001	12,93±0,75 p=0,0002	87,36±3,26 p<0,0001	15,16±1,24 p<0,0001
Контроль 3	186,61±5,97	20,68±0,25	69,57±0,83	16,25±0,6	68,46±0,51	17,33±0,23	120,48±1,47	25,03±0,47
Важкий	127,16±7,92 p<0,0001	17,35±1,97 p=0,1250	43,32±2,65 p<0,0001	12,68±0,97 p=0,0105	38,86±1,26 p<0,0001	9,44±0,27 p<0,0001	61,43±3,02 p<0,0001	12,05±0,68 p<0,0001
Важкий з корекцією	129,16±6,41 p= 0,0001* p=0,8486**	18,01±0,93 p=0,0199* p=0,7687**	44,81±1,27 p=0,0001* p=0,4253**	14,02±0,78 p=0,0456* p=0,3062**	40,78±1,69 p<0,0001* p= 0,3837**	10,59±0,45 p<0,0001* p= 0,0583**	69,25±1,96 p<0,0001* p=0,0548**	14,1±0,68 p<0,0001* p=0,0589**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\*- достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.



Розподіл маркеру клітинного оновлення Ki-67 у власних залозах фундального відділу шлунка за умов загальної дегідратації

Локалізація у залозі/ Ступінь дегідратації	Поверхневий епітелій, ямки	Шийки залоз	Верхні ділянки головних частин залоз	Нижні ділянки головних частин залоз	Загальна кількість клітин у полі зору
Контроль 1 Ki-67	0,98±0,4	166,05±2,82	4,22±0,89	2,24±0,27	426,71±5,5
ДЗЛ Ki-67	25,02±2,19 p<0,0001	286,12±3,85 p<0,0001	38,03±3,42 p<0,0001	32,42±3,14 p<0,0001	660,31±25,96 p<0,0001
Контроль 2 Ki-67	1,19±0,43	166,22±2,84	4,22±0,89	2,34±0,26	426,77±3,81
ДЗС Ki-67	31,22±1,06 p<0,0001	315,44±5,85 p<0,0001	41,15±0,7 p<0,0001	34,48±2,24 p<0,0001	710,18±12,63 p<0,0001
Контроль 3 Ki-67	0,98±0,4	166,05±2,82	4,22±0,89	2,24±0,27	426,71±5,5
ДЗВ Ki-67	34,72±1,21 p<0,0001	350,44±6 p<0,0001	44,65±1,58 p<0,0001	38,48±1,97 p<0,0001	730,18±12,24 p<0,0001
ДЗВ Ki-67 з корекцією	37,08±0,84 p<0,0001* p= 0,1403**	385,51±13,85 p<0,0001* p=0,0425**	33,42±3 p<0,0001* p=0,0078**	13,31±1,41 p<0,0001* p<0,0001**	714,97±14,86 p<0,0001* p= 0,4477**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\* - достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Розподіл маркеру p53 у власних залозах фундального відділу шлунка за умов загальної дегідратації

Локалізація у залозі/ Ступінь дегідратації	Поверхневий епітелій, ямки	Шийки залоз	Верхні ділянки головних частин залоз	Нижні ділянки головних частин залоз	Загальна кількість клітин у полі зору
Контроль 1 p53	3,6±0,51	6,26±0,4	0,89±0,36	2,51±0,49	540,72±4,75
ДЗЛ p53	12,49±1,13 p<0,0001	18,46±1,8 p<0,0001	7,93±1,04 p<0,0001	2,55±0,76 p=0,9641	544,77±16,2 p=0,8152
Контроль 2 p53	3,52±0,48	6,17±0,38	0,87±0,46	2,23±0,61	540,75±3,57
ДЗС p53	14,47±0,86 p<0,0001	25,69±1,43 p<0,0001	3,92±0,45 p=0,0008	2,63±0,57 p=0,6439	522,94±10,67 p=0,1444
Контроль 3 p53	3,83±0,41	6,61±0,42	0,97±0,39	2,51±0,44	536,78±5,86
ДЗВ p53	10,8±0,9 p<0,0001	25,15±2,23 p<0,0001	2,31±0,41 p=0,0390	2,1±0,64 p=0,6035	490,63±14,01 p=0,0125
ДЗВ p53 з корекцією	12,24±0,86 p<0,0001 p=0,2768**	36,12±1,48 p<0,0001* p=0,0022**	0,11±0,05 p=0,0527* p=0,0003**	2,01±0,65 p=0,5380* p=0,9277**	510,05±5,93 p=0,0093* p=0,2306**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\*- достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Органометричні показники фундального відділу шлунка щурів при дії фактора **клітинної** дегідратації різних ступенів важкості ( $M \pm m$ ),  $n=6$ .

Показник/ Ступінь дегідратації	Маса щура (г)	Маса шлунка абсолютна (г)	Маса шлунка відносна	Довжина шлунка (см)	Ширина шлунка (см)	Товщина шлунка (см)	Об'єм шлунка (см <sup>3</sup> )
Контроль 3	186,76±13,64	1,53±0,11	0,82±0,01	3,98±0,12	2,21±0,21	1,21±0,08	5,41±0,41
Легкий	201,29±13,72 p=0,4698	1,93±0,16 p=0,0681	0,96±0,01 p<0,0001	3,67±0,12 p=0,0917	1,23±0,07 p=0,0015	1,15±0,07 p=0,6088	2,74±0,32 p=0,0005
Контроль 4	180,46±8,31	1,49±0,08	0,83±0,02	4,05±0,13	2,13±0,09	1,15±0,07	5,2±0,34
Середній	159,67±11,54 p=0,1744	1,81±0,15 p=0,0788	1,13±0,02 p<0,0001	3,97±0,15 p=0,6693	1,26±0,08 p<0,0001	1,12±0,07 p=0,7084	2,85±0,08 p<0,0001
Контроль 5	188,62±10,26	1,55±0,1	0,82±0,01	4,07±0,14	2,12±0,11	1,21±0,06	5,52±0,58
Важкий	143,75±11,58 p<0,0158	1,85±0,16 p=0,1373	1,28±0,01 p<0,0001	3,14±0,1 p=0,0002	1,32±0,1 p=0,0003	0,96±0,09 p=0,0444	2,12±0,34 p=0,0005
Важкий з корекцією	166,85±7,01 p=0,1102* p=0,1185**	1,95±0,06 p=0,0056* p=0,5767**	1,17±0,04 p<0,0001* p=0,5023**	4,03±0,22 p=0,8769* p=0,0040**	1,74±0,18 p=0,0995* p=0,0682**	1,04±0,06 p=0,0751* p=0,4846**	3,71±0,31 p=0,0196* p=0,0063**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\* - достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Морфометричні показники фундального відділу шлунка щурів при дії фактора **клітинної** дегідратації різних ступенів важкості ( $M \pm m$ ), ( $n=6$ ).

Досліджувані структури фундального відділу шлунка (мкм)						
Група тварин	Товщина стінки шлунка	Товщина слизової оболонки	Товщина МПСО	Товщина підслизового прошарку	Товщина м'язової оболонки	Товщина серозної оболонки
Контроль 3	1475,49±56,44	680,48±14,54	67,09±1,96	219,04±13,82	550,42±16,63	13,61±0,42
Легкий	1217,29±57,04 p=0,0092	631,14±14,61 p=0,0377	35,42±1,9 p<0,0001	163,84±8,31 p=0,0065	415,68±58,44 p=0,0509	12,18±1,2 p=0,2849
Контроль 4	1478,82±31,86	683,66±19,02	66,42±1,91	235,71±14,64	555,42±13,72	13,28±0,26
Середній	1094,76±55,12 p=0,0001	604,98±37,39 p=0,0902	47,98±2,72 p=0,0002	156,39±20,55 p=0,0104	332,44±20,08 p<0,0001	9,63±0,5 p<0,0001
Контроль 5	1477,35±27,45	683,18±22,57	65,77±2,21	222,01±8,97	554,89±12,75	13,36±0,18
Важкий	1071,48±47,23 p<0,0001	586,11±22,8 p=0,0128	54,15±4,73 p=0,0502	143,77±14,15 p=0,0009	326,68±34,47 p=0,0001	8,66±0,59 p<0,0001
Важкий з корекцією	1099,26±42,77 p<0,0001* p=0,6721**	601,31±35,04 p=0,0779* p=0,7237**	49,07±2,5 p=0,0005* p=0,3649**	152,98±18,83 p=0,0079* p=0,7038**	335,7±26,03 p<0,0001* p=0,8386**	9,5±0,25 p<0,0001* p=0,2152**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\* - достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Морфометричні показники фундального відділу шлунка щурів при дії **клітинної** дегідратації різних ступенів тяжкості( $M \pm m$ )

Досліджувані структури фундального відділу шлунка ( $M \pm m$ ), (n=6).							
Група	Висота поверхневих мукоцитів (мкм)	Діаметр просвіту артеріол (мкм)	Діаметр просвіту венул (мкм)	АВК	Висота залоз (мкм)	Щільність залоз на $1\text{мм}^2$	Глибина ямок (мкм)
Контроль 3	17,15±0,17	16,63±0,32	23,36±0,23	0,71±0,02	514,04±25,65	80,06±1,62	100,87±3,15
Легкий	14,1±0,79 p=0,0036	17,07±0,94 p=0,6943	23,45±0,76 p=0,9847	0,74±0,07 p=0,7646	497,19±26,98 p=0,6605	81,59±7,46 p=0,8451	100,28±7,13 p=0,9404
Контроль 4	17,1±0,17	16,76±0,11	23,42±0,1	0,72±0,002	515,74±25,5	78,87±0,96	102,86±2,01
Середній	13,08±0,52 p<0,0001	17,59±0,11 p=0,0004	24,12±0,11 p=0,0008	0,73±0,001p p= 0,0008	464,59±25,06 p=0,1830	96,85±4,27 p=0,0021	92,78±3,81 p=0,0415
Контроль 5	17,04±0,23	16,72±0,11	23,41±0,07	0,71±0,003	514,91±18,8	80,5±1,12	103,19±2,31
Важкий	11,36±0,56 p<0,0001	17,87±0,15 p=0,0001	24,31±0,11 p<0,0001	0,73±0,003 p=0,0015	443,78±19,22 p=0,0245	92,05±6 p<0,0878	83,01±5,58 p=0,0075
Важкий з корекцією	12,82±0,56 p<0,0001* p=0,0942**	18,03±0,21 p=0,0002* p=0,5483**	25,08±0,22 p<0,0001* p=0,0104**	0,72±0,01 p=0,7033* p=0,2982**	467,02±15,39 p=0,0770* p=0,3675**	87,46±4,13 p=0,1349* p=0,5427**	86,51±3,27 p=0,0020* p=0,6004**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\*- достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Морфометричні показники структурних компонентів залоз фундального відділу шлунка у тварин (на одну залозу), які зазнали впливу **клітинної** дегідратації ( $M \pm m$ ), ( $n=6$ ).

Ступінь	Кількість головних клітин	Кількість кислотних клітин	Кількість шийкових мукоцитів	Кількість Поверхневих мукоцитів	Кількість апудоцитів	Загальна кількість клітин у залозі
Контроль 3	44,73±1,11	28,55±0,81	18,09±0,41	36,55±0,64	26,31±0,61	121,47±1,83
Легкий	43,71±1,46 p=0,5892	33,75±2,28 p=0,0575	17,26±1,16 p=0,5156	33,93±1,12 p=0,0701	12,45±0,88 p<0,0001	109,13±4,82 p=0,0376
Контроль 4	44,95±1,17	28,12±1,5	17,97±0,43	36,7±0,95	25,95±0,39	122,18±1,72
Середній	41,05±0,98 p=0,0285	27,06±1,07 p=0,5755	13,15±0,57 p<0,0001	32,62±1,39 p=0,0357	7,21±1,07 p<0,0001	90,45±4,27 p<0,0001
Контроль 5	44,87±1,35	28,63±0,97	18,27±0,42	36,09±0,71	25,95±0,61	121,08±1,81
Важкий	38,32±0,96 p=0,0028	23,66±1,53 p=0,0210	13,01±0,46 p<0,0001	27,76±1,46 p=0,0004	7,052±0,63 p<0,0001	88,33±3,42 p<0,0001
Важкий з корекцією	39,1±0,95 p=0,0059* p=0,5764**	29,13±2,14 p=0,8340* p=0,0646**	20,53±1,47 p=0,1708* p=0,0006**	23,43±1,76 p<0,0001* p=0,0877**	9,35±0,4 p<0,0001* p=0,0173**	100,96±5,63 p=0,0067* p=0,0841**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\* - достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Морфометричні показники клітинного складу фундального відділу шлунка щурів, які зазнали впливу **клітинної** дегідратації, (мкм<sup>2</sup>), (M ±m), (n=6).

Група тварин	ППЦ кислотних клітин	ППЯ кислотних клітин	ППЦ головних клітин	ППЯ головних клітин	ППЦ шийкових мукоцитів	ППЯ шийкових мукоцитів	ППЦ поверхневих мукоцитів	ППЯ Поверхневих клітин
Контр- роль 3	186,61±5,97	20,68±0,25	69,57±0,83	16,25±0,6	68,46±0,51	17,33±0,23	120,48±1,47	25,03±0,47
Лег- кий	188,36±10,34 p=0,8868	17,93±0,79 p=0,0076	54,07±0,98 p<0,0001	14,58±0,44 p=0,0477	69,09±1,13 p=0,6255	14,79±0,45 p=0,0005	123,23±1,66 p=0,2421	23,26±0,57 p=0,0382
Контр- роль 4	187,39±8,66	20,74±0,39	69,8±0,58	16,36±0,82	68,55±0,22	17,28±0,41	120,57±1,24	24,81±0,34
Серед- ній	155,62±1,69 p=0,0048	21,27±0,7 p=0,5214	56,88±1,83 p<0,0001	15,23±0,65 p=0,3056	34,11±1,8 p<0,0001	9,85±0,57 p<0,0001	103,44±1,95 p<0,0001	14,27±0,98 p<0,0001
Контр- роль 5	185,39±3,35	20,57±0,81	69,9±0,9	16,55±0,46	68,62±0,76	17,33±0,25	120,39±1,49	25,04±0,4
Важ- кий	155,46±3,65 p<0,0001	20,39±0,54 p=0,8782	43,76±2,07 p<0,0001	12,89±0,53 p=0,0004	39,17±1,49 p<0,0001	10,8±0,6 p<0,0001	75,84±2,04 p<0,0001	15,75±0,92 p<0,0001
Важ- кий з корек- цією	164,33±4,25 p=0,0030* p=0,1446**	20,42±0,53 p=0,8777* p=0,9713**	48,33±1,23 p<0,0001* p=0,0864**	13,98±0,4 p=0,0019* p=0,1305**	44,5±1,87 p<0,0001* p=0,0503**	12,96±0,95 p=0,0012* p=0,0828**	72,38±1,86 p<0,0001* p=0,2395**	15,9±0,54 p<0,0001* p=0,8933**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\* - достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Розподіл маркеру клітинного оновлення Ki-67 у власних залозах фундального відділу шлунка за умов **клітинної** дегідратації

Локалізація у залозі/ Ступінь дегідратації	Поверхневий епітелій, ямки	Шийки залоз	Верхні ділянки головних частин залоз	Нижні ділянки головних частин залоз	Загальна кількість клітин у полі зору
Контроль 3 Ki-67	0,98±0,4	166,05±2,82	4,22±0,89	2,24±0,27	426,71±5,5
ДКЛ Ki-67	0,89±0,36 p=0,8653	121,77±5,58 p<0,0001	14,62±1,91 p=0,0006	19,09±1,61 p<0,0001	430,42±8,23 p=0,7158
Контроль 4 Ki-67	1,02±0,38	166,7±2,23	4,07±0,79	2,31±0,33	426,55±5,63
ДКС Ki-67	23,91±2,75 p<0,0001	142,19±6,1 p=0,0036	20,07±2,62 p=0,0002	11,36±1,97 p=0,0011	467,65±9,71 p=0,0044
Контроль 5 Ki-67	1,31±0,27	166,96±2,2	4,2±0,74	2,31±0,33	428,38±4,22
ДКВ Ki-67	25,01±1,97 p<0,0001	161,18±1,93 p=0,0763	21,6±4,05 p=0,0018	16,98±2,08 p<0,0001	499,86±6,56 p<0,0001
ДКВ Ki-67 з корекцією	22±1,04 p<0,0001* p=0,2067**	192,65±9,68 p=0,0270* p=0,0097**	23,85±2,86 p<0,0001* p=0,6598**	3,55±0,51 p=0,0706* p<0,0001**	514,86±6,64 p<0,0001* p=0,1390**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\*- достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.



Розподіл маркера p53 у власних залозах фундального відділу шлунка за умов **клітинної** дегідратації

Локалізація у залозі/ Ступінь дегідратації	Поверхневий епітелій, ямки	Шийки залоз	Верхні ділянки головних частин залоз	Нижні ділянки головних частин залоз	Загальна кількість клітин у полі зору
Контроль 3 p53	3,83±0,41	6,61±0,42	0,97±0,39	2,51±0,44	536,78±5,86
ДКЛ p53	15,02±1,01 p<0,0001	22,69±1,6 p<0,0001	11,21±1,11 p<0,0001	4,84±0,98 p=0,0563	514,56±16,3 p=0,2282
Контроль 4 p53	3,7±0,41	6,57±0,29	0,97±0,35	2,34±0,41	536,66±4,52
ДКС p53	8,2±0,59 p<0,0001	25,53±1,13 p<0,0001	9,19±1,26 p<0,0001	5±0,91 p=0,0238	492,63±21,36 p=0,0714
Контроль 5 p53	3,72±0,5	6,43±0,28	0,8±0,27	1,96±0,37	536,23±5,9
ДКВ p53	4,4±0,89 p=0,5189	16,26±1,67 p=0,0002	5,82±1,17 p=0,0019	2,32±0,67 p=0,6534	480,12±32,18 p=0,1171
ДКВ p53 з корекцією	4,8±0,55 p=0,1763* p=0,7115**	21,53±1,16 p<0,0001* p=0,0271**	4,49±0,23 p<0,0001* p=0,2920**	3,96±0,42 p=0,0050* p=0,0654**	506,98±21,67 p=0,2221* p=0,5044**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\* - достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Органометричні показники фундального відділу шлунка щурів при дії фактора **позаклітинної** дегідратації різних ступенів тяжкості ( $M \pm m$ ), ( $n=6$ ).

Показник/ Ступінь дегідратації	Маса щура, (г)	Маса шлунка абсолютна,(г)	Маса шлунка відносна	Довжина шлунка (см)	Ширина шлунка (см)	Товщина шлунка (см)	Об'єм шлунка (см <sup>3</sup> )
Контроль 5	188,62±10,26	1,55±0,1	0,82±0,01	4,07±0,14	2,12±0,11	1,21±0,06	5,52±0,58
Легкий	167,71±12,71 p=0,2292	1,61±0,12 p=0,7119	0,96±0,01 p<0,0001	5,09±0,27 p=0,0072	2,07±0,11 p=0,7279	1,21±0,09 p=0,9871	6,56±0,41 p=0,1725
Контроль 6	202,04±10,1	1,65±0,1	0,82±0,02	4,04±0,11	2,12±0,11	1,25±0,09	5,88±0,81
Середній	175,84±12 p=0,1258	1,98±0,14 p=0,0817	1,12±0,01 p<0,0001	5,41±0,5 p=0,0245	2,86±0,26 p=0,0425	0,96±0,08 p=0,0360	7,56±0,83 p=0,1808
Контроль 7	220,85±12,49	1,78±0,12	0,8±0,02	4,05±0,16	2,18±0,14	1,31±0,09	5,9±0,66
Важкий	173,9±15,92 p=0,0428	2,25±0,2 p=0,0745	1,3±0,01 p<0,0001	5,67±0,35 p=0,0019	2,9±0,19 p=0,0036	0,84±0,07 p=0,0018	7,32±1,03 p=0,2739
Важкий з корекцією	195,67±10,88 p=0,1594* p=0,2853**	2,17±0,16 p=0,0882* p=0,7468**	1,11±0,07 p=0,0013* p=0,0224**	3,5±0,76 p=0,0054* p=0,6107**	5,41±0,35 p=0,0896* p=0,4192**	2,63±0,26 p=0,0249* p=0,8424**	6,23±1,02 p=0,7919* p=0,4718**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\* - достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Морфометричні показники фундального відділу шлунка щурів при дії фактора **позаклітинної** дегідратації різних ступенів тяжкості ( $M \pm m$ ), ( $n=6$ ).

Досліджувані структури фундального відділу шлунка (мкм), ( $M \pm m$ ), ( $n=6$ ).						
Група тварин	Товщина стінки шлунка	Товщина слизової оболонки	Товщина МПСО	Товщина підслизового прошарку	Товщина м'язової оболонки	Товщина серозної оболонки
Контроль 5	1477,35±27,45	683,18±22,57	65,77±2,21	222,01±8,97	554,89±12,75	13,36±0,18
Легкий	1404,97±29,95 p=0,1051	662,41±29,45 p=0,5879	74,94±4,35 p=0,0897	185,92±14,97 p=0,0656	530,54±25,9 p=0,4188	11,32±0,97 p=0,0638
Контроль 6	1475,25±56,16	681,51±16,21	66,45±2,26	220,95±5,89	554,99±11,84	13,24±0,2
Середній	1314,64±13,5 p=0,0194	626,41±20,07 p=0,0585	62,88±1,55 p=0,2213	169,51±11,78 p=0,0029	488,59±14,93 p=0,0059	10,12±0,38 p<0,0001
Контроль 7	1484,42±53,89	685,01±18,29	67,22±2,39	222,62±5,46	556,49±9,32	13,34±0,14
Важкий	1135,83±21,02 p<0,0001	573,48±18,2 p=0,0015	71,28±3,88 p=0,3945	118,04±3,64 p<0,0001	443,08±27,13 p=0,0027	9,99±0,34 p<0,0001
Важкий з корекцією	1262,71±22,92 p=0,0036* p=0,0022**	604,17±22,55 p=0,0193* p=0,2221**	72,48±4,53 p=0,3287* p=0,8442**	173,69±9,52 p=0,0012* p=0,0003**	481,25±13,06 p=0,0009* p=0,2338**	10,36±0,41 p<0,0001* p=0,5022**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\*- достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Морфометричні показники фундального відділу шлунка щурів при дії **позаклітинної** дегідратації різних ступенів тяжкості( $M \pm m$ )

Досліджувані структури фундального відділу шлунка ( $M \pm m$ )							
Група	Висота поверхневих мукоцитів, (мкм)	Діаметр артеріол, (мкм)	Діаметр венул, (мкм)	АВК	Висота залоз, (мкм)	Щільність залоз на $1 \text{ мм}^2$	Глибина ямок, (мкм)
Контроль 5	17,04±0,23	16,72±0,11	23,41±0,07	0,71±0,003	514,91±18,8	80,5±1,12	103,19±2,31
Легкий	14,38±0,27 p<0,0001	18,57±0,71 p=0,0282	28,4±0,54 p<0,0001	0,66±0,03 p=0,0932	486,82±14,87 p=0,2683	86,38±2,17 p=0,0367	96,54±4,11 p=0,1889
Контроль 6	17,15±0,25	16,88±0,49	23,72±0,27	0,71±0,03	516,02±18,45	81,13±1,07	103,72±1,75
Середній	10,54±0,29 p=0,0001	19,06±0,66 p=0,0233	29,72±0,42 p<0,0001	0,64±0,02 p=0,0426	472,21±24,32 p=0,1818	87,04±1,88 p=0,0211	93,16±3,79 p=0,0300
Контроль 7	17,11±0,24	16,87±0,52	23,64±0,59	0,72±0,04	516,99±16,11	80,91±1,04	102,06±1,62
Важкий	7,94±0,42 p<0,0001	19,78±0,46 p=0,0019	32,35±0,48 p<0,0001	0,61±0,01 p=0,0259	427,84±16,94 p=0,0034	80,09±3,59 p=0,8282	72,33±1,7 p<0,0001
Важкий з корекцією	10,37±0,49 p<0,0001* p=0,0037**	18,28±0,45 p=0,0689* p=0,0422**	27,76±0,97 p=0,0046* p=0,0017**	0,66±0,01 p=0,1939* p=0,0319**	462,58±14,92 p=0,0327* p=0,1548**	81,52±3,21 p=0,8643* p=0,7735**	73,35±2,01 p<0,0001* p=0,7079**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\* - достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Морфометричні показники структурних компонентів залоз фундального відділу шлунка у тварин (на одну залозу), які зазнали впливу позаклітинної дегідратації ( $M \pm m$ ), ( $n=6$ ).

Ступінь	Кількість головних клітин	Кількість кислотних клітин	Кількість шийкових мукоцитів	Кількість Поверхневих мукоцитів	Кількість апудоцитів	Загальна кількість клітин у залозі
Контроль 5	44,87±1,35	28,63±0,97	18,27±0,42	36,09±0,71	25,95±0,61	121,08±1,81
Легкий	38,99±0,7 p=0,0032	29,93±1,18 p=0,4147	17,16±0,48 p=0,1102	24,62±0,84 p<0,0001	13,18±0,4 p<0,0001	102,59±3,23 p=0,0005
Контроль 6	44,95±0,5	28,63±0,96	18,42±0,57	36,69±0,47	26,1±0,58	122,25±1,95
Середній	36,24±0,79 p<0,0001	27,51±0,82 p= 0,3952	16,7±0,54 p=0,0534	19,07±1,07 p<0,0001	12,6±0,53 p<0,0001	95,22±1,91 p<0,0001
Контроль 7	45,11±0,55	28,29±0,73	18,39±0,45	36,19±0,52	25,96±0,58	122,01±1,83
Важкий	29,18±1,86 p<0,0001	26,59±1,43 p=0,3137	20,05±0,57 p=0,0456	17,79±2,66 p<0,0001	11,99±0,58 p<0,0001	92,81±4,42 p<0,0001
Важкий з корекцією	32,68±2,32 p=0,0004* p=0,2656**	34,07±1,37 p=0,0039* p=0,0036**	32,46±3,08 p=0,0011* p=0,0027**	24,86±2,02 p=0,0003* p=0,0602**	18,65±1,73 p=0,0025* p=0,0045**	124,4±4,78 p=0,6505* p=0,0007**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\*- достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Морфометричні показники клітинного складу фундального відділу шлунка щурів, які зазнали впливу позаклітинної дегідратації (мкм<sup>2</sup>), (M ±m), (n=6).

Група тварин	ППЦ кислотних клітин	ППЯ кислотних клітин	ППЦ головних клітин	ППЯ головних клітин	ППЦ шийкових мукоцитів	ППЯ шийкових мукоцитів	ППЦ поверхневих мукоцитів	ППЯ Поверхневих клітин
Контроль 5	185,39±3,35	20,57±0,81	69,9±0,9	16,55±0,46	68,62±0,76	17,33±0,25	120,39±1,49	25,04±0,4
Легкий	181,52±10,92 p=0,7420	20,33±0,49 p=0,8065	51,33±3,49 p=0,0004	13±0,77 p=0,0027	53,63±1,91 p<0,0001	14,04±0,75 p=0,0020	115,5±4,42 p=0,3190	22,25±0,78 p=0,0098
Контроль 6	185,72±3,55	20,69±0,65	69,69±0,72	16,48±0,44	68,53±0,73	17,27±0,23	121,16±0,65	25,18±0,18
Середній	191,03±14,21 p=0,7242	18,43±0,73 p=0,0431	54,42±2,33 p<0,0001	12,19±0,58 p<0,0001	62,01±2,25 p=0,0201	10,79±0,5 p<0,0001	99,2±1,61 p<0,0001	16,57±0,47 p<0,0001
Контроль 7	185,69±3,51	20,71±0,52	69,71±0,83	16,43±0,34	68,57±0,79	17,3±0,13	120,55±0,67	25,07±0,45
Важкий	196,75±12,35 p=0,4093	17,19±1,18 p=0,0210	63,46±2,31 p=0,0849	14,74±0,95 p=0,1238	72,35±3,4 p=0,3049	13,06±0,57 p<0,0001	91,35±3,06 p<0,0001	16,59±0,59 p<0,0001
Важкий з корекцією	189,31±5,33 p=0,5829* p=0,5925**	20,07±0,74 p=0,4914* p=0,0651**	60,76±1,96 p=0,0018* p=0,3961**	14,83±0,76 p=0,0824* p=0,9446**	68,74±0,8 p=0,8863* p=0,3256**	14,48±0,59 p=0,0008* p=0,1143**	99,21±1,98 p<0,0001* p=0,0565**	18,14±0,7 p<0,0001* p=0,1248**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\* - достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Розподіл маркеру Ki-67 у власних залозах фундального відділу шлунка за умов **позаклітинної** дегідратації

Локалізація у залозі/Ступінь дегідратації	Поверхневий епітелій, ямки	Шийки залоз	Верхні ділянки головних частин залоз	Нижні ділянки головних частин залоз	Загальна кількість клітин у полі зору
Контроль 5 Ki-67	1,31±0,27	166,96±2,2	4,2±0,74	2,31±0,33	428,38±4,22
ДПЛ Ki-67	5,63±0,73 p=0,0002	38,31±3,76 p<0,0001	3,18±0,57 p=0,3038	5,12±0,59 p=0,0021	412,03±3,45 p=0,0134
Контроль 6 Ki-67	0,97±0,21	166,5±2,27	3,71±0,43	2,19±0,24	429±4,34
ДПС Ki-67	41,93±2,94 p<0,0001	190,95±5,98 p=0,0033	29,11±1,33 p<0,0001	59,86±10,2 p=0,0002	336,24±9,49 p<0,0001
Контроль 7 Ki-67	1,35±0,37	167,84±2,32	4,13±0,38	1,99±0,23	426,88±3,34
ДПВ Ki-67	54,1±3,36 p<0,0001	207,45±6,92 p=0,0003	42,25±2,82 p<0,0001	68,19±9,73 p<0,0001	354,69±7,11 p=0,0001
ДПВ Ki-67 з корекцією	55,02±2,07 p<0,0001* p=0,8198**	429,57±13,74 p<0,0001* p<0,0001**	23,67±1,71 p<0,0001* p=0,0002**	19,86±1,74 p<0,0001* p=0,0006**	376,64±15,3 p=0,0094* p=0,2223**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\*- достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.

Розподіл маркеру p53 у власних залозах фундального відділу шлунка за умов **позаклітинної** дегідратації

Локалізація у залозі/ Ступінь дегідратації	Поверхневий епітелій, ямки	Шийки залоз	Верхні ділянки головних частин залоз	Нижні ділянки головних частин залоз	Загальна кількість клітин у полі зору
Контроль 5 p53	3,72±0,5	6,43±0,28	0,8±0,27	1,96±0,37	536,23±5,9
ДПЛ p53	14,29±0,74 p<0,0001	15,24±1,98 p=0,0013	4,11±0,52 p=0,0002	4,9±1,26 p=0,0492	515,31±15,35 p=0,2323
Контроль 6 p53	4,08±0,57	6,76±0,25	1,3±0,29	2,13±0,43	540,37±3,74
ДПС p53	23,15±0,51 p<0,0001	26,82±1,09 p<0,0001	5,13±0,37 p<0,0001	8,19±0,76 p<0,0001	509,14±15,95 p=0,0857
Контроль 7 p53	3,54±0,35	6,37±0,47	1,17±0,28	2,73±0,31	541,32±4,26
ДПВ p53	13,02±1,44 p<0,0001	24,28±1,4 p<0,0001	2,46±0,51 p=0,0508	2,06±0,58 p=0,3381	485,65±15,55 p=0,0062
ДПВ p53 з корекцією	17,82±1,07 p<0,0001* p=0,0237**	32,36±1,62 p<0,0001* p=0,0036**	1,18±0,38 p=0,9808* p=0,0706**	1,08±0,32 p=0,0039* p=0,1684**	507±10,43 p=0,0123* p=0,2808**

\*- достовірність змін відносно групи контролю, \*\* - достовірність змін відносно групи з важким ступенем дегідратації без застосування коректора.



## Додаток 2

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гула В. І. Гістоморфометричний аналіз змін стінки шлунка за умов загальної дегідратації організму / В. І. Гула, В. З. Сікора // Морфологія. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 23–28. (Здобувач здійснила набір тексту, статистично обробила і проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

2. Гула В. І. Структурна перебудова фундального відділу шлунка щурів за умов клітинного зневоднення організму / В. І. Гула // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2016. – Т. 4, № 4. – С. 537–545. (Здобувач здійснила набір тексту, статистично обробила і проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

3. Microscopic changes in rat organs under conditions of total dehydration / O. O. Prykhodko, V. I. Hula, O. S. Yarmolenko, M. S. Pernakov, L. G. Sulim, V. I. Bumeister, V. Z. Sikora, N. V. Demikhova // Azerbaijan Medical Journal. ATJ. – 2016. – № 4. – P. 95–100. (Здобувач здійснила набір тексту, статистично обробила і проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

4. Сучасний погляд на проблему дегідратаційних порушень організму (літературний огляд) / В. І. Гула, О. О. Приходько, В. І. Бумейстер, О. С. Ярмоленко, І. В. Болотна // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 2 (78). – С. 186–190. (Здобувач здійснила набір тексту, статистично обробила і проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

5. Гула В. І. Ультраструктурні зміни судин мікроциркуляторного русла шлунка за умов клітинної дегідратації організму / В. І. Гула // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 16–19. – DOI: 10.26693/jmbs02.05.016. (Здобувач здійснила набір тексту, статистично обробила і проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

6. Мікроскопічні та ультрамікроскопічні зміни головних екзокриноцитів слизової оболонки шлунка за умов сублетальної загальної дегідратації організму / В. І. Гула, В. З. Сікора, О. С. Ярмоленко, В. І. Бумейстер, М. С. Пернаков, В. О. Бойко // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2 (107). – С. 193–198. – DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.2.124948. (Здобувач

здійснила набір тексту, статистично обробила і проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

7. Prykhodko O. O. The response of the separate organs on the extracellular dehydration / O. O. Prykhodko, V. I. Hula // Perspective trends in scientific research – 2015 : materials international scientific and practical confer, Bratislava, 17–22 Oct. 2015. – Київ : Центр навчальної літератури, 2015. – Vol. 2. – P. 175.

8. Гула В. І. Літературні відомості про морфологію шлунка / В. І. Гула ; наук. кер. В. З. Сікора // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини : збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих учених, м. Суми, 23–24 квітня. – Суми : СумДУ, 2015. – С. 121.

9. Hula V. I. Morphological changes of stomach influenced by general dehydration / V. I. Hula; EL Adviser S. Zolotova // With Foreign Languages to Mutual Understanding, Better Technologies and Ecologically Safer Environment : матеріали X Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів, аспірантів та викладачів лінгвістичного навчально-методичного центру кафедри іноземних мов, м. Суми, 24 березня 2016 р. / відп. за вип. Г. І. Литвиненко. – Sumy : Sumy State University, 2016. – P. 52–53.

10. Гула В. І. Вплив загальної дегідратації сублетального ступеня на морфометричні показники структурних компонентів фундального відділу шлунка / В. І. Гула, В. З. Сікора // Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень : збірник тез наукових робіт науково-практичної конференції, Одеса, 21–22 жовтня 2016 року. – Одеса : Південна фундація медицини, 2016. – С. 104–106.

11. Гула В. І. Дослідження проліферативної активності фундального відділу шлунку в нормі з використанням імуногістохімічного маркера Ki-67/ В. І. Гула, В. З. Сікора // Прикладні аспекти морфології : збірник матеріалів науково-практичної конференції (Тернопіль, 20–21 жовтня 2016 року). – Тернопіль : ТДМУ, 2016. – С. 51–53.

12. Дослідження впливу легкого ступеня позаклітинної дегідратації організму на слизову оболонку фундального відділу шлунка / В. І. Гула,

К. В. Степовик, К. В. Степовик, Н. А. Довбиш, С. Я. Удовиченко ; наук. кер. В. З. Сікора // Перспективи розвитку медичної науки і освіти : збірник тез доповідей Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету (м. Суми, 16–17 листопада 2017 р.). – Суми : СумДУ, 2017. – С. 23–24.

13. Дослідження проліферативної активності фундального відділу шлунка за умов легкого ступеня загальної дегідратації організму / В. І. Гула, В. З. Сікора, С. Я. Удовиченко, Н. А. Довбиш, К. В. Степовик, К. В. Степовик // Медична наука в практику охорони здоров'я : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених (м. Полтава, 17 листопада 2017 року). – Полтава : УМСА, 2017. – С. 62.

## **ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. International scientific and practical conferention «Perspective trends in scientific research – 2015», Bratislava, 17–22 Oct. 2015. – Публікація тез.

2. III Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих учених: «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини», м. Суми, 23–24 квітня, 2015. – Публікація тез.

3. X Всеукраїнська науково-практична конференція студентів, аспірантів та викладачів лінгвістичного навчально-методичного центру кафедри іноземних мов: «With Foreign Languages to Mutual Understanding, Better Technologies and Ecologically Safer Environment», м. Суми, 24 березня 2016 р. – Публікація тез, усна доповідь.

4. Науково-практична конференція: «Медичні та фармацевтичні науки: історія, сучасний стан та перспективи досліджень». Одеса, 21–22 жовтня 2016 року. – Публікація тез.

5. Науково-практична конференція: «Прикладні аспекти морфології» (Тернопіль, 20–21 жовтня 2016 року). – Тернопіль : ТДМУ, 2016. – С. 51–53. – Публікація тез.

6. Всеукраїнська науково-методична конференція, присвяченої 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету: «Перспективи розвитку медичної науки і освіти», м. Суми, 16–17 листопада 2017 р. – Публікація тез, усна доповідь.

7. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених: «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 17 листопада 2017 року. – Публікація тез.

## Додаток 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



І.В. О. ректора Одеського національного  
медичного університету,

проф. Марічерда В. Г.

\_\_\_\_\_ 2018 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації "Структурні зміни фундального відділу шлунка за умов зневоднення організму (анатоμο-експериментальне дослідження)".
  2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
  3. **Автор:** аспірант кафедри морфології Гула Вікторія Іванівна.
  4. **Джерело інформації:** наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях: Гула В.І. Ультраструктурні зміни ' судин мікроциркуляторного русла шлунка за умов клітинної дегідратації організму / В.І. Гула // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2017. -Т.7, № 5. - С. 16-19. - DOI: 10.26693/jmbs02.05.016.
  5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Одеського національного медичного університету.
  6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес - у матеріал лекцій та практичних занять з анатомії людини.
- Термін впровадження:** травень-червень 2018 року.

Зав. кафедри анатомії людини,  
д.мед.н.,  
професор

О. Л. Холодкова

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
Львівського національного  
медичного університету імені  
Данила Галицького МОЗ України  
доктор медичних наук, професор  
Наконечний А.Й.



«29» \_\_\_\_\_ 2018 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Структурні зміни фундального відділу шлунка за умов зневоднення організму (анатоμο-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** аспірант кафедри морфології Гула Вікторія Іванівна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях:  
Мікроскопічні та ультраструктурні зміни головних екзокриноцитів слизової оболонки шлунка за умов сублетальної дегідратації організму / В.І. Гула, В.З. Сікора, О.С. Ярмоленко, В.І. Бумейстер, [та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 193–198. DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.124948.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
6. **Форми впровадження:** введено в навчальний процес – у матеріал лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** травень-червень 2018 року.

Завідувач кафедри нормальної анатомії  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького  
доктор медичних наук, професор

Л. Р. Матешук-Вацеба

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з навчально-педагогічної роботи

Вінницького національного медичного університету

ім. М. І. Пирогова

д. мед. н., проф. Гумінський Ю.Й.



« 25 » 05 2018 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Структурні зміни фундального відділу шлунка за умов зневоднення організму (анатоμο-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** аспірант кафедри морфології Гула Вікторія Іванівна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях:  
 Гула В.І. Гістоморфометричний аналіз змін стінки шлунка за умов загальної дегідратації організму / В.І. Гула, В.З. Сікора // Морфологія. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 23-28.  
 Мікроскопічні та ультрамікроскопічні зміни головних екзокриноцитів слизової оболонки шлунка за умов сублетальної загальної дегідратації організму / В.І. Гула, В.З. Сікора, О.С. Ярмоленко, В.І. Бумейстер, [та ін.] // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 193–198  
 DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.124948.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
7. **Термін впровадження:** травень-червень 2018 року.

Завідувач кафедри анатомії людини  
 Вінницького національного медичного  
 університету ім. М. І. Пирогова,  
 д. мед. н., доц.

В. О. Тихолаз

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Перший проректор  
Івано-Франківського національного  
медичного університету

д.б.н., проф. Ерстенюк А. М.

« 25 »

2018



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Структурні зміни фундального відділу шлунка за умов зневоднення організму (анатомо-експериментальне дослідження)».
2. Установа, автор: Сумський державний університет, кафедра морфології. Аспірант кафедри морфології Гула Вікторія Іванівна.
3. Джерело інформації:  
Гула В.І. Гістоморфометричний аналіз змін стінки шлунку за умов загальної дегідратації організму / В.І. Гула, В.З. Сікора // Морфологія. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 23-28.  
Гула В. І. Структурна перебудова фундального відділу шлунку щурів за умов клітинного зневоднення організму / В.І. Гула // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2016. – Т. 4, №4. – С. 537–545.
4. Впроваджено у наукову роботу кафедри анатомії людини.
5. Ефективність впровадження: матеріали кандидатської дисертації "Структурні зміни фундального відділу шлунка за умов зневоднення організму (анатомо-експериментальне дослідження)" аспіранта кафедри морфології Сумського державного університету Гулої В.І. використані при підготовці методичних розробок до практичних занять та лекцій для викладачів та студентів.
6. Зауважень щодо матеріалів викладених у кандидатській дисертації аспіранта кафедри морфології Сумського державного університету Гулої В.І. – немає.
7. Термін впровадження: травень-червень 2018 року.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри анатомії людини  
д.мед. н., професор

О. Г. Попадинець



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Перший проректор

Івано-Франківського національного  
медичного університету

д.б.н., проф. Ерстенюк А. М.

« 2 » 10 2018 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Структурні зміни фундального відділу шлунка за умов зневоднення організму (анатомо-експериментальне дослідження)".
2. Установа, автор: Сумський державний університет, кафедра морфології. Аспірант кафедри морфології Гула Вікторія Іванівна.
3. Джерело інформації:  
Гула В.І. Гістоморфометричний аналіз змін стінки шлунку за умов загальної дегідратації організму / В.І. Гула, В.З. Сікора // Морфологія. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 23-28.  
Гула В. І. Структурна перебудова фундального відділу шлунку щурів за умов клітинного зневоднення організму / В.І. Гула // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2016. – Т. 4, №4. – С. 537–545.
4. Впроваджено у наукову роботу кафедри клінічної анатомії людини, оперативної хірургії і топографічної анатомії Івано-франківського національного медичного університету.
5. Ефективність впровадження: матеріали кандидатської дисертації "Структурні зміни фундального відділу шлунка за умов зневоднення організму (анатомо-експериментальне дослідження)" аспіранта кафедри морфології Сумського державного університету Гулої В.І. використані при підготовці методичних розробок до практичних занять та лекцій для викладачів та студентів.
6. Зауважень щодо матеріалів викладених у кандидатській дисертації аспіранта кафедри морфології Сумського державного університету Гулої В.І. – немає.
7. Термін впровадження: травень-червень 2018 року.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри клінічної анатомії та  
оперативної хірургії  
д.мед. н. професор

Ю. І. Попович