

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

Кваліфікаційна наукова
робота на *правах рукопису*

Ковчун Віктор Юрійович

УДК: 616.151.1-092.9:611.37.018(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЗА УМОВ ЗНЕВОДНЕННЯ ОРГАНІЗМУ
(анатомо-експериментальне дослідження)**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело _____ В.Ю. Ковчун

Наковий керівник Сікора Віталій Зіновійович, доктор медичних наук,
професор

Суми – 2023

АНОТАЦІЯ

Ковчун В.Ю. Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму (анатоמו-експериментальне дослідження) – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» – Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, Суми, 2023. Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, Суми, 2023.

Дисертація присвячена вивченню структурних особливостей паренхіми підшлункової залози на макро-, мікро- і ультраструктурному рівнях за умов дії загального, клітинного і позаклітинного зневоднення різних ступенів тяжкості, вивчення ефективності корекції виявлених структурних змін підшлункової залози морфолінієвою сіллю тіазотної кислоти.

Для визначення структурних змін підшлункової залози за умов дегідратаційних порушень водно-сольового обміну був проведений експеримент на 160 білих статевозрілих щурах-самцях віком від 6 до 12 місяців і вагою 200 ± 20 гр, які перебували в стаціонарних умовах виварію. Всі тварини були розподілені на серії та у подальшому на групи.

Серія I (30 щурів) – моделювання загальної дегідратації шляхом утримання тварин на безводній дієті [92, 129, 139].

Серія II (30 щурів) – моделювання внутрішньоклітинної дегідратації шляхом впоювання тварин 1,2 % розчином хлориду натрію (в якості їжі отримували гранульований комбікорм).

Серія III (30 щурів) – моделювання позаклітинної дегідратації шляхом впоювання тварин бідистильованною водою та внутрішньоочеревинного введення діуретика (фуросемід), який відноситься до високоактивних діуретинів, а в якості харчового раціону використовували маломінералізовану виварену їжу.

Серія IV (10 щурів) або контрольна – інтактні тварини, які перебували впродовж усього терміну експерименту на звичайному харчовому і питному

раціонах.

Серія V (30 щурів) – тварини цієї групи були розподілені на три групи (по 10 щурів в кожній) залежно від виду зневоднення, їм моделювався тяжкий ступінь різних видів дегідратації (загальної, внутрішньоклітинної та позаклітинної на 10, 30 та 90 добу, відповідно) після чого тварин було переведено на два тижні на звичайний харчовий раціон та забезпечено вільний доступ до питної води.

Серія VI (30 щурів) – тварини цієї групи були розподілені на три групи (по 10 щурів в кожній) залежно від виду зневоднення, їм моделювався тяжкий ступінь різних видів дегідратації (загальної, внутрішньоклітинної та позаклітинної на 10, 30 та 90 добу, відповідно) після чого тварин було переведено на два тижні на звичайний харчовий раціон, забезпечено вільний доступ до питної води з одночасним введенням препарату коректора морфолінієвої солі тіазотної кислоти 1 раз на добу внутрішньом'язево.

Для дослідження використовували органометричний та морфометричний методи, гістологічне та гістохімічне дослідження, електронну мікроскопію, статистичну обробку цифрових даних.

Визначення маси тіла проводили за допомогою електронних терезів KERN 442-432N (Німеччина) із точністю до 0,01 г. Після зважування щурів забивали та проводили виділення ПЗ з подальшим органометричним вимірюванням: масу залози визначали за допомогою аналітичних терезів АСОМ JW -1. Лінійні показники довжини, ширини та товщини ПЗ визначали за допомогою цифрового штангельциркуля та мікрометра з точністю до 0,01 мм. Об'єм залози вираховували за допомогою конічної градуйованої пробірки (по об'єму витіснення рідини). Морфометрія гістологічних препаратів проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета програм «Digimizer». Скануючу електронну мікроскопію виконували на трансмісійному електронному мікроскопі «JEM-1230, JEOL» (Japan). За допомогою цифрової камери Baumer/optronic Тур: CX 05 с., одержували фото досліджуваних препаратів при збільшенні у 4800 – 12600 разів. Усі

вимірювання ультраструктурних компонентів проводили із застосуванням електронної програми «SEO Image Lab 2.0». Вимірювали площі острівців Лангерганса (мкм^2), площі ацинусів (мкм^2), площі екзокриноцитів (мкм^2), цитоплазми екзокриноцитів (мкм^2), ядер екзокриноцитів (мкм^2), ЯЦСе (%), діаметри артеріол, капілярів та венул (мкм).

Отримані дані морфометричних вимірювань обробляли на персональному комп'ютері статистичними методами за допомогою статистичної програми IBM SPSS Statistic 21.

Органометричні показники за умов загальної дегідратації виявили достовірне зменшення маси щура максимально за умов середнього ступеня на 19 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, найбільш виражені зміни абсолютної та відносної маси, а також об'єму ПЗ у вигляді зменшення на 21 % ($p < 0,001$), на 6 % ($p = 0,05$) та на 16 % ($p = 0,004$) відповідно, були виявлені на 7 добу дослідження. Площа острівців Лангерганса при прогресуванні експерименту зазнала різкого збільшення на 124,5 % ($p < 0,001$), аналогічні зміни спостерігалися при вивченні площі ацинусів, ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення, які значно збільшилися за умов сублетального зневоднення – на 34,85 % ($p = 0,002$), 66,3 % ($p < 0,001$) та 42,7 % ($p = 0,019$) відповідно. Дослідження показників мікроциркуляторного русла за умов загального зневоднення продемонструвало, що за умов тяжкого ступеня було виявлено значне зменшення діаметрів артеріол на 25,86 % ($p < 0,001$), капілярів – на 35,47 % ($p < 0,001$), та венул – на 37,68 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи.

У групі щурів, яким моделювалось клітинне зневоднення встановлено, що маса щура, абсолютна маса ПЗ та об'єм залози мали тенденцію до зменшення і за умов тяжкого ступеня були меншими від контрольного показника на 22 % ($p < 0,001$), на 18 % ($p < 0,001$) та на 19 % ($p = 0,002$), відповідно. Площа острівців Лангерганса зазнала різкого збільшення на 106,7 % ($p < 0,001$) за умов середнього ступеня зневоднення. Достовірне збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 220,4 % ($p < 0,001$)

та площі ядер екзокриноцитів відмічено на 84,9 % ($p < 0,001$) за умов важкого ступеня зневоднення. Площа ацинусів зазнала суттєвих змін, збільшуючись за умов легкого ступеня на 66,5 % ($p = 0,001$). Площа перерізу екзокриноцитів та їх цитоплазми зменшилася за умов сублетального зневоднення на 35,9 % ($p < 0,001$) та 45,4 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольними тваринами. Артеріоли, венули та капіляри мали тенденцію до зменшення і при прогресуванні експерименту досягаючи важкого ступеня зневоднення були меншими на 11,48 % ($p = 0,017$), на 25,84 % ($p < 0,001$) та на 18,43 % ($p = 0,048$) відносно контрольних показників.

При моделюванні позаклітинного зневоднення органометричні показники мали найбільш виражені зміни за умов важкого ступеня, так маса щура зменшилася на 28 % ($p < 0,001$), абсолютна маса ПЗ зменшилася на 26 % ($p < 0,001$), об'єм ПЗ зменшився на 27 % ($p = 0,001$). Площа острівців Лангерганса збільшилася за умов середнього ступеня дегідратації на 64,3 % ($p < 0,001$). Площі ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичне співвідношення значно збільшилися за умов важкого ступеня зневоднення – на 92,4 % ($p < 0,001$) та на 297,8 % ($p < 0,001$). Зміни серед площ екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів виражалися у вигляді їх поступового зменшення максимально – на 42,4 % ($p < 0,001$) та на 52,9 % ($p < 0,001$) за умов важкого ступеня зневоднення. Діаметр гемокапілярів зменшувався пропорційно прогресуванню ступеню важкості експерименту і в решті став меншим на 25,43 % ($p = 0,001$) за контрольний показник. Діаметри артеріол і венул зазнали аналогічних змін і за умов важкого ступеня зневоднення стали меншими за контрольний показник на 15,48 % ($p = 0,001$) та 28,47 % ($p = 0,001$).

Після 14 діб застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти для корекції змін викликаних сублетальним ступенем загальної дегідратації морфометрично було відмічено позитивний ефект – зменшення показників площ острівців Лангерганса, ацинусів та ядер екзокриноцитів відносно важкого ступеня зневоднення на 32,1 % ($p < 0,001$), 15,9 % ($p = 0,041$) та 17,8

% ($p = 0,038$). Порівнюючи отримані дані з інтактними щурами, встановлено, що показники ще залишалися більшими за групу контролю на 52,03 % ($p < 0,001$), 13,4 % ($p = 0,199$) та 36,6 % ($p = 0,004$), відповідно. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення, площі екзокриноцитів та їх цитоплазми не мали достовірних змін після проведеної корекції. Гемоциркуляторне русло навпаки мало виражені достовірні зміни на даному терміні експерименту, у вигляді відновлення структури судин, збільшення діаметрів артеріол на 26,3 % ($p < 0,001$), капілярів на 42,6 % ($p < 0,001$) та венул на 46,9 % ($p < 0,001$), співставляючи отримані результати з групою контролю встановлено, що їх діаметри були меншими на 7,39 % ($p = 0,88$), 7,95 % ($p = 0,095$) та 8,52 % ($p = 0,59$) відповідно.

На 14 добу застосування коректора у групі щурів з клітинною дегідратацією тяжкого ступеня у ПЗ виявлено зменшення площі острівців Лангерганса, ядер панкреатоцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 24,9 % ($p = 0,001$), 25,6 % ($p = 0,019$) та 42,3 % ($p = 0,001$) відносно тяжкого ступеня. Площі панкреатоцитів та їх цитоплазми збільшилися на 17,5 % ($p = 0,001$) та 28,8 % ($p < 0,001$). Діаметри венул, капілярів та артеріол малі подібні зміни, зокрема діаметрів венул збільшився на 25,01 % ($p < 0,001$), капілярів – на 15,5 % ($p = 0,011$) та артеріол – на 7,4 % ($p = 0,120$). Площа ацинусів не мала достовірних змін. Співставляючи отримані результати з показниками групи контролю встановлено, що площі ацинусів, екзокриноцитів та їх цитоплазми залишалися меншими за контрольні показники на 12,89 % ($p = 0,070$), 24,8 % ($p < 0,001$) та 29,7 % ($p < 0,001$), відповідно. Площі острівців Лангерганса, ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення залишалися більшими щодо групи контролю на 39,01 % ($p < 0,001$), 37,5 % ($p = 0,007$) та 85,01 % ($p = 0,002$), відповідно. Показники гемоциркуляторного русла, а саме артеріоли, венули та капіляри стали меншими за аналогічні дані інтактних щурів на 4,92 % ($p = 0,241$), 7,28 % ($p = 0,096$) та 5,83 % ($p = 0,184$), відповідно.

Після 14-ти діб застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти для корекції змін, які були викликані сублетальним ступенем позаклітинного зневоднення, відмічене збільшення площі островців, панкреатоцитів та цитоплазми панкреатоцитів на 17,1 % ($p = 0,013$), 18,9 % ($p = 0,007$) та 34,7 % ($p = 0,001$); зменшення площі ядер панкреатоцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 30,4 % ($p < 0,001$) та 49,2 % ($p < 0,001$). При порівнянні отриманих результатів з групою контрольних тварин можна зазначити, що площі островців Лангерганса та ацинусів після впливу коректора не мали достовірних відмінностей і були меншими лише на 8,22 % ($p = 0,112$) та 12,39 % ($p = 0,082$), у той час як площі екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів залишалися значно меншими – на 31,5 % ($p < 0,001$) та 36,5 % ($p < 0,001$). Площа ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичне співвідношення були вірогідно більшими за контрольні показники на 33,8 % ($p = 0,001$) та 101,89 % ($p < 0,001$), діаметри артеріол, капілярів та венул також були більшими за показники інтактної групи на 15,6 % ($p = 0,004$), 28,3 % ($p < 0,010$) та 32,6 % ($p < 0,001$) відповідно. Порівнюючи дані діаметрів артеріол, капілярів та венул з контрольною групою, встановлено, що показники були меншими лише на 2,27 % ($p = 0,622$), 4,29 % ($p = 0,364$), та 5,11 % ($p = 0,240$), що вказує на позитивний вплив препарату коректору.

Підсумовуючи отримані результати застосування препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти для відновлення паренхіми ПЗ за умов різних видів дегідратації тяжкого ступеня є підстави стверджувати, що даний медичний препарат сприяє зменшенню проявів дегідратаційних порушень (розповсюджених стазів, діapedезних крововиливів, атрофії чи деструкції екзокринних та ендокринних клітин), відновлює паренхіму та структуру підшлункової залози за рахунок збереження та відновлення структурно-функціональної організації клітин, зменшення проявів дистрофічно-деструктивних змін у клітинах залози та увімкнення компенсаторно-

регенераторних процесів. Ступінь вираженості даних процесів є різним залежно від виду зневоднення.

Ключові слова: підшлункова залоза, зневоднення, щури, ацинуси, острівці Лангерганса, експеримент, морфолінієва сіль тіазотної кислоти.

ANNOTATION

Kovchun V.Yu. Morphofunctional features of the structure of the pancreas under the influence of dehydration (anatomical and experimental study) – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 "Medicine" – Sumy State University, Academic and Research Medical Institute, Sumy, 2023.

The dissertation is devoted to the study of the structural features of the pancreatic parenchyma at the macro-, micro- and ultrastructural levels under the influence of general, cellular, and extracellular dehydration of various degrees of severity, studying the effectiveness of correcting the identified structural changes in the pancreas with thiazic acid morpholinium salt. To determine the structural changes in the pancreas in dehydration disorders of water-salt metabolism, an experiment was conducted on 160 adult white male rats aged from 6 to 12 months weighing 200 ± 20 g, which were in stationary vivarium conditions. All animals were divided into series and further into groups.

Series I (30 rats) – simulation of general dehydration by keeping animals on an anhydrous diet [88, 123, 133].

Series II (30 rats) – simulation of intracellular dehydration by feeding the animals with 1.2% sodium chloride solution (they received granular feed as food).

Series III (30 rats) – simulation of extracellular dehydration was performed by feeding the animals with bidistilled water and intraperitoneal administration of a diuretic (furosemide), which belongs to highly active diuretics; low-mineralized boiled food was used as a food ration.

Series IV (10 rats) or control – intact animals that were on the usual food and drink rations throughout the entire period of the experiment.

Series V (30 rats) – the animals of this group were divided into three groups (10 rats each) depending on the type of dehydration, they simulated the severe degree of different types of dehydration (total, intracellular, and extracellular for 10, 30 and 90 days, respectively) after which the animals were transferred for two weeks to a normal food diet and free access to drinking water was provided.

Series VI (30 rats) – the animals of this group were divided into three groups (10 rats each) depending on the type of dehydration, they simulated the severe degree of different types of dehydration (total, intracellular, and extracellular for 10, 30 and 90 days, respectively) after which the animals were transferred for two weeks to a normal food diet, free access to drinking water was ensured with the simultaneous administration of the corrector drug morpholinium salt of thiazotic acid 1 time per day intramuscularly.

Organometric and morphometric methods, histological and histochemical studies, electron microscopy, and statistical processing of digital data were used for the study.

Body weight was determined using a KERN 442-432N electronic balance (Germany) with an accuracy of 0.01 g. After weighing, the rats were slaughtered and the pancreas was isolated, followed by organometric measurement: the weight of the gland was determined using an ACOM JW-1 analytical balance. Linear indicators of the length, width, and thickness of the gland were determined using a digital compass gauge and micrometer with an accuracy of 0.01 mm. The volume of the gland was calculated using a conical graduated test tube (according to the volume of fluid displacement). Morphometry of histological preparations was carried out on a personal computer using the Digimizer software package. Scanning electron microscopy was performed on a transmission electron microscope JEM-1230, JEOL (Japan). Using a Baumer/optronic Type: CX 05 c. digital camera, we took photos of the studied preparations at a magnification of 4800 – 12600 times. All measurements of ultrastructural components were carried out using the electronic program "SEO Image Lab 2.0", the area of the islets of Langerhans (μm^2), the area of acini (μm^2), the area of exocrinocytes (μm^2), the

cytoplasm of exocrinocytes (μm^2), the nuclei of exocrinocytes (μm^2), NCR (%), diameters of arterioles were measured.

The obtained data of morphometric measurements were processed by statistical methods on a personal computer using the statistical program IBM SPSS Statistic 21.

With general dehydration, the weight of the rat decreased by 19% under the condition of moderate severity of dehydration ($p < 0.001$). On day 7, the absolute and relative mass and volume of the pancreas decreased by 21% ($p < 0.001$), 6% ($p = 0.05$), and 16% ($p = 0.004$), respectively. With the progression of the experiment, the area of the islets of Langerhans increased sharply by 124.5% ($p < 0.001$), and similar changes were observed in the area of acini, nuclei of exocrinocytes and the nuclear-cytoplasmic ratio – a significant increase was found (by 34.8% ($p = 0.002$), 66.3% ($p < 0.001$) and 42.7% ($p = 0.019$)) respectively, with sublethal dehydration

The study of the indicators of microcirculatory vessels in the modeling of general dehydration showed a decrease in the diameters of arterioles by 25.86% ($p < 0.001$), capillaries – by 35.47% ($p < 0.001$) venules – by 37.68% ($p < 0.001$) in severe dehydration relative to the control group.

In the group of rats that were simulated cellular dehydration, it was found that the weight of the rat, the absolute weight of the pancreas, and the volume of the gland tended to decrease and, in severe cases, were less than the control indicator by 22% ($p < 0.001$), by 18% ($p < 0.001$) and 19% ($p = 0.002$), respectively. The area of the islets of Langerhans increased sharply by 106.7% ($p < 0.001$) under conditions of moderate dehydration. A significant increase in the nuclear-cytoplasmic ratio by 220.4% ($p < 0.001$) and the area of exocrinocyte nuclei was noted by 84.9% ($p < 0.001$) in severe dehydration. The area of the acini underwent significant changes, increasing by 66.5% in mild cases ($p = 0.001$). The area of exocrinocytes and their cytoplasm decreased with sublethal dehydration by 35.9% ($p < 0.001$) and 45.4% ($p < 0.001$) compared with control animals. Arterioles, venules, and capillaries tended to decrease and, as the experiment progressed,

reaching a severe degree of dehydration, they were less by 11.48% ($p = 0.017$), by 25.84% ($p < 0.001$) and by 18.43% ($p = 0.048$) relative to the indicators of the control group.

When modeling extracellular dehydration, organometric parameters had the most pronounced changes in severe conditions: the rat weight decreased by 28% ($p < 0.001$), the absolute pancreas mass decreased by 26% ($p < 0.001$), the pancreas volume decreased by 27% ($p = 0.001$). The area of the islets of Langerhans increased with an average degree of dehydration by 64.3% ($p < 0.001$). The areas of exocrinocyte nuclei and the nuclear-cytoplasmic ratio increased significantly in severe dehydration – by 92.4% ($p < 0.001$) and by 297.8% ($p < 0.001$). Changes in the areas of exocrinocytes and cytoplasm of exocrinocytes were expressed as their gradual decrease but decreased to the maximum in severe dehydration by 42.4% ($p < 0.001$) and by 52.9% ($p < 0.001$). The diameter of hemocapillaries decreased in proportion to the progression of the severity of the experiment and eventually became less by 25.43% ($p = 0.001$) of the control indicator. The diameters of arterioles and venules underwent similar changes and, under conditions of severe dehydration, became less than the control indicator by 15.48% ($p = 0.001$) and 28.47% ($p = 0.001$).

After 14 days of using morpholinium salt of thiazoic acid to correct changes caused by a sublethal degree of general dehydration, a positive effect was morphometrically noted – a decrease in the areas of the islets of Langerhans, acini, and nuclei of exocrinocytes relative to severe dehydration by 32.1% ($p < 0.001$), 15.9% ($p = 0.041$) and 17.8% ($p = 0.038$). Comparing the obtained data with intact rats, it was found that the indicators remained higher than the control group by 52.03% ($p < 0.001$), 13.4% ($p = 0.199$) and 36.6% ($p = 0.004$), respectively.

The nuclear-cytoplasmic ratio of the area of exocrinocytes and their cytoplasm did not have significant changes after the correction. Hemocirculatory vessels, on the contrary, had pronounced significant changes at this time of the experiment, in the form of restoration of the structure of vessels, an increase in the diameters of arterioles by 26.3% ($p < 0.001$), capillaries by 42.6% ($p < 0.001$) and

venules by 46.9% ($p < 0.001$), comparing the results with the control group, it was found that their diameters were less by 7.39% ($p = 0.88$), 7.95% ($p = 0.095$) and 8.52% ($p = 0.59$), respectively.

In the group of rats with severe cellular dehydration, on the 14th day of applying the corrector, the area of the islets of Langerhans, the nuclei of exocrinocytes, and the nuclear-cytoplasmic ratio decreased by 24.9% ($p = 0.001$), 25.6% ($p = 0.019$) and 42.3% ($p = 0.001$) was found in comparison with severe dehydration. The areas of exocrinocytes and their cytoplasm increased by 17.5% ($p=0.001$) and by 28.8% ($p<0.001$). The diameters of venules, capillaries, and arterioles had similar changes, in particular, the diameters of venules increased by 25.01% ($p < 0.001$), capillaries – by 15.5% ($p = 0.011$) and arterioles – by 7.4% ($p = 0.120$). There were no significant changes in the area of acini. Comparing the obtained results with the indicators of the control group, it was found that the areas of acini, exocrinocytes, and their cytoplasm remained less than the control indicators by 12.89% ($p = 0.070$), 24.8% ($p < 0.001$) and 29.7% ($p < 0.001$) respectively. The areas of the islets of Langerhans, exocrinocyte nuclei, and nuclear-cytoplasmic ratio remained large relative to the control group by 39.01% ($p<0.001$), 37.5% ($p=0.007$) and 85.01% ($p=0.002$), respectively.

The indicators of hemocirculatory vessels, namely arterioles, venules, and capillaries, became less than similar data of intact rats by 4.92% ($p = 0.241$), 7.28% ($p = 0.096$) and 5.83% ($p = 0.184$), respectively.

After 14 days of using morpholinium salt of thiazoic acid to correct changes caused by the sublethal degree of extracellular dehydration, an increase in the area of islets, exocrinocytes and pancreatocyte cytoplasm by 17.1% ($p = 0.013$), and 34.7% ($p = 0.001$); decrease in the area of pancreatocyte nuclei and nuclear-cytoplasmic ratio by 30.4% ($p<0.001$) and 49.2% ($p<0.001$) were found. Comparing the obtained results with the group of control animals, it can be noted that the areas of the islets of Langerhans and acini after exposure to the corrector did not have significant differences and were only 8.22% ($p = 0.112$) and 12.39% ($p = 0.082$) less, while the areas of exocrinocytes and cytoplasm remained

significantly less – by 31.5% ($p < 0.001$) and 36.5% ($p < 0.001$). The area of exocrinocyte nuclei and the nuclear-cytoplasmic ratio were significantly greater than the control values by 33.8% ($p = 0.001$) and 101.89% ($p < 0.001$), the diameters of arterioles, capillaries and venules were also greater than the parameters of the intact group, 6% ($p = 0.004$), 28.3% ($p < 0.010$) and 32.6% ($p < 0.001$), respectively. Comparing the data on the diameters of arterioles, capillaries and venules with the control group, it was found that the figures were only 2.27% ($p = 0.622$), 4.29% ($p = 0.364$) and 5.11% ($p = 0.240$) less. which indicates a positive effect of the corrector drug.

Summarizing the results of using the drug morpholinium salt of thiazoic acid to restore the pancreas parenchyma in conditions of various types of severe dehydration, there is reason to believe that this medication helps to reduce the manifestations of dehydration disorders (common stasis, diapedetic hemorrhages, atrophy or destruction of pancreas cells), restores the parenchyma and the structure of the pancreas by preserving and restoring the structural and functional organization of cells, reducing the manifestations of dystrophic-destructive changes in the cells of the gland and the inclusion of compensatory-regenerative processes. The severity of these processes varies depending on the type of dehydration.

Keywords: pancreas, dehydration, rats, islets of Langerhans, experiment, thiazoic acid morpholinium salt.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ

Одноосібні публікації у фахових виданнях

1. Kovchun V. Histomorphometric assessment of changes in the acinus and islets of Langerhans` of the pancreas under conditions of general dehydration of the body. *Reports of morphology*. Official Journal of the Scientific Society of Anatomists, Histologists, Embryologists and Topographic Anatomists of Ukraine. 17 April, 2018 Vol. 24, №2, Page 33-37. Журнал індексується Crossref (doi prefix: 10.31393), Index Copernicus International, Google Scholar Metrics, National Library of Ukraine Vernadsky.

2. Kovchun V. Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction. *Reports of morphology*. Official Journal of the Scientific Society of Anatomists, Histologists, Embryologists and Topographic Anatomists of Ukraine. 21 April, 2021 Vol. 27, №2, Page 70-75. DOI: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-10. Журнал індексується Crossref (doi prefix: 10.31393), Index Copernicus International, Google Scholar Metrics, National Library of Ukraine Vernadsky.

Публікації в наукових фахових виданнях України

3. Ковчун В.Ю., Сікора В.З., Линдін М.С., Сікора В.В. Гістоморфометрична оцінка змін паренхіми підшлункової залози за умов впливу гіперосмолярної дегідратації. *Буковинський медичний вісник*. 2020. Т.24, № 2 (94). С. 52-56. DOI: 10.24061/2413-0737. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував статтю до друку.*

4. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. Вип. 1 (159). С. 213-215. DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215. Журнал індексується: World Cat, Index Copernicus (Польща), Національна бібліотека ім. Вернадського, Google Scholar, Crossref we use DOIs (США), Directory of Open Access Journals DOAJ

(Великобританія), Ulrichsweb, Journals Pedia, ADL. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував статтю до друку.*

Публікації в зарубіжних виданнях

5. Viktor Yu. Kovchun, Vladyslav A. Smilianov, Anna V. Kovchun, Vladyslava V. Kachkovska, Vitalii Z. Sikora. Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate dehydration. *Wiadomości Lekarskie*. Volume LXXV, ISSUE 4 part 2, april 2022 – P. 998 – 1001. DOI: 10.36740/WLek20220420114. Журнал внесено до PUBMED/MEDLINE, Scopus, Index Copernicus, EBSCO, Polish Medical Bibliography, Ministry of Science and Higher Education. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував статтю до друку.*

Тези доповідей на наукових конференціях

6. Ковчун В.Ю. Морфофункціональні зміни підшлункової залози за умов загального зневоднення організму. Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». Суми, 21-22 квітня 2016р., Том 2. Суми: Сумський державний університет, 2016. С. 28-29.

7. Kovchun V. Yu., Sikora V.Z. Morphometric assessment of changes in the pancreatic islets and acinus in conditions of cellular dehydration of the body. *Topical issues of theoretical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists*, Sumy, October 17-19, 2018. Sumy: Sumy State University, 2018. 20 p. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував тези до друку.*

8. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Морфометрична оцінка змін екзокринної паренхіми підшлункової залози за умов клітинного зневоднення організму. *Матеріали тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України*, м. Одеса, 2-

4 жовтня 2019 року. С.235. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував тези до друку.*

9. Kovchun V. Ultramorphometric characteristics of the vessels of microcirculatory bloodstream of the pancreas under conditions of general dehydration of the body. *Abstract book of the International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists Biomedical perspectives*, Sumy, October 16-18, 2019. Sumy: Sumy State University, 2019. 128 p. DOI: 10.31393/morphology-journal-2018-24(2)-05.

10. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Ефективність корекції змін паренхіми підшлункової залози морфолінієвою сіллю тіазотної кислоти після впливу сублетального позаклітинного зневоднення організму. *Theory and practice of modern science V International Scientific and Theoretical Conference*, May 12, 2023. Kraków, Republic of Poland: European Scientific Platform. 170-171 P. DOI 10.36074/scientia-12.05.2023. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував тези до друку.*

11. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Динаміка змін мікроциркуляторного русла підшлункової залози за умов позаклітинного зневоднення організму. *Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук XXI століття, V міжнародної наукової конференції*, 19 травня, 2023 р, Ужгород. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував тези до друку.*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1.....	26
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	26
1.1 Сучасні уявлення про будову підшлункової залози.....	26
1.2 Сучасні уявлення про порушення водно-електролітного обміну та вплив його на організм	36
1.3 Вплив чинників зовнішнього середовища на структуру паренхіми підшлункової залози	41
РОЗДІЛ 2.....	55
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1 Загальна характеристика та дизайн експерименту	55
2.2 Методи дослідження	59
РОЗДІЛ 3.....	62
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	62
3.1 Морфологічна характеристика підшлункової залози щурів інтактної групи	62
3.2 Морфологічна характеристика підшлункової залози щурів за умов впливу загальної дегідратації організму різних ступенів тяжкості.....	71
3.3 Морфологічна характеристика підшлункової залози щурів за умов впливу клітинної дегідратації організму різних ступенів тяжкості	81
3.4 Морфологічна характеристика підшлункової залози щурів за умов впливу позаклітинної дегідратації організму різних ступенів тяжкості	92
3.5 Морфологічна характеристика підшлункової залози щурів за умов двотижневої реадаптації після закінчення впливу важкого ступеня різних видів дегідратації	103
3.6 Морфологічна характеристика підшлункової залози щурів за умов корекції морфолінієвою сіллю тіазотної кислоти після закінчення впливу важкого ступеня різних видів дегідратації	111

	18
РОЗДІЛ 4.....	123
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	123
ВИСНОВКИ	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	156
ДОДАТОК А.....	180
ДОДАТОК Б.....	191
ДОДАТОК В.....	194
ДОДАТОК Г.....	194

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АДГ – антидіуретичний гормон
ВЕБ – Водно-електролітний баланс
ВЕО – Водно-електролітний обмін
Да – діаметр артеріоли
Дк – діаметр капіляра
Дв – діаметр венули
ПЗ – підшлункова залоза
ПОЛ – площа острівців Лангерганса
ПА – площа ацинусів
ПЕ – площа екзокриноцита
ПНФ – передсердний натрійуретичний фактор
ПЦЕ – площа цитоплазми екзокриноцита
ПЯЕ – площа ядра екзокриноцита
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
РНК – рибонуклеїнова кислота
ЯЦСе – ядерно-цитоплазматичне співвідношення
ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Дані світової статистики за останні роки відзначають зростання захворювань шлунково-кишкового тракту в т.ч. підшлункової залози (ПЗ) як в усьому світі, так і серед населення України, що пов'язано із тривалими демографічними змінами, появою нових та прогресуванням хронічних системних захворювань, водною депривацією та екологічною ситуацією в окремих регіонах країни, професійною діяльністю, впливом шкідливих звичок, в т.ч. наркоманії, все це має негативний вплив на ПЗ, як ключовий орган шлунково-кишкового тракту [95, 149, 178, 179, 180]. Серед фахової літератури зустрічаються численні дані про зміни ПЗ за умов різних патологічних станів, що супроводжуються змінами водно-електролітного балансу. У медичній практиці це гострі інфекційні захворювання, опікова хвороба, коматозні стани, в тому числі стани після хірургічних втручань, різні види шоків, станів, захворювання органів серцево-судинної, ендокринної та сечовидільної систем, насамперед вкрай чутливі до дегідратаційних порушень пацієнти педіатричних відділень [117, 181, 183]. Поглиблене вивчення структури ПЗ, взаємовідношення з сусідніми органами та тканинами, фізіологічних властивостей – головна передумова для оцінки залози, як у нормі, так і в випадку її патології. До цього часу в літературі зустрічаються поодинокі дослідження впливу порушень водно-електролітного балансу (ВЕБ) на структурно-функціональний стан паренхіми ПЗ, проте відсутні дані щодо комплексного підходу вивчення впливу різних видів зневоднення та шляхів корекції структурних змін, спричинених порушенням водно-електролітного обміну (ВЕО). З'ясування механізмів розвитку та характеру процесів, що виникають, надасть можливість коригувати їхній вплив на структурно-функціональний стан ПЗ та вчасно проводити лікувально-профілактичні заходи проблем пов'язаних із дегідратаційним синдромом.

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. Вивчення структурних особливостей паренхіми підшлункової залози щурів на макро-, мікро- і ультраструктурному рівнях за умов дії загального, клітинного і позаклітинного зневоднення різних ступенів тяжкості, вивчення ефективності корекції виявлених структурних змін підшлункової залози морфолінієвою сіллю тіазотної кислоти.

Завдання дослідження:

1. Вивчити на макро-, мікро- та ультрамікроскопічному рівнях структуру підшлункової залози інтактних щурів для проведення порівняльного аналізу з тваринами експериментальних груп.
2. Дослідити особливості структурної перебудови паренхіми підшлункової залози щурів за умов впливу загальної дегідратації організму.
3. Простежити закономірності морфологічних змін підшлункової залози щурів за умов моделювання клітинного зневоднення.
4. З'ясувати особливості структурної перебудови підшлункової залози щурів за умов впливу позаклітинної дегідратації організму.
5. З'ясувати реадаптаційні можливості ПЗ після впливу різних видів зневоднення.
6. Оцінити можливість корекції морфологічних змін паренхіми підшлункової залози, викликаних різними типами зневоднення важкого ступеня за допомогою використання препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти.

Об'єкт дослідження – процеси перебудови підшлункової залози щурів за умов впливу різних видів зневоднення, її реадаптації та корекції.

Предмет дослідження – морфологічні параметри паренхіми підшлункової залози щурів за умов впливу загальної, клітинної та позаклітинної дегідратації різних ступенів тяжкості та їх корекції.

Методи дослідження:

1. Органометричний – дослідження морфологічних особливостей підшлункової залози на макроскопічному рівні.

2. Гістологічний – дослідження на мікроскопічному рівні для проведення аналізу якісних характеристик підшлункової залози.

3. Гістоморфометричний – дослідження кількісних характеристик мікроструктур підшлункової залози.

4. Гістохімічний – виявлення амінополігліканів, глікопротеїнів в паренхімі залози.

5. Імуногістохімічний – виявлення особливостей локалізації ендокринних клітин та можливостей оновлення структурних компонентів клітин підшлункової залози.

6. Електронно-мікроскопічний – дослідження змін паренхіми підшлункової залози на ультраструктурному рівні.

7. Статистичний – виявлення достовірності відмінностей отриманих даних та визначення факту і ступеня впливу контрольованих факторів на результуючі ознаки.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше застосований комплексний підхід та отримані нові наукові дані щодо характеристик екзокринної та ендокринної частин паренхіми підшлункової залози на макро-, мікро- та ультраструктурному рівнях, розглянуті органометричні зміни та морфофункціональні трансформації компонентів підшлункової залози за умов впливу різних видів дегідратації в експерименті. Ультраструктурно досліджені особливості змін паренхіми та

гемоциркуляторного русла в групах експериментальних тварин за умов різних видів дегідратації та їх корекції.

Вивчені гістохімічні та імуногістохімічні зміни компонентів підшлункової залози, оцінені можливості апоптозу та клітинного оновлення структур, що дало можливість отримання нових даних про компенсаторні та репаративні механізми за умов дії різних видів дегідратації.

Уперше проведене вивчення властивостей морфолінієвої солі тіазотної кислоти на структурні зміни тканин підшлункової залози щурів, які були обумовлені дегідратаційним синдромом. Встановлено високий рівень протективності препарату-коректора, що дає можливість застосування його з метою профілактики або ж часткової корекції патологічних станів, викликаних порушенням водно-електролітного балансу.

Практичне значення одержаних результатів. Виявлені структурні та морфологічні зміни паренхіми підшлункової залози надали можливість отримати нові дані щодо структурної перебудови залози за умов впливу різних видів зневоднення, що слугувало більш поглибленому вивченню впливу дегідратаційного синдрому на органи травної та ендокринної систем, на прикладі підшлункової залози.

Встановлені закономірності структурних перетворень екзокринних та ендокринних клітин у відповідь на дію водної депривації та можливість корекції викликаних змін морфолінієвою сіллю тіазотної кислоти, дають передумови до подальших досліджень у даному напрямку, для вчасного комплексного підходу у лікуванні та профілактиці дегідратаційних порушень.

Отримані результати дослідження впроваджені в навчальний процес та наукову роботу на кафедрах: анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, анатомії людини Полтавського державного медичного університету, нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, анатомії людини Тернопільського

національного медичного університету, анатомії людини Харківського національного медичного університету, анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету, нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету, анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного Медичного університету, анатомії людини медичного факультету Волинського національного університету імені Лесі Українки, анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету.

Особистий внесок дисертанта. Дисертант провів інформаційний пошук літературних джерел та їх аналіз за тематикою даного дослідження. Власноруч виконав всі етапи експериментального дослідження, в тому числі провів забір та оброблення матеріалів. Особисто виконав аналіз отриманих гістологічних препаратів за допомогою комп'ютерних програм, статистичну обробку даних та їх узагальнення. Ультраматроскопічне дослідження зразків дисертант виконував на базі лабораторії електронної мікроскопії СумДУ.

Дисертант написав всі розділи дисертаційної роботи та підготував роботу до друку. Формування мети та завдання, узагальнення отриманих результатів та оформлення висновків виконав разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації обговорені на науково-практичних конференціях студентів та молодих учених Сумського державного університету (м. Суми, 2016, 2018, 2019 рр), на VII конгресі наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (м. Одеса, 2019 р.), на V міжнародній науковій конференції (м.Ужгород 2023 р.), на V міжнародній науковій та теоретичній конференції (м.Краків, республіка Польща 2023 р.).

Публікації. Основний зміст дисертаційної роботи відображений у 11 наукових працях, з яких 5 статей – у фахових наукових журналах (1 стаття

опублікована у виданні, що обліковується наукометричною базою Scopus; 2 статті опубліковані одноосібно), 6 тез доповідей – у матеріалах конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 205 сторінках комп'ютерного тексту. Вона складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, підрозділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел і додатків. Список використаних джерел налічує 207 найменувань (32 – кирилицею і 175 – латиницею), розміщених на 23 сторінках. Робота ілюстрована 1 таблицею та 61 рисунком. Робота містить додатки – на 24 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні уявлення про будову підшлункової залози

Підшлункова залоза (ПЗ) є складним багатофункціональним органом травної та ендокринної систем людини, яка приймає участь в метаболічних процесах та процесі травлення. Розташована вона в заочеревинному просторі, у лівій епігастральній ділянці, витягнута у вигляді тяжа, лежить косо-поперечно по відношенню до хребта на рівні 1-го та 2-го поперекових хребців. Тканина ПЗ має альвеолярно-трубчасту будову, зовні вона вкрита сполучною тканиною, розділяючись на часточки сполучнотканинними перетинками. Анатомічно виділяють – голівку, тіло та хвіст. Голівка найбільш потовщена частина, прилягає до дванадцятипалої кишки. ПЗ новонароджених досить малих розмірів, близько 2 – 3 гр. До 4 – 5 міс. життя маса залози збільшується вдвоє, до 4 років вона досягає 25 гр., а в 11 – 14 років її маса близько 35 гр. До 5 – 6 років залоза має вигляд характерний для залози дорослої людини. В неонатальному періоді та дітей раннього віку залоза відрізняється рясним кровопостачанням, а також великою кількістю панкреатичних острівців, так, в 9 міс. їх близько 120 тис., а у дорослої людини близько 700 тис [67, 115, 84].

Формування ПЗ відбувається в ембріогенезі з ентодерми первинної кишки шляхом злиття дорсального і вентрального випинань [164]. Uchida T. та співавт. [187] встановили, що передні відділи голівки, тіло та хвіст дефінітивної ПЗ формуються з дорсального відділу, а гачкоподібний відросток і задні відділи голівки із вентрального відділу зародкового листка.

Окрема група авторів [155] встановили тісний взаємозв'язок гістогенезу дорсальних відділів ПЗ із середньо-дорсальною ентодермою, а вентральних – з верхньою частиною кишки. Дослідники відмічають не тільки генетичний зв'язок розвитку ПЗ та ДПК, але і взаємозалежність у формуванні зазначених органів.

Offield M. F. та співавтори [141] в своїх дослідженнях також підтвердили взаємозв'язок розвитку ПЗ і ДПК та встановили ген-попередник диференціювання епітеліальних тканин цих органів.

В своїх дослідженнях Scharfmann R. [171] зазначає, що розвиток ПЗ напряму залежить від сигналів зародкового шару мезодерми, який тісно розміщений з ентодермою кишки, з якої розвивається залоза. Тканина ПЗ має альвеолярно-трубчатую будову, ззовні вкрита сполучною тканиною, розділяється на часточки сполучнотканинними перетяжками, в яких розміщуються ацинуси.

ПЗ є змішаною залозою, що складається з ендокринної та екзокринної частин. Ендокринна частина представлена групами панкреатичних острівців – острівці Лангерганса, що сформовані скупченням ендокринних клітин, оточені густою сіткою фенестрованих капілярів, які примикають безпосередньо до цитоплазматичних острівців. Більшість острівців знаходяться в тісному контакті з судинами. Загальна кількість панкреатичних острівців коливається в межах від 1 до 2 млн і мають досить різноманітні форму та розміри. Ендокриноцити містять велику кількість, покритих мембранами, секреторних гранул, що відрізняються від гранул ацинозних клітин. За властивостями їх поділяють на п'ять видів: β -клітини (базофільні, 60-80 %), вони виробляють інсулін; α -клітини (ацидофільні 10-30 %), що секретують глюкагон; D-клітини (дендритні, близько 10 %) продукують соматостатин, який пригнічує синтез гіпофізом гормону росту, а також виділення глюкагону та інсуліну α – і β – клітинами. D₁-клітини (агрофільні, близько 5 %) виділяють вазоактивний інтестинальний пептид та PP-клітини (2 – 5 %), розташовуються по периферії острівців, синтезують панкреатичний поліпептид, що стимулює виділення панкреатичного та шлункового соку екзокринною частиною залози [191].

β -клітини розташовані у центрі острівця, округлої подекуди овальної форми. Ядро розташовується ексцентрично на протилежному боці від базальної мембрани або ж займає центральне положення. В каріоплазмі на

периферії розташовані ядерця та рівномірно розсіяний хроматин. Між капілярним полюсом та ядром клітини локалізується комплекс Гольджі з наявністю в цитоплазмі полісом, рибосом в незначній кількості та дрібних мітохондрій. β -клітини мають добре розвинутий шорсткий ендоплазматичний ретикулум. α -клітини розташовуються неправильними скупченнями на периферії ендокриноцитів, містять бляшковидне ядро з наявністю одного оксифільного ядерця. Секреторні гранули та ліпідні включення рівномірно розміщені у цитоплазмі, між органелами розташовуються вільні рибосоми та овальної форми мітохондрії. D-клітини у незначній кількості розміщені між α -клітинами, цитоплазма представлена ліпідними включеннями та секреторними гранулами. Ядро за будовою ідентичне ядрам інших клітин. Мітохондрії присутні в незначній кількості. PP- та D₁-клітини в незначній кількості розміщені в острівцях, містять дрібні зерна та агрофільні гранули [84].

Панкреатичний ацинус є структурно-функціональною одиницею екзокринної частини ПЗ. Ациноси густо обплетені кровоносними капілярами і безмієліновими нервовими волокнами. Клітини, які утворюють ациноси, побудовані з центроацинозних клітин, зовнішньо-секреторних клітин, так званих ациноцитів, а також дрібних капілярів та проток. Центроацинозні клітини неправильної форми, містять овальне ядро та незначну кількість органел. Цитоплазма клітин повністю заповнена шорстким ендоплазматичним ретикулумом, на поверхні мембран якого рибосоми синтезують поліпептидні ланцюги зимогенів. Мембрани ендоплазматичного, ретикулума разом з рибосомами взаємодіють з гладкими пухирцями апарата Гольджі, котрі утворюються із власних цистерн АГ. В результаті формуються конденсуючі вакуолі, де скупчуються синтезуючі на рибосомах білки, а потім перетворюються в зимогенні гранули, що вивільнюються в просвіт за допомогою механізму піноцитозу. Ацинозні клітини складаються з двох зон – апікальної та базальної. В базальній частині відбувається синтез панкреатичного соку, містить значну кількість РНК, ендоплазматична сітка

розвинена добре, забарвлюється базофільно. Апікальна зона або ж, так звана, зимогенна зона, за рахунок секреторних гранул зимогена, інтенсивно базофільна, містить значну кількість рибосомної РНК. Цитолема в апікальній зоні утворює мікрворсинки, поверхні клітин, досить щільно прилягають одна до одної [133]. Ацинозні клітини мають добре розвинений ендоплазматичний ретикулум, що міститься в базальній частині цитоплазми. Комплекс Гольджі розташований в над'ядерній зоні, представлений системою міхурців, мембран та вакуолей. Ядро сферичної форми, розміщується на межі зимогенної та гомогенної зони, подекуди зустрічаються двоядерні ацинозні клітини. Більшість ядер містить одне або два великих ядерця. Мітохондрії округлої форми розподілені рівномірно по всій цитоплазмі клітини. Цитоплазматичний матрикс помірної щільності, але подекуди зустрічається і щільний. У міжчасточкових прошарках строми проходять протоки залози, нервові закінчення, а також кровоносні і лімфатичні судини. Вивідні протоки ПЗ беруть початок у середині секреторних клітин продовжуючись між ними (центроацинозні протоки та їх вставні відділи), а потім переходять в міжацинарні і внутрішньочасточкові протоки. Центроацинозні протоки утворюються апікальними поверхнями ацинарних клітин. Вставні відділи центроацинозних проток розташовані в базальних відділах ацинуса. Міжацинарні протоки локалізовані між ацинусами і переходять у внутрішньочасточкові протоки, які тісно пов'язані з паренхімою залози. Вивідна система підшлункової залози у своїх кінцевих відділах представлена головним, основним та додатковим протоками. Секрет надходить у просвіт ацинуса через апікальну поверхню клітини (мерокринова секреція). У центрі ацинуса розташовуються типові для підшлункової залози центроацинозні епітелеоцити, з яких секрет через внутрішньочасточкові, міжчасточкові протоки надходить до головної вивідної протоки. Стінка проток побудована з базальної мембран, кубічних і плоских клітин. Внутрішньочасточкові протоки вистилаються одношаровим

кубічним епітелієм, навколо добре розвинена сполучна тканина, в якій розміщується кровоносна капілярна сітка та нервові волокна [133].

За даними авторів у часточках ПЗ окрім острівцевих та ацинозних клітин виділяють третій тип секреторних клітин – ацинозно-інсулярні. Вони характеризуються наявністю у цитоплазмі гранул, притаманних як екзокринним клітинам, так і ендокринним клітинам, розташовуючись навколо острівців ендокринної паренхіми [111].

Гемомікроциркуляторне русло представлене кровоносними капілярами, що розташовані в безпосередній близькості до внутрішньо- та зовнішньосекреторних клітин, нагадуючи дерево мікросудинне русло підшлункової залози утворює капілярну сітку, повторюючи контури часточок [32]. Артеріоли розташовуються безпосередньо у міжчасточкових сполучнотканинних перегородках, тоді як венули, відводячи кров від часточок, локалізуються неподалік загальночасточкових протоків та формують густі венулярні сплетіння. Міжчасточкові артеріоли, супроводжуються відповідними венозними судинами, внутрішньочасточкові артеріоли розгалужуються на прекапіляри, формуючи навколо часточкову сітку. Капіляри та посткапілярні венули, що відносяться до обмінних кровоносних судин локалізуються серед епітеліальних структур всередині часточок. Периферійні капіляри мають добре розвинені анастомози з капілярами сусідніх часточок. Капіляри ацинозних клітин, густо обплітаючи ацинуси, мають звивистопоподібний хід. Навколо капілярів локалізується перикапілярний простір, розташований між базальними мембранами капіляра і ацинуса. Судинна стінка міжчасточкових венул дуже тонка у порівнянні з стінкою артеріоли та складається з базальної мембрани та ендотеліальних клітин. Виділяють два типи розгалудження артеріол на капіляри – розсипний тип та магістральний тип. Розсипний тип характерний для великих острівців, де приносна судина, віддає численні гілочки з усіх боків до судинного клубочка. Магістральний тип превалює в невеликих острівцях, де приносна судина розгалужується на капіляри у центрі панкреатичного острівця. Деякі

острівці мають декілька приносних судин, які відходять від окремих внутрішньочасточкових артерій. Лімфатична система залози в початкових відділах представлена капілярними сіточками. Внутрішньочасточкові лімфатичні судини за рахунок численних анастомозів утворюють сліпі вирости неправильної форми. Міжчасточкові лімфатичні капіляри утворюють систему трубочок. Стінка лімфатичних судин досить тонка, що зумовлює їх високу проникність [188].

Протягом життя в ПЗ відбуваються вікові пристосувально-морфологічні зміни – зменшуються розміри панкреатичних острівців, відбувається потовщення агрофільних волокон, що їх оточують, спостерігається розширення просвіту вивідних проток, збільшення кількості дрібних ацинусів, виражена проліферація епітелію, а у стромі збільшується кількість колагенових волокон. Після 40 років в паренхімі залози скорочується загальна маса секреторних елементів, наступають атрофічні зміни часточок, які поступово заміщуються жировою тканиною. Міжчасточкові проміжки розширюються за рахунок збільшення в них жирової клітковини. В паренхімі і стромі залози наростають склеротичні зміни, у протоках нерівномірно потовщується слизова оболонка за рахунок поліпозних розростань. У людей старечого віку основні протоки залози стають звивистими, виникають бухтоподібні випинання і веретеноподібні розширення проток, які утворюють кісти [126].

Регенеративна здатність ПЗ при патологічних процесах на даний час досліджена недостатньо, однак ймовірно, що регенераторні механізми у паренхімі залози вирізняються різноманітністю своїх проявів [192, 200]. Процеси оновлення клітин, механізми фізіологічної регенерації вивчені недостатньо і мають досить суперечливі дані. Деякі автори вважають, що фізіологічні регенеративні процеси відбуваються за рахунок гіпертрофії, мітотичного поділу клітин та за рахунок перетворення ацинозних клітин у острівцеві [114, 116].

В літературі здебільшого зустрічаються описи процесів репаративної регенерації ПЗ. Однак більшість праць мають суперечливі результати: на думку одних, регенерація ацинозної паренхіми відбувалася за рахунок процесів неогенезу, внаслідок диференціювання проліферуючих проток, інші вважали, що компенсація частини ацинозної паренхіми здійснюється шляхом внутрішньоклітинної регенерації, а саме гіпертрофії неушкоджених ацинусів. Важливу роль у компенсації надають проліферації у епітелії протокової системи та гіпертрофії клітин у збереженій паренхімі. Електронно-мікроскопічно було встановлено, що регенерація не обмежується тільки збільшенням числа клітин, а включає також складні та недостатньо вивчені внутрішньоклітинні відновні процеси [1, 96, 100, 134, 173].

Встановлено, що клітини острівців Лангерганса відновлюються за рахунок проліферації. Це підтверджено дослідженнями, у яких було встановлено, що після часткової резекції ПЗ у частині, що залишилась, відбувається значне збільшення гормон-продукуючих клітин за рахунок їх гіперплазії, їх утворення допускають шляхом трансформації із протокового епітелію та ацинозних клітин. Відновні процеси функції острівців відбуваються за рахунок внутрішньоклітинних регенераторних процесів, а саме, шляхом нормалізації структури та кількості органел [81].

М. Eguchi та Bonner-Weir S. зі співавторами [72] досліджували відновні процеси ПЗ і встановили можливість ацино-інсулярної трансформації, а також диференціювання ендокринних та екзокринних клітин із клітин епітелію проток.

Вивчаючи відновлювальні процеси ПЗ за умов термічних уражень автори [76] встановили, що дистрофічно-некротичні зміни ніколи не супроводжуються відновленням ацинозної паренхіми, а навпаки призводять до формування рубцевих змін. Компенсація функцій втраченої частини відбувається за рахунок зростання структурно-функціонального потенціалу ацинозних клітин шляхом внутрішньоклітинної регенерації її органел.

На думку Viva M. Desai зі співавторами [66], ацинозні клітини не можуть бути попередниками острівцевих клітин, а тільки ацинозних клітин.

Вивчаючи морфогенез острівців Лангерганса при цукровому діабеті було встановлено, що β -клітини можуть диференціюватися за межами острівця. Виявлено три типи локалізації позаострівцевих β -клітин: 1) із зовнішнього боку базальної мембрани острівців, 2) у паренхімі залози на відстані від острівцевої зони і 3) поміж епітеліальних клітин екзокринної частини ПЗ.

Massimo Trusso та Kathy E. O'Neill зі співавторами [96, 185], досліджуючи регенерацію β -клітин, встановили, що збільшення клітин відбувається шляхом реплікації і диференціації та встановили, що деякі попередники ендокринних клітин знаходилися у стінках проток ПЗ.

Унікальність ПЗ полягає в симбіозі двох різних морфо-функціональних складових – ендо- та екзокринного апарата. За результатами досліджень було встановлено, що всі типи клітин ПЗ беруть початок від однієї мультипотентної стовбурової клітини, тобто диференціюються в декілька типів клітин одного диферона [98].

S. Bonner-Weir [46] виявив ділянки, що складаються з багатьох дрібних проток та мають високий рівень проліферативної активності епітеліальних клітин ПЗ. Ця ділянка є перехідною структурою, яка диференціюється як у острівцеві клітини, так і в ацинуси, які за своєю структурою не відрізняються від існуючих.

У літературі останніх років з'являються данні, що збільшення об'єму ендокринної частини ПЗ відбувається за рахунок неогенезу β -клітин із камбіальних клітин (стовбурових, напівстовбурових та клітин-попередників) [62].

J. F. Habener, A. Lechner [112] виділяють неогенез β -клітин, попередниками яких є стовбурові клітини, що знаходяться всередині існуючих острівців Лангерганса, а острівців – із клітин попередників, які розташовані в стінці протоків.

М. Lipsett, D. T. Finegood [118] моделювали пролонговану гіперглікемію та припускали можливість формування фокальних зон із низькодиференційованих ацинарних клітин. Висловлюється думка, що фактори росту, які продукуються макрофагами, можуть впливати на диференціювання фокальних зон як ендокринної, так і екзокринної паренхіми залози.

Наявність перехідних зон у паренхімі ПЗ за нормальних умов життєдіяльності пов'язують з фізіологічними процесами регенерації тканини органу. За сучасними уявленнями β -клітини ПЗ не являються статичним показником, їхня кількість та індивідуальні розміри можуть збільшуватися та зменшуватися для фізіологічного підтримання рівня глюкози крові.

Група авторів T. Voch, S. Bonner-Weir [46], указують, що гіперглікемія є одним з основних активаторів підвищення функціональної активності β -клітин острівців Лангерганса. Адаптація ендокринної паренхіми ПЗ до наростаючого навантаження в умовах підвищеного вуглеводного обміну відбувається за рахунок збільшення об'єму острівців шляхом проліферації та гіпертрофією β -клітин.

Достатньо описані етапи та механізми диференціювання ендокринних клітин з стовбурових клітин-попередників. Механізм морфогенезу острівців Лангерганса полягає у брунькуванні плюрипотентних клітин від епітеліальної вистілки проток, подальше їх накопичення між екзокринними ацинусами та протоками. Ці стовбурові клітини (клітини-попередники – незидіобласти) підшлункової залози зрілого організму можна стимулювати до диференціювання та проліферації у ендокриноцити, що здатні в подальшому до продукції різних пептидних гормонів [34, 47].

Деякі автори [41, 42, 45, 68, 100] довели в своїх дослідженнях, що β -клітини острівців Лангерганса здатні до самовідновлення в нормі шляхом регенерації. В острівцях Лангерганса виявили мічені клітини, які є попередниками не стовбурових, а синтезуючих інсулін β -клітин. Автори

вважали, що не існує жодного острівця, який би сформувався повністю зі стовбурових клітин.

Вивчаючи механізми фізіологічної та репаративної регенерації ПЗ було відмічено, що репаративна регенерація залози після часткової резекції чи пошкодження далеко не досягає початкової, тобто є недостатньою [58, 130, 137, 194, 196, 205].

ПЗ виконує зовнішньо-секреторну, інкреторну та екскреторну функції, які взаємопов'язані між собою. Зовнішня секреція ПЗ являє собою багаторівневий складний процес, в якому приймають участь ацинарні клітини та системи нейрогуморальної регуляції і кровопостачання [39, 184]. Панкреатичний сік є продуктом зовнішньої секреції ПЗ, який виділяється залозою в просвіт дванадцятипалої кишки. Головною складовою панкреатичного соку є ферменти - амілаза, ліпаза, трипсин та ін. Екскреторна функція ПЗ полягає у виділенні через залозу продуктів обміну. Встановлено виділення в панкреатичний сік продуктів обміну, а також значної кількості лікарських речовин, що виділяються через залозу в панкреатичний сік (сульфаніламідні препарати, пеніцилін, стрептоміцин, тетрациклін та ін.). Готовий секрет ПЗ виділяється клітинами в просвіт центрацінозних проток через клітинну мембрану. За рахунок діяльності мітохондрій задовольняються всі енергетичні потреби клітини для синтезу секрету і ресинтезу структурних білків. Зовнішня секреція ПЗ регулюється нервовим і гуморальним механізмами. Подразнення блукаючого і симпатичних нервів викликає відділення панкреатичного соку в незначній кількості. Гуморальний механізм панкреатичної секреції полягає в тому, що слизова оболонка дванадцятипалої кишки під впливом соляної кислоти утворює фермент секретин, що виділяється у кров, тим самим стимулює секреторний апарат ПЗ. Гуморальним подразником зовнішньо-секреторної функції ПЗ є панкреозимін, що виробляється в дистальних відділах дванадцятипалої та проксимальних відділах порожньої кишки під впливом лужного хімусу. Утворений панкреатичний сік містить багато ферментів і білків. Природним

стимулятором секреції панкреатичного соку є соляна кислота, жовч та харчові продукти. Внутрішньосекреторна функція ПЗ полягає у виробленні інсуліну, ліпокаїну, глюкагону, калікреїну, завдяки яким ПЗ відіграє ключову роль у регулюванні вуглеводного і ліпідного обмінів. ПЗ також бере участь у процесах кровотворення і регуляції кров'яного тиску, під впливом надходження ферментів панкреатичного соку в кров, а саме протеаз, викликає зміну процесів згортання крові та гемолізу. Між зовнішньо- і внутрішньо-секреторною функціями ПЗ встановлений тісний взаємозв'язок, виявлений вплив інсуліну на зовнішню секрецію залози. Атрофічні зміни епітеліальних елементів залози, що викликані тривалим білковим голодуванням, перев'язкою панкреатичних проток та ін., призводять до надмірного розростання елементів залози, які продукують інсулін.

1.2 Сучасні уявлення про порушення водно-електролітного обміну та вплив його на організм

Порушення водно-електролітного балансу людини є основою виникнення патологічних станів [43, 193]. В живому організмі не можлива без води жодна біохімічна реакція, а також потрібне постійне надходження її до організму, так як вона весь час його покидає [152,163]. Вода є основою внутрішнього середовища організмів [138, 161]. Організм в стані зневоднення подає сигнали у вигляді порушення функцій органів та систем [119, 159]. За останні десятиріччя відмічається високий темп росту захворювань та патологічних станів, що залежать не від генетичних факторів, а від способу життя людини.

Надходження електролітів до організму в першу чергу залежить від складу та харчових властивостей продуктів і рідини, які вживає людина та стану її ентерального бар'єру [49, 145, 146, 148, 147]. Встановлено, що деякі продукти гальмують всмоктування мікроелементів, наприклад надлишок цинку уповільнює всмоктування Cu, K, Ca [35, 44, 53].

Припущення щодо вживання будь-якої рідини (молоко, чай) для заміщення потреб води є помилковим [28, 29, 31, 135, 165, 201]. Людський організм на 60 % складається з води, важливою функцією якої є доставка мінералів та участь в кислотно-основному стані. Розбіжності у вмісті води у чоловіків та жінок пов'язані безпосередньо з співвідношенням м'язової та жирової тканин. У новонароджених вміст рідини в організмі складає понад 80 % від маси тіла, їх добова потреба у воді складає 120 мл/кг/добу та з віком поступово зменшується. Мозок людини приблизно на 80 % складається з рідини та відмічається високою чутливістю до її втрати [79, 140, 202].

Вся рідина, що споживає людина, надходить одним шляхом – per os, а шляхів виведення декілька. Втрату рідини можна розділити на патологічну і фізіологічну, а також на видиму та невидиму. Виведення води із сечею та калом (близько 250 мл), є фізіологічною видимою втратою [82]. Випаровування води із шкіри та під час дихання є фізіологічною невидимою втратою. До патологічних видимих витрат можна віднести діарею та блювання. Патологічними невидимими втратами є надмірне потовиділення при гіпертермії, внутрішні кровотечі, накопичення рідини в плевральній та черевній порожнині [203, 206]. Основні зміни або порушення водного обміну позначають як негативний (дефіцит рідини) баланс, так і позитивний (надлишок рідини) баланс [80].

Водно-електролітний обмін – це сукупність складних процесів, що забезпечують розподіл води та електролітів у внутрішньому середовищі.

В залежності від статі, віку, маси тіла добова потреба води коливається в межах 30-45 г на кг маси тіла, що в середньому становить 2-3 л/добу. Коли надходження рідини в організм значно перевищує її виділення, розвивається позитивний водний баланс; негативний водний баланс виникає коли втрата води значно превалює над її надходженням до організму людини [86, 99, 158].

Обмін натрію тісно пов'язаний з обміном води, він є головним осмотичноактивним позаклітинним аніоном [74, 75, 176]. Натріємія

безпосередньо корелює з вмістом води в позаклітинному секторі, при його надлишку організм починає затримувати воду, при недостатці – активно її виводить. За думкою деяких авторів іонний склад плазми крові подібний до інтерстиціальної рідини [156, 157, 169, 170, 175, 198].

Сукупність процесів, що забезпечують надходження води і електролітів в організми, розподілення їх у внутрішньому середовищі і виведення з організму називається водно-електролітним балансом [128].

Водно-електролітний баланс (ВЕБ) складається з трьох основних ланок:

- А) надходження води в організм за рахунок випитої рідини.
- Б) утворення води в процесі обміну речовин (ендогенна вода).
- В) виведення води з організму людини.

Вода в здоровому організмі розподілена між двома основними секторами: внутрішньоклітинний та позаклітинний. Між цими секторами відбувається постійний обмін через напівпроникні мембрани в процесі осмосу та дифузії. Деякі автори виділяють «третій сектор» – позаклітинна рідина, яка не піддається фізіологічним механізмам регуляції водно-сольового балансу. Утворення цього сектору відбувається, здебільшого, при патологічних станах – набряки, паралітична кишкова непрохідність, асцит. Головним фактором в утворенні цього сектору є підвищена проникність капілярів. Зовнішньоклітинний сектор складається з рідини, що знаходиться в міжклітинному середовищі та рідини циркулюючої в судинному руслі. Внутрішньоклітинний сектор представлений вільною рідиною та зв'язаною з гідрофільними органічними та неорганічними речовинами [54, 94, 190]. Головними факторами підтримки ВЕБ є показники осмотичного та онкотичного тисків, проникність мембран та гістогематичних бар'єрів, гідродинамічний та гідростатичний тиск крові та нейроендокринні механізми регуляції нирок. Система регуляції водно-електролітного обміну (ВЕО) складається з трьох основних ланок: аферентна ланка, включаючи нервові волокна та нервові закінчення, розташовані на слизовій оболонці порожнини

рота, шлунка, кишківника, представлена хемо-, баро-, осмо-, терморцепторами. Центральна ланка представлення центром спраги, що розміщується в передніх відділах гіпоталамуса. Еферентна ланка представлена органами, що забезпечують виведення води з організму – нирки, кишківник, легені, потові та слинні залози.

Механізм регуляції обміну води в організмі забезпечується головними регуляторами – ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС), антидіуретичний гормон (АДГ, аргінін-вазоперсин), передсердний натрійуретичний фактор (ПНФ), простагландини, катехоламіни, мінералокортикоїди.

В ході процесу зневоднення тільки 25 % втрат втрачається за рахунок зовнішньоклітинної (екстрацелюлярної) рідини, близько 70 % – за рахунок внутрішньоклітинної (інтрацелюлярної) рідини і лише до 5 % – за рахунок серцево-судинної системи.

Беручи до уваги дослідження Е.Карпель-Фроніус [11] який розподілив порушення ВЕБ на три типи: перший тип – гіпертонічна або клітинна дегідратація, в основі якої лежать нестача води без виражених втрат електролітів. Другий тип – позаклітинна дегідратація або ж гіпотонічна, яка характеризується значними втратами електролітів, особливо іонів калію, а також переходом води із позаклітинного простору до клітин. Третій тип – загальна дегідратація, що характеризується порушеннями всіх водних секторів.

Основною патогенетичною ланкою внутрішньоклітинного зневоднення є збільшення осмотичного тиску. Враховуючи закони осмосу Ван-Гоффа, відбувається дифузія води через напівпроникну мембрану в міжклітинний простір, що призводить до збільшення концентрації електролітів в середині клітин, знижується розчинність білків, що призводить до їх осідання, зменшується кількість води в клітинах. Наслідком таких змін є порушення функції плазматичної мембрани [124].

В залежності від осмолярності плазми (співвідношення води та електролітів), дисгідрія розподіляється на гіперосмолярну (показники осмолярності плазми більше 300 мосм/кг, а також переважна втрата води, яка перевищує втрату натрію), ізоосмолярну (за умов одночасної втрати електролітів та води) та гіпосмолярну (показники осмолярності плазми менше 280 мосм/кг, переважна втрата електролітів) [65, 131].

Гіпогідрія або ж гіпогідратація – вид порушення водно-електролітного обміну, при якому втрати води значно перевищують її надходження до організму. Для синдрому зневоднення характерним є розвиток ацидозу, порушення кровообігу, діяльності ЦНС, шлунково-кишкового тракту, функції нирок.

Ізоосмолярна гіпогідрія розвивається у випадках еквівалентної втрати електролітів та рідини. При цьому зменшується об'єм зовнішньоклітинної рідини практично без змін осмолярності плазми (наприклад, гостра крововтрата).

Для гіпоосмолярної гіпогідрії характерно втрата електролітів та рідини в значних кількостях з переважною втратою солей, вона безпосередньо корелює із внутрішньоклітинною гіпергідратацією. Внаслідок закону ізоосмолярності, за рахунок якого рідина рухається через напівпроникну мембрану туди, де її менше, на клітинному рівні відбувається набухання клітин, особливо небезпечним цей процес є у головному мозку.

Зниження осмотичного тиску у зовнішньоклітинному середовищі, призводить до виходу води з клітини, наслідками чого є гіповолемія, набряк, згущення крові, порушення кровообігу.

Для гіперосмолярної гіпогідратації характерна втрата води в значних кількостях, що не перевищує втрату електролітів. Наприклад, при гіпервентиляції, профузному потовиділенні, при яких настає зменшення об'єму внутрішньоклітинної рідини та збільшення осмотичного тиску. При даному виді гіпогідратації страждають обидва сектори. На клітинному рівні, відбувається порушення життєдіяльності клітин за рахунок їх зморщування.

Гіпергідрія – вид порушення водно-електролітного балансу внаслідок надлишкового надходження рідини в організм або ж при недостатньому її виділенні. Через надлишкове надходження рідини збільшується об'єм циркулюючої крові, що призводить до виникнення олігоцитемічної гіперволемії, при якому відбувається відносне зменшення кількості електролітів крові та гемоглобіна.

Ізоосмолярна гіпергідрія може виникнути при надлишковому введенні в організм сольових розчинів.

Гіпоосмолярна гіпергідрія виникає при надлишковому надходженні води в організм, яке перевищує екскреторну здатність нирок. На клітинному рівні відбувається зниження осмотичного тиску у зовнішньоклітинному середовищі та надходження рідини до клітини, що призводить до їх набухання. При даному виді гіпергідратації виникають стійкі порушення кислотно-основного стану, порушення іонного балансу, мембранних потенціалів клітини, у хворих виникають набряк мозку, набряк легень, асцит, навіть до розвитку коми.

Гіперосмолярна гіпергідрія розвивається при одночасному надлишковому надходженні значної кількості електролітів та рідини. На клітинному рівні відбуваються зміни у зовнішньоклітинному просторі, за рахунок швидкого зростання рівня електролітів, що призводить до гіперосмії [190].

1.3 Вплив чинників зовнішнього середовища на структуру паренхіми підшлункової залози

За останні десятиріччя в усьому світі відмічається високий темп росту захворювань органів травлення і ендокринної системи. Це означає, що головною причиною розвитку хвороб є не генетичний фактор, а спосіб життя та вплив хімічних сполук, що містяться у навколишньому середовищі. На початку XXI століття близько 1,1 мільярду людей на Землі й досі не мають безперервного, безпечного доступу до водопостачання, отже актуальність

дегідратаційних змін визначається високим рівнем летальності. Літературні дані свідчать про негативний вплив різноманітних екзогенних факторів на структуру підшлункової залози (ПЗ) – кріогенний вплив, інтоксикації, лазерне та променеве випромінювання, гравітаційні та гіпоксичні навантаження, солі важких металів, травми та ін. [125, 160, 207].

Автори [172, 162] вивчали морфофункціональні перетворення паренхіми ПЗ при змінах температурного режиму. Істотних морфологічних змін у паренхімі за умов короткочасної та неглибокої гіпотермії не визначалося, було виявлено тільки зниження метаболічних процесів. При поглибленні гіпотермії спостерігалися морфологічні зміни в паренхімі ПЗ, як в ендокринній так і екзокринній її частинах. Ультраструктурно через 3 години після впливу гіпотермії спостерігалися повнокрів'я судин, зміни острівцевих клітин, набряк синусоїдних капілярів. Через 6 годин відмічалася дезорганізація клітин, набряк строми. Через 24 години спостерігалися різкі крововиливи в паренхімі ПЗ і острівцях Лангерганса. Через 7 діб після впливу виявлено дезорганізацію клітин екзокринної паренхіми і острівців Лангерганса, судини мікроциркуляторного русла з розширеним просвітом, самі ж острівці були різної величини та форми. Електронно-мікроскопічно виявлено розширення та часткову дегрануляцію цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулуму (ГЕР), помірну редукцію елементів комплексу Гольджі, значну кількість полісом у гіалоплазмі. У цитоплазмі спостерігалися переважно зрілі гранули зимогену, везикули та вакуолі. У мітохондріях – ущільнення матриксу, подекуди його гомогенізація. В більшості ацинарних клітин поблизу основної панкреатичної протоки візуалізувалися скупчення зимогенних гранул, в самих панкреатоцитах було виявлено скупчення мієліноподібних структур. Кровоносні мікросудини екзокринної частини були оточені колагеновими фібрилами, що тісно контактують з нервовими закінченнями. Кровоносні мікросудини ендокринної частини мають широкий осміофільний базальний шар та вузьку субендотеліальну зону. Ядра ендотеліальних клітин були насичені

хроматином, містили великі ядерця, виглядали набряклыми із світлою гіалоплазмою. Кількість органел була зменшена, перинуклеарний простір розширений, збільшена кількість зв'язаних вільних рибосом. Кровоносні капіляри ендокринної частини залози містили велику кількість дрібних мітохондрій та мали гіперосмований матрикс. Мікропіноцитозні везикули розташовані у значній кількості по всій цитоплазмі, ендотеліальні клітини заповнені мікропіноцитозними везикулами, зливались між собою та плазмолемою. На вільному краї цитоплазми екзокринної частини виявлено численні цитоплазматичні відростки, бухти та інвагінації.

За умов гіпертермії за даними цих же авторів в екзокринній частині ПЗ спостерігалася значна кількість двоядерних ацинарних клітин, пікнотичні ядра, більшість клітин перебували в стані мітозу. Парануклеарна зона та цитоплазма ацинарних клітин містила скупчення ліпідних включень мієліноподібних структур. В значній кількості виявлено розширений з частковою дегрануляцією ГЕР, сплющення цистерн комплексу Гольджі. У цитоплазмі ацинарних клітин, поблизу секреторних проток, візуалізувалися світлі, незрілі та зрілі форми секреторних гранул. Секреторні протоки містили щільну аморфну речовину – продукт секреції екзокринних клітин. У мітохондріях, одночасно зі збільшенням кількості мітохондріальних включень, спостерігалася фрагментація крист. У клітинах, що розташовані поблизу панкреатичних проток, візуалізувалися скупчення зрілих гранул зимогену, а незрілих – в області комплексу Гольджі і ГЕР. В паренхімі ендокринної частини ПЗ за умов гіпертермії відзначалося функціональне різноманіття, в деяких острівцевих клітинах відзначалося накопичення та гетерогенність секреторних гранул, елементи комплексу Гольджі в основному були гіперплазовані і гіпертрофовані.

ПЗ відноситься до радіочутливих органів. Дослідження різних груп авторів [182, 195] показали, що після одноразового опромінення у дозі до 6 Гр у паренхімі ПЗ розвивались прогресуючі патоморфологічні зміни. Ультраструктурно виявлено ураження ядерного апарату клітин,

дегенеративно-деструктивні зміни виникали в синтезуючому апараті ендокринних клітин: гранулярній та гладкій ендоплазматичній сітці та мітохондріях. Мікроциркулярне русло залози реагувало зменшенням кількості кровоносних капілярів на одиницю об'єму тканини. Зменшувалася абсолютна маса ПЗ, площа строми та паренхіми, площа острівців Лангерганса, ацинусів та часточок. Світлова мікроскопія біоптатів виявила внутрішньочасточковий набряк, дегрануляцію клітин, застій у капілярах, деструкцію екзокринних клітин. Електронно-мікроскопічно виявили набрякання острівцевих клітин, нагромадження ядерного хроматину, деформація та розширення навколоядерних цистерн, цитоплазматичну вакуолізацію та значну кількість фаголізосом. У ранні строки після впливу іонізуючого випромінювання серед екзокринних клітин виявлено клітини з пікнотичними ядрами та ущільненою цитоплазмою. В острівцевих клітинах спостерігали розширення просвіту капілярів та насичення їх кров'ю. При збільшенні дози променевого навантаження сумарно до 45 Гр в залозі розросталася сполучна тканина навколо судин, спостерігалася дезінтеграція ацинусів і гіпертрофія острівців Лангерганса, більша частина паренхіми була заміщена сполучнотканинними елементами. У пізні строки після опромінення електронно-мікроскопічно виявлено, що в ацинозних клітинах є невелика кількість зимогенної зернистості, вакуолізований шорсткий ретикулум. У острівцях Лангерганса незначна кількість α -клітин, що містять багато гранул. β -клітини містили різко деформовані цистерни ендоплазматичного ретикулуму та безліч мієліноподібних скупчень.

Hussen [88] досліджували морфологічну характеристику ПЗ за умов експериментального порушення ренального кровотоку. На світлооптичному рівні через 5 хвилин ішемії структура ПЗ була практично не змінена відносно контрольної групи, це стосується екзокринної і ендокринної її частини, а також кровоносного мікроциркуляторного русла. Гістохімічне дослідження теж не виявляє будь-яких особливостей будови органу на даному терміні ішемії. Зберігається велика кількість РНК в клітинах екзокринної частини,

висока активність лужної фосфатази і АТФ-ази в ендотелії судин. Зміни на даному етапі визначаються на ультраструктурному рівні в кровоносному мікроциркуляторному руслі. Електронно-мікроскопічно виявлено набухання базальних мембран, набряк субендотеліального простору з розволокненням колагенових волокон. Ендотеліоцити вибухали в просвіт судин, в їх цитоплазмі визначалась значна кількість піноцитозних везикул, набухали і збільшувалися мітохондрії. У ядрах ендотеліальних клітин збільшувався вміст хроматину. Світлооптично спостерігався периваскулярний, перицелюлярний набряк, чергування повнокров'я з майже повністю обезкровленими ділянками. У стінках судин мало місце мукозне набрякання з накопиченням кислих мукополісахаридів. Імуногістохімічно в ендотелії виявлялося набухання базальних мембран судин. Ультраструктурні зміни в системі кровоносної мікроциркуляції були ще більш виражені. На тлі субендотеліального набряку виявляли деструкцію крист мітохондрій, появу великої кількості мікроворсинок на поверхні ендотеліоцитів, а також виражене розволокнення колагенових волокон. За умов поглиблення мікроциркуляторних розладів відбувались зміни структури строми і паренхіми органу. Відзначався виражений спазм вивідних проток залоз екзокринної частини, базальні мембрани набрякли, деякі з порушенням цілісності. Спостерігалось відкладення внутрішньо- і позасудинного фібрину, мукозне та подекуди фібринозне набухання стінок судин, але описані зміни все ж були зворотними. Через 60 хв ішемії значно підвищувався рівень амілази, падали рівні глюкози та інсуліну. Світлооптично виявлялись осередки некрозу в тканині ПЗ. На ультраструктурному рівні виявлялася дегенерація клітинних елементів, деструкція цитоплазматичної та ядерної мембран, різке зниження β -клітин та відсоткового співвідношення β -клітин до загальної кількості клітин. У даний термін мало місце наростання розладів мікроциркуляції з наявністю вираженого периваскулярного і перицелюлярного набряку, в окремих випадках - крововиливів з відкладенням фібрину. В УФ-спектрі люмінесцентного мікроскопу

спостерігалось розволокнення еластичних мембран судин артеріального типу. У ряді випадків відбувалися незворотні процеси аж до некрозу тканини ПЗ. Спостерігався виражений набряк, внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів, внутрішньо- і позасудинне відкладення фібрину, руйнування базальних мембран, зморщування острівців Лангерганса.

Значна кількість наукових праць була присвячена кріогенному впливу на структуру ПЗ. Різні науковці незалежно один від одного досліджували вплив опікової хвороби та гострого перегрівання [56, 109]. Морфологічні зміни проявлялися деформацією та зменшенням об'єму ядер панкреатичних екзокриноцитів. Було виявлено зменшення секреторних клітин, зморщування ядер та наявність клітин з двома ядерцями. Середні розміри ядерців зменшувалися, клітинні елементи залози були набряклі та спостерігались поодинокі крововиливи. В подальшому розвивались глибокі гемоциркуляторні та набрякові зміни сполучнотканинної строми, які супроводжувалися деструктивними та некротичними процесами у екзокринних клітинах. Деструкція та некроз спостерігались як у екзокринних, так і в ендокринних клітинах органа. У більш віддалені строки спостерігались інфільтрація мононуклеарами, інтенсивне новоутворення сполучної тканини. Одночасно в збереженій епітеліальній тканині відмічались регенеративні процеси, які виражались у формуванні нових ацинусів та вивідних проток. При електронній мікроскопії виявлялися дистрофічні зміни цитоплазми.

Irani та ін.. [90] вивчали вплив низько-інтенсивного лазерного випромінювання на ультраструктуру ПЗ. Частина ацинарних клітин мала скупчення зрілих гранул зимогену з ознаками затримки виділення секрету в просвіт центроацинозних проток, в інших ацинарних клітинах містилися в значній кількості гранули прозимогена та конденсаційні вакуолі. Ядра ацинарних клітин мали овальну або округлу форму, ядерна оболонка з дрібнозернистим хроматином та неглибокими інвагінаціями, ядерця з гранулярним компонентом. Мітохондрії подовженої форми, гіпертрофовані, з

наявністю численних орієнтованих крист. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум (ГЕР) представлений мембранами з великою кількістю зв'язаних рибосом. Комплекс Гольджі містив численні дрібні везикули і конденсаційні вакуолі різного розміру. Подекуди виявлені «темні» і двоядерні клітини, в міжчасточковому просторі спостерігалася проліферація гемокапілярів.

Після впливу лазерного випромінювання спостерігався ряд морфологічних змін в сполучнотканинній стромі. Більшість клітин містили ядра видовженої форми з ексцентрично розташованим великим ядерцем з гранулярним компонентом. Мітохондрії з матриксом помірної електронної щільності та численними кристами. У більшості ацинарних клітин спостерігалася дегрануляція ГЕР. Цистерни ГЕР «світлих» клітин, були розширеними, а в «темних» – представлені щільними паралельними мембранами. Комплекс Гольджі представлений великими вакуолями і сплющеними цистернами. Виявлено переважання незрілих зимогенних гранул та гранул прозимогена. Центроацинозні протоки містили численні мікрворсинки та виразні сполучнотканинні комплекси.

Цікавими є дослідження, які встановили, що різні харчові навантаження викликають неоднакові ультраструктурні зміни ацинарних клітин [144]. Виявлено, що змішане харчування викликає помірні зміни ультраструктур паренхіми ПЗ. Найбільш суттєві зміни викликає тривала вуглеводна та жирова дієта. За умов жирової дієти постійний синтез секрету супроводжується гіперплазією та підвищеною дегрануляцією шорсткого ретикулуму, гіпертрофією комплексу Гольджі та мітохондрій. У цитоплазмі відзначалися відкладання ліпідних включень та утворення значної кількості аутофагосом. За умов вуглеводної дієти відбувалася вакуолізація ендоплазматичного ретикулуму, знижувалась активність комплексу Гольджі, в апікальних зонах незначна кількість гранул зимогена. Відзначалися розриви апікальної цитомембрани з виходом в просвіт центрацинозної протоки гранул секрету та елементів цитоплазми. Подекуди виявлено розриви базальної мембрани з виходом органодів клітини в перикапілярний простір.

Група авторів досліджувала вплив незбалансованого харчування, а саме надлишок поживних речовин, на морфофункціональні особливості ендокринного апарату ПЗ [110,121]. В експерименті було встановлено збільшення об'єму острівців Лангерганса за рахунок збільшення як α -клітин так і β -клітин та утворення нових дрібних острівців в паренхімі залози.

У фаховій літературі зустрічаються багаточисленні дослідження негативного впливу наркотичних інтоксикацій на морфогенез ПЗ [51, 69, 132, 150, 166]. Було виявлено прямопропорційну залежність між терміном вживання наркотичних препаратів і морфологічними змінами паренхіми, при чому особливо виражені ознаки спостерігалися у поєднанні отруєння наркотичними речовинами та алкоголем [36]. Морфологічно спостерігалися розростання сполучної тканини, набряк строми, ущільнення ядер з наявністю пікнозу клітин та аутолізу. Кількість панкреатичних острівців значно зменшена, а ті, що наявні, різко деформовані за рахунок їх зморщення. Базальна мембрана панкреатичних ацинусів розшарована та перервана. В судинах виявлялися явища запалення та облітерації, атрофія залозистої тканини, проліферація епітелію проток та їх фіброзні зміни. Нерідко в паренхімі зустрічаються крововиливи та явища жирового некрозу – загибель паренхіматозних клітин та заміщення їх на адипоцити.

У фаховій літературі зустрічаються окремі дослідження щодо змін ШКТ, в тому числі і паренхіми ПЗ, на фоні її гравітаційних перевантажень [197, 207]. При гострому перебігу виявлялися зміни острівцевих клітин ПЗ, гіпертрофія мітохондрій, комплексу Гольджі, ендоплазматичної сітки. При хронічному перебігу розвивалися поліморфні зміни, при яких спостерігали дегрануляцію комплексу Гольджі, руйнування мітохондрій, вакуольну дистрофію клітин.

Бабкіна О.П. [40, 59] досліджувала особливості гістологічних змін ПЗ при травмах ПЗ. Автор зазначала, що просочування кров'ю паренхіми залози спостерігалось від міжчасточкових перетинок до ацинарних структур. Протягом перших 6-ти годин після абдомінальної травми гістологічно у зоні

ушкодження виявлялися значна кількість еритроцитів та лейкоцитів, набряк строми, в судинах – лейкостаз. Через 12 годин після ушкодження виявлено виражений набряк строми, з'являються ознаки серозно-геморагічного набряку, значна кількість жирових некрозів. Через 24 години еритроцити мають вигляд зернистих мас, на місці травми спостерігаються некротичні вогнища. Серед лейкоцитів у вогнищах запалення спостерігаються макрофаги та лімфоїдні клітини, що містять гемосидерин. Кількість жирових некрозів поступово зменшується і наростає запальна інфільтрація. Швидке наростання набряку та збільшення зон некрозу пов'язане з аутолізом тканини ПЗ, що викликається дією протеолітичних ферментів.

Ткачук О.В. та ін.. [30, 113] досліджували вплив ішемії мозку на морфофункціональний стан острівців ПЗ. Під час мікроскопії на 12 добу після впливу ішемії було виявлено зниження кількості β -клітин у всіх типах острівців Лангерганса, а також встановлено наявність поодиноких β -клітин не об'єднаних в острівці.

Замятін П.М., Ліхман В.М. та ін. [12, 59] вивчали ультраструктурні зміни ПЗ на фоні травматичних пошкоджень різної сили. Було виявлено, що при поверхневій травмі виникали дистрофічні зміни, але все ж таки компенсаторні та зворотні. При значній травмі мікроскопічно спостерігалися як дистрофічні, так і деструктивні субмікроскопічні зміни. Електронно-мікроскопічно при моделюванні поверхневої травми виявлено розпушення ядерної мембрани з наявністю дрібних осередків лізису. Ядерний хроматин знаходився в конденсованому стані, найбільш виражені деструктивні зміни спостерігалися в гранулярному ендоплазматичному ретикулумі. Істотно зменшена кількість вільних рибосом та полісом у цитоплазмі та кількість крист у мітохондріях, виявлялися включення ліпідних гранул та вторинних лізосом, дезорганізація гладеньких мембран комплексу Гольджі. Центроацинозні клітини мали розріджену гіалоплазму. Значна кількість мітохондрій була набрякла, деякі з них із частковою деструкцією крист і зовнішньої мембрани. Вже через 10 хвилин після нанесення травми середньої

сили субмікроскопічна організація центральноцинозних клітин та панкреатоцитів здобувала характерні риси переходу дистрофічної фази в деструктивну. Гранулярна ендоплазматична сітка екзокринних панкреатоцитів мала виражені ознаки фрагментації. В клітинах розвивалась мітохондріальна дисфункція, осередковий лізис мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулуму та мітохондрій.

Грінівецька Н.В. [4, 5] досліджувала динаміку розмірів острівців ПЗ новонароджених щурів після внутрішньоутробної антигенної дії. Лабораторним щурам внутрішньоплідно вводили розчин антигену вірусної природи. На 3-тю добу дослідження (постнатальний період) електронно-мікроскопічно виявили нечіткість контурів острівців Лангерганса, деякі мали зірчасту форму та несучільну сполучнотканинну оболонку. На 14-ту добу острівці розташовувалися в сформованих часточках ацинозної паренхіми та мали суцільну сполучнотканинну оболонку. Абсолютна площа острівців різко зростала відносно інтактної групи. На 45-ту добу у групі експериментальних тварин мікроскопічно виявлені в острівцевих клітинах збільшені β -клітини, згруповані в центрі, з великою кількістю секреторних гранул. Спостерігалася тенденція до збільшення площі острівців та зменшення площі ендокринної частини ПЗ. Отримані результати констатують збільшення абсолютної площі острівців ПЗ в усіх групах антигенпреміюваних щурів. Встановлено, що у цих тварин відбувається збільшення відносної маси ПЗ, що підтверджує концепцію про розвиток вісцеромегалії після впливу чужорідних антигенів у новонароджених.

За думкою групи авторів [55, 101, 103, 122] різноманітні гіпоксичні стани сприяють виникненню виражених ультраструктурних змін в паренхімі і в кровоносних капілярах ПЗ. Встановлено, що характер і вираженість порушень за умов різних впливів неоднакові. В ранні терміни після впливу гіпоксії ультраструктурно спостерігали виражені дистрофічні зміни, що призводили до гіпофункції ПЗ і порушення білкового обміну. При поглибленні впливу експерименту в ацинарних клітинах виявлялися

репаративні процеси та компенсаторна гіперфункція залозистого апарату. Електронно-мікроскопічно виявлені зміни ацинарної паренхіми: мітохондрії були різко набряклі, кристи редуковані або також набряклі. Гіалопазма острівцевих клітин світла, елементи ГЕР в незначній кількості та редукція комплексу Гольджі. Ядра ендотеліальних клітин набряклі, деякі з нерівними краями, цитоплазма досить тонка, з великою кількістю мікропіноцитозних везикул.

В ранні терміни за умов гіпероксії, за даними цих же авторів, ультраструктурно виявили активацію екзокринної паренхіми. Відмічалось збільшення кількості розширених цистерн ГЕР та вільних рибосом і полісом, гіперплазія і гіпертрофія комплексу Гольджі. В острівцевих клітинах виявлено гіпертрофію органел та зменшення кількості секреторних гранул. Ядра ендокринних клітин насичені хроматином, нуклеоплазма та гіалоплазма просвітлені, матрикс гіперосмований. Все це свідчить про компенсаторну реакцію панкреатоцитів на дію токсичних доз кисню. Через 10 діб після експерименту спостерігалась часткова нормалізація ультраструктурних компонентів ПЗ, що свідчить про репаративні процеси паренхіми залози.

Значна кількість досліджень присвячена впливу солей важких металів на ШКТ в тому числі і на паренхіму ПЗ [21, 22, 85, 93, 104, 204]. У паренхімі розвивалися значні структурні зміни, рівень яких наростав зі збільшенням терміну експерименту й призводив до морфологічної перебудови ПЗ. На ранніх етапах був виявлений набряк та розволокнення строми. Екзокринна частина залози зменшувалася за рахунок зменшення кількості панкреатоцитів та площі ядер. Найбільш виразні зміни виявлені через 3 місяці після впливу комбінації солей цинку, хрому і свинцю, зростала кількість ушкоджених панкреатоцитів, кількість двоядерних панкреатоцитів зменшувалась. Ультраструктурно в паренхімі ПЗ щурів за умов техногенних мікроелементозів виявлявся набряк мітохондрій зі зменшенням кількості крист, помірна вакуолізація цистерн ГЕР та просвітлення матриксу ядра.

Зі збільшенням терміну навантаження організму металами відбувався вогнищевий лізис ядерної мембрани, зовнішньої мембрани і крист мітохондрій, фрагментація мембран ГЕР, зменшення кількості секреторних гранул, гіпертрофія пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі з появою навколо нього великої кількості первинних та вторинних лізосом і включень ліпідів.

На пізніх строках спостерігався виражений набряк строми та її повнокрів'я, ознаки дистрофії, некрозу та некробіозу окремих елементів, виражене набухання епітелію ацинарних клітин. Виявлено лізис зовнішньої та ядерної мембран, зменшувалась кількість секреторних гранул та рибосом, в острівцях зменшувалась кількість β -клітин. Хронічній вплив свинцю викликав атрофію паренхіми, що проявлялося зменшенням розмірів ацинусів та панкреатичних острівців.

Zhao та ін.. [204] досліджуючи вплив цинку на паренхіму ПЗ, виявили загибель панкреатоцитів, що відбувалося переважно за рахунок апоптозу, спостерігали розширення мембран ацинозних клітин, збільшення кількості фіброзу паренхіми, в стінках проток розросталася сполучна тканина. Автори відмічали зменшення цитоплазматичних вакуолей, атрофію екзокринних клітин, виражений інтерстиційний фіброз, що розділяв ацинуси.

Ковальцова М.В. [2] вивчала вплив хронічного стресу на морфофункціональний стан ПЗ. Гістологічно було виявлено набряк строми, значне повнокрів'я сполучної тканини, розширені та повнокровні судини з ознаками вираженого стазу. На клітинному рівні спостерігалися дистрофічні ознаки в ядрах екзокриноцитів, а саме каріопікноз, каріорексис, гіперхроматоз, каріолізис. У цитоплазмі були виявлені ознаки апоптозу ацинарних клітин, груба вакуолізація з ознаками цитолізу. Мікроскопічно в ендокринній частині залози було виявлено дистрофію острівців Лангерганса за рахунок значного зменшення кількості α -клітин та β -клітин. На пізніх строках в цитоплазмі ендокриноцитів виявлено посилення ознак апоптозу, зменшення кількості РНК, вакуолізація та дегрануляція цитоплазми. Ядра β -

клітин були з ознаками гіперхроматозу, каріопікнозу та маргіналізацією хроматину, що свідчило про зниження морфофункціональної активності ПЗ.

Таким чином вплив хронічного стресу на організм викликав зміни як в екзо-, так і в ендокринному апараті ПЗ.

Зустрічаються поодинокі дослідження наслідків COVID-19 на структурно-функціональний стан ПЗ [33, 48, 61, 142, 174]. Автори зазначали що тяжкий перебіг гострого респіраторного синдрому SARS-CoV-2 часто викликає ушкодження ПЗ як безпосередньо через рецептори трансмембранних білків, так і опосередковано шляхом розвитку регіонарного васкуліту та тромбозу. Автори відмічали що пацієнти з позитивним результатом на COVID-19 з гострим панкреатитом мали підвищений ризик госпіталізації у реанімаційні відділення та найвищий рівень смертності. Встановлено що фрагменти вірусу проникали через рецептори ангіотензинперетворюючих ферментів як в екзокринні, так і ендокринні клітини, тим самим порушуючи їх нормальні молекулярні та клітинні фенотипи.

В фаховій літературі зустрічаються поодинокі дослідження ПЗ, які описані на фоні дегідратаційних змін [14]. Група авторів досліджувала морфологічні зміни паренхіми ПЗ за умов легкого та середнього ступеня клітинної дегідратації. Мікроскопічно на 15-ту добу після досягнення легкого ступеня дегідратації виявлено нечіткість контурів панкреатоцитів, які мали конічну форму. Гістоструктура острівців Лангерганса була збережена, строма залози розпушена, цитоплазма епітелію зерниста. На 24-ту добу експерименту просвіт вивідних проток значно зменшений, острівці Лангерганса різних розмірів. Зміни мікросудинного русла проявлялися спазмом артеріол, недокрів'ям артерій, в просвітах венул – лейкоцитарні мікротромбози. В перидуктальних зонах строми виявлено лімфоїдну інфільтрацію.

На 6-ту добу після досягнення середнього ступеня дегідратації на гістопрепаратах ПЗ в паренхімі виявлено скупчення адипоцитів, серед яких

візуалізуються лімфоїдні інфільтрати. В товщі жирової тканини спостерігалось скупчення еритроцитів. На 15-ту добу зернистість ациноцитів значно зменшена, вивідні протоки з широким просвітом та наявністю еозинофільних мас. В периваскулярних та перидуктальних зонах спостерігалися лімфоїдні інфільтрати з домішками гранулоцитів. В товщі жирової тканини виявлено лімфо-макрофагальні інфільтрати.

Таким чином, результати аналізу літературних джерел свідчать про значну чутливість ПЗ до дії зовнішніх несприятливих факторів. Проблема морфофункціональних перетворень ПЗ за умов впливу різноманітних екзогенних чинників є важливою як для клініцистів, так і для морфологів. Не зважаючи на значну кількість робіт, присвячених цій проблемі, багато питань й дотепер залишаються дискусійними. Не встановлені морфологічні особливості змін паренхіми ПЗ за умов різних видів зневоднення. Беручи до уваги вищезазначені факти, майбутнє проведення експериментальних та клінічних досліджень дадуть можливість лікарям-клініцистам прогнозувати перебіг захворювань ПЗ та їх адекватну корекцію.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика та дизайн експерименту

Для визначення структурних змін підшлункової залози за умов дегідратаційних порушень водно-сольового обміну був проведений експеримент на 160 білих статевозрілих щурах-самцях віком від 6 до 12 місяців і вагою 200 ± 20 гр, які перебували в стаціонарних умовах віварію.

Подібність будови підшлункової залози та показників водно-сольового обміну людини та щурів дає підстави для їх використання у якості біологічного об'єкта для вивчення дії зневоднення у експерименті [67].

Перед початком експерименту піддослідних тварин оглядали враховуючи їх рухову активність та стан шкірних покривів. Під час дослідів у віварії підтримувалась постійна температура, щоденно виконувалось поточне прибирання кліток. Всі необхідні інгредієнти для повноцінного та збалансованого харчування впродовж усього терміну дослідження тварини отримували у вигляді сухого гранульованого корму.

Експериментальні дослідження на тваринах проводилися у відповідності до положень біоетики, схвалених комісією навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (протокол №1/5 від 16.05.2023 р.).

Розподіл тварин на групи та серії відповідно до поставлених завдань дослідження подано у таблиці 2.1.

Серія I (30 щурів) – моделювання загальної дегідратації шляхом утримання тварин на безводній дієті [92, 129, 139]. Досліджувану серію розділили на три групи в залежності від показників ступеня водного дефіциту: I група – легкий ступінь, 3 доби експерименту (вододефіцит до 5 %); II група – середній ступінь, 7 діб експерименту (вододефіцит до 10 %); III – група – тяжкий ступінь, 10 діб експерименту (вододефіцит більше 10 % відносно інтактних тварин).

Таблиця 2.1 – Розподіл тварин за групами і терміном експерименту

Вид зневоднення	Серія I Загальне зневоднення			Серія II Клітинне зневоднення			Серія III Позаклітинне зневоднення			Серія IV	Всього тварин
	Легкий, 3 доби	Середній, 7 діб	Тяжкий, 10 діб	Легкий, 10 діб	Середній, 20 діб	Тяжкий, 30 діб	Легкий, 30 діб	Середній, 60 діб	Тяжкий, 90 діб		
Ступінь зневоднення та термін досліду										контроль	
Кількість тварин	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	100
Серія V, Реадаптація 14 доба	-	-	10	-	-	10	-	-	10	-	30
Серія VI, Коректор 14 доба	-	-	10	-	-	10	-	-	10	-	30
Загальна кількість	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	160

Серія II (30 щурів) – моделювання внутрішньоклітинної дегідратації шляхом впоювання тварин 1,2 % розчином хлориду натрію (в якості їжі отримували гранульованій комбікорм). Тварин цієї серії також розділили на три групи в залежності від показників ступеня водного дефіциту: I група – легкий ступінь, 10 діб експерименту (вододефіцит до 5 %); II група – середній ступінь, 20 діб експерименту (вододефіцит до 10 %); III – група – тяжкий ступінь, 30 діб експерименту (вододефіцит більше 10 % відносно інтактних тварин).

Серія III (30 щурів) – моделювання позаклітинної дегідратації шляхом впоювання тварин бідистильованною водою, а в якості харчового раціону використовували маломінералізовану виварену їжу та внутрішньоочеревинного введення діуретика (фуросемід), який відноситься до високоактивних діуретиків, препарати сульфамідів. Код АТХ С03С А01.

Зареєстрований в Україні від 02.10.2019 р., наказ № UA/2353/01/01. Вводили один раз на добу в дозою 0,0003 г., впродовж всього терміну експерименту.

Рекомендована доза препарату для людини середньої статистичної комплекції, вагою до 80 кг, у відповідності інструкції до препарату Фуросемід становить 20 мг (0,02 г) на 1 добу. Для розрахунку дози для введення піддослідним щурам, було використано формулу Р. С. та Ю. Р. Риболовлєвих (1979) [8]:

$$\text{доза для щура} = (n \cdot \text{доза для людини}) / N, \quad (2.1)$$

де n – коефіцієнт видової витривалості щура, який дорівнює 3,62;

N – коефіцієнт видової витривалості людини, який дорівнює 0,57.

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

Середня вага людини – 80 кг (80 000 г). Середня вага щура становить 200 г.

Складаємо пропорцію:

0,127 г – 80000 г

X – 200 г, $X = 0,0003 \text{ г}$ (0,3 мг).

Відповідно абсолютна доза щура вагою 200 г = 0,0003 г (0,3 мг).

200 г маси щура – 0,3 мг

1000 г – X мг, $X = 0,3 \cdot 1000 : 200 = 1,5 \text{ мг/1 кг}$ маси тіла щура.

Відносна доза = 1,5 мг/1 кг маси тіла щура.

Оскільки 1 мл препарату Фуросемід містить 10 мг діючої речовини, то 0,3 мг діючої речовини міститься в 0,3 мл препарату, який вводили внутрішньоочеревинно.

Тварин цієї серії також поділили на три групи в залежності від показників ступеню водного дефіциту: I група – легкий ступінь, 30 діб експерименту (вододефіцит до 5%); II група – середній ступінь, 60 діб експерименту (вододефіцит до 10 %); III – група – тяжкий (сублетальний)

ступінь, 90 діб експерименту (вододефіцит більше 10% відносно інтактних тварин).

Серія IV (10 щурів) – контрольна - інтактні тварини, які перебували впродовж усього терміну експерименту на звичайному харчовому і питному раціонах.

Серія V (30 щурів) – тварини цієї групи були розподілені на три групи (по 10 щурів в кожній) залежно від виду зневоднення, їм моделювався тяжкий ступінь різних видів дегідратації (загальної, внутрішньоклітинної та позаклітинної на 10, 30 та 90 добу, відповідно) після чого тварин було переведено на два тижні на звичайний харчовий раціон та забезпечено вільний доступ до питної води з подальшим дослідженням структури підшлункової залози тварин в результаті самостійної реадптації після важкого ступеня зневоднення.

Серія VI (30 щурів) – тварини цієї групи були розподілені на три групи (по 10 щурів в кожній) залежно від виду зневоднення, їм моделювався тяжкий ступінь різних видів дегідратації (загальної, внутрішньоклітинної та позаклітинної на 10, 30 та 90 добу, відповідно) після чого тварин було переведено на два тижні на звичайний харчовий раціон, забезпечено вільний доступ до питної води з одночасним введенням препарату коректора морфолінієвої солі тіазотної кислоти 1 раз на добу внутрішньом'язево (належить до групи кардіологічних препаратів. Код АТХ С01ЕВ23. Реєстрація UA/2931/01/02 від 18.02.2015 наказ № 546 від 19.05.2017), з подальшою оцінкою ефективності впливу даного препарату на морфологічні зміни підшлункової залози тварин після важкого ступеня зневоднення.

Дозу коректора для піддослідних щурів розраховували за вищевказаною формулою Р. С. та Ю. Р. Риболовлєвих [8]. Середньодобова терапевтична доза для людини середньою вагою 80 кг складає 100 мг. У перерахунку на щура середньою вагою 200 г середня доза = $(3,62 \cdot 0,1 \text{ г}) / 0,57 = 0,64 \text{ г}$.

$$0,64 \text{ г} - 80000 \text{ г}$$

$$X - 200 \text{ г}, X = 0,0016 \text{ г} = 1,6 \sim 1,5 \text{ мг.}$$

Відповідно: абсолютна доза для щура вагою 200 г = 1,5 мг.

200 г маси щура – 1,5 мг.

1000 г – X мг, $X = 1,5 \cdot 1000 / 200 = 7,5 \text{ мг} \sim 8 \text{ мг/1 кг маси тіла щура}$.

Відносна доза = 8 мг/1 кг маси тіла щура.

Оскільки 1 мл препарату Тіотриазолін містить 25 мг морфолінієвої солі тіазотної кислоти, то 8 мг діючої речовини міститься в 0,3 мл. Розведення проводили фізіологічним розчином NaCl 0,9 % до об'єму 0,5 мл для внутрішньом'язового введення.

Після закінчення терміну дослідження тварин виводили з експерименту, шляхом передозування наркозу з подальшою декапітацією.

2.2 Методи дослідження

У дослідженнях підшлункової залози використовували такі методи: органоетричний, гістологічне та гістохімічне дослідження, морфометричний, електронна мікроскопія, статистична обробка цифрових даних.

2.2.1 Органометрія. Визначення маси тіла проводили за допомогою електронних терезів KERN 442-432N (Німеччина) із точністю до 0,01 г. Після зважування щурів забивали та проводили виділення ПЗ з подальшим органоетричним вимірюванням: масу залози визначали за допомогою аналітичних терезів АСОМ JW -1 з точністю до 0,01 г. Лінійні показники довжини, ширини та товщини ПЗ визначали за допомогою цифрового штангельциркуля та мікрометра з точністю до 0,01 мм. Об'єм залози вираховували за допомогою конічної градуйованої пробірки (по об'єму витіснення рідини).

Для вираховування відносної маси органа (на 100 г маси тіла) користувалися наступною формулою:

$$\text{ВМПЗ} = \text{абсолютна маса ПЗ (г)} / \text{масу тіла щура (г)}. \quad (2.2)$$

$$M_{\text{відн.}} = \text{МПЗ} \times 100 / M_{\text{т}}$$

де $M_{\text{відн.}}$ - відносна маса підшлункової залози,

МПЗ – абсолютна маса підшлункової залози щура,

$M_{\text{т}}$ - маса тіла щура.

2.2.2 Гістологічний метод. Для гістологічного дослідження тканину ПЗ виділяли шляхом серединної лапаротомії та фіксували її в 10 % розчині нейтрального формаліну впродовж 24 годин, зневоднення проводили в спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафіві блоки. Результати дослідів документували у протоколах забору матеріалу. На ротаційному мікротомі МС-2 виготовляли парафінові серійні зрізи товщиною 5-9 мкм, які проходили через центр, забарвлювали гематоксилін-еозином. Для візуалізації колагенових та еластичних волокон забарвлювали за Ван-Гізон.

2.2.3 Гістохімічний та імуногістохімічний методи

Для визначення глікопротеїнів проводили PAS-реакцію. Для визначення нейроендокринних клітин проводили в тканині ПЗ виконували імуногістохімічне дослідження на парафінових зрізах із використанням кролячих моноклональних антитіл до хромограніну А. Оцінку експресії розраховували по відношенню площі імунопозитивних клітин відносно загальної площі за допомогою системи детекції ULTRA VISION DETECTION SYSTEM.

2.2.4 Морфометричний метод. Морфометрія гістологічних препаратів проводилася на персональному комп'ютері з використанням пакета програм «Digimizer». За допомогою програмного забезпечення здійснювався аналіз зображення мікропрепаратів та визначали середні значення морфометричних показників: площа панкреатичного ацинуса, площа екзокриноцита, площа ядра екзокриноцита, площа цитоплазми екзокриноцита, ядерно-цитоплазматичне співвідношення екзокриноцитів, площа острівця Лангерганса, діаметри артеріол, венул та капілярів.

2.2.5 Трансмійна електронна мікроскопія.

Фіксацію шматочків ПЗ розміром 1 мм³ проводили у 2,5 % розчині глутарового альдегіду на 0,1 М фосфатному буфері рН = 7,2 з додатковою фіксацією в 1 % осмієвому фіксаторі за Паладе. Шматочки біоптатів ПЗ дегідрували у розчинах етанолу наростаючої концентрації, а потім матеріал заливали сумішшю епоксидних смол аралдит та епон і препарати поміщали до термошафи за температури 60 °С для полімеризації на одну добу. Скануючу електронну мікроскопію виконували на трансмісійному електронному мікроскопі «JEM-1230, JEOL» (Japan). За допомогою цифрової камери Baumer/optronic Тур: CX 05 с., одержували фото досліджуваних препаратів при збільшенні у 4800 – 12600 разів. Усі вимірювання ультраструктурних компонентів проводили із застосуванням електронної програми «SEO Image Lab 2.0».

2.2.6 Статистичний аналіз

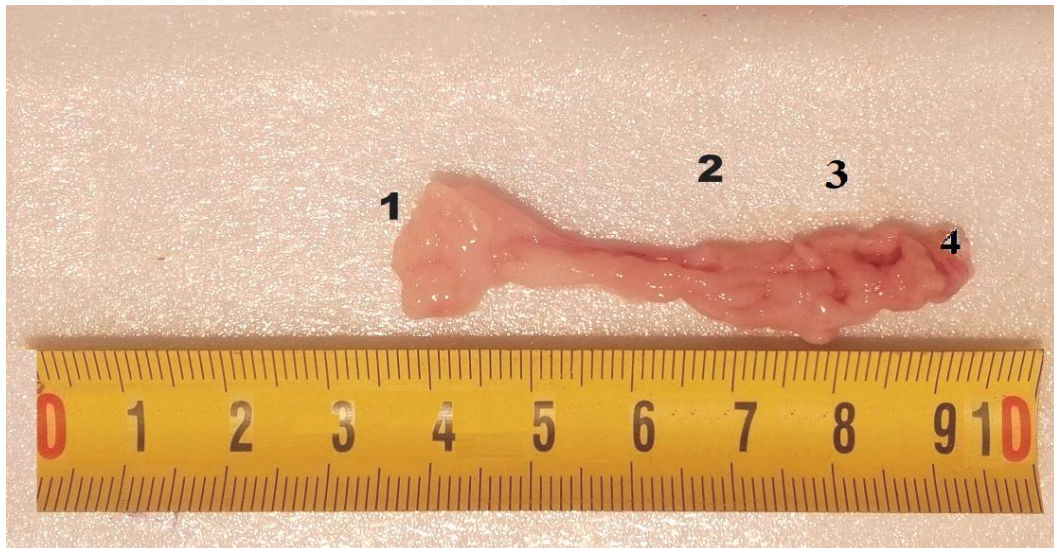
Отримані дані морфометричних вимірювань обробляли на персональному комп'ютері статистичними методами за допомогою статистичної програми IBM SPSS Statistic 21. З метою перевірки нормальності розподілу використовували тест Колмогорова – Смірнова, середні значення представлені у вигляді $M \pm m$. Достовірність відмінностей між вибірками контрольних та експериментальних груп оцінювали з використанням параметричного критерію Стьюдента. Для порівняння показників в експериментальній та контрольній групах застосовували критерій Манна-Уїтні. Визначення вірогідності відмінностей між середніми значеннями декількох груп проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з критерієм Фішера та поправкою Бонферроні, отримані значення ($p < 0,005$) вважали статистично значимими. Визначення вірогідності відмінностей між середніми значеннями більше двох незалежних вибірок непараметричних показників застосовували критерій Крускала-Уоллеса. У якості коефіцієнта кореляції між значеннями інтервальної шкали використовували коефіцієнт кореляції Пірсона з визначенням статистичної значущості ($p < 0,005$).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Морфологічна характеристика підшлункової залози щурів інтактної групи

Підшлункова залоза щурів – плоский дифузний, відносно великих розмірів орган, який не має чітких та постійних контурів, розміщується в товщі брижі тонкої кишки, безпосередньо пов'язаний зі стінкою шлунка, краніальним та низхідним відділами дванадцятипалої кишки. Залоза формується окремими маленькими часточками, які поєднані пухкою сполучною тканиною, утворюють єдине деревоподібне розгалуження.



Примітка. 1- корінь брижі тонкої кишки, 2- голівка, 3- тіло, 4- хвостова частина.

Рисунок 3.1.1 – Макропрепарат підшлункової залози інтактного щура

Анатомічно ПЗ має три частини (рис. 3.1.1). Перша частина – дуоденальна або ж «голівка» підшлункової залози, знаходиться в U-подібному вигині дванадцятипалої кишки, каудальніше загальної жовчної протоки, дистальна частина якої має хвостову протоку, що несе панкреатичний сік від дуоденальної частини. Друга частина залози – жовчна або біліарна, вона утворюється з окремих часточок, розташованих уздовж загальної жовчної протоки, кожна часточка має свою власну протоку, що

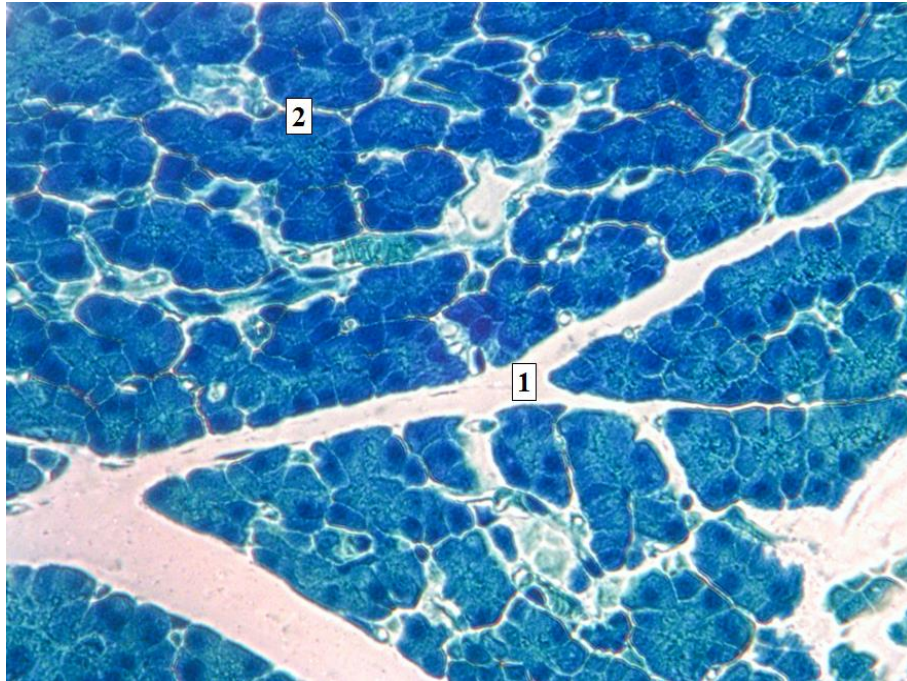
відкривається у загальну протоку. Третя частина – шлунково-селезінкова, розміщена зліва від двох попередніх, у товщі шлунково-селезінкового чепця, основна маса цієї частини ПЗ прилягає до н/краю шлунка, а хвостові відділи циркулярно охоплюють стовбур селезінкової вени. Орієнтовно від середини цієї частини залози візуалізується велика краніально розміщена протока підшлункової залози, яка впадає у проксимальні відділи загальної жовчної протоки. Периферійні (латеральні) ділянки шлунково-селезінкової частини знаходяться безпосередньо біля воріт селезінки та пронизані її дрібними венозними судинами.

Парасимпатична іннервація ПЗ відбувається гілочками блукаючого нерву, а симпатична – симпатичним сплетенням. Кровопостачання здійснюється гастродуоденальною гілочкою а. *hepatica*, гілками а. *lienalis* та а. *pancreaticoduodenalis inferior*.

Зовні залоза покривається тонкою сполучнотканинною капсулою. Паренхіма органу розділяється на часточки, між якими розміщені перегородки або ж септи – сполучнотканинні тяжі, в товщі яких проходять вивідні протоки, кровоносні судини та нервові ганглії.

Маса щура контрольної групи склала $(200,7 \pm 3,17)$ г, абсолютна маса ПЗ мала показники $(0,319 \pm 0,005)$ г, відносна маса ПЗ склала $(0,158 \pm 0,003)$ г, об'єм ПЗ інтактних щурів склав $(2,38 \pm 0,085)$ см³. Екзокринна частина ПЗ щурів складається з структурно-функціональних одиниць – ацинусів, середня площа перерізу яких складає $(983,4 \pm 67,12)$ мкм², також системи проток, яка представлена вставними, внутрішньочасточковими та міжчасточковими протоками та загальною панкреатичною протокою. Між ацинусами знаходяться ретикулярні волокна, капіляри та нервові волокна. Ацинус складається з 8 – 12 екзокринних панкреатоцитів або ациноцитів та протокових епітеліоцитів, які утворюють вставну протоку (рис. 3.1.2). Середня площа перерізу екзокринного панкреатоцита складає $(149,5 \pm 3,14)$ мкм² (див. додаток А, таблиця А.1).

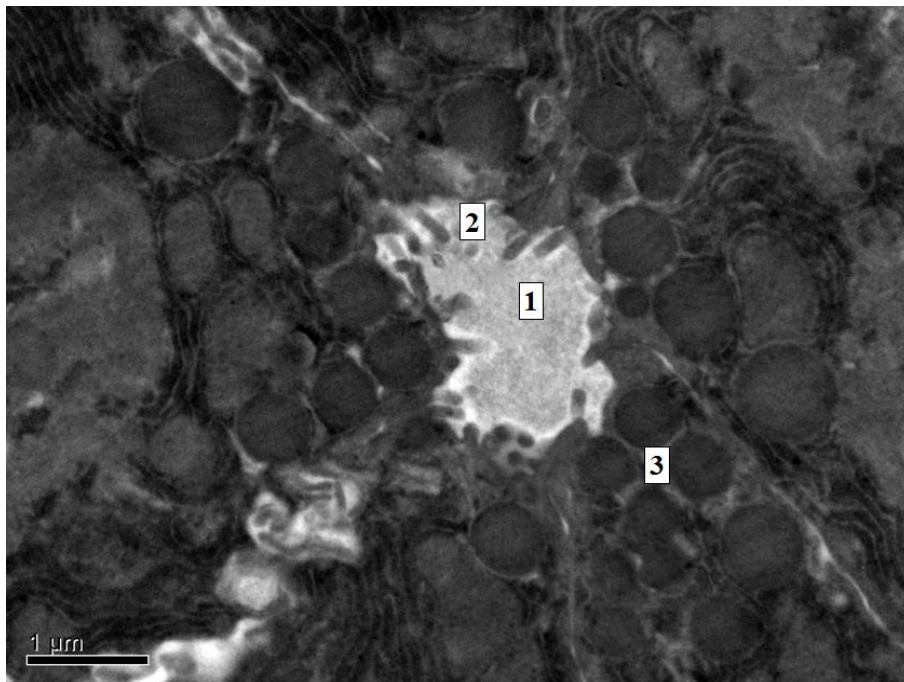
Екзокринні панкреатоцити мають трапецієподібну форму, широкою основою лежать на базальній мембрані. Плазмолема базальної поверхні клітин утворює складки, а апікальної мікрворсинки, які виступають у просвіт ацинуса (рис. 3.1.2).



Примітка. 1- міжчасточкова перетинка, 2- ацинуси.

Рисунок 3.1.2 – Підшлункова залоза щура інтактної групи. Часточкова будова ПЗ. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення x200

Апікальна частина клітин містить велику кількість ацидофільних гранул різної щільності та забарвлюється кислими барвниками оксифільно. Базальна частина містить ядро з одним або двома ядерцями та добре розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку з великою кількістю рибосом, що обумовлює базофільне забарвлення. Надядерну частину клітини займає розвинений комплекс Гольджі поруч з яким знаходиться велика кількість мітохондрій (рис. 3.1.3). Площа перерізу цитоплазми та ядра екзокриноцитів складає $(138,8 \pm 4,72)$ мкм² та $(10,7 \pm 0,43)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення дорівнює $(8,2 \pm 0,91)$ %.

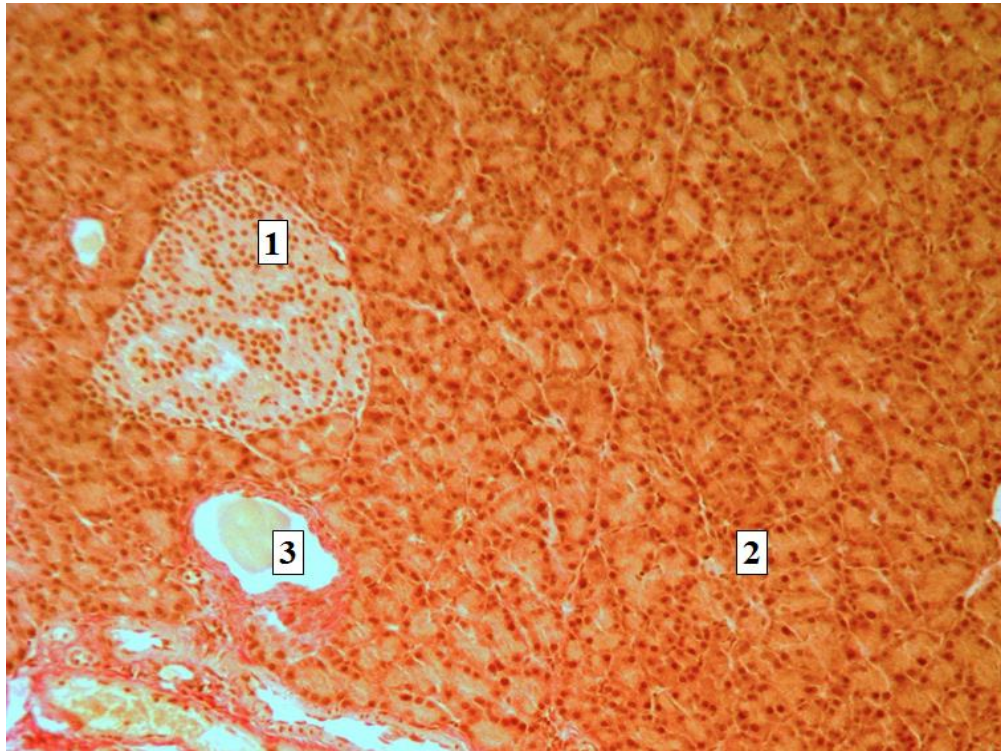


Примітка. 1- просвіт ацинуса, 2- мікроборсинки, 3- секреторні гранули екзокриноцитів.

Рисунок 3.1.3 – Підшлункова залоза щура інтактної групи. Ацинус.
Контрастування ураніацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом.

Збільшення x 12000

Ендокринна частина ПЗ представлена панкреатичними острівцями або острівцями Лангерганса, які лежать між ацинусами, середня площа перерізу острівців складає $(13934,1 \pm 636,93)$ мкм². Вони мають округлу або овальну форму, але можуть бути стрічкоподібними та зірчастими (рис. 3.1.4). Складаються острівці з клітин – інсулоцитів, навколо яких локалізовані капіляри фенестрованого типу, оточені перикапілярними просторами. Капілярна сітка острівців подібна до клубочкової системи нирки і має від 1 до 3 аферентних артеріол. Щільність судин тут у 5 разів вище, ніж в екзокринній частині залози. Інсулоцити, на відміну від ацинозних клітин, мають менші розміри, світлу цитоплазму, добре розвинений апарат Гольджі, а також велику кількість мітохондрій та секреторних гранул.

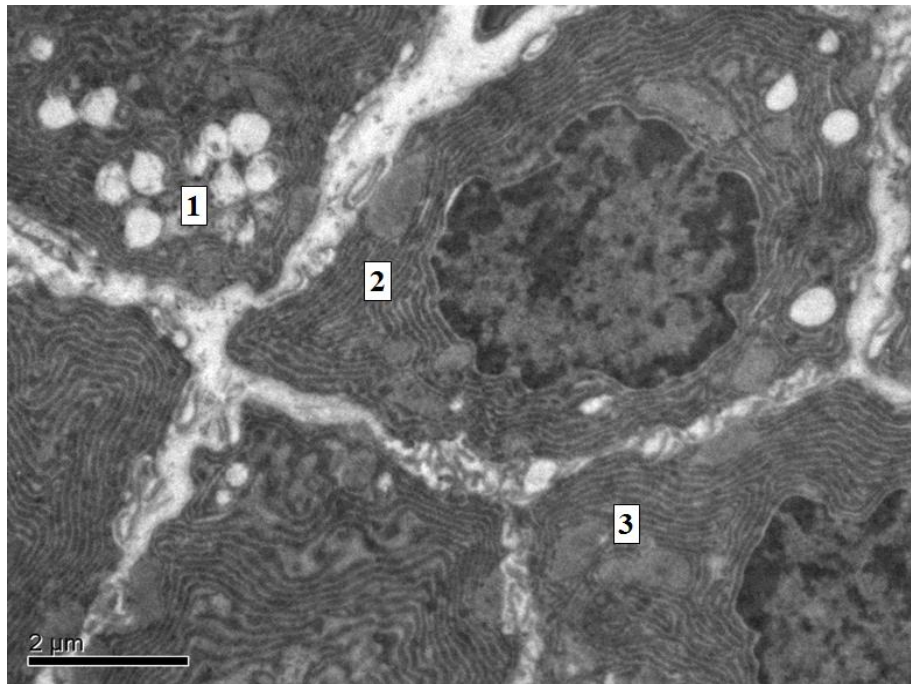


Примітка. 1- острівець Лангерганса, 2- ацинуси, 3- вставна протока.

Рисунок 3.1.4 – Підшлункова залоза щура інтактної групи. Забарвлення за Ван Гізон. Збільшення x200

За властивостями секреторних гранул розрізняють п'ять типів ендокринних клітин: базофільні (β -клітини), ацидофільні (α -клітини), дендритні (δ -клітини), PP (F)-клітини та епсилон (ϵ)-клітини.

Основну масу клітин, від 70 до 75 % від усіх клітин ендокринної частини залози складають β -клітини, які фарбуються базофільними барвниками, а їх гранули містять інсулін. Вони мають найбільші розміри, полігональну або неправильну форму. Ендоплазматична сітка клітин добре розвинена, вона утворена короткими каналцями, а також невеликими вакуолями, на мембранах яких знаходяться зв'язані рибосоми. Також клітини містять значну кількість вільних рибосом, розташованих поодиноці або невеликими групами між органелами, численні видовжені мітохондрії, які зосереджені в основному поблизу добре розвинутого комплексу Гольджі, який займає значну площу клітини (рис. 3.1.5).



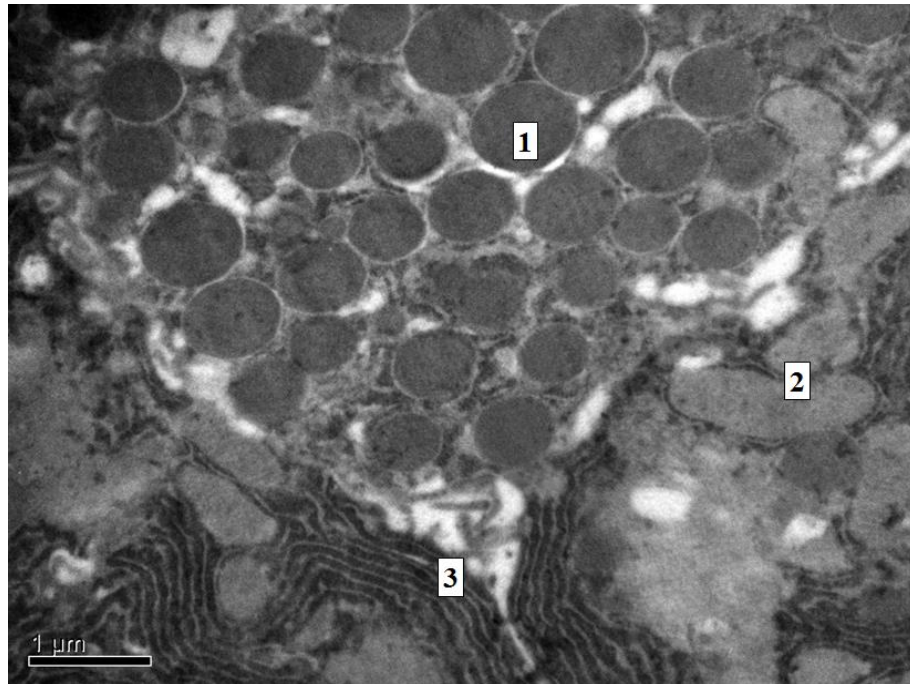
Примітка. 1- гранули секрету, 2- гЕПР, 3- мітохондрії.

Рисунок 3.1.5 – Підшлункова залоза щура інтактної групи. β -інсуліноцити. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення x8000

β -інсуліноцити можуть, також бути представлені «світлими» клітинами, у цитоплазмі яких мало гранул. Вони зазвичай розподілені по цитоплазмі або сконцентровані в одному з полюсів, мають різні розміри та щільність. Органели представлені цистернами гранулярної ендоплазматичної сітки, елементами комплексу Гольджі та видовженими мітохондріями. «Темні» β -клітини містять велику кількість гранул різного розміру й інтенсивності забарвлення, які рівномірно розміщені у цитоплазмі. У цих клітинах органел мало, в основному виявлені дрібні мітохондрії та кілька ліпідних включень.

α -клітини сконцентровані на периферійній ділянці панкреатичних острівців та займають частку до 15 – 20 % всіх ендокриноцитів, мають зазвичай неправильну форму і фарбуються кислими барвниками у червоний колір. Характерною особливістю α -клітин є наявність в їх цитоплазмі численних секреторних гранул. Вони представляють собою округлі тільця

високої електронної щільності, які відокремлені від мембрани вузьким електроннопрозорим обідком. Гранули містять контрінсулярний гормон – глюкагон. Ядро ацидофільних клітин округлої форми, розташоване ексцентрично. Мітохондрії мають видовжену паличкоподібну форму і звивисті контури. У цитоплазмі деяких α -клітин іноді є невелика кількість гранул глікогена (рис. 3.1.6).



Примітка. 1- секреторні гранули α -клітини, 2- мітохондрія, 3- гЕПР.

Рисунок 3.1.6 – Підшлункова залоза щура інтактної групи.

Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом.

Збільшення x12000

δ -клітини у панкреатичних острівцях розташовані поодинокі або невеликими групами, мають полігональну або зірчасту форму та довгі цитоплазматичні відростки загальною кількістю до 10 %, вони безпосередньо контактують з капілярами, або посилають до них свої відростки. Секреторні гранули δ -клітин, розмір яких значно варіює, знаходяться у цитоплазматичних відростках та на судинному полюсі клітини. Ядро δ -клітин – велике, має округлу або витягнуту форму. Гранули містять

соматостатин, який гальмує секрецію інсуліну та глюкагону, а також стримує всмоктування глюкози в кишечнику.

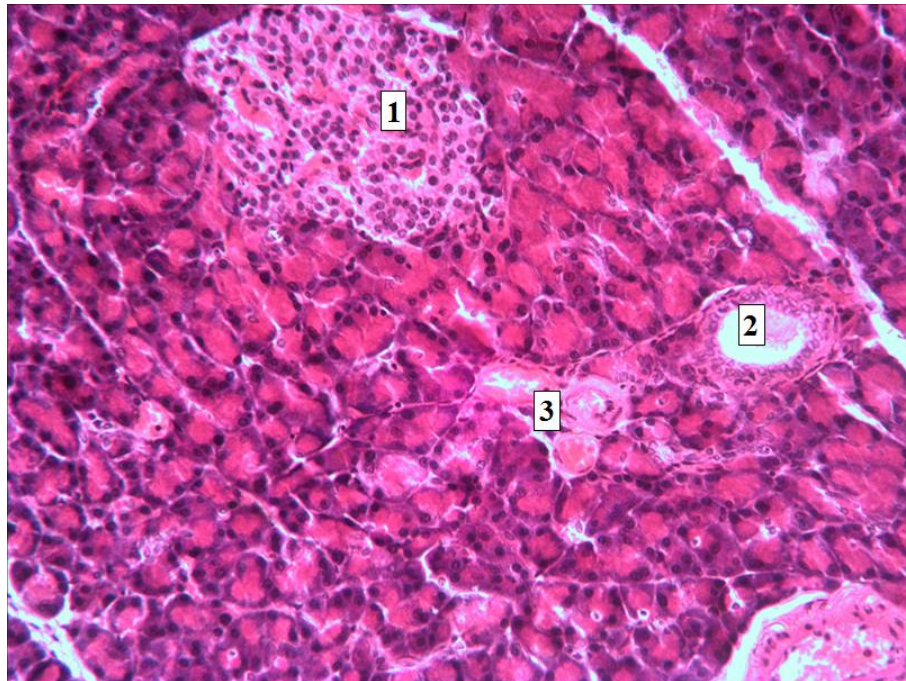
PP-клітини складають менше 1 % від усіх клітин ендокринної частини, вони мають дрібні розміри й полігональну форму та синтезують панкреатичний поліпептид. Дані клітини можна виявити по периферії острівців, а також поодинокі клітини визначаються в екзокринній частині залози. Вони містять у своїй цитоплазмі дуже дрібні секреторні гранули. Останні розміщуються зазвичай в 1 ряд уздовж плазматичної мембрани.

Епсилон-клітини (ϵ) в невеликій кількості розміщені в складі панкреатичного острівця, які також мають дрібні розміри та секретують гормон грелін, основний ефект останнього це збудження апетиту.

Крім того, існують проміжні або ацино-острівцеві клітини, які розташовуються серед екзокринних клітин поблизу панкреатичних острівців. Ці клітини мають ультраструктурні ознаки, властиві ендокринним та екзокринним типам клітин, одночасно синтезуючи гормони й травні ферменти. Особливість цих клітин з проміжною екзокринно-ендокринною морфологією є наявність великих зимогенних та дрібних гранул, характерних для острівцевих клітин, які мають різний гормональний профіль. Вони містять ендоплазматичну сітку двох типів – гранулярну та гладку, великі мітохондрії, які властиві екзокринним клітинам, й дрібні, типові для ендокринних клітин. Екзокринні гранули цих клітин розташовуються в апікальних відділах, їх вміст виділяється у просвіт центрoацинозних проток. Ендокринні гранули знаходяться у прилеглих до капілярів базальних відділах, що зумовлює потрапляння їх вмісту безпосередньо у кров.

Вставна протока утворена сплющеними клітинами зі світлою цитоплазмою та овальним ядром. Вони можуть примикати до ацинарних клітин з боку або проникати у центр ацинуса. Вставна протока продовжується у міжацинарні протоки, а потім переходить у внутрішньочасточкові протоки (рис. 3.1.7). Стінки проток вистелені одношаровим кубічним епітелієм, а навколо них розташована пухка

сполучна тканина з кровоносними капілярами та нервами. Внутрішньочасточкові протоки збираються у міжчасточкові протоки, які лежать у міжчасточкових перегородках та впадають у загальну протоку підшлункової залози, яка відкривається у дванадцятипалу кишку. Міжчасточкові протоки та загальна протока покриті слизовою оболонкою, яка представлена високим призматичним епітелієм з невеликою кількістю бокалоподібних клітин й ендокриноцитів. Вони лежать на власній пластинці слизової оболонки, в якій можна виявити дрібні слизові залози.



Примітка. 1 - острівець Лангерганса, 2 - вставна протока, 3 - капіляри.

Рисунок 3.1.7 – Підшлункова залоза щура інтактної групи. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x200

Кровоток у підшлунковій залозі спрямований від острівців до ацинарної тканини. Структура мікроциркуляторного русла представлена портальною острівцево-екзокринною системою. Прекапілярні артеріоли направляються до панкреатичних острівців, які першими отримують артеріальну кров. Відразу ж після впадання артеріола розділяється на капіляри, які утворюють своєрідний судинний клубочок. Кров, яка відтікає з

острівців, потрапляє у капілярну сітку екзокринної тканини підшлункової залози, а не безпосередньо у панкреатичні вени.

Внутрішній діаметр артеріол дорівнює ($16,34 \pm 0,49$) мкм, капілярів – ($7,92 \pm 0,28$) мкм, а венул – ($19,41 \pm 0,59$) мкм (див.додаток А, таблиця А.4).

Таким чином, у цьому підрозділі описані загальні риси будови ПЗ інтактних щурів, для подальшого порівняння з тваринами експериментальних груп.

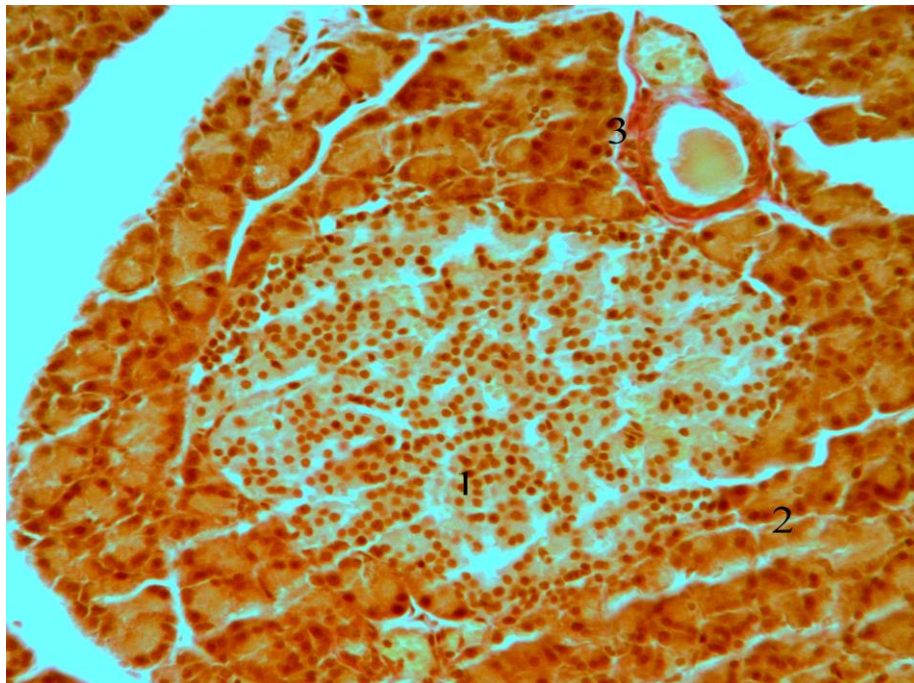
3.2 Морфологічна характеристика підшлункової залози щурів за умов впливу загальної дегідратації організму різних ступенів тяжкості

При дослідженні паренхіми ПЗ щурів на 3 добу після впливу загальної дегідратації (легкий ступінь зневоднення) було виявлено, що в переважній більшості її паренхіма була збережена, візуалізувалася звичайна часточкова будова залози, панкреатичні ацинуси були розміщені щільно один до одного. Міжацинарні проміжки забарвлені оксифільно, були вистелені, переважно, незміненою сполучною тканиною серед якої чітко диференціювалися ретикулярні волокна та капіляри. Форма екзокринних панкреатоцитів та їх ядер не відрізнялася від групи контролю, базально розміщені ядерця мали інтенсивне базофільне забарвлення. На окремих ділянках виявлені морфологічно змінені та набряклі екзокринні панкреатоцити, серед яких спостерігалися ознаки розволокнення строми, ядра переважно зберігали свою форму та мали інтенсивне забарвлення. Серед мікроциркуляторного русла виявлені артеріальне та венозне повнокрів'я, місцями спостерігалися петехіальні крововиливи.

Ендокринна паренхіма була представлена острівцями Лангерганса, котрі мали збережену типову форму та чіткі контури. Серед окремих острівців виявлявся набряк строми та повнокрів'я судин, клітинні елементи ендокриноцитів зберігали своє типове розташування, більшу частину острівця займали β -клітини, які мали переважно центральне розташування,

однак подекуди спостерігалися гіпертрофовані β -клітини зі збільшеними ядрцями.

Органометричні показники виявили зменшення маси щура на 14 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, абсолютна маса ПЗ зменшилася на 10 % ($p < 0,001$), відносна маса ПЗ не змінилася ($p = 0,880$), об'єм ПЗ зменшився на 11 % ($p = 0,023$). Після мікроскопічного дослідження було встановлено, що площа острівців Лангерганса, ацинусів та екзокриноцитів не зазнали суттєвих змін ($p = 0,705$), ($p = 0,326$) та ($p = 0,364$), відповідно. Також не виявлено достовірних змін серед площ цитоплазми екзокриноцитів, ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення порівняно з контрольною групою ($p = 0,705$), ($p = 0,162$) та ($p = 0,762$), відповідно. Сполучнотканинні перетинки залози добре візуалізувались (рис. 3.2.1-3.2.2).

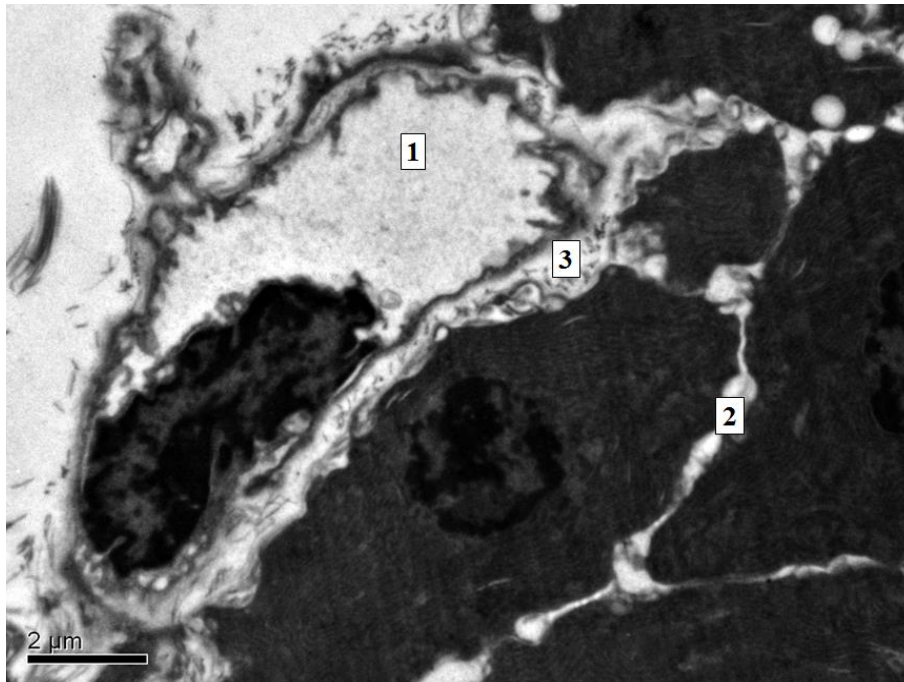


Примітка. 1 - острівець Лангерганса, 2- ацинуси, 3- вставна протока.

Рисунок 3.2.1 – Підшлункова залоза щура, загальна дегідратація, 3 доба. Забарвлення за Ван-Гізон. Збільшення x200

Як демонструє таблиця А.4 (додаток А) просвіти мікросудин були збереженими, але дещо звуженими, зокрема, діаметр венул був меншим – на 9,99 % ($p = 0,021$) щодо контролю, діаметр артеріол та капілярів суттєво не

змінився ($p = 0,272$) та ($p = 0,063$). Крім того, у капілярах відзначалося сплющення форми ендотеліоцитів, за рахунок чого стоншувалася їхня стінка. Перикапілярний простір добре візуалізувався.

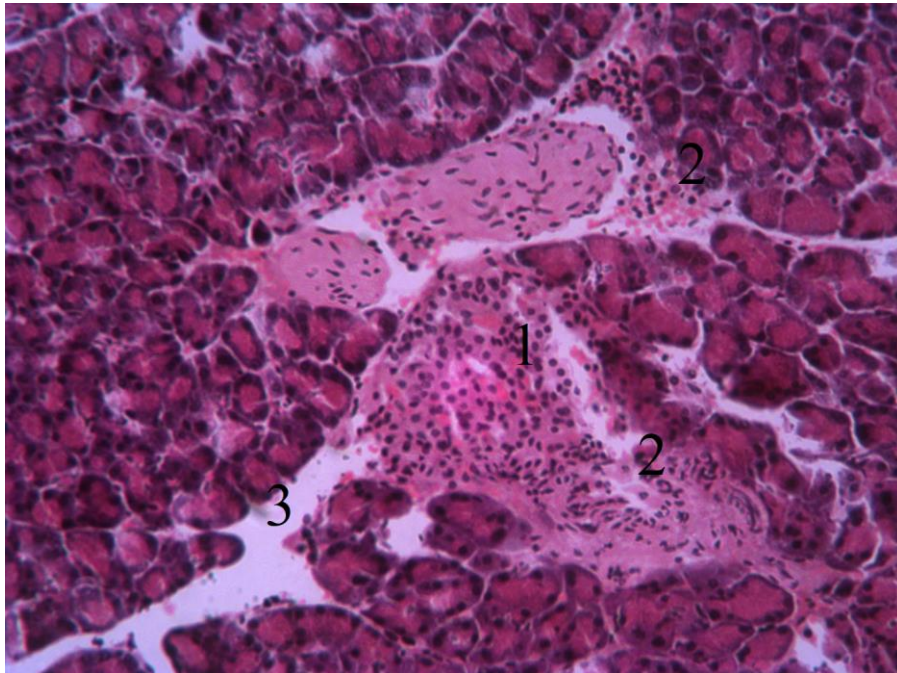


Примітка. 1- капіляр, 2- міжацинарна перетинка, 3- перикапілярний простір.

Рисунок 3.2.2 – Ацинус підшлункової залози щура. Загальна дегідратація, 3 доба. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення $\times 8000$

На 7 добу дослідження (середній ступінь зневоднення) аналіз органомеричних показників виявив зменшення маси щура на 19 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, абсолютна маса ПЗ зменшилася на 21 % ($p < 0,001$), відносна маса ПЗ зменшилася на 6 % ($p = 0,053$), об'єм ПЗ зменшився на 16 % ($p = 0,004$). Світлооптично виявлено значну частину панкреатичних ацинусів із порушеною архітектонікою, наростання міжчасточкового та міжацинарного набряку та повнокрів'я строми, серед якої паравазально виявлені одиничні вогнища склерозу. Подекуди виявлявся виражений набряк центроацинарних клітин, які мали ознаки морфологічних змін, як окремих елементів, так і їх комплексів. Відзначалась збільшена кількість панкреатоцитів з ознаками каріопікнозу ядер за рахунок

конденсації хроматину. Серед деяких часточок виявлялася лімфогістіоцитарна інфільтрація строми (рис. 3.2.3).



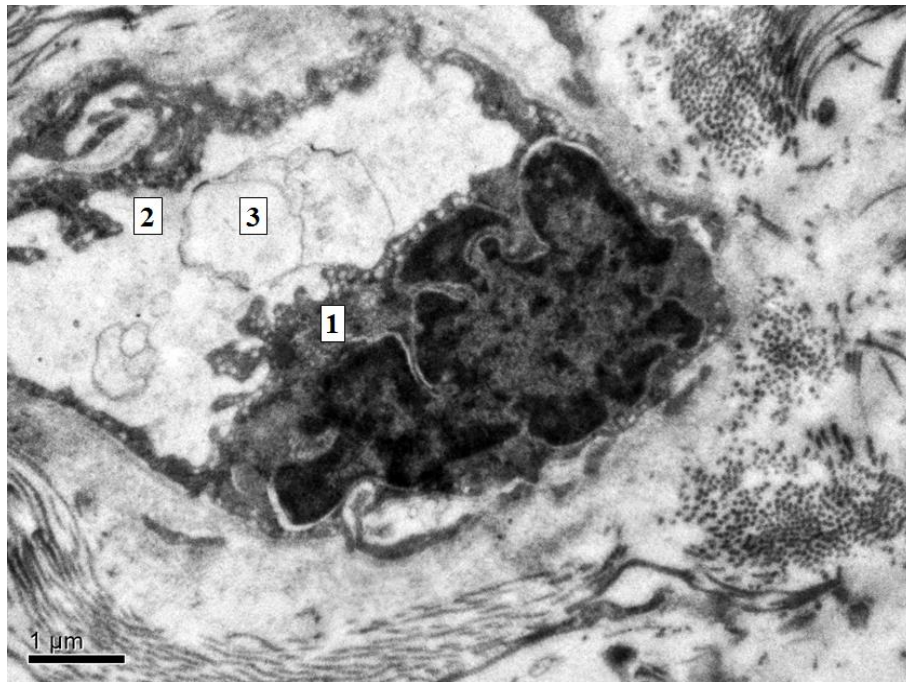
Примітка. 1- острівець Лангерганса, 2- лімфогістіоцитарна інфільтрація, 3- сполучнотканинні проміжки.

Рисунок 3.2.3 – Підшлункова залоза щура, загальна дегідратація, 7 доба. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x200

Вивідні протоки підшлункової залози мали ознаки проліферації вистилаючого плоскоклітинного епітелію з потовщеною стінкою за рахунок лімфогістіоцитарної та перидуктальної інфільтрації.

Зустрічалися екзокриноцити з базофільно забарвленою цитоплазмою та гіпертрофованими ядрами, серед яких виявлялися збільшені в розмірах та кількості ядерця, що ймовірно було обумовлено компенсаторними та адаптаційними реакціями на морфологічні зміни у паренхімі ПЗ.

На 7 добу дослідження цитоплазматичні відростки ендотеліоцитів капілярів та їх цитоплазма містили велику кількість вакуоль та мікропіноцитозних міхурців. Люменальна поверхня ендотеліоцитів формувала значну кількість цитоплазматичних відростків та брунькоподібних виростів. Ядра ендотеліоцитів мали інвагінації ядерної оболонки та маргінально розміщений хроматин (рис. 3.2.4).



Примітка. 1- цитоплазма ендотеліюцита, 2- цитоплазматичні відростки ендотеліюцита, 3- мембранні структури.

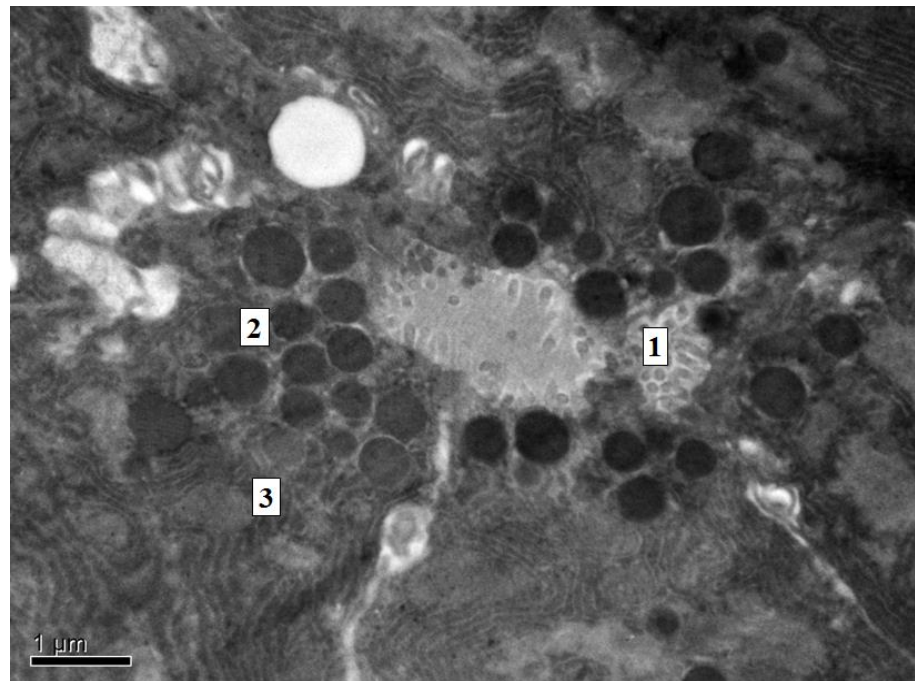
Рисунок 3.2.4 – Капіляр підшлункової залози щура. Загальна дегідратація, 7 доба. Контрастування ураніацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення $\times 12000$

Просвіти капілярів набули неправильної форми та достовірно звужилися на 22,34 % ($p = 0,0002$) у порівнянні з контрольною групою та були заповненими тонкими мембранними структурами.

Колагенові волокна перикапілярної зони загалом зберігали упорядковане розміщення. Діаметр артеріол зменшився на 11,32 % ($p = 0,049$), а венул – на 18,12 % ($p = 0,001$) щодо контролю.

Просвіти ацинусів були заповненими дрібнозернистим секреторним матеріалом. Площа перерізу ацинусів збільшилася на 7,66 % ($p = 0,45$), а площа екзокриноцитів – на 8,02 % ($p = 0,028$) щодо групи контролю. Мікровілі апікальної частини ациноцитів добре візуалізувалися, але були дещо деформованими.

На периферії апікальної частини цитоплазми спостерігалися скупчення електроннощільних секреторних гранул правильної круглої форми. Від них, ближче до центральної частини клітини візуалізувалися великі за розмірами та неправильної форми вакуолі. Частина мітохондрій мала частково редуковані кристи та була гіпотрофованою. Зустрічалися й гіпертрофовані мітохондрії (рис. 3.2.5). Площі ядер екзокриноцитів стали значно більшими на 39,4 % ($p < 0,001$), у порівнянні з контрольною групою. Площа острівців Лангерганса, цитоплазми екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичне співвідношення не мали достовірних змін ($p = 1,00$), ($p = 0,326$) та ($p = 0,096$). відповідно.

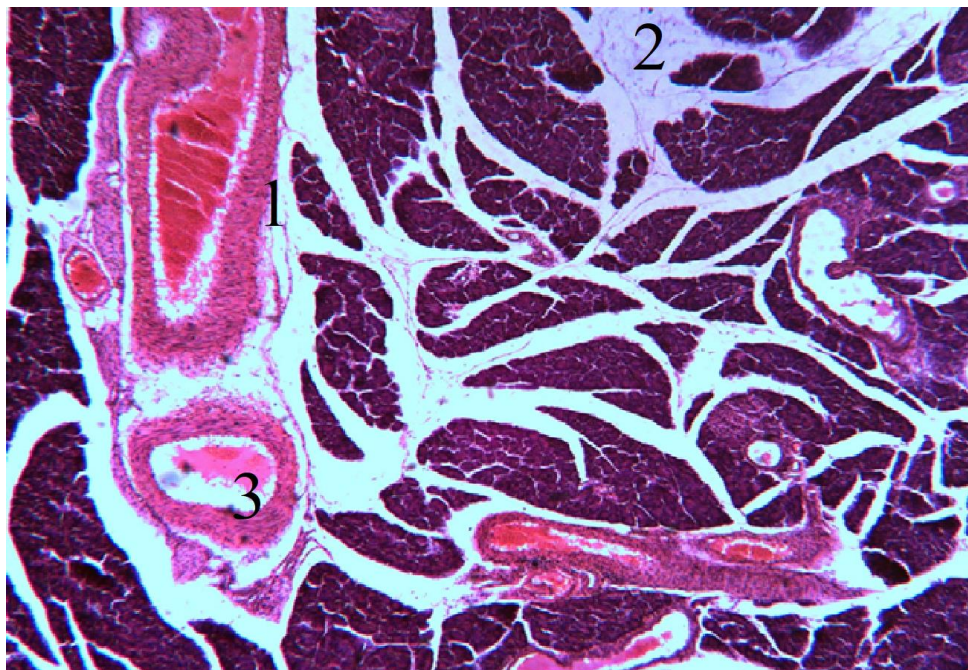


Примітка. 1- просвіт ацинуса, 2- секреторні гранули, 3- гіпотрофовані мітохондрії.

Рисунок 3.2.5 – Ацинус підшлункової залози щура. Загальна дегідратація, 7 доба. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення $\times 12000$

На 10 добу дослідження (важкий ступінь зневоднення) органометричні показники виявили зменшення маси щура на 9 % ($p = 0,005$) відносно контрольної групи, абсолютна маса ПЗ зменшилася на 5 % ($p = 0,054$), об'єм

ПЗ зменшився на 12 % ($p = 0,016$), відносна маса ПЗ не мала достовірних змін ($p = 0,677$). Світлооптично на 10 добу значних змін зазнала ендокринна частина паренхіми ПЗ, виявлено наростання набряку острівців, більшість з них була гіпертрофована та неправильної форми. Виявлена значна кількість острівців із ознаками вогнищевих крововиливів та стазу крові в капілярах. Також зазнали структурних змін клітини острівців – їх цитоплазма гомогенна, інтенсивно фарбується оксифільно кислими барвниками, деякі клітини з вакуолізованою цитоплазмою та пікнотично зміненими ядрами. На фоні деструктивних змін у β -клітинах, виявлялися гіпертрофовані клітини, а їх ядра були розміщені поряд.



Примітка. 1- венула з ознаками стазу крові, 2- розростання сполучної тканини, 3- артеріола.

Рисунок 3.2.6 – Паренхіма підшлункової залози щура. Загальна дегідратація, 10 доба. Забарвлення гематоксилін-еозином Збільшення x40

Були виявлені зміни і мікроциркуляторного русла у вигляді стазу, злушення ендотелію, місцями тромбозу. Виявлено потовщення стінки судин за рахунок склерозу, на фоні якого просвіти судин та вивідних проток були звужені, місцями різко звужені або оклюзовані. Перифокально судин та

вивідних проток ПЗ відмічалось розростання сполучнотканинних та жирових волокон, які зливаючись між собою утворювали ділянки склерозу (рис. 3.2.6 і 3.2.7). Під час проведення PAS-реакції вивідні протоки та центроацинарні клітини мали позитивну реакцію та забарвлювалися в пурпуровий колір (рис. 3.2.8).



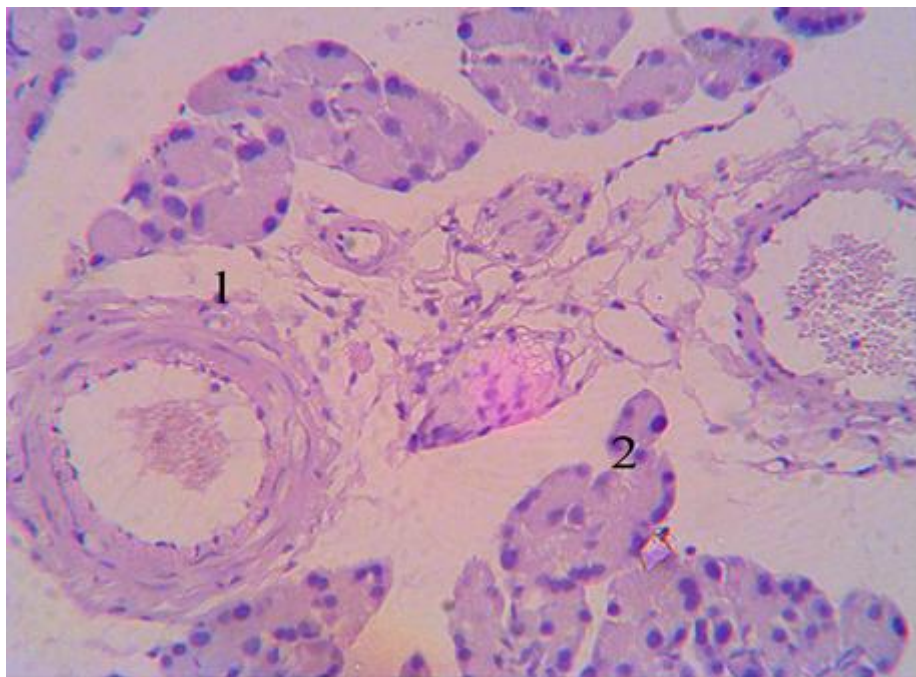
Примітка. 1- острівець, 2- вставна протока, 3- гемокапіляри.

Рисунок 3.2.7 – Паренхіма підшлункової залози щура. Загальна дегідратація, 10 доба. Імуногістохімічний маркер – антитіла до хромограніну
А. Збільшення x100

За умов прогресування експерименту ендокринна частина характеризувалась вираженими процесами у вигляді морфофізіологічного регресу серед клітин острівців Лангерганса, серед яких були виявлені різнонаправлені морфологічні зміни площі: більшість острівців були атрофованими, зменшеними у розмірах, неправильної форми, місцями зливалися з екзокринною паренхімою не маючи чіткої межі з ацинозними клітинами. Деякі з острівців мали великі розміри, у вигляді компенсаторної гіпертрофії, окремі острівці збільшувалися за рахунок набряку, острівцеві

капіляри мали розширені просвіти, з ознаками стазу крові чи вогнищевими крововиливами.

Ультрамiкроскопічно на 10 добу дослідження у більшості клітин залози ядра були пікнотичними, а деякі вже зазнали каріорексису, але зустрічалися й такі панкреатоцити, ядра яких зберігали свою цілісність, однак не мали ознак синтетичної активності, хроматин конденсувався під каріолемою. Площа екзокриноцитів збільшилася на 15,3 % ($p = 0,004$) щодо контролю, площа перерізу ацинусів та ядер екзокриноцитів значно збільшилася відносно контрольної групи – на 34,85 % ($p = 0,002$) та на 66,3 % ($p < 0,001$).

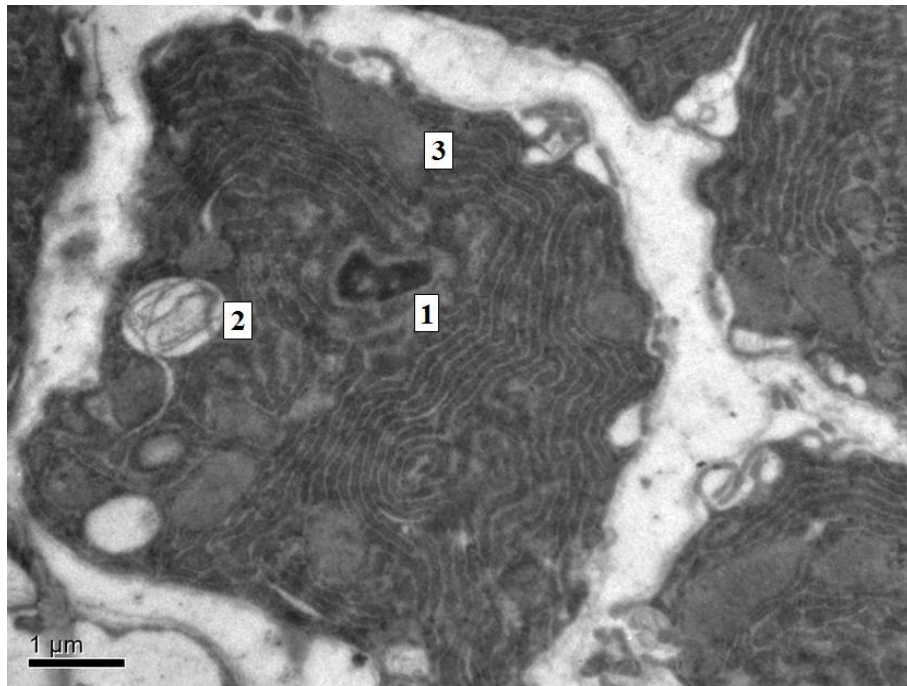


Примітка. 1- вставна протока, 2- ацинуси.

Рисунок 3.2.8 – Паренхіма підшлункової залози щура. Загальна дегідратація, 10 доба. PAS – реакція, розподіл глікопротеїнів в паренхімі залози. Збільшення x200

Відмічено значне збільшення площі острівців – на 124,5 % ($p < 0,001$), ядерно-цитоплазматичне співвідношення збільшилося на 42,7 % ($p = 0,019$), а площа перерізу цитоплазми екзокриноцитів стала меншою на 11,4 % ($p = 0,023$). При цьому у цитоплазмі клітин утворювалися безформні гігантські вакуолі, зменшувалась кількість гранул та відбувалось розширення

перинуклеарного простору. Гранулярна ендоплазматична сітка навколо ядра була редукованою, а мітохондрії набряклими з лізованим матриксом та кристами (рис. 3.2.9). Просвіти ацинусів були звуженими та майже не візуалізувалися. Міжацинарні перетинки були значно розширеними.



Примітка. 1- пікнотичне ядро, 2- секреторні гранули, 3- гіпертрофована мітохондрія.

Рисунок 3.2.9 – Інсулоцит. Загальна дегідратація, 10 доба.

Контрастування ураніацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом.

Збільшення x12000

Зміни просвітів мікросудин підшлункової залози щурів, які піддалися впливу важкого ступеня дегідратації були найсуттєвішими: внутрішній діаметр артеріол зменшився на 25,86 % ($p < 0,001$), капілярів – на 35,47 % ($p < 0,001$), а венул – на 37,68 % ($p < 0,001$) відповідно контрольної групи.

Таким чином, за умов впливу загального зневоднення були виявлені зміни структурно-функціональної будови та диференціації клітинних елементів, які характеризувались вираженими процесами у вигляді морфологічного регресу, як екзокринних клітин, так і острівців

Лангерганса, серед яких були виявлені різнонаправлені морфологічні зміни їх площі, такі зміни можуть свідчити про компенсаторно-адаптаційні реакції організму. Мікроциркуляторне русло мало структурні зміни у вигляді стазів, злушення ендотелію, а місцями ділянок мікротромбозів.

3.3 Морфологічна характеристика підшлункової залози щурів за умов впливу клітинної дегідратації організму різних ступенів тяжкості

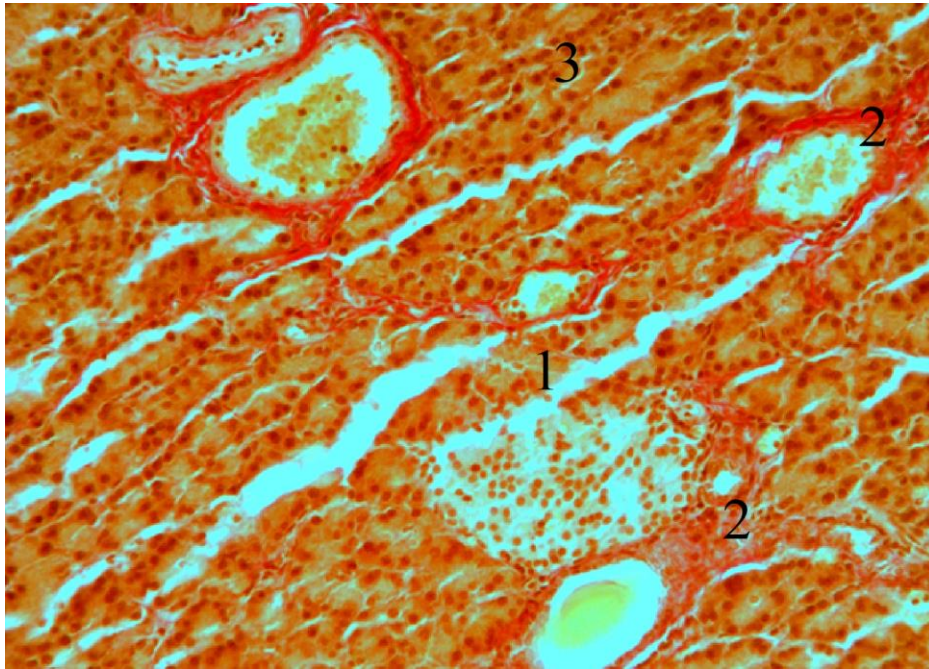
На 10 добу дослідження (легкий ступінь зневоднення) органометрично виявлено збільшення маси щура на 16 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, абсолютна маса ПЗ збільшилася на 35 % ($p < 0,001$), відносна маса ПЗ збільшилася на 13 % ($p = 0,003$), а об'єм ПЗ збільшився на 20 % ($p = 0,001$) (див. додаток А, таблиця А.5).

Мікроскопічно термінальні секреторні відділи виглядали нерівномірно розширеними, з ознаками набряку епітеліального плоскоклітинного шару, який мав структурні зміни різного ступеня, місцями з ознаками лізису цитоплазми та окремих її органел. На фоні повнокрів'я гемокапілярів визначався набряк периваскулярного простору з осередками вогнищевих мікрогеморагій. Вивідні протоки залози мали ознаки проліферації епітелію, перидуктальні простори містили дрібні лімфо-гістіоцитарні інфільтрати (рис. 3.3.1).

Переважає більшість острівців мали овоїдну або круглу форму з чіткими та рівними краями. Поодинокі острівці вирізнялися великими розмірами з набряком елементів строми, мікроциркуляторне русло зазнало гемостатичних змін з вогнищевими крововиливами.

На 10 добу досліду площа острівців Лангерганса, цитоплазми екзокриноцитів, ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичне співвідношення в порівнянні з контролем не змінилися ($p = 0,821$), ($p = 0,007$), ($p = 0,651$) та ($p = 0,621$), відповідно. Виявлено збільшення площі

екзокриноцитів на 12,2 % ($p = 0,001$) та значне збільшення площі ацинусів на 66,5 % ($p = 0,001$).



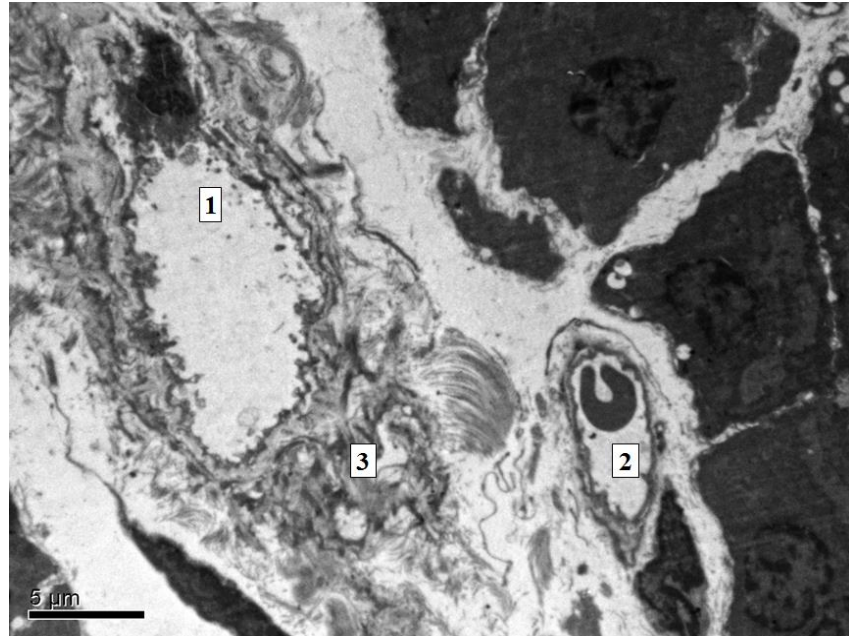
Примітка. 1- острівець з набряком строми, 2- повнокровні гемокапіляри з перифокальною лімфогістіоцитарною інфільтрацією, 3- ацинуси.

Рисунок 3.3.1 – Паренхіма підшлункової залози щура. Клітинна дегідратація, 10 доба. Забарвлення за Ван-Гізон x200

Ультраструктурно на 10 добу впливу клітинної дегідратації на організм щурів у ПЗ ми спостерігали розволокнення пучків колагенових волокон перисудинного простору за рахунок перивазального набряку, потовщення базальної мембрани артеріол та капілярів. Спостерігалися капіляри з деформованими ендотеліоцитами, стоншеними периферійними ендотеліальними ділянками та звуженими просвітами ($p = 0,423$) порівняно з контролем.

Ендотеліоцити таких капілярів мали пошкоджені органели, зморщені ядра та інвагінації цитоплазматичної мембрани. Просвіти венул та артеріол змінилися за рахунок набряку судинної стінки, але в діаметрі суттєво не відрізнялися щодо контрольної групи ($p = 0,007$) та ($p = 0,325$) (рис. 3.3.2).

Клітини екзокринної та ендокринної частини ПЗ мали збережену ультраструктуру. Спостерігалось незначне ущільнення їх цитоплазми. Ядра були чітко структурованими, містили, переважно гетерохроматин. β -клітини мали невелику кількість гранул із кристалоїдним вмістом. Сполучнотканинні перетинки були розширеними та добре візуалізувались.



Примітка. 1- просвіт артеріоли, просвіт капіляра, 3- перивазальний набряк.

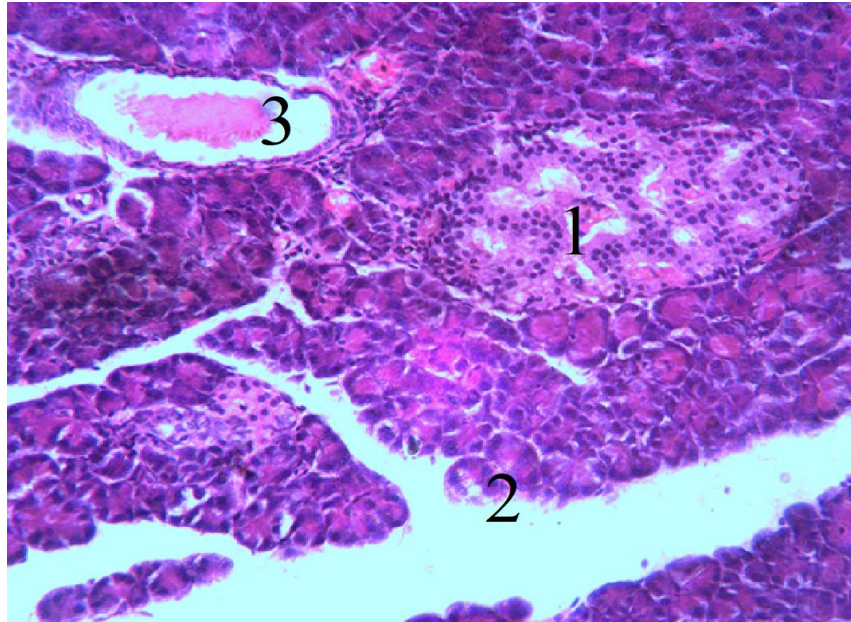
Рисунок 3.3.2 – Артеріола та капіляр підшлункової залози щура.

Клітинна дегідратація, 10 доба. Контрастування ураніацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення $\times 5000$

Через 20 днів експерименту (середній ступінь дегідратації) органометричні показники виявили зменшення маси щура на 13 % ($p = 0,001$) відносно контрольної групи, абсолютна маса ПЗ зменшилася на 15 % ($p < 0,001$), відносна маса ПЗ та її об'єм не мали достовірних змін ($p = 0,140$) та ($p = 0,096$). Гістологічно виявлено прогресування морфологічних змін як екзокринної, так і ендокринної паренхіми. Залоza зберігає ще свою часточкову будову, строма характеризується повнокрів'ям та набряком. Серед екзокринної паренхіми виявлені дисметаболичні морфологічні прояви у вигляді дистрофічних змін та набряку епітелію панкреатичних ацинусів з

одночасною гіпертрофією панкреатиоцитів та їх ядер, появою двоядерних клітин, що обумовлено компенсаторними процесами (рис. 3.3.3).

Світлооптично гемокапіляри дилатовані, переповнені кров'ю, стінки їх були потовщені, з ознаками набряку та плазморагії.



Примітка. 1- острівець з набряком строми, 2- повнокровні гемокапіляри з перифокальною лімфогістіоцитарною інфільтрацією, 3- стаз крові в просвіті венули.

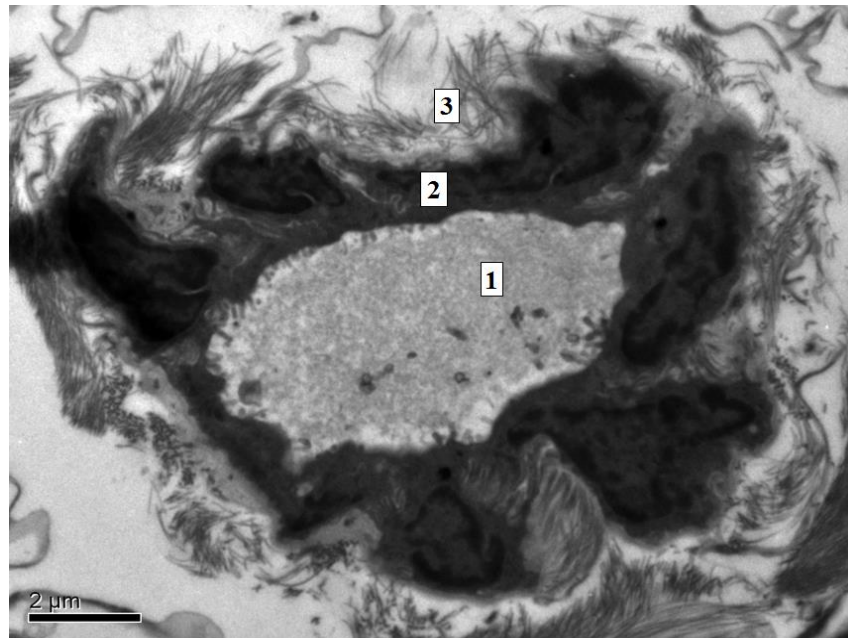
Рисунок 3.3.3 – Паренхіма підшлункової залози щура. Клітинна дегідратація, 20 доба. Забарвлення гематоксилін-еозином x200

Паравазально та перитубулярно виявлено розростання сполучної тканини з одночасним потовщенням судинних стінок та діapedезними геморагіями.

У вставних та вивідних протоках виявлена проліферація епітелію з лімфогістіоцитарними інфільтратами, які розповсюджувалася на перидуктальну тканину залози.

Значних змін зазнала і ендокринна паренхіма ПЗ, більшість панкреатичних острівців мали великі розміри та неправильну форму, з гіпертрофованими та гіперемійованими гемокапілярами. Зустрічалися також острівці з ознаками вакуолізації цитоплазми та точковими крововиливами. Цитоплазма гомогенна, інтенсивно фарбується кислими барвниками, ядра пікнотичні. Одночасно виявлена невелика кількість структурно незмінених острівцевих клітин, а також компенсаторно гіпертрофованих клітин з гіпертрофованими ядрами.

Ультраструктурно на 20 добу експерименту відбувалось поглиблення деструктивних змін у судинах мікроциркуляторного русла. Посилився субендотеліальний набряк та деструкція фібрилярних структур адвентиційної оболонки артеріол. Ендотеліоцити артеріол були зморщеними та деформованими (рис. 3.3.4). Цитоплазма ендотеліоцитів капілярів містила багато дрібних осміофільних тілець та мікропіноцитозних міхурців. Ламілярна оболонка їх ендотеліоцитів утворювала мікроплазматозні вирости, які десквамувалися у просвіт судини. Діаметри капілярів та венул на цьому терміні зменшилися на 10,69 % ($p = 0,058$) та 14,55 % ($p = 0,005$) щодо контролю (див.таблицю 5, додаток А). Діаметр артеріол не мав достовірних змін ($p = 0,082$).



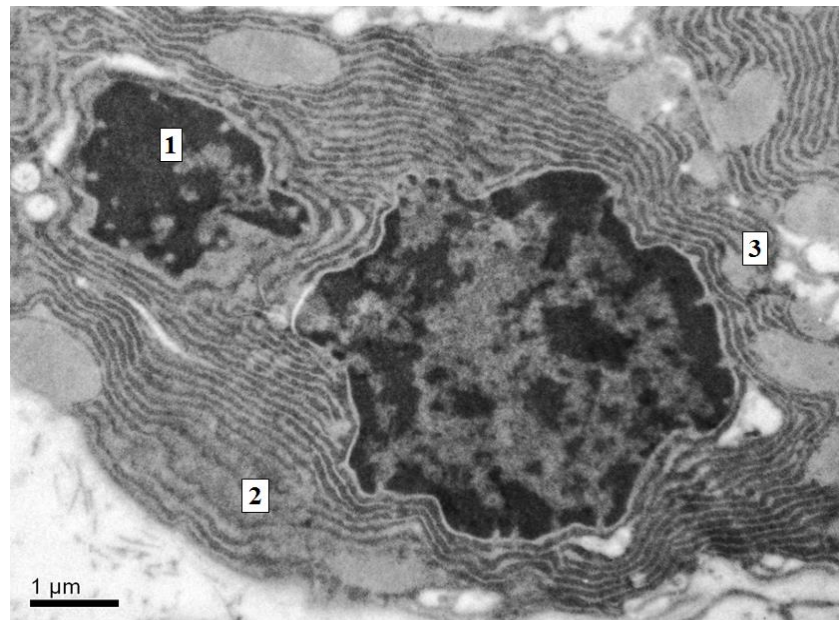
Примітка. 1- просвіт артеріоли, 2- ендотеліоцити, 3- зруйнована адвентиційна оболонка.

Рисунок 3.3.4 – Артеріола підшлункової залози щура. Клітинна дегідратація, 20 доба. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення x5000

Також на фоні впливу клітинної дегідратації відмічено значне зростання площі острівців Лангерганса на 106,7 % ($p < 0,001$), площі ядер екзокриноцитів на 51,48 % ($p < 0,001$) та ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 121 % ($p < 0,001$). Площі перерізу екзокриноцитів,

цитоплазми екзокриноцитів зменшилися на 29,6 % ($p < 0,001$) та 35,9 % ($p < 0,001$) щодо групи контролю. Площі ацинусів ПЗ не мали суттєвих змін ($p = 0,651$). В ациноцитах щільність цитоплазми збільшилась, а кількість секреторних гранул зменшилась. У двоядерних клітинах одне ядро зазнало пікнозу, навколо якого утворювалися дрібні вакуолі. Друге ядро мало хвилясті контури каріолеми, розширені ядерні пори та скупчення гетерохроматину.

Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, частково були розширеними, іноді до утворення вакуолей. Мітохондрії мали електронно-світлий матрикс з деструктованими кристами, а деякі були атрофованими (рис. 3.3.5).

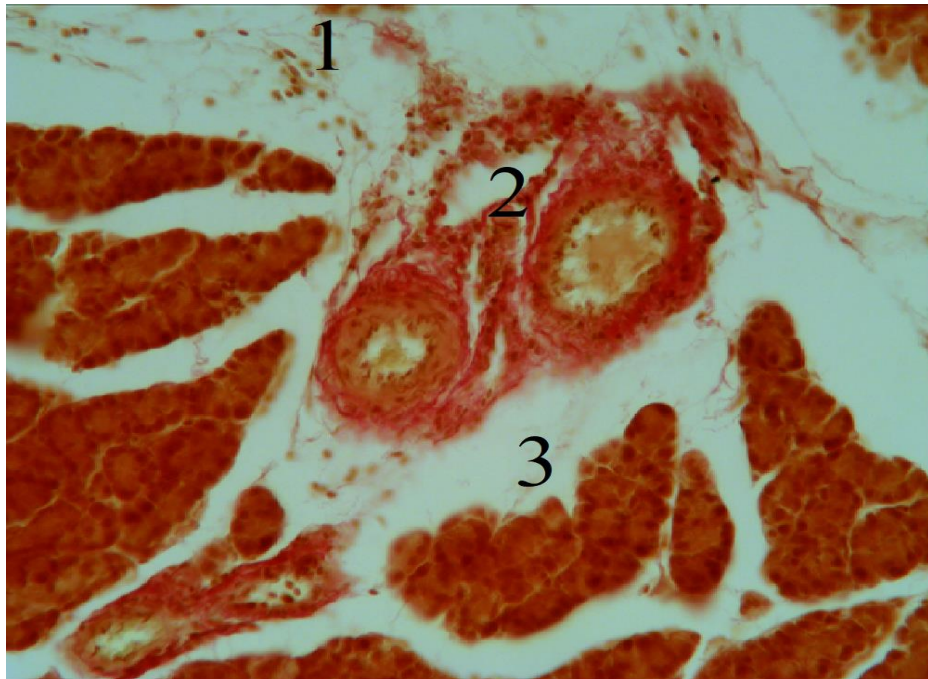


Примітка: 1- пікнотичне ядро, 2- розширені цистерни гЕПС, 3- атрофовані мітохондрії.

Рисунок 3.3.5 – Екзокриноцит підшлункової залози щура. Клітинна дегідратація, 20 доба. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення $\times 12000$

На 30 добу за умов поглиблення експерименту (важкий ступінь зневоднення) органометрія виявила зменшення маси щура на 22 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, абсолютна маса ПЗ зменшилася на 18 % ($p <$

0,001), об'єм ПЗ зменшився на 19 % ($p = 0,002$) (таблиця А.5, додаток А), відносна маса ПЗ достовірно не змінилася ($p = 0,880$). Також виявлялося поглиблення морфологічних змін як в паренхімі, так і у стромі, з формуванням набряку, лімфоїдної інфільтрації, розволокнення та місцями фрагментація сполучнотканинних прошарків, на фоні яких виявлені атрофічні зміни окремих елементів паренхіми, дисконкомплексція ацинусів та ацинарних клітин, які мали малі пікнотичні ядра. Також спостерігалися ділянки дезорганізації екзокринної паренхіми, де ацинарні клітини мали порушення полярного диференціювання та розташовувалися рандомними групами, ядра яких не мали хроматину, а ядерна оболонка була ущільнена. Необхідно зазначити, що поряд із описаними змінами також були виявлені небагаточисельні гіпертрофовані ацинуси (рис.3.3.6).

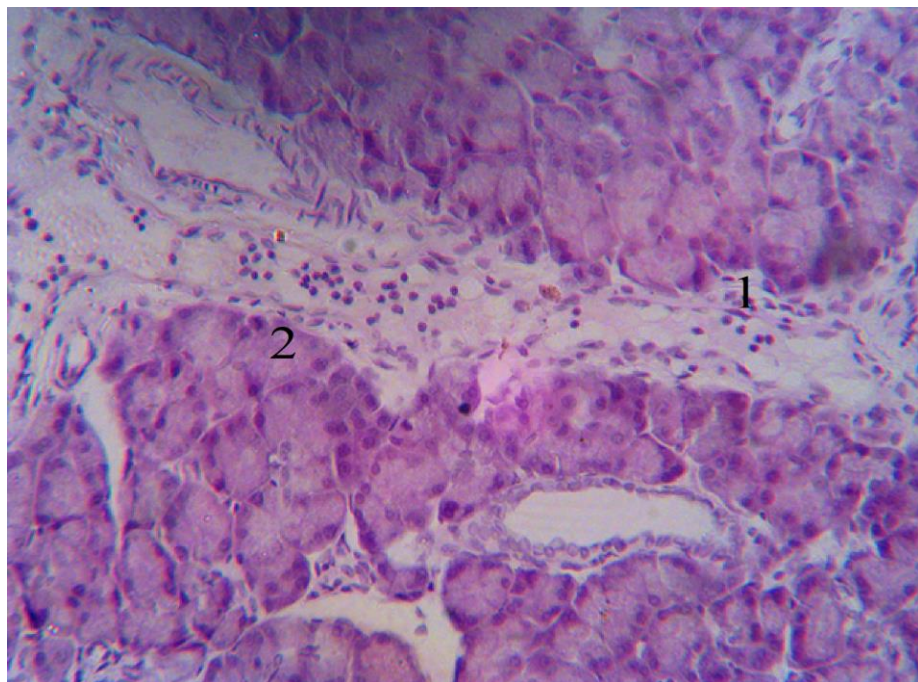


Примітка. 1- розволокнення та фрагментація сполучнотканинних прошарків, 2- повнокровні артеріола та венула з перифокальною лімфогістіоцитарною інфільтрацією, 3- дисконкомплексція ацинусів.

Рисунок 3.3.6 – Паренхіма підшлункової залози щура. Клітинна дегідратація, 30 доба. Забарвлення за Ван-Гізон x200

Мікроциркуляторне русло та вивідні протоки також зазнали прогресивних змін у вигляді нерівномірного потовщення стінок судин та вивідних проток, просвіти яких були нерівномірно звуженими, паравазальні та перидуктальні простори заповнені множинними лімфогістіоцитарними інфільтратами. Міжчасточкова ацинозна паренхіма містила ділянки з вогнищевими крововиливами, серед яких виявлені повнокровні капіляри з ознаками сладж-феномену.

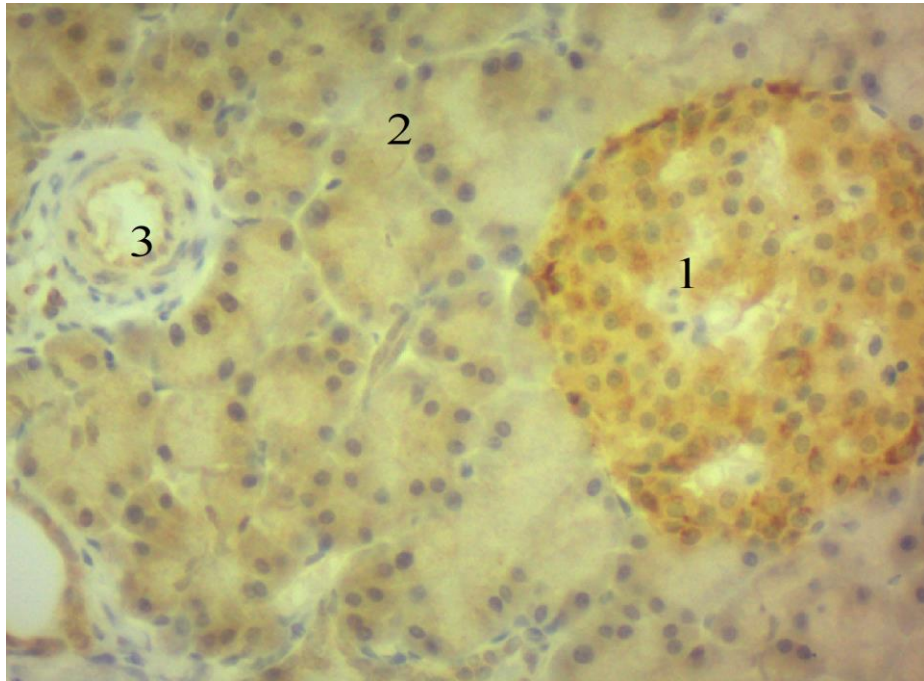
Світлооптично ендокринна паренхіма характеризувалися наростанням морфологічних змін, здебільшого відмічені зміни розмірів острівців Лангерганса: переважна їх більшість зменшувалась у розмірах за рахунок атрофічних змін, окремі компенсаторно гіпертрофовані та набряклі. Зустрічались острівцеві клітини гігантських розмірів неправильної чи овоїдної форми, ущільненою строюю, вакуолізованою цитоплазмою, малими ядрами та конденсацією хроматину.



Примітка. 1- лімфогістіоцитарна інфільтрація міжацинарних проміжків, 2- ацинуси.

Рисунок 3.3.7 – Паренхіма підшлункової залози щура. Клітинна дегідратація, 30 доба. PAS – реакція, розподіл глікопротеїнів в паренхімі залози. Збільшення $\times 200$

Подекуди спостерігалися зони крововиливів та лімфоцитарної інфільтрації перифокально або всередині острівців. Під час проведення PAS-реакції міжацинарні проміжки та центрoацинарні клітини мали позитивну реакцію та забарвлювалися в пурпуровий колір, екзокринні клітини, що експресують хромогранін А, чітко забарвлювалися жовтим кольором (рис. 3.3.7 - 3.3.8).



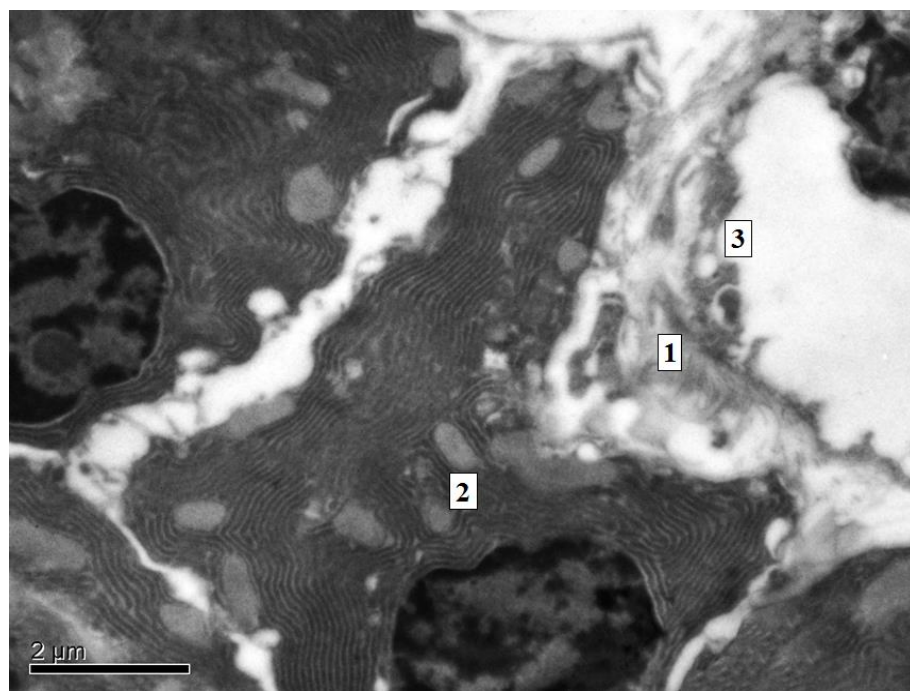
Примітка. 1- острівець, 2- ацинуси, 3- артеріола.

Рисунок 3.3.8 – Паренхіма підшлункової залози щура. Клітинна дегідратація, 30 доба. Імуногістохімічний маркер – антитіла до хромограніну А. Збільшення $\times 200$

Таким чином, встановлено, що набрякові зміни переходять в атрофію зі зменшенням структурних компонентів паренхіми. За умов пролонгації експерименту виявлена структурна перебудова компонентів строми та паренхіми на фоні розладів мікроциркуляції, зменшення кількості чи атрофії екзокринних та ендокринних клітин, розростанням сполучної тканини. До кінця експерименту, тканина ПЗ реагувала компенсаторними змінами, але їх виразність була незначною.

Ультрамiкроскопiчно на 30 добу дослiдження клiтини ацинусiв та ендокриноцити були зморщеними, набували неправильної форми. Цитоплазматична мембрана утворювала глибокi iнвагiнацiї та не мала чiтких контурiв. Ядра були зморщеними, мiстили грубо конденсований по периферiї ядра гетерохроматин (рис. 3.3.9).

Перивазальний набряк спостерiгався у всiх вiддiлах мiкроциркуляторного русла. Ендотелiй мiкросудин мав вираженi дефекти. Найбiльш реактивним компонентом мiкроциркуляторного русла виявилися венули.

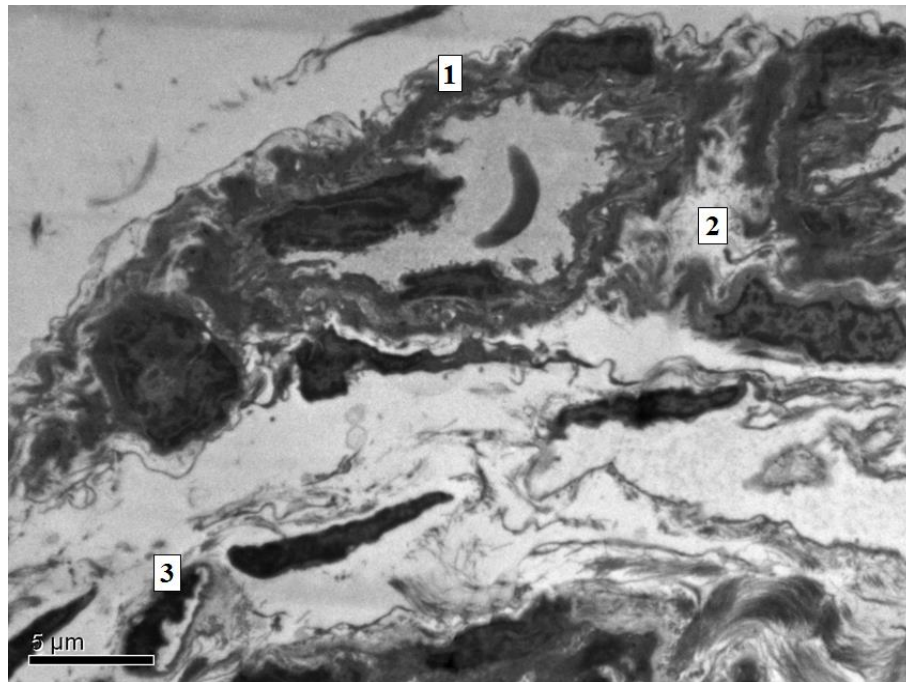


Примiтка. 1- перивазальний набряк, 2- гiпотрофованi мiтохондрiї, 3- пошкодженнi мiжклiтиннi контакти ендотелiоцитiв.

Рисунок 3.3.9 – Екзокриноцит пiдшлункової залози щура. Клітинна дегiдратацiя, 30 доба. Контрастування уранiлацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збiльшення x8000

У цих судинах еритроцити мали рiзнi розмiри та нерiвномiрну оптичну щiльнiсть, що може свiдчити про порушення розподiлення гемоглобiну та про його часткове руйнування. Адвентицiальна оболонка та поруч

розташована сполучна тканина мала пухку будову та невідповідно розміщені пучки колагенових волокон.



Примітка. 1- адвентиціальна оболонка венули, 2- перивазальний набряк, 3- капіляр.

Рисунок 3.3.10 – Венула, капіляри та лімфатичний капіляр підшлункової залози щура. Клітинна дегідратація, 30 доба. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення x5000

У капілярах спостерігалось сплющення ендотелію та пошкодження міжклітинних контактів (рис. 3.3.10). При цьому, діаметр венул зменшився на 25,84 % ($p < 0,001$), артеріол – на 11,48 % ($p = 0,017$), а капілярів – на 18,43 % ($p = 0,048$) відповідно контролю. Серед ультраморфометричних параметрів паренхіми залози на останньому терміні дослідження найбільші зміни відбулися у показниках ядерно-цитоплазматичного співвідношення, відмічено його збільшення на 220,4 % ($p < 0,001$), збільшення площі ядер екзокриноцитів на 84,9 % ($p < 0,001$) та площі острівців Лангерганса на 84,9 % ($p < 0,001$). Площа ацинусів зменшилася на 18,6 % ($p = 0,034$), площа перерізу екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів зменшилася на 35,98 % ($p <$

0,001) та 45,4 % ($p < 0,001$) відповідно, порівнянно з контрольною групою тварин.

Отже, за умов клітинного зневоднення гістологічно виявлено прогресування морфологічних змін паренхіми ПЗ, строма характеризувалася повнокрів'ям та набряком, паравазальна сполучна тканина мала явища склерозу. Екзокринна паренхіма мала дисметаболичні морфологічні зміни у вигляді дистрофії та набряку епітелію панкреатичних ацинусів з одночасною гіпертрофією панкреатиоцитів та їх ядер, появою двоядерних клітин, що обумовлено компенсаторними процесами. За умов прогресування експерименту найбільш значні зміни відмічали серед площ острівців Лангерганса, екзокриноцитів та їх ядер, площі цитоплазми та ЯЦС.

Мікроциркуляторне русло та вивідні протоки також зазнали прогресивних змін у вигляді нерівномірного потовщення їх стінок, паравазальні та перидуктальні простори містили множинні лімфогістіоцитарні інфільтрати. Міжчасточкова ацинозна паренхіма містила ділянки з точковими крововиливами, а повнокровні капіляри з ознаками сладж-феномену.

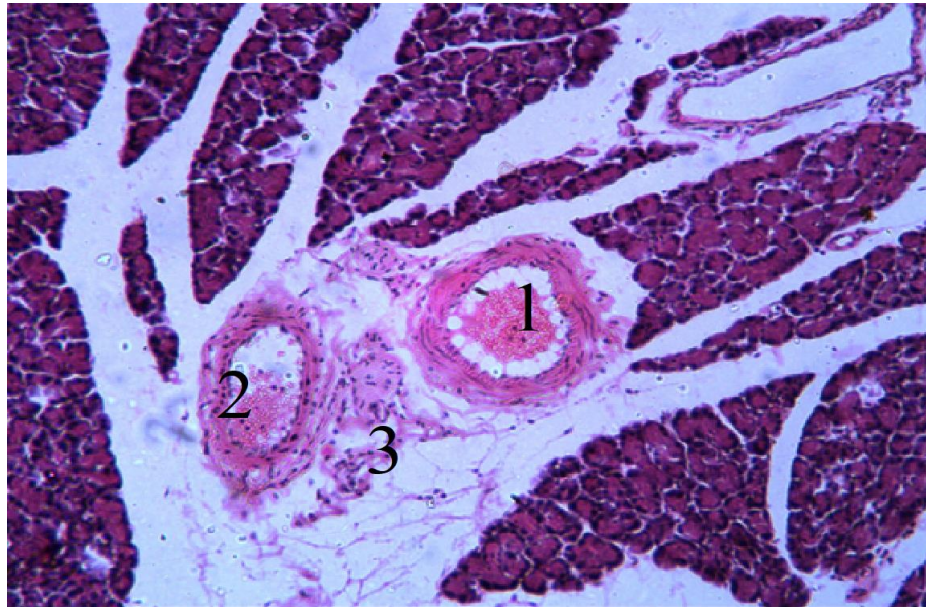
3.4 Морфологічна характеристика підшлункової залози щурів за умов впливу позаклітинної дегідратації організму різних ступенів тяжкості

Органометричні показники на 30-у добу (легкий ступінь зневоднення) виявили зменшення маси щура на 16 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, абсолютна маса ПЗ зменшилася на 12 % ($p < 0,001$), об'єм ПЗ зменшився на 13 % ($p = 0,016$), відносна маса ПЗ не змінилася ($p = 0,940$) (таблиця А.6, додаток А).

Світлоопично було виявлено частково збережену будову паренхіми ПЗ. У периферичних відділах, на фоні розволокнення строми, спостерігалися

ділянки вогнищевого набряку, деякі панкреатоцити візуалізувалися з пікнотичними ядрами.

Просвіти вивідних проток були відносно збереженими, однак була виявлена проліферація їх епітелію, а подекуди з вогнищевим розростанням строми, з наявними перифокально розташованими лімфогістіоцитарними інфільтратами та вогнищевим склерозом (рис. 3.4.1).



Примітка. 1- артерія, 2- вена, 3- лімфогістіоцитарна інфільтрація та розростання сполучної тканини.

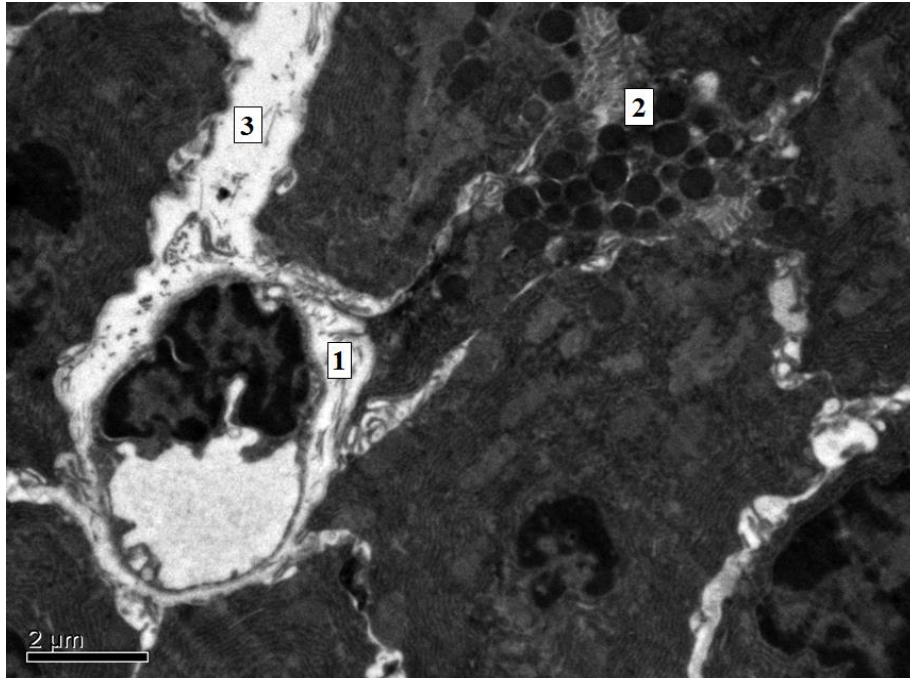
Рисунок 3.4.1 – Паренхіма підшлункової залози щура. Позаклітинна дегідратація, 30 доба. Забарвлення гематоксилін-еозином x100

Зміни мікроциркуляторного русла проявлялися переважно у вигляді повнокрів'я кровоносних судин, місцями з вогнищевими периваскулярними мікрогеморагіями.

Острівцеві клітини мали ознаки набряку строми, але в переважній більшості зберігали свою округлу форму, частина β -клітин мала гідропічні зміни, ядра були витягнутої форми за рахунок пікнозу.

Ультрамікроскопічно на 30-у добу впливу позаклітинної дегідратації морфологія паренхіми ПЗ щурів загалом була збереженою, але, спостерігалися поодинокі деформовані просвіти ацинусів та вкорочені мікрворсинки на апікальних полюсах екзокриноцитів (рис. 3.4.2).

Площа перерізу острівців Лангерганса, ацинусів, екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів у порівнянні з контролем не мали суттєвих змін ($p = 0,821$), ($p = 0,151$), ($p = 0,406$) та ($p = 0,496$), відповідно.



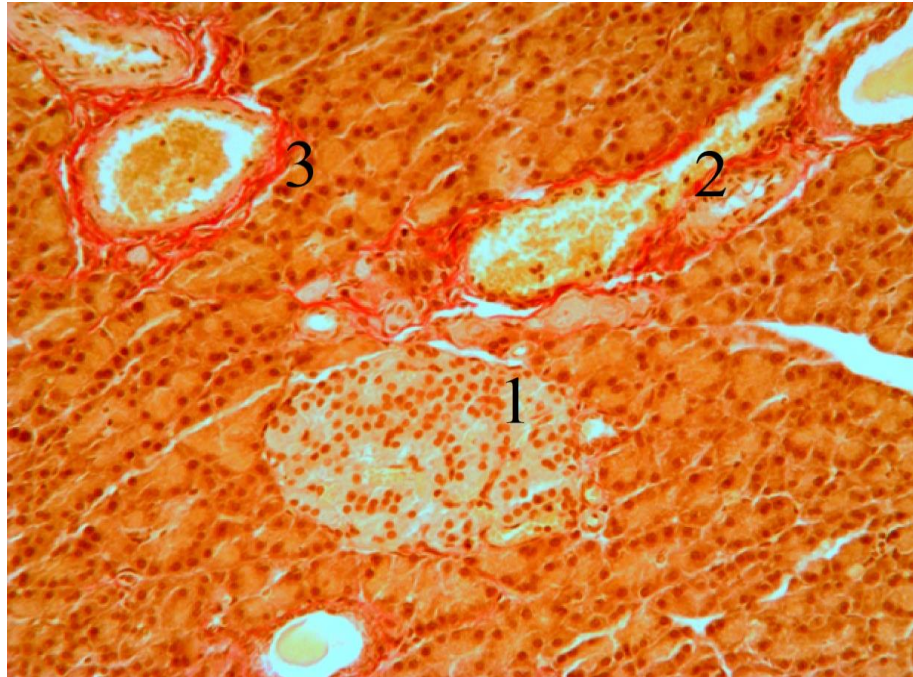
Примітка. 1- перикапілярний простір, 2- секреторні гранули, 3- міжчасточкова сполучнотканинна перетинка.

Рисунок 3.4.2 – Підшлункова залоза щура. Позаклітинна дегідратація, 30 доба. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення x8000

Достовірні зміни відбувалися в площі перерізу ядер екзокриноцитів, де відмічено їх збільшення на 33,4 % ($p = 0,004$). Ядерно-цитоплазматичне співвідношення не змінилося ($p = 0,130$). Цитоплазма ендокринних клітин містила багаточисленні базально розміщені електроннощільні гранули та відростки, які зберігали свої безпосередні контакти з капілярами. Міжчасточкові сполучнотканинні перетинки та перикапілярні простори були дещо розширеними, у той час, як міжацинарні перетинки у різних ділянках мали нерівномірну товщину.

Судини мікроциркуляторного русла після впливу легкого ступеня позаклітинної дегідратації мали дещо звужені просвіти. Так, діаметри

артеріол, капілярів та венул не мали достовірних змін ($p = 0,595$), ($p = 0,493$) та ($p = 0,185$) порівняно з контролем (рис. 3.4.3). Що можна розцінювати як тенденцію змін, яка не підтверджується статистично при цьому виді та терміні дегідратації.



Примітка. 1- острівець Лангерганса, 2- венула, 3- артеріола.

Рисунок 3.4.3 – Підшлункова залоза щура. Позаклітинна дегідратація, 30 доба. Забарвлення за Ван - Гізон. Збільшення x100

За умов прогресування експерименту на 60-у добу органометричні показники (таблиця А.3, додаток А) виявили збільшення маси щура на 14 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, абсолютна маса ПЗ збільшилася на 18 % ($p < 0,001$), об'єм ПЗ збільшився на 18 % ($p = 0,002$), відносна маса ПЗ не змінилася ($p = 0,820$). Світлооптично виявили більш виражені морфологічні зміни як екзокринної, так і ендокринної частини ПЗ. Ці зміни проявлялися у вигляді гемодинамічних розладів: просвіти судин були значно розширеними з ознаками гемостазу, досить часто візуалізувалися вогнищеві чи дифузні крововиливи переважно в екзокринній паренхімі залози. Нерідко спостерігалися ознаки лімфоїдної інфільтрації, розволокнення

сполучнотканинних міжчасточкових прошарків з утворенням сполучнотканинних тяжів.

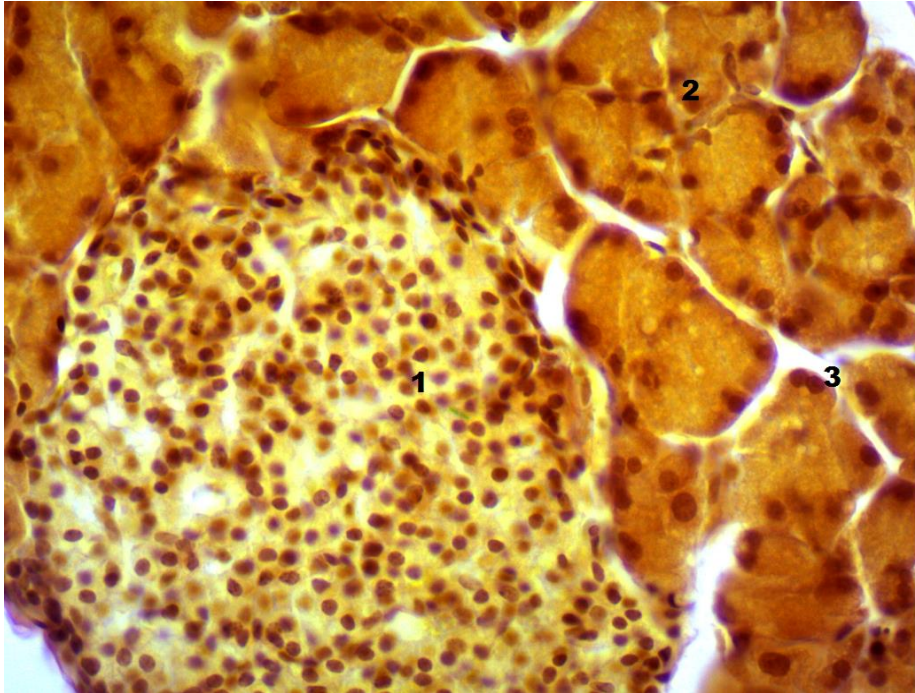
Значна кількість часточок мала структурні зміни паренхіми, ацинарні клітини були з порушенням полярного диференціювання, вони розміщувалися рандомними групами поздовжніми тяжами. Частина ацинусів, на фоні набряку епітелію мала виражені дистрофічні зміни окремих елементів або ж їх комплексів, ступінь виразності змін мав переважно дрібно-вогнищевий характер, частина паренхіми формувала безформенну оксифільну масу з порушеною архітектонікою та хаотично розташованими пікнотичними ядрами.

Водночас спостерігалися окремі часточки, які мали гіпертрофовані ацинуси, екзокриноцити з гіпертрофованими ядрами мали базофільну цитоплазму, а самі ядерця збільшувалися в кількості та розмірах, що можна розцінювати як прояви зменшення компенсаторно-адаптаційних реакцій.

Вивідні протоки залози характеризувалися вираженими проліферативними змінами вистилаючого епітелію, останній розміщувався у декілька шарів на фоні лімфогістіоцитарної інфільтрації стінки, яка розповсюджувалася на перидуктальні простори.

Світлоптично відмічено зміни, яких зазнала ендокринна паренхіма: більшість острівців змінювали свою форму, переважно за рахунок їх набряку, окремі острівці втрачали свої чіткі межі, що обумовлено вакуолізацією переважно на рівні α -клітин, які розташовані по периферії острівців Лангерганса. Центральні розташовані β -клітини були набряклими, ядра останніх перебували в стані каріорексису чи каріопікнозу. В окремих острівцях частина клітинних елементів зазнавали різкого морфологічного регресу.

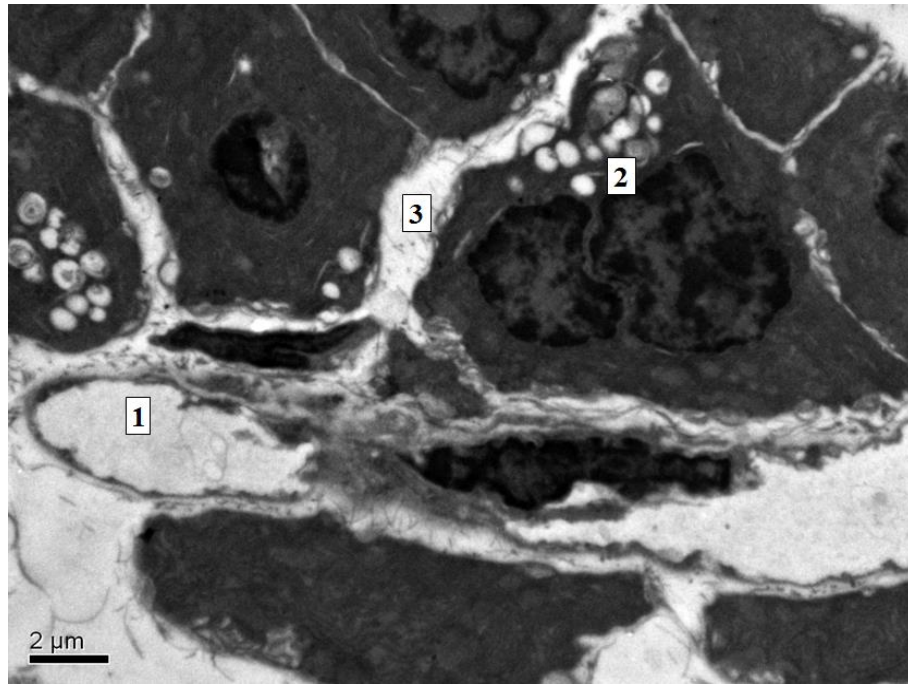
Мікроциркуляторне русло характеризувалося переважно повнокрів'ям в артеріолах та капілярах, набряком люменальної поверхні ендотеліоцитів, місцями з утворенням мікротромбів. В острівцях масово відмічалися діapedезні крововиливи (рис. 3.4.4).



Примітка. 1- острівець Лангерганса, 2- ацинуси, 2- ядра екзокриноцитів.

Рисунок 3.4.4 – Підшлункова залоза щура. Позаклітинна дегідратація, 60 доба, гіпертрофований острівець. Забарвлення за Ван Гізон. Збільшення x400

Ультраструктурно на 60-у добу після впливу позаклітинної дегідратації на організм щурів у ендокриноцитах ПЗ ідентифікуються ділянки розширення цитоплазми та групування органел. В-клітини містили сконцентровані групи електронноосвітливих гранул з центрально розміщеним матеріалом та поодинокі ліпідні включення. У мітохондріях екзокриноцитів відмічалось неоднорідне просвітлення матриксу, вони мали короткі та малочислені кристи. Деякі цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки були розширеними, знаходилися у стані дегрануляції. У частині екзокриноцитів ядра були набряклими, спостерігалася конденсація хроматину. Міжацинарні та міжчасточкові перетинки мали нерівномірну товщину (рис. 3.4.5).



Примітка. 1- просвіт капіляра, 2- секреторні гранули β-клітин, 3- міжацинарна перетинка.

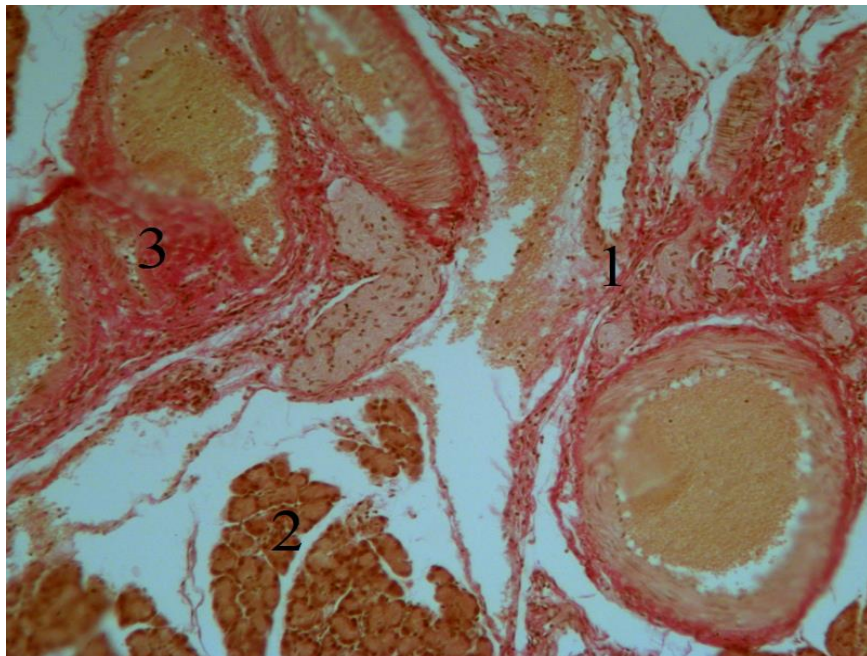
Рисунок 3.4.5 – Підшлункова залоза щура. Позаклітинна дегідратація, 60-та доба. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення x8000

Площа ацинусів ПЗ за умов впливу середнього ступеня позаклітинної дегідратації в порівнянні з контролем не мала достовірних змін ($p = 0,406$) (додаток А, таблиця А.6). Значно збільшилися площі перерізу ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичне співвідношення – на 77,5 % ($p < 0,001$) та 143,4 % ($p < 0,001$). Площі перерізу екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів зменшилися на 21,4 % ($p < 0,001$) та 29,1 % ($p < 0,001$). Площа острівців Лангерганса збільшилася на 64,3 % ($p < 0,001$) відносно контролю. Капіляри на всьому протязі мали періодичні місця звуження. Окремі ядра ендотеліоцитів набували видовженої форми та містили гетерохроматин з компактним його розміщенням біля каріолеми. Спостерігалися початкові ознаки розволокнення оболонок мікросудин. У

перикапілярному просторі спостерігалися ознаки переносу речовин – трансмембранні міхурці.

Діаметри капілярів та венул на 60-у добу експерименту змінилися суттєво та стали меншими на 15,51 % ($p = 0,012$) та 19,52 % ($p = 0,001$) від контрольних показників. Діаметр просвіту артеріол не мав суттєвих змін на даному терміні дослідження ($p = 0,211$).

Через три місяці експерименту органометричні показники виявили зменшення маси щура на 28 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, абсолютна маса ПЗ зменшилася на 26 % ($p < 0,001$), відносна маса ПЗ не мала суттєвих змін в порівнянні з контрольною групою (зменшення на 0,01 % ($p = 0,940$)), об'єм ПЗ зменшився на 27 % ($p = 0,001$). Гістологічно зміни підшлункової залози набували найбільш виражених ознак. В переважній більшості виявлений набряк волокнистої сполучної тканини, з різким порушенням часточкової будови залози. На фоні розширених міжацинозних просторів спостерігався набряк тканини збережених часточок залози (рис. 3.4.6).



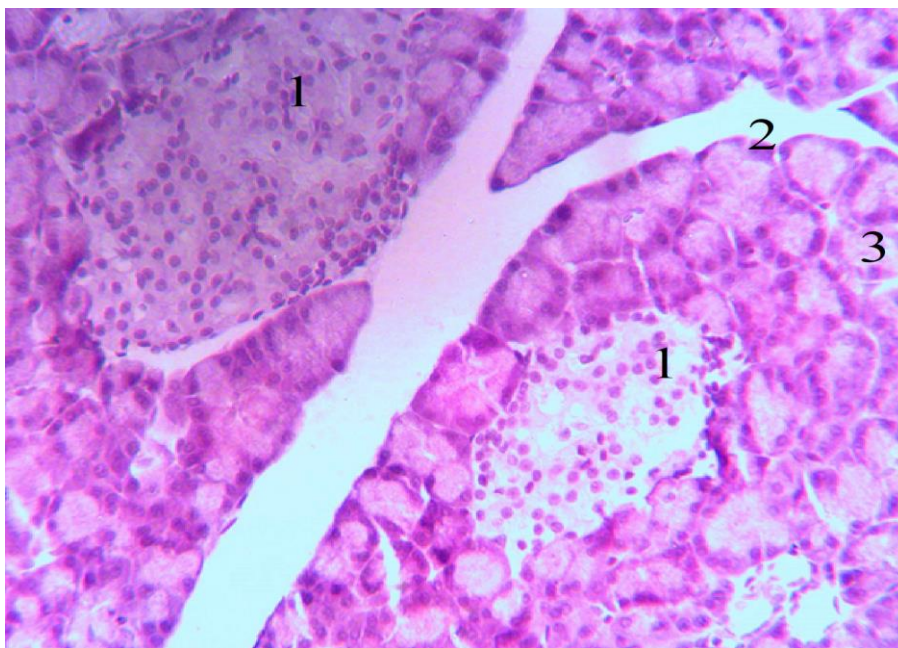
Примітка. 1- набряк та лімфогістіоцитарна інфільтрація сполучної тканини, 2- ацинуса з розширеними міжацинозними проміжками, 3- гемокапіляри.

Рисунок 3.4.6 – Підшлункова залоза щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Забарвлення за Ван Гізон. Збільшення $\times 100$

Екзокриноцити зазнавали більш виражених структурних змін, переважна більшість клітин мала пікнотичні (гіперхромні) ядра на фоні вакуолізованої цитоплазми. Візуалізувалися зони з нормальними структурами тканини та зони паренхіми з частковою декомплексацією ацинусів, розширеними міжацинозними просторами, які заповнені сполучнотканинними та лімфоїдними інфільтратами. Подекуди паренхіма зазнавала атрофічних змін у вигляді зменшення в розмірах та об'ємі ацинусів та центрoацинарних клітин, окремі з яких не мали ядер. Стінки судин різко потовщені, повнокровні, просвіти їх та вивідних проток нерівномірно звужені, паравазальні та перидуктальні простори заповнені лімфогістіоцитарними інфільтратами та сполучною тканиною. Ендокринна частина залози також зазнала виражених змін, диференціація клітинних елементів знижена, виявлено зникнення чіткої межі між ацинусами та острівцями, а також змінення площі острівців Лангерганса, в переважній більшості, у вигляді атрофії, значна частина острівців набувала неправильної овоїдної форми, перифокально та всередині яких виявлялися лімфоцитарні інфільтрати. На фоні виражених морфологічних змін острівців протоплазма їх інтенсивно та гомогенно фарбувалася еозином, ядра були малих розмірів, у деяких клітинах спостерігалися ознаки каріопікнозу.

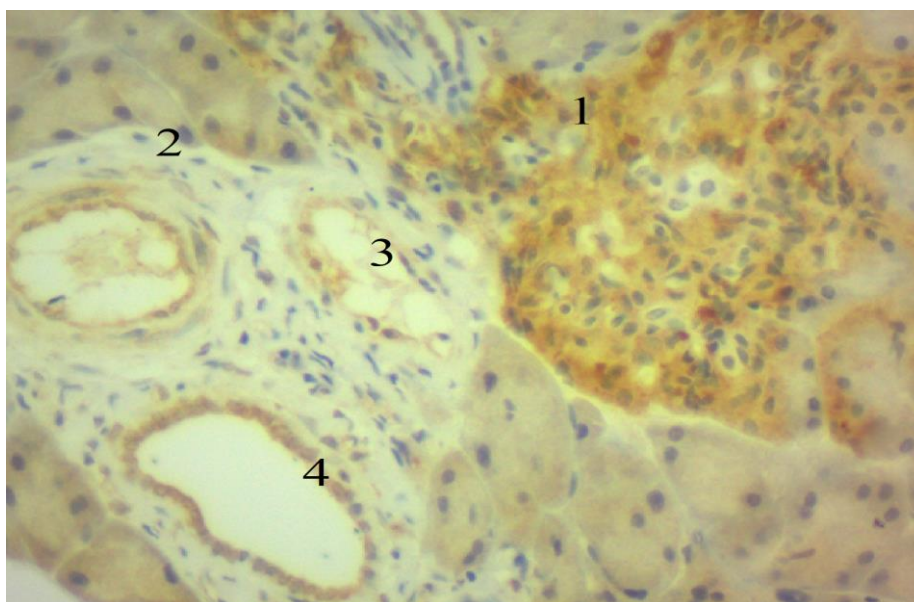
Окремі острівці були з вакуалізованою цитоплазмою, частина клітинних елементів підлягала різкій дегенерації, відмічалось зменшення кількості α - та β -клітин. Мікроциркуляторне русло мало виразні ознаки стазу крові в капілярах та дрібновогнищеві крововиливи.

Під час проведення PAS-реакції центрoацинарні клітини та острівці Лангерганса мали виражену позитивну реакцію та інтенсивно забарвлювалися в пурпуровий колір, також екзокринні клітини інтенсивно експресували хромогранін А та чітко забарвлювалися жовтим кольором (рис. 3.4.7 – 3.4.8).



Примітка. 1- деформовані острівці зі зменшеною кількістю клітин в центрі, 2- сполучнотканинні прошарки, 3- ацини.

Рисунок 3.4.7 – Паренхіма підшлункової залози щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. PAS – реакція, розподіл глікопротеїнів в паренхімі залози. Збільшення $\times 200$

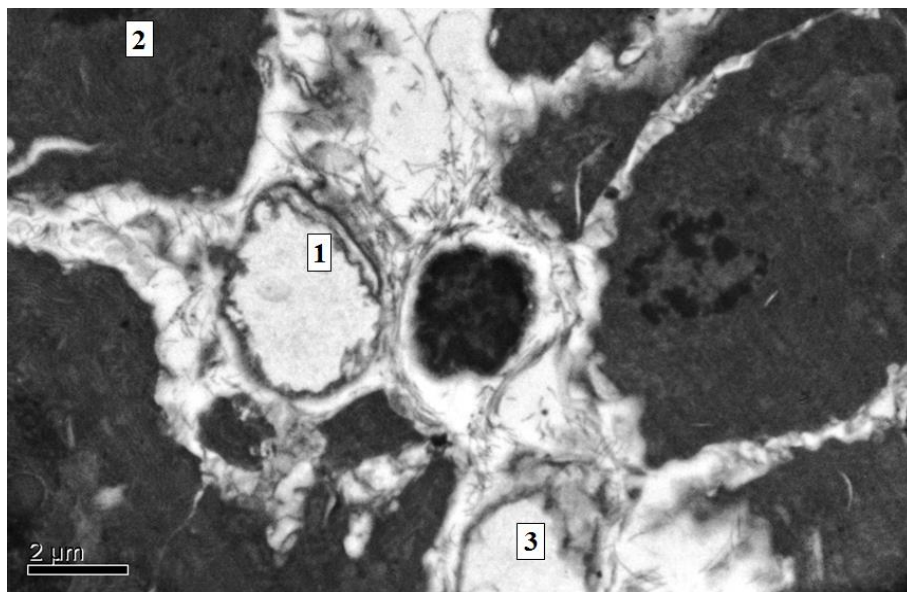


Примітка. 1- острівець, 2- артерія, 3- вена, 4- вивідна протока.

Рисунок 3.4.8 – Паренхіма підшлункової залози щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Імуногістохімічний маркер – антитіла до хромограніну А. Збільшення $\times 200$

Площа островців Лангерганса зменшилася на 21,6 % ($p = 0,007$), площа ацинусів – на 20,2 % ($p = 0,034$). Площа перерізу екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів значно зменшилися – на 42,4 % ($p < 0,001$) та 52,9 % ($p < 0,001$). Відмічено значне збільшення площі ядер екзокриноцитів – на 92,4 % ($p < 0,001$) та ядерно-цитоплазматичного співвідношення – на 297,8 % ($p < 0,001$).

Ультраструктурно на 90-у добу експерименту суттєві зміни відбулися як у стромі так і у паренхімі підшлункової залози щурів (рис. 3.4.9).



Примітка. 1- зруйнований зв'язок між базальною мембраною та ендотеліоцитами капілярів, 2- пікнотичне ядро екзокриноцита, 3- зруйнований капіляр.

Рисунок 3.4.9 – Підшлункова залоза щура. Позаклітинна дегідратація, 90-та доба. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення x8000

У частині екзокринних панкреатоцитів ядра були пікнотичними. Цитоплазма таких клітин мала гігантські безформні вакуолі, гіпотрофовані мітохондрії, майже не містила гранул секрету. Сполучнотканинні перетинки мали різну ширину за рахунок набряку. Перикапілярний простір був розширеним та заповнений з неорганізованою гістоархітектонікою колагеновими волокнами. Спостерігалися капіляри зі звуженими просвітами та стоншеними стінками. З'єднання

ендотеліоцитів були порушені, а базальна мембрана розпушена та перервна. Зустрічалися капіляри зі зруйнованим зв'язком між базальною мембраною та ендотеліальною вистилкою. Були й повністю зруйновані капіляри з лізованими стінками, виявлялися лише фрагменти їх мембран.

Просвіти капілярів стали меншими за контрольний показник на 25,43 % ($p = 0,001$), артеріол – на 15,48 % ($p = 0,001$), а венул – на 28,47 % ($p = 0,001$) (таблиця А.6, додатку А). Таким чином, за умов моделювання позаклітинної дегідратації в паренхімі ПЗ виявлені дифузні крововиливи, з переважним ураженням екзокринної паренхіми залози, строма мала ознаки лімфоїдної інфільтрації, розволокнення сполучнотканинних міжчасточкових прошарків з формуванням сполучнотканинних тяжів.

Ендокринна частина залози також мала виражені зміни, диференціація клітинних елементів була різко знижена, площа острівців Лангерганса була змінена у вигляді атрофії, значна частина острівців мала неправильну овоїдну форму, перифокально та всередині візуалізувалися лімфоцитарні інфільтрати. Ядра клітин мали малі розміри, у деяких клітинах спостерігалися ознаки каріопікнозу. Цитоплазма окремих острівців мала ознаки вакуолізації, значна частина клітинних елементів підлягала різкій дегенерації за рахунок зменшення кількості α - та β -клітин. Мікродиркуляторне русло мало виразні ознаки стазу крові в капілярах та дрібновогнищеві крововиливи. Найбільш чутливими показниками до сублетального ступеня зневоднення виявилися площі острівців Лангеганса, екзокриноцитів та їх ядер, площа цитоплазми та ЯЦС.

3.5 Морфологічна характеристика підшлункової залози щурів за умов двотижневої реадптації після закінчення впливу важкого ступеня різних видів дегідратації

Спостерігаючи за процесами відновних змін після закінчення експерименту з важким ступенем різних видів зневоднення, нами було констатовано динамічні морфологічні перетворення паренхіми ПЗ, які

супроводжувалася компенсаторними реакціями та призводили до фрагментарного морфологічного відновлення паренхіми ПЗ. Світлооптично відмічено відновлення часточкової будови органа, зменшення набрякових змін міжчасточкового та міжацінозного інтерстицію. Тканина залози характеризувалася відновними процесами, які проявлялися гіпертрофією ацинусів, в тому числі за рахунок збільшення об'єму клітин, збільшення їх ядер та ядерця. Виявлені двоядерні клітини овоїдної форми, які мають ядерця, розміщені на різних полюсах клітин, що обумовлене амітотичним діленням ацінозних клітин. Також мікроскопічно виявлені прояви відновних змін екзокринної паренхіми за типом внутрішньоклітинного оновлення структурних елементів у ділянках пошкоджених ацинусів, які мають вигляд багатоядерної цитоплазматичної маси оточеної клітинною мембраною з нечіткими клітинними межами. Нерідко виявлялися ацінозні комплекси, які формували апікальними частинами первинну центроацінозну вивідну протоку.

Регенераторні зміни мікроциркуляторного русла проявлялися у вигляді проліферації фібробластів з різним ступенем диференціації, а також відновлення нормальної структури та розростання ендотелію судин. На фоні значного розширення судин спостерігалися прояви зменшення набряку стінок судин.

Світлооптично виявлялася велика кількість індіферентних клітин у вигляді епітеліальних тяжів, які формували фігури мітозів.

Перидуктальні зони містили сполучнотканинні тяжі, в окремих вивідних протоках ПЗ зберігалися ознаки проліферації вистилаючого епітелію та помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація стінок. Забарвлення секрету просвітів проток, попри різні їх діаметри, було інтенсивним та рівномірним.

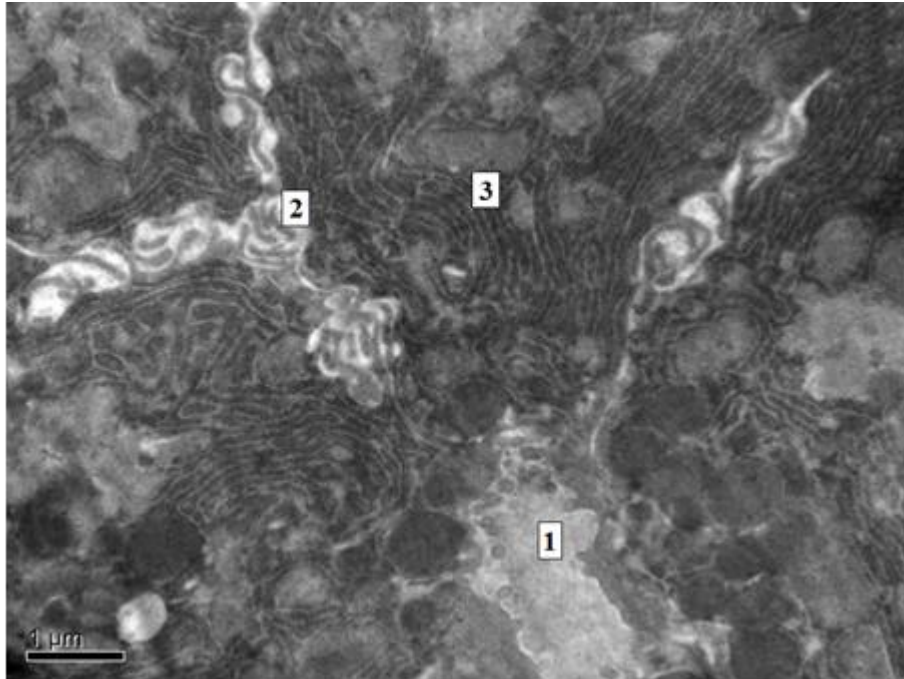
Світлооптично ендокринний апарат характеризувався незначними змінами розмірів острівців, краї острівців мали більш чіткі контури за рахунок часткового відновлення будови клітин, але повного відновлення

структури не спостерігалось. Мутне набрякання переважної більшості клітин зникало і спостерігалось лише серед тих небагаточисленних острівців, де зустрічались виражені дегенеративні зміни. Подекуди візуалізувалися рандомно розташовані ендокринні клітини гігантських розмірів, в яких за рахунок частково збережених β -клітин з подальшою їх гіпертрофією та гіперплазією відбувалось відновлення інсулярного апарату. Також в острівцевих клітинах не виявлявся паравазальний набряк, а спостерігалися невеликі скупчення β -клітин, в кількості до 10 шт, які мали базofilьну цитоплазму, що вказує на інтенсивний білковий синтез та формування нового острівця Лангерганса. Неогенез острівцевих клітин відбувався як перидуктально, так і рандомно серед екзокринної паренхіми залози. Частина ацинусів, які розміщувалися в безпосередній близькості до острівців, містили окремі клітини зі специфічною зернистістю та ядрами по типу ядер властивим острівцевим клітинам, однак цитоплазма їх зберігала гранули зимогену, що вказувало на розростання острівцевої тканини, як за ходом проток, так і, незалежно від них, серед ацинозної паренхіми. В ацинусах, розташованих поблизу острівців Лангерганса, виявлялись окремі клітини з властивою острівцевим клітинам зернистістю та характерною структурою ядра, чи з ядрами типу острівцевих клітин, але з цитоплазмою, яка містить окремі гранули ензимогену, що вказувало на ацино-інсулярні метаморфози.

Мікроциркуляторне русло також мало ознаки регенераторних змін, зменшувалися зони набряку та повнокрів'я, ділянок тромбозів чи крововиливів не було виявлено.

На 14 добу реадаптації після впливу важкого ступеня загальної дегідратації на ультрамікроскопічному рівні зберігались значні зміни структури паренхіми та строми ПЗ. Гранули секрету нерівномірно розповсюджувалися по всій площі цитоплазми. Гранулярна ендоплазматична сітка була фрагментованою, лише навколо ядра вона виявлялася збереженою, але з дещо розширеними цистернами. Більшість мітохондрій були набряклими. Площа площі ацинусів та ядра ацинозних клітин були більшою

на 32,9 % ($p = 0,007$) та 55,19 % ($p < 0,001$). Цитоплазма екзокриноцитів була дезорганізованою та по площі не мала суттєвих змін ($p = 0,070$), також достовірно не змінилися площі екзокриноцитів ($p = 0,06$), (таблиця А.7, додатку А) порівняно з контрольною групою тварин. Просвіти ацинусів були звуженими, добре візуалізувалися контакти між клітинами (рис. 3.5.1).

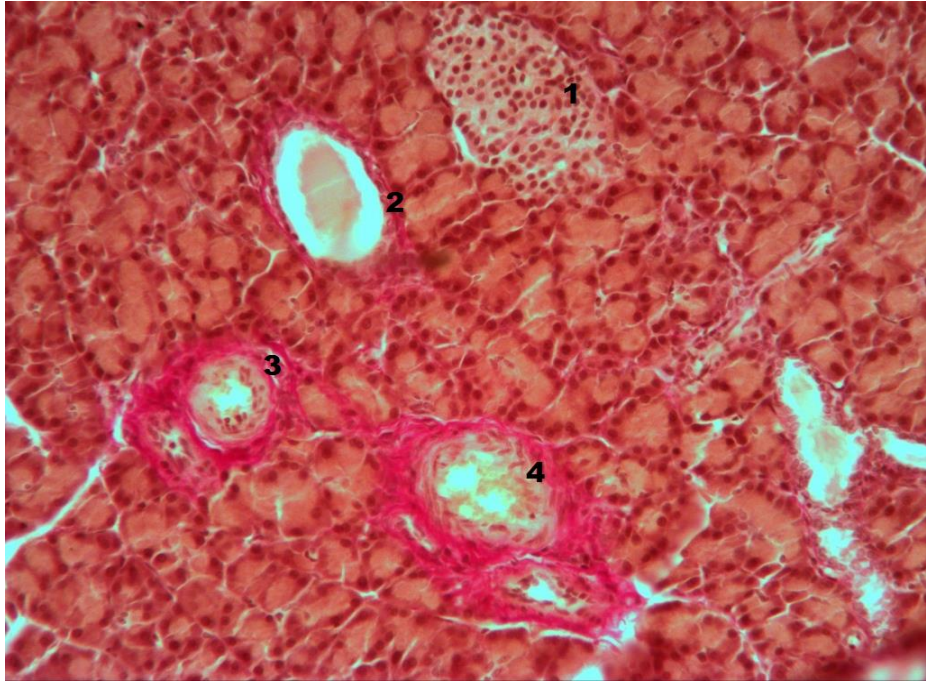


Примітка. 1- просвіт ацинуса, 2- мікрівілі, 3- мітохондрія.

Рисунок 3.5.1 – Підшлункова залоза щура. 14-та доба реадaptaційного періоду після впливу важкого ступеня загальної дегідратації. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення $\times 12000$

Відмічено значне збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення та площі острівців на 34,2 % ($p = 0,049$) та 116,5 % ($p < 0,001$). Просвіти судин мікроциркуляторного русла на 14 добу періоду реадaptaції залишалися звуженими. Так, діаметр артеріол був меншим від контрольного значення на 15,48 % ($p = 0,001$), капілярів – на 18,93 % ($p = 0,005$), а венул – на 19,06 % ($p = 0,001$) (рис. 3.5.2).

На 14-у добу реадaptaції після впливу важкого ступеня клітинної дегідратації добре візуалізувались просвіти ацинусів.



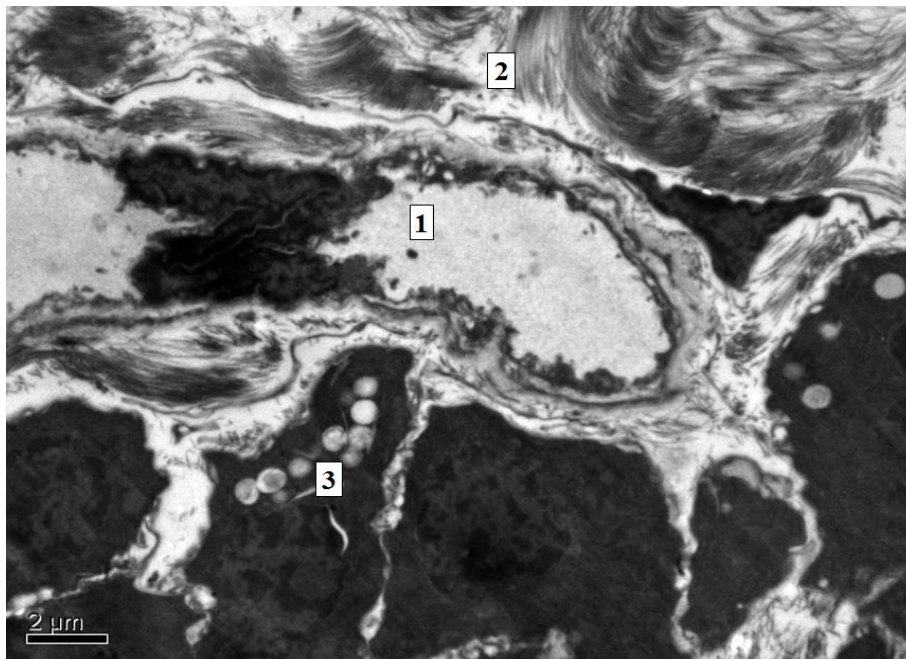
Примітка. 1- острівець Лангерганса, 2- вивідна протока, 3- артеріола, 4- венула.

Рисунок 3.5.2 – Підшлункова залоза щура. 14-та доба реадаптаційного періоду після впливу важкого ступеня загальної дегідратації. Забарвлення за Ван Гізон. Збільшення x200

Апікальна поверхня екзокриноцитів мала рівнонаправленні мікрворсинки. Гранули секрету більшою мірою були згруповані біля апікального краю клітин. Площа ацинусів ПЗ була меншою на 16,53 % ($p = 0,041$), площа екзокриноцитів – на 34,2 % ($p < 0,001$), а площа перерізу цитоплазми – на 41,8 % ($p < 0,001$). Площа ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичне співвідношення були більшими на 65,42 % ($p = 0,001$) та 168,4 % ($p < 0,001$) (таблиця А.8, додаток А). Площа острівців Лангерганса також зростала на 79,67 % ($p < 0,001$), відносно контрольної групи тварин.

Інсулоцити у кінці періоду реадаптації містили незначну кількість світлих гранул з рівномірно концентрованим матеріалом. Клітини мали збережені, ядра в яких переважав гетерохроматин. Перикапілярний простір був розширеним за рахунок набряку, містив ущільненні та відтіснені пучки колагенових волокон. Капіляри мали тонкі стінки, дещо звужені просвіти, які

були меншими від контрольного показника на 12,47 % ($p = 0,015$) та вакуолізовану цитоплазму ендотеліоцитів (рис. 3.5.3).



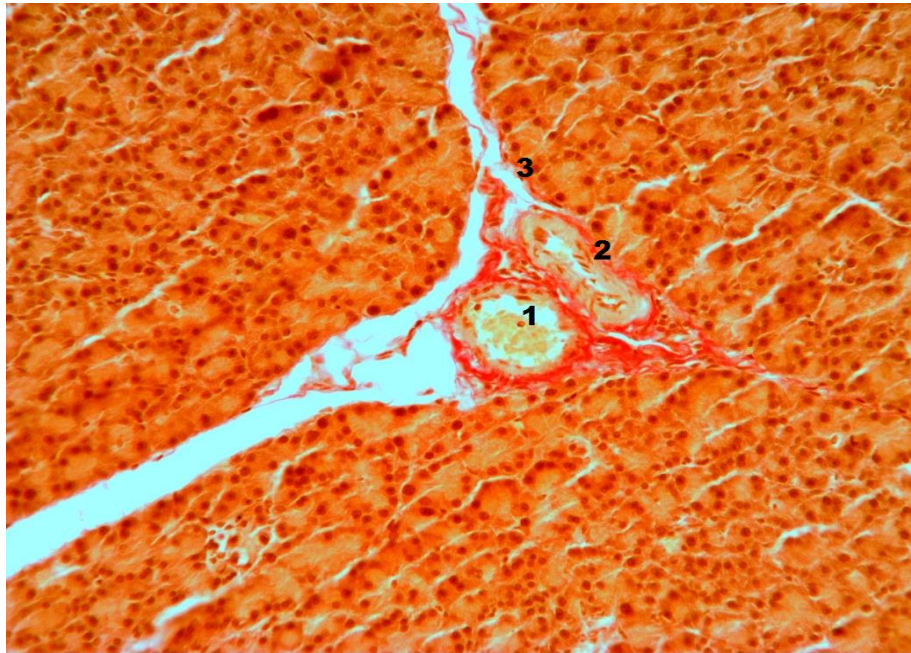
Примітка. 1- просвіт капіляра, 2- пучки колагенових волокон перикапілярного простору, 3- секреторні гранули інсулоцитів.

Рисунок 3.5.3 – Підшлункова залоза щура. 14-та доба реадaptaційного періоду після впливу важкого ступеня клітинної дегідратації. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення $\times 8000$

Внутрішній діаметр венул також був меншим від контролю на 15,32 % ($p = 0,002$), діаметри артеріол не мали суттєвих змін ($p = 0,112$), (рис. 3.5.4).

У кінці реадaptaційного періоду після впливу важкого ступеню позаклітинної дегідратації у ПЗ щурів спостерігалось найбільше відновлення морфологічних змін, які відбулися порівняно з усіма експериментальними групами з реадaptaцією. Екзокриноцити мали полігональну форму та згладжено утворювали ацинуси. Їхня площа перерізу була меншою на 36,1 % ($p < 0,001$), а площа ацинусів – на 17,7 % ($p = 0,031$) від показників контрольної групи. Площа цитоплазми була меншою на 43,6 % ($p < 0,001$), а площа острівців – лише на 16,06 % ($p = 0,013$) (таблиця А.9, додатку А).

Клітини знаходилися на різних фазах секреторного циклу, містили 1 або 2 ядра з вираженим ядерцем, комплекс Гольджі з ознаками гіперплазії.

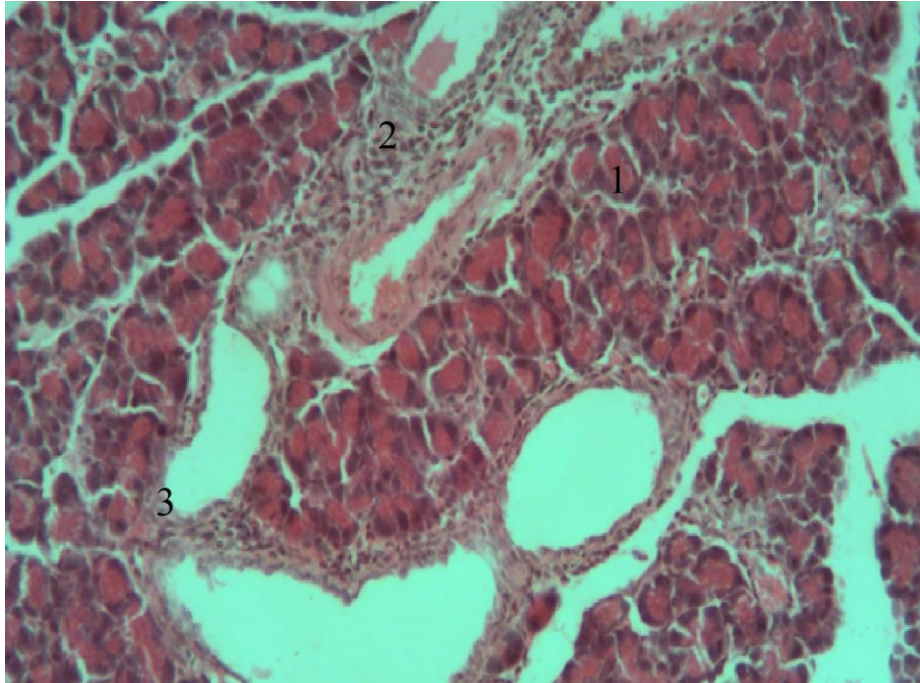


Примітка. 1- артеріола, 2- венула, 3- перикапілярний набряк.

Рис. 3.5.4 – Підшлункова залоза щура. 14-та доба реадaptaційного періоду після впливу важкого ступеня клітинної дегідратації. Зabarвлення за Ван Гізон. Збільшення x100

Двоядерні екзокриноцити мали одне ядро у стадії пікнозу. У поодиноких клітинах зустрічалися фрагментовані ядра. Друге ядро мало маргінально розміщений конденсований хроматин та ексцентричне ядерце. Площа ядер ациноцитів та ядерно-цитоплазматичне співвідношення були більшими на 60,78 % ($p < 0,001$) та 172,06 % ($p < 0,001$), порівняно з контролем. Клітини мали упорядковану гранулярну ендоплазматичну сітку, збережені мітохондрії та великі середньої електронної щільності вакуолі.

Цитоплазма центроацинозних клітин була ущільненою, її відростки мали збереженні десмосомальні контакти з екзокриноцитами. Міжчасточкові та міжацинарні перетинки добре візуалізувалися (3.5.5 - 3.5.6).



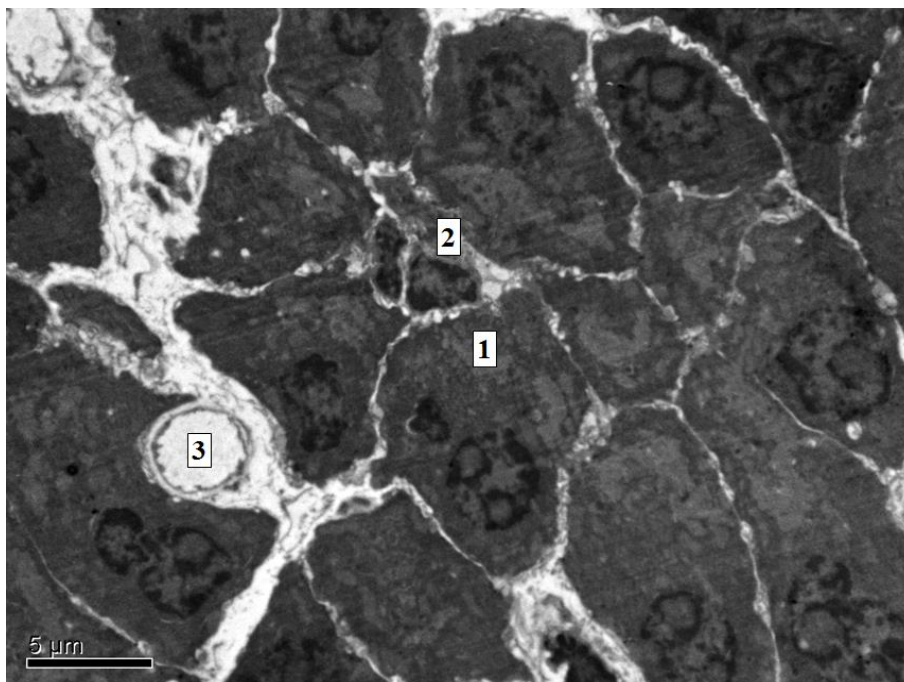
Примітка. 1- ацини, 2- лімфогістіоцитарна інфільтрація гемокапілярів, 3- перидуктальний набряк.

Рисунок 3.5.5 – Підшлункова залоза щура. 14-та доба реадаптаційного періоду після впливу важкого ступеня позаклітинної дегідратації.

Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x200

Більшість капілярів мали просвіти правильної круглої форми та тонкі стінки (рис. 3.5.5). Внутрішній діаметр їх був меншим на 14,68 % ($p = 0,019$) за контрольну групу. Діаметр венул став меншим на 15,30 % ($p = 0,001$) щодо контролю, а артеріол не мав суттєвих змін ($p = 0,087$) (таблиця А.9, додатку А).

Таким чином встановлено, що на 14 добу реадаптаційного періоду після впливу важких ступенів різних видів дегідратації екзокринна паренхіма ПЗ відновлювала свою будову частково, переважно за рахунок компенсаторної гіпертрофії та гіперплазії центроацинарних клітин. Ендокринна частина мала часткове відновлення за рахунок гіпертрофії та гіперплазії острівців Лангерганса, а також ацино-інсулярної трансформації клітин.



Примітка. 1- двоядерний екзокриноцит, 2- центроацинозні клітини, 3- капіляр.

Рисунок 3.5.6 – Підшлункова залоза щура. 14-та доба реадaptaційного періоду після впливу важкого ступеня позаклітинної дегідратації. Ацинус.

Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом.

Збільшення x5000

3.6 Морфологічна характеристика підшлункової залози щурів за умов корекції морфолінієвою сіллю тіазотної кислоти після закінчення впливу важкого ступеня різних видів дегідратації

Для корекції виявлених морфологічних змін у паренхімі ПЗ нами було обрано препарат «морфолінієва сіль тіазотної кислоти», який має вплив на локальні та системні гемодинамічні процеси, фармакологічний ефект якого зумовлений мембраностабілізуючою, антигіпоксичною, антиоксидантною та імуномодельюючою дією, сприяє покращенню мікроциркуляції та лімфовідтоку, активації регенерації ушкоджених тканин.

Вплив препарату реалізується за рахунок активації анаеробного гліколізу та окисно-відновних процесів, активацію антиоксидантної системи. Відновлювальні властивості спричиняють реакцію з активними формами

кисню та ліпідними радикалами. Препарат запобігає руйнуванню клітин, знижує ступінь інфільтрації та поширення некротизованих ділянок, сприяє процесам репаративної регенерації, нормалізує у них білковий, вуглеводний, ліпідний та пігментний обміни.

Досліджуючи відновлення паренхіми органа, нами було відмічено виразні компенсаторно-регенеративні процеси. В екзокринній частині залози візуалізувалися явища гіпертрофії за рахунок гіпертрофії ацинозних клітин, їх ядер та ядерця. На значній частині ацинозної паренхіми виявлено ознаки аміотичного ділення з формуванням двоядерних комплексів, які в подальшому формували двоядерні панкреатоцити, що свідчить про активацію компенсаторно-адаптаційних процесів в структурі залози.

Виявлені ознаки активації фібробластів різного ступеня диференціації, а також ендотелію капілярів, які разом з фагоцитами та лейкоцитами формують грануляційний вал, перифокально зон виражених морфологічних змін, а вже через 14 днів значна частина перифокальної зони мала ознаки зрілої сполучної тканини.

Серед мікроциркуляторного русла визначається зменшення набряку стінок гемокапілярів, розширення їх просвіту, часткове відновлення ендотеліального шару та відсутність ознак стазу в просвітах судин, паравазальні простори містять пучки сполучної, подекуди жирової тканини, перифокально яких визначаються ознаки ангіонеогенезу. Вивідні протоки залози характеризуються проліферацією вистилаючого епітелію без ознак його десквамації, подекуди зберігалася лімфогістіоцитарна інфільтрація стінок та явища перифокального набряку з розростанням сполучної тканини.

Ендокринна паренхіма характеризувалася значними позитивними змінами у структурі острівцевих клітин. Більшість клітин відновили свою типову форму та будову, краї острівців мали рівні та чіткі контури, достовірно не виявлялися ознаки набряку та дистрофії клітин.

Відновлення ендокринної частини залози відбувалось за рахунок гіпертрофії та гіперплазії клітин, а також утворення нових ендокриноцитів.

Серед невираженої лімфоцитарної інфільтрації візуалізувалися рандомно розташовані β -клітини. Серед ацинозної паренхіми були виявлені групи до 10 дрібних β -клітин з базофільною цитоплазмою, що вказувало на формування нових острівців, аналогічні групи клітин були виявлені перифокально вставних чи вивідних проток.

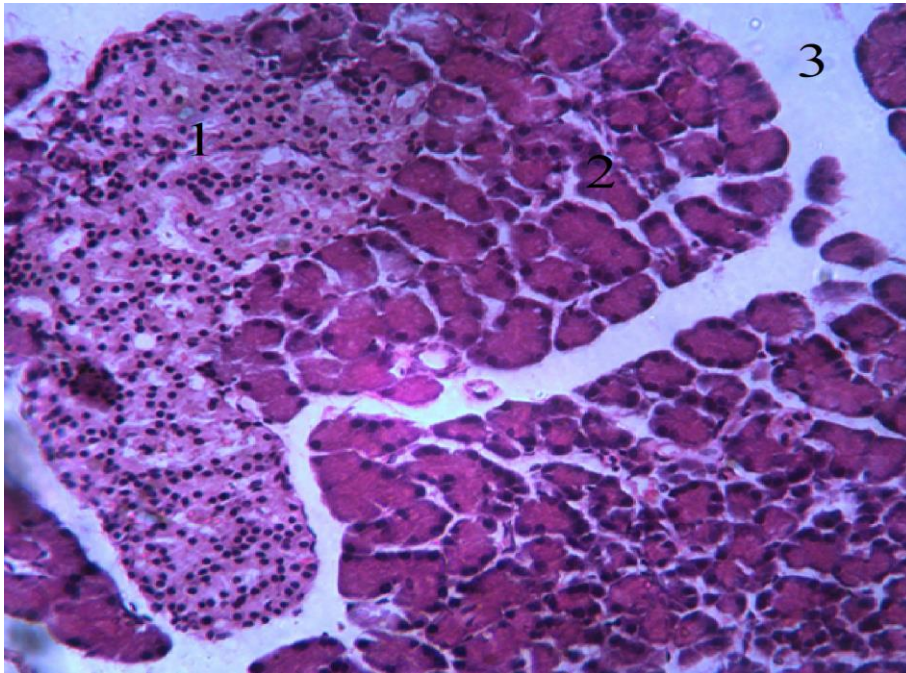
Регенераторні процеси острівцевої тканини, в окремих випадках, виражалися її інтенсивним розростанням у вигляді лінійних тяжів за ходом судин чи вивідних проток, а також появи серед ацинозної паренхіми клітин з типовою для острівцевих клітин структурою ядра та зернистістю, що свідчило про ацино-інсулярну трансформацію.

Через 14 днів після корекції препаратом «морфолінієва сіль тіазотної кислоти» ультраструктурна організація клітин ПЗ характеризувалася активацією процесів внутрішньоклітинного метаболізму, які, ймовірно, відбувалися за рахунок відновлення компенсаторно-адаптаційних реакцій поряд з репаративними внутрішньоклітинними процесами.

Ендокринна тканина також відновлювала свою типову ультраструктурну архітектуру, цитоплазма α - та β -клітин мала велику кількість секреторних гранул.

На 14 добу після застосування коректора у ПЗ щурів відновлювалася синтетична активність клітин. У β -клітинах збільшувалася кількість секреторних гранул із дрібним електроннощільним вмістом. Ядра клітин мали круглу форму та розширені ядерні пори. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки навколо ядра розміщувалися впорядковано, структура їх була збереженою. Ближче до периферії цитоплазми спостерігалось розширення її цистерн, аж до утворення вакуоль. Мітохондрії, які знаходилися біля ядра, мали структурований матрикс та збережені кристи, ближче до плазмолемі вони були дещо гіпертрофованими та мали частково редуковані кристи. Цитоплазма містила гігантські вакуолі та невелику кількість темних гранул секрету. Зустрічалися поодинокі ліпідні

включення. Спостерігалось розростання сполучної тканини у міжчастковкових перетинках (рис. 3.6.1).



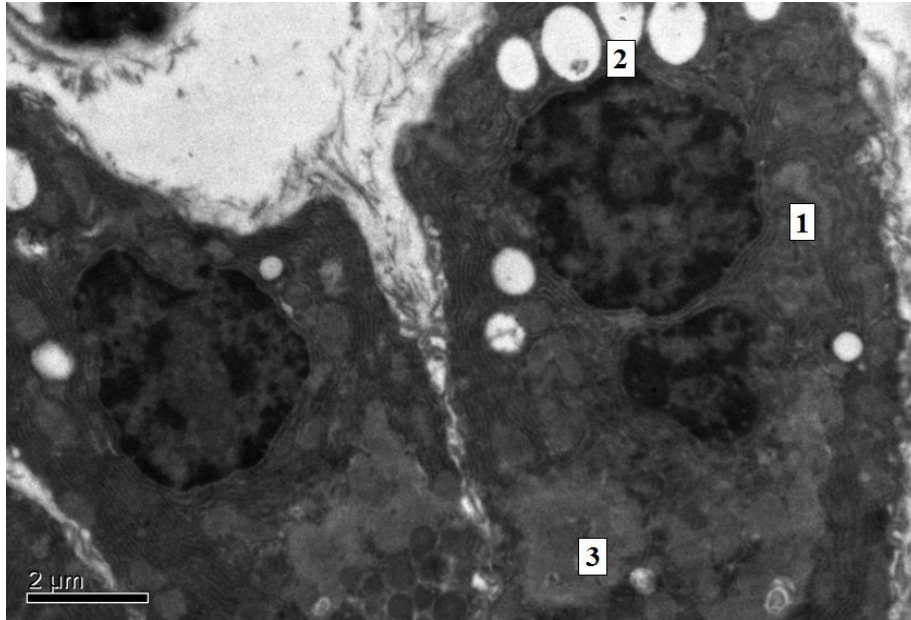
Примітка. 1- деформований острівцев, 2- ацинуси, 3- сполучнотканинні прошарки.

Рисунок 3.6.1 – Підшлункова залоза щура на 14-у добу застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти після впливу важкого ступеня загальної дегідратації. Забарвлення гематоксилін-еозином x200

В окремих екзокриноцитах виявлялися ознаки дистрофії у вигляді просвітлення цитоплазми, набухання мітохондрій з частковою деструкцією крист, розширення ядерних пор, накопичення ліпідних включень.

Ультраморфометричні показники залози у кінці періоду корекції повністю не відновилися до контрольних значень. Достовірні зміни відмічалися в збільшенні площі ядер екзокриноцитів та площі острівців на 36,6 % ($p = 0,004$) та 52,03 % ($p < 0,001$). Площі ацинусів, екзокриноцитів, цитоплазми та ядерно-цитоплазматичне співвідношення не мали суттєвих відмінностей порівняно з групою контролю, ($p = 0,199$), ($p = 0,130$), ($p = 0,364$) та ($p = 0,199$), відповідно (таблиця А.7, додатку А). Внутрішні діаметри судин мікроциркуляторного русла залишалися звуженими, але добре візуалізувалися. Ендотеліоцити мали велику кількість мікропіноцитозних міхурців, а їх ламілярна поверхня утворювала вирости.

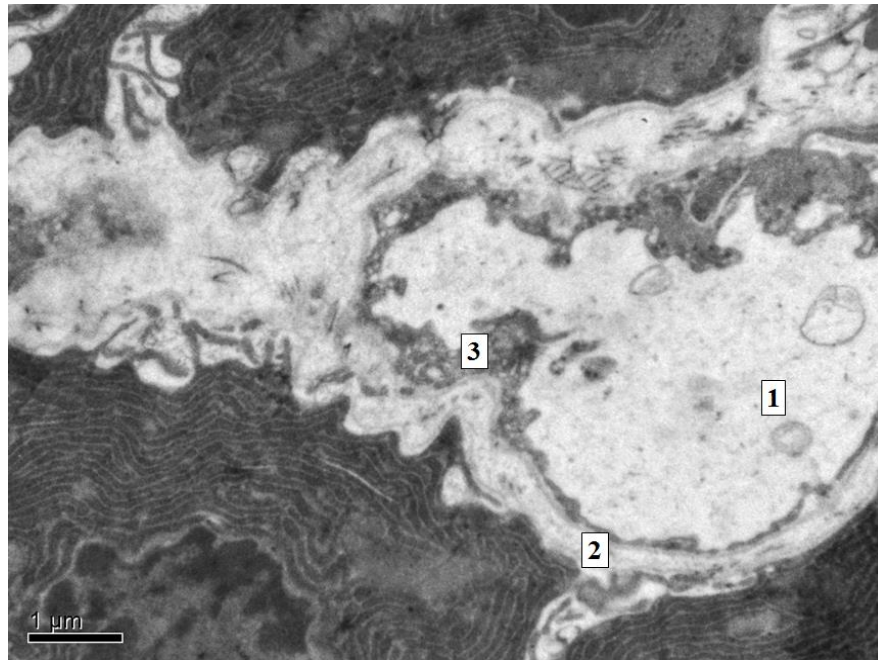
У просвітах капілярів спостерігалася велика кількість мембранних міхурців. Перикапілярний простір мав нормальну ширину та чіткі контакти з мембраною клітин (рис. 3.6.2 і 3.6.3). Діаметр капілярів, артеріол та вену суттєво не відрізнявся від контролю ($p = 0,095$), ($p = 0,88$) та ($p = 0,59$).



Примітка. 1- розширені цистерни гЕПС, 2- секреторні гранули β -ендокриноцита, 3- вакуолі.

Рисунок 3.6.2 – Підшлункова залоза щура на 14-у добу застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти після впливу важкого ступеня загальної дегідратації. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення $\times 8000$

На 14-у добу введення морфолінієвої солі тіазотної кислоти щурам після закінчення експерименту з тяжким ступенем клітинної дегідратації у ПЗ залишився незначний перивазальний та перичелюлярний набряк. Просвіти судин мікроциркуляторного русла добре візуалізувалися, але залишалися звуженими. У венулах була наявна суцільна ендотеліальна вистилка зі збереженими міжклітинними контактами та щільна базальна мембрана. Відмічалось потовщення судинної стінки за рахунок гіперплазії гладких м'язових клітин та розростання сполучнотканинних елементів. Зовнішня оболонка венул залишалася набряклою.

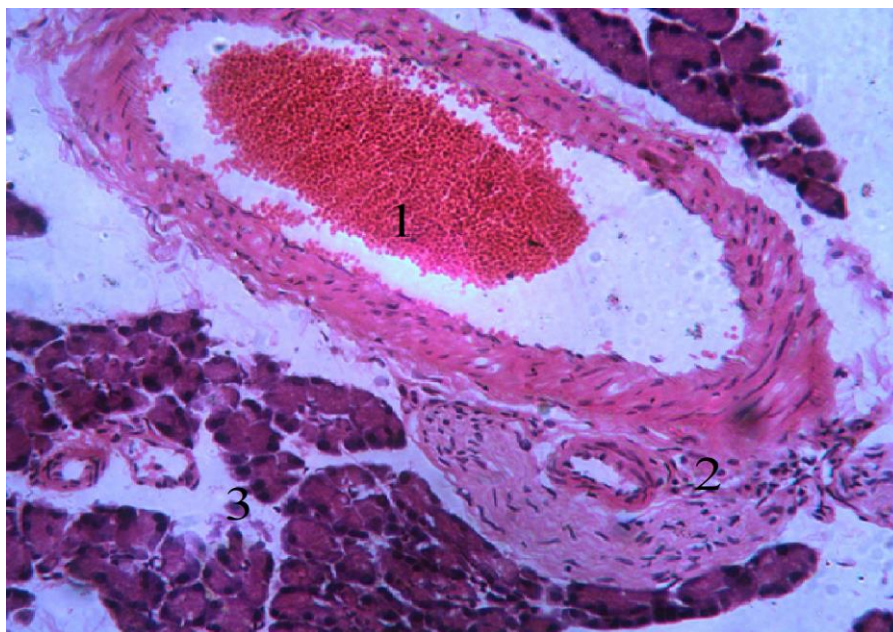


Примітка. 1- мембранні міхурці, 2- перикапілярний простір, 3- мікрофіноцитозні міхурці ендотеліальних відростків.

Рисунок 3.6.3 – Підшлункова залоза щура на 14-ту добу застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти після впливу важкого ступеня загальної дегідратації. Контрастування ураніацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення $\times 12000$

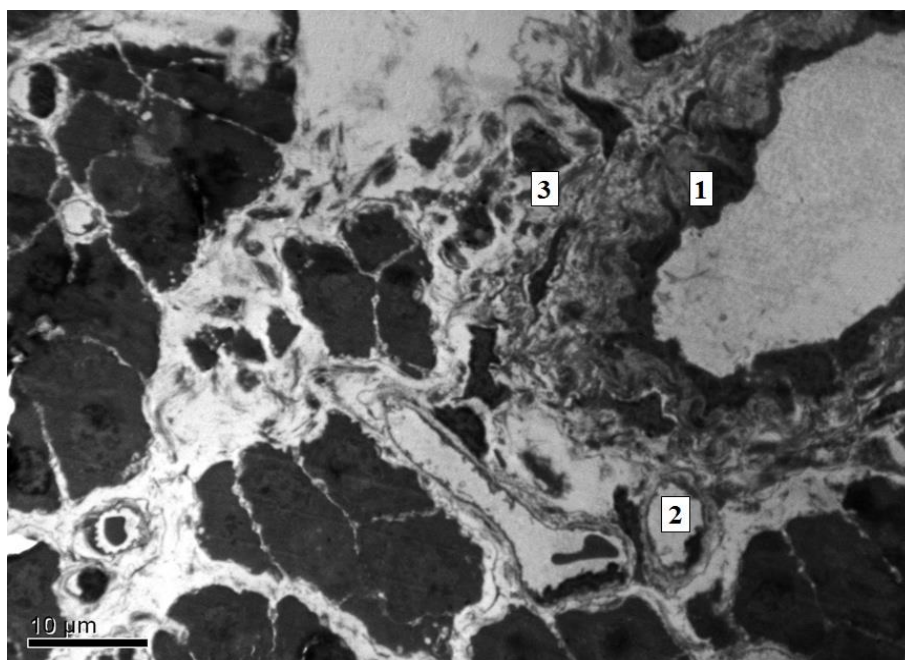
У капілярах спостерігалось сплющення ендотелію, розширення базальної мембрани, а у просвітах спостерігалися нормальні еритроцити (рис. 3.6.4). Внутрішні діаметри капілярів артеріол та венул не мали достовірних відмінностей від контрольного показника ($p = 0,184$), ($p = 0,241$) та ($p = 0,096$) (рис.3.6.4).

Ультраструктурно виявлено відновлення структури екзокриноцитів, площа їх була меншою лише на 24,8 % ($p < 0,001$) від контрольної групи. Площа перерізу цитоплазми після впливу коректора була меншою від контролю на 29,7 % ($p < 0,001$). Відмічалось збільшення площі ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 37,5 % ($p = 0,007$) та 85,01 % ($p = 0,002$).



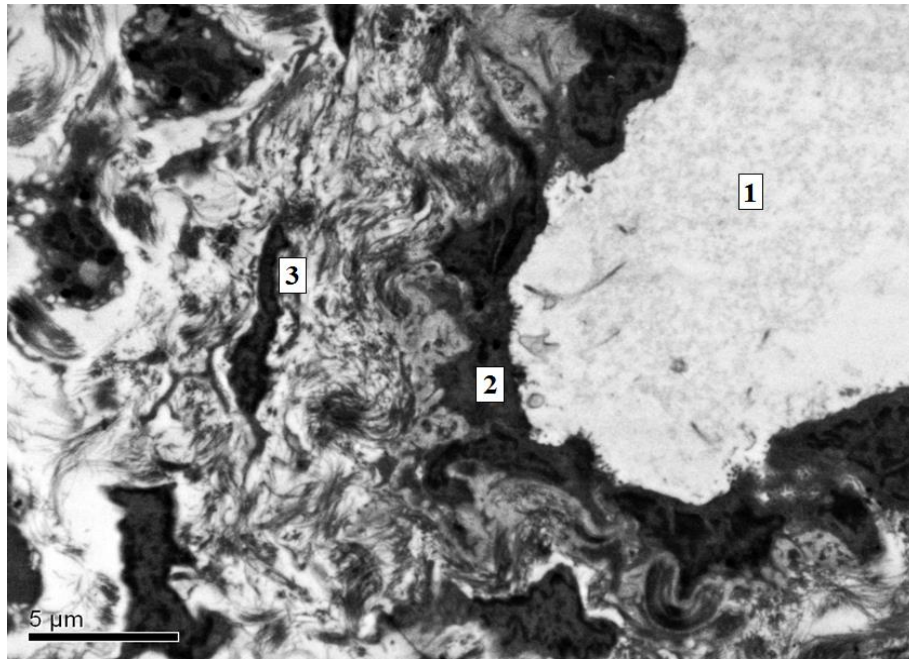
Примітка. 1- стаз крові в артерії м'язово-еластичного типу, 2- набряк лімфогістіоцитарна інфільтрація перифокально артеріоли, 3- гемокапіляри серед деформованих ацинусів.

Рисунок 3.6.4 – Підшлункова залоза щура на 14-у добу застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти після впливу важкого ступеня клітинної дегідратації. Забарвлення гематоксилін-еозином x200



Примітка. 1- венули, 2- капіляр, 3- адвентиційна оболонка.

Рисунок 3.6.5 – Підшлункова залоза щура на 14-у добу застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти після впливу важкого ступеня клітинної дегідратації. Ендотеліоцити. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення x4800



Примітка. 1- просвіт венули, 2- ендотеліоцити, 3- фібробласт.

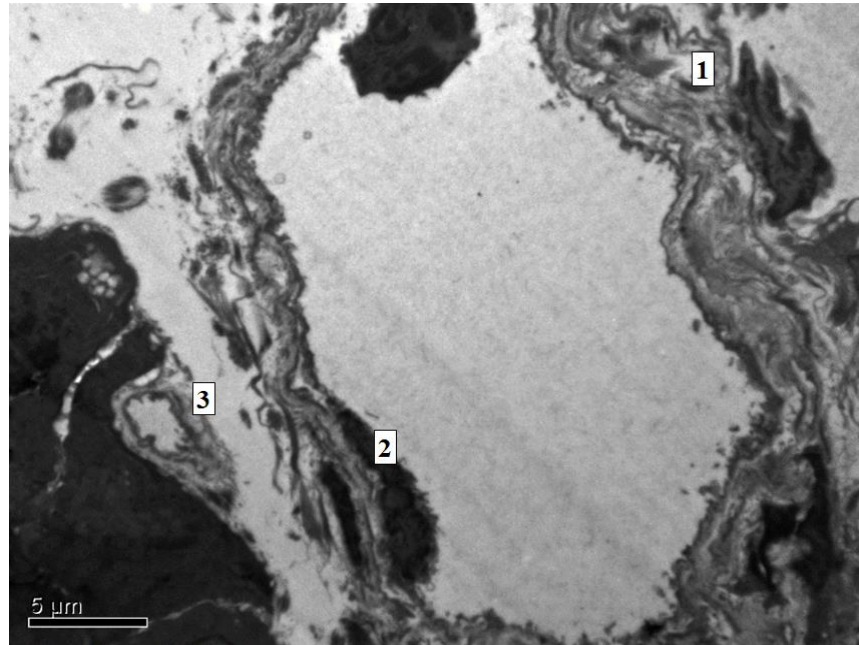
Рисунок 3.6.6 – Підшлункова залоза щура на 14-у добу застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти після впливу важкого ступеня клітинної дегідратації. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення x5000

Площа острівців Лангерганса збільшилася на 39,01 % ($p < 0,001$), щодо групи контролю (таблиця А.8, додатку А). Площі ацинусів не мали достовірних змін ($p = 0,070$). Міжацинарні та міжчасточкові перетинки залишалися розширеними (рис. 3.6.5 – 3.6.6).

На 14-у добу введення морфолінієвої солі тіазотної кислоти щурам, які зазнавали важкого ступеня позаклітинної дегідратації, спостерігалось найбільше відновлення структурних елементів та змін, які відбулися у підшлунковій залозі та у судинах мікроциркуляторного русла серед усіх досліджуваних груп. β -клітини ПЗ в апікальній частині цитоплазми містили правильної круглої форми секреторні гранули заповненні щільним вмістом та збережену гранулярну ендоплазматичну сітку. Тільки в окремих полях зору відзначалася втрата паралельного розташування цистерн.

Просвіти мікросудин добре візуалізувалися. Стінки артеріол та венул були не розширеними. Ендотеліальна вистилка їх була суцільною, але мала випинання. Деякі венули мали ділянки злушеного ендотелію.

М'язова та адвентиційна оболонки збережені та чітко контуровані (рис. 3.6.7). Діаметри капілярів, артеріол та венул не мали достовірних відмінностей в порівнянні з контрольною групою твари ($p = 0,364$), ($p = 0,622$) та ($p = 0,240$), відповідно.

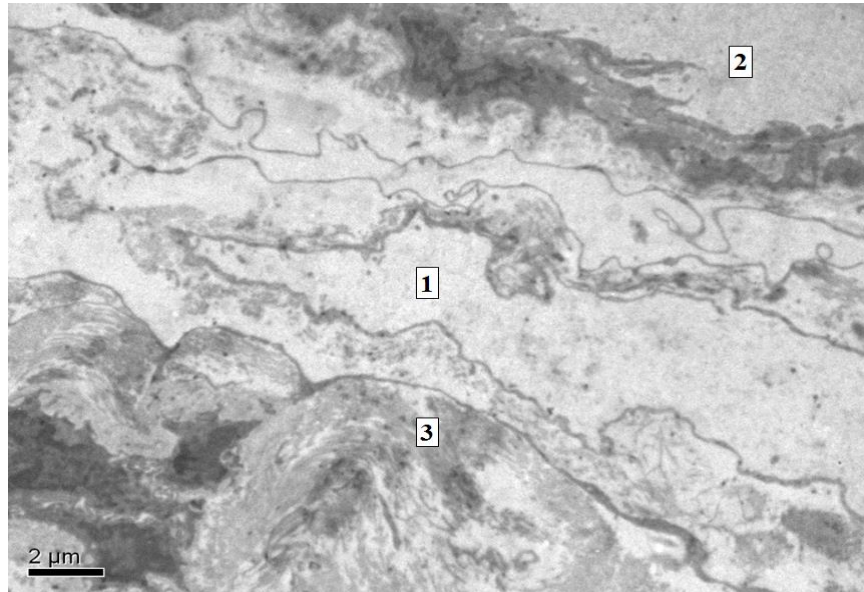


Примітка. 1- адвентиційна оболонка, 2- ендотеліоцит, 3- капіляр.

Рисунок 3.6.7 – Підшлункова залоза щура. 14-та доба застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти після впливу важкого ступеня позаклітинної дегідратації. Венула. Контрастування ураніацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення $\times 5000$

Дуже добре візуалізувалися лімфатичні капіляри, вони мали широкі просвіти, тонкі стінки, розвинуті стропні філаменти, які одним кінцем прикріплювалися до ділянок контактів ендотеліальних клітин, а іншим – влітали у колагенові волокна, які розташовувалися паралельно лімфатичному капіляру (рис. 3.6.8, 3.6.9, 3.6.10). В ацинусах ПЗ переважали панкреатоцити зі збереженою структурою. Залоза містила велику кількість судин

мікроциркуляторного русла переважно із заповненими просвітами клітинами крові.



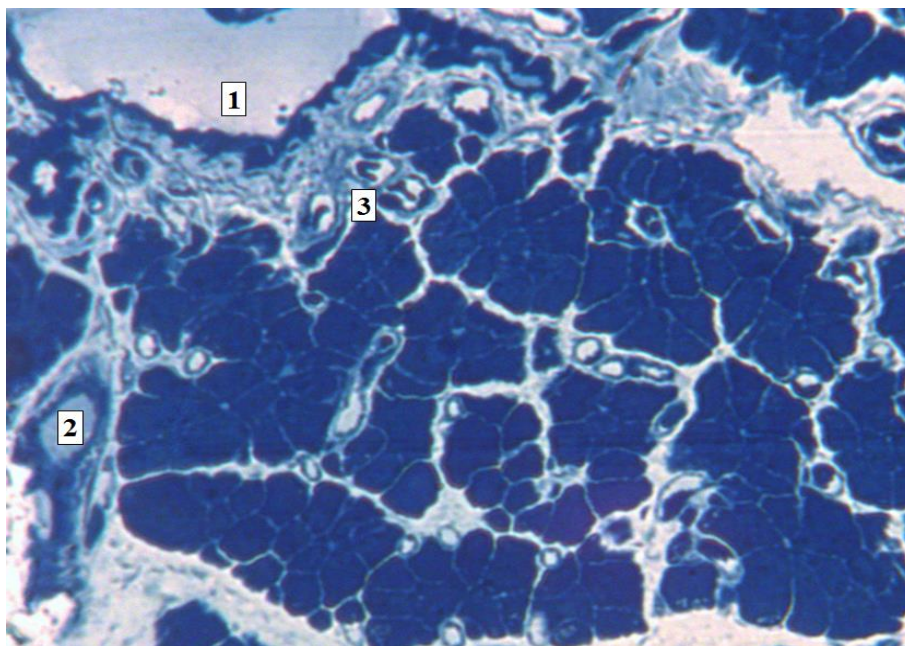
Примітка. 1- лімфатичний капіляр, 2- венула, 3- колагенові волокна.

Рисунок 3.6.8 – Підшлункова залоза щура. 14-та доба застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти після впливу важкого ступеня позаклітинної дегідратації. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Збільшення x8000

Площі екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів стали меншими на 31,5 % ($p < 0,001$) та 36,5 % ($p < 0,001$) відповідно контролю.

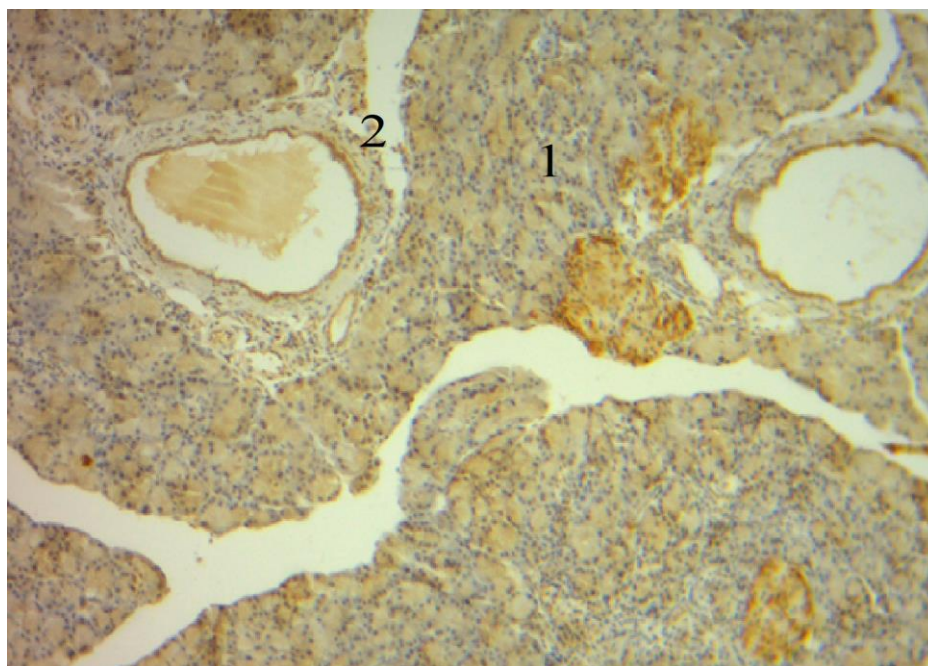
Площа ядер та ядерно-цитоплазматичне співвідношення збільшилося на 33,8 % ($p = 0,001$) та 101,89 % ($p < 0,001$). Площа острівців Лангерганса та ацинусів після впливу коректора достовірно не відрізнялися від контрольної групи ($p = 0,112$) та ($p = 0,082$) (таблиця А.9, додатку А).

Отже, нами було встановлено, що за умов корекції «морфолінієвою сіллю тіазотної кислоти» паренхіма ПЗ частково відновлювала свою будову, за винятком окремих ділянок виражених структурних змін, в яких була відмічена переважна трансформація в сполучну тканину. Компенсаторні зміни екзокринної паренхіми відбувалися за рахунок гіперплазії та гіпертрофії клітин, а ендокринної паренхіми ще і за рахунок утворення нової острівцевої тканини.



Примітка. 1- венула, 2- артеріола, 3- капіляри.

Рисунок 3.6.9 – Підшлункова залоза щура. 14-та доба застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти після впливу важкого ступеня позаклітинної дегідратації. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення x 200



Примітка. 1- деформовані острівці, 2- вставна протока.

Рисунок 3.6.10 – Паренхіма підшлункової залози щура. 14-та доба застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти після впливу важкого ступеня позаклітинної дегідратації. Імуногістохімічний маркер – антитіла до хромограніну А. Збільшення $\times 100$

Морфометричні показники препаратів піддослідних тварин вказували на позитивну дію «морфолінієвої солі тіазотної кислоти» після досягнення важкого ступеня дегідратації.

Субмікроскопічне дослідження архітекtonіки клітин залози, після корекції препаратом «морфолінієвої солі тіазотної кислоти», показало часткове відновлення типової ультраструктури, як панкреатоцитів, так і острівців Лангерганса.

Матеріали даного розділу опубліковані в наукових працях [15, 16, 17, 18, 19, 20, 105, 106, 107, 108, 189].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Підшлункова залоза – орган, який поєднує зовнішньосекреторну та внутрішньосекреторну функції, а також забезпечує ключову роль у практично всіх рутинних фізіологічних процесах – від процесу травлення до адаптаційних процесів, зокрема до змінення гомеостазу організму за умов патологічного впливу [63, 114, 126, 127].

Зростання патології ШКТ, зокрема захворювань ПЗ, становлять медико-соціальну проблему сьогодення для лікарів-клініцистів усього світу. Значна кількість лікарів-морфологів щодня проводять експериментальні дослідження на лабораторних щурах для більш детального вивчення етіопатогенетичних факторів та механізмів розвитку морфо-функціональних змін ПЗ за умов різних чинників, але не дивлячись на це, велика кількість питань залишається дискутабельними і потребують поглибленого вивчення [38, 50, 52, 73]. За даними дослідників паренхіма ПЗ досить чутлива до різних впливів зовнішнього та внутрішнього середовища, які досить часто викликають структурні перетворення та функціональні зміни органу [21, 57, 60, 120, 177]. Значна кількість наукових робіт, присвячених невідкладним станам (травми, опіковий шок, іммобілізаційний стрес), свідчать, що вони потребували масивної інфузійної терапії в післяопераційному періоді, що підтверджує вплив на паренхіму та структурні зміни ПЗ, тому варто зазначити, що дегідратаційні порушення в клінічній практиці досить часто являються супутниками патології як ШКТ, так і інших органів та систем і за умов неадекватної корекції водно-електролітного балансу становлять загрозу ятрогенного характеру [25, 37, 77, 87, 102, 128, 136].

Для уникнення помилок лікарям-клініцистам необхідно звертати увагу на етіологію, патогенез та механізми виникнення різних видів зневоднення, щоб попередити незворотні наслідки у вигляді поліорганної недостатності,

дифузного кисневого голодування, тому, що сталість ВЕБ є обов'язковою складовою нормального функціонування організму.

Метою нашого дослідження було виявлення на макро-, мікро- та ультрамікроскопічному рівнях особливостей морфологічних перетворень паренхіми ПЗ щурів за умов дії загального, клітинного та позаклітинного зневоднення організму. Окрема частина нашої роботи була присвячена гістохімічному, імуногістохімічному, ультрамікроскопічному дослідженням, дослідженням реадaptaційних можливостей і ролі морфолінієвої солі тіазотної кислоти як препарату коректору структурних змін ПЗ, спричинених різними видами дегідратації.

Органометричні показники за умов загальної дегідратації виявили достовірне зменшення маси щура максимально за умов середнього ступеня на 19 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, найбільш виражені зміни абсолютної та відносної маси, а також об'єму ПЗ у вигляді зменшення на 21 % ($p < 0,001$), на 6 % ($p = 0,053$) та на 16 % ($p = 0,004$) відповідно, були виявлені на 7 добу дослідження.

Після мікроскопічного дослідження препаратів за умов загального зневоднення було встановлено, що площа острівців Лангерганса мала тенденцію до незначного зменшення, але при прогресуванні експерименту зазнала різкого збільшення на 124,5 % ($p < 0,001$). Аналогічні зміни ми спостерігали при вивченні площі ацинусів, ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення, які не мали статистично значимих змін за умов легкого та середнього ступеня зневоднення, але значно збільшилися за умов сублетального зневоднення – на 34,85 % ($p = 0,002$), 66,3 % ($p < 0,001$) та 42,7 % ($p = 0,019$) відповідно. Достовірних змін серед площ екзокриноцитів та площ цитоплазми екзокриноцитів за умов даного типу зневоднення не було виявлено. Дослідження показників мікроциркуляторного русла за умов легкого та середнього ступенів загального зневоднення не продемонструвало достовірних змін, але за умов важкого ступеня було виявлено достовірне зменшення діаметрів артеріол на

25,86 % ($p < 0,001$), капілярів – на 35,47 % ($p < 0,001$), та венул – на 37,68 % ($p < 0,001$) відносно контрольної групи.

Значна частина панкреатичних ацинусів мала порушену архітектоніку, строма була повнокрівною з міжчасточковим та міжацинарним набряком, подекуди виявлений набряк центрoацинарних клітин з вогнищевим паравазальним склерозом. Більшість панкреатоцитів мали ознаки каріопікнозу ядер за рахунок конденсації хроматину. За умов прогресування дослідження визначалась велика кількість вакуоль та мікропіноцитозних міхурців переважно на рівні цитоплазматичних відростків ендотеліоцитів капілярів та їх цитоплазми. Ядра ендотеліоцитів містили ділянки інвагінації ядерної оболонки, з маргінально розміщеним хроматином. Світлооптично на 10 добу ендокринна частина паренхіми ПЗ зазнавала виражених змін: більшість острівців були гіпертрофовані, набряклі та неправильної форми, окремі з ознаками вогнищевих крововиливів. Цитоплазма острівців гомогенна, з вакуолізованою цитоплазмою та пікнотично зміненими ядрами, невелика частина β -клітин з ознаками деструктивних змін. Стінки судин та вивідних проток потовщені за рахунок склерозу та розростання жирових волокон, просвіти звужені. Також на 10 добу експерименту значна частина клітин залози мали пікнотичні ядра, окремі зазнавали каріорексису, панкреатоцити зі збереженими ядрами не мали ознак синтетичної активності, хроматин конденсувався переважно під каріолемою. Цитоплазма клітин містила безформні вакуолі великих розмірів, гранулярна ендоплазматична сітка перифокально ядер була редукованою, а мітохондрії набряклими з ознаками лізису матриксу та крист.

За умов загальної дегідратації нами було відмічено, що щури втрачали апетит і за умов прогресії експерименту взагалі відмовлялися від сухого корму, що, ймовірно, було обумовлено порушенням функцій слиновиділення та вивільнення травних соків в ШКТ. Саме цим можливо пояснити зменшення маси наших експериментальних щурів максимально за умов середнього ступеня зневоднення на 19% ($p < 0,001$), абсолютної маси на 21 %

($p < 0,001$), відносної маси ПЗ на 6 % ($p = 0,053$), об'єму ПЗ на 16 % ($p = 0,004$), відносно контрольних показників.

У працях Л. М. Давидової у 2017 році [7] встановлено, що найбільш виражені структурно-функціональні зміни язика виникали за умов тяжкого ступеню загального зневоднення. Вона встановила, що товщина м'яза язика зменшується на 41,26 %, просвіт капіляра слизової оболонки на 31,07 %, що супроводжувалося зниженням абсолютної маси язика. Подібні зміни у своїх працях отримав О. Ю. Лобода [24] під час дослідження структурних змін нирок за умов загального зневоднення організму, він встановив, що абсолютна маса нирок також значно знижувалася за даних умов. Вище описані дані в деякій мірі співпадають з результатами нашого дослідження.

Наукові праці дослідників [97, 99] підтверджують, що загальне зневоднення сприяє значному зростанню осмолярності плазми крові, перехід її до судин за законами осмосу з інтерстиціального простору. Також встановлено, що за умов зростання осмотичного тиску в інтерстиції посилюється дифузія рідини з клітин до міжклітинного простору [63]. Таким чином можна припустити, що зростання концентрації електролітів у клітинах, може призвести до порушень цілісності структури гідратних оболонок біомолекул, зниження розчинності білків та метаболічні порушення їх функцій.

Група науковців [9] зазначала, що зміни плазматичних мембран за умов прогресії зневоднення призводять до дисбалансу міжклітинних взаємодій, порушення сприйняття регуляторних імпульсів, міграції тощо. Дегідратація клітин характеризувалася зменшенням активної поверхні клітинних мембран і в подальшому зменшенням їх об'єму. В деякій мірі це підтверджується і у нашому дослідженні, в переважній більшості це виявлено серед мікроциркуляторного русла у вигляді сплюснення ендотелію та пошкодження міжклітинних контактів і, як наслідок, дифузії води через напівпроникну мембрану в міжклітинний простір та зростання концентрації електролітів в середині клітин. Так, за умов наростання терміну загальної дегідратації

виявлялося зменшення розмірів клітин. Ультраструктурно за умов забарвлення гематоксиліном та еозином пікнотично змінені ядра були інтенсивно базофільними, а цитоплазма виглядала інтенсивно оксифільною, що може свідчити про денатурацію білків. Окремі ядра, що були у стані каріолізу на гістологічних препаратах майже прозорі, округлі та незначно збільшені, мали вакуолізовану або майже прозору цитоплазму, яка втрачала свою оксифільність.

У групі щурів, яким моделювалось клітинне зневоднення, маса щура мала схильність до зменшення і була нижчою від контролю на 22 % ($p < 0,001$) за умов важкого ступеня. Абсолютна маса ПЗ навпаки спочатку збільшилася до 35 % ($p < 0,001$) за умов легкого ступеня, а в подальшому при прогресуванні експерименту достовірно зменшилася, на 18 % ($p < 0,001$) за умов сублетального ступеня тяжкості. Зміни об'єму залози мали аналогічну тенденцію – збільшившись на початку експерименту на 20 % ($p = 0,001$), надалі при прогресуванні ступеню тяжкості зменшились на 19 % ($p = 0,002$), відносно інтактних щурів. Зміни відносної маси не мали достовірних відмінностей.

Площа островців Лангерганса за умов клітинної дегідратації зазнала різкого збільшення, вона досягала максимальних розмірів за умов середнього ступеня зневоднення, зокрема площа островців збільшилася – на 106,7 % ($p < 0,001$). Достовірне збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення (на 220,4 % ($p < 0,001$)) та площі ядер екзокриноцитів (на 84,9 % ($p < 0,001$)) відмічено за умов важкого ступеня зневоднення. У цей же час площа ацинусів зазнала суттєвих змін, збільшуючись за умов легкого ступеня – на 66,5 % ($p = 0,001$), а в подальшому зменшувалася і досягала показників на 18,6 % ($p = 0,034$) менше відносно групи контролю. Площа перерізу екзокриноцитів та їх цитоплазми зменшилася на 35,9 % ($p < 0,001$) та 45,4 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольними тваринами. Вивчення просвіту судин мікроциркуляторного русла продемонструвало тенденцію до поступового зменшення їх діаметрів при прогресуванні експерименту: артеріол – на 11,48

% ($p = 0,017$), венул – на 25,84 % ($p < 0,001$), а капілярів – на 18,43 % ($p = 0,048$) відносно контрольних показників.

Світлооптично на 10 добу клітинної дегідратації виявлено розволокнення пучків колагенових волокон перивазального простору за рахунок набряку, базальна мембрана артеріол та капілярів була нерівномірно потовщена. На фоні нерівномірно звужених просвітів капілярів візуалізувалися їх деформовані ендотеліоцити зі стоншеними периферійними ендотеліальними ділянками та пошкодженими органелами, зморщеними ядрами та з інвагінацією цитоплазматичної мембрани. Клітини частини ПЗ мали збережену ультраструктуру. Візуалізувалось незначне ущільнення цитоплазми екзокринних та ендокринних клітин, ядра містили гетерохроматин, β -клітини острівців містили невелику кількість гранул кристалоїдного вмісту.

За умов прогресування експерименту паравазально та перитубулярно на фоні потовщених стінок судин виявлялося розростання сполучної тканини з одночасними діapedезними геморагіями. Вставні та вивідні протоки характеризувалися проліферацією епітелію з лімфогістіоцитарними інфільтратами з розповсюдженням їх вздовж перидуктальних зон залози. Панкреатичні острівці набували великих розмірів та були неправильної форми, з потовщеними та гіперемійованими гемокапілярами. Частина острівців мала вакуолізовану цитоплазму з точковими крововиливами та пікнотичними ядрами. Подекуди візуалізувалися поодинокі структурно незмінені острівцеві клітини, які мали компенсаторно гіпертрофовані ядра. Ультраструктурно відбувалось поглиблення деструктивних змін серед мікроциркуляторного русла, адвентиційна оболонка артеріол з ознаками деструкції фібрилярних структур, їх ендотеліоцити були деформованими та зморщені, наростав субендотеліальний набряк. В цитоплазмі ендотеліоцитів капілярів виявлялася велика кількість осміофільних тілець, а також мікропіноцитозних міхурців. Ациноцити характеризувалися збільшенням щільності цитоплазми з одночасним зменшенням кількості секреторних

гранул. Серед двоядерних клітин візуалізувалися ядра, які зазнали пікнозу, з формуванням перифокально дрібних вакуоль, або ж ядра каріолема яких мала хвилясті контури, скупчення гетерохроматину та розширені ядерні пори, гранулярна ендоплазматична сітка містила розширені цистерни, окремі мітохондрії були атрофовані з електронно-світлим матриксом та з деструктурованими кристами.

За умов пролонгації експерименту наростав набряк, лімфогістіоцитарна інфільтрація, розволокнення сполучнотканинних прошарків, дисконплексація ацинусів та ацинарних клітин, останні містили малі пікнотичні ядра. Також рандомно спостерігалися ділянки дезорганізації паренхіми, де ацинарні клітини були з порушенням полярного диференціювання, ядра яких не містили хроматину. Встановлено, що набрякові зміни трансформуються в атрофічні за рахунок виснаження компенсаторних можливостей клітин. Виявлена структурна перебудова компонентів паренхіми на фоні порушення мікроциркуляції, зменшення чи атрофія екзокринних та ендокринних клітин на фоні прогресуючого розростання сполучної тканини. Ультрамiкроскопічно виявлено, що значна частина екзокриноцитів та ендокриноцитів була зморщеною, цитоплазматичні мембрани формували глибокі інвагінації, а більшість ядер також були зморщеними, з конденсованим по периферії ядра гетерохроматином. Мікроциркуляторне русло мало виражений перивазальний набряк, ендотелій мікросудин містив множинні дефекти, на фоні повнокрівних капілярів чітко визначалися ознаки сладж-феномену.

Виражені зміни органометричних показників виявилися за умов сублетального позаклітинного зневоднення: так маса щура зменшилася на 28 % ($p < 0,001$), абсолютна маса ПЗ зменшилася на 26 % ($p < 0,001$), об'єм ПЗ зменшився на 27 % ($p = 0,001$). Відносна маса ПЗ не мала суттєвих змін в порівнянні з контрольною групою. Площа острівців Лангерганса поступово збільшувалася і була на 64,3 % ($p < 0,001$) більшою від контрольних показників за умов середнього ступеня дегідратації, при прогресуванні

експерименту відмічене достовірне їх зменшення на 21,6 % ($p = 0,007$) відносно інтактної групи. Зміни серед площ екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів виражалися у вигляді їх поступового зменшення максимально – на 42,4 % ($p < 0,001$) та на 52,9 % ($p < 0,001$) за умов тяжкого ступеня зневоднення. Достовірні зміни виявлені в площі ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичному співвідношенні, де за умов прогресії експерименту визначалося поступове виражене їх збільшення – на 92,4 % ($p < 0,001$) та на 297,8 % ($p < 0,001$). Діаметр гемокапілярів мав тенденцію до зменшення, яке було пропорційна прогресуванню ступеня тяжкості експерименту, він став меншим за контрольний показник на 25,43 % ($p = 0,001$), аналогічні зміни відмічалися в діаметрах артеріол – на 15,48 % ($p = 0,001$) та венул – на 28,47 % ($p = 0,001$).

На світлооптичному рівні паренхіма залози зазнавала виражених гемодинамічних змін, просвіти судин були дилатовані з ознаками гемостазу, в екзокринній паренхімі залози окрім розволокнення сполучнотканинних прошарків та лімфоїдної інфільтрації, були виявлені вогнищеві або ж дифузні крововиливи. Значна частина ацинусів мала виражені дистрофічні зміни елементів або ж їх комплексів на фоні набряку епітелію, окремі ацинуси формували безформенну оксифільну масу з нечіткою диференціацією та порушеною архітектонікою, хаотично розміщеними пікнотичними ядрами. Ацинарні клітини були розміщені рандомними групами з ознаками порушення полярного диференціювання. Виявлялася невелика частина екзокринної паренхіми, де часточки були з гіпертрофованими ацинусами, а їх екзокриноцити містили гіпертрофовані ядра та мали базофільну цитоплазму, ядерця зростали в розмірах, що було обумовлено зменшенням компенсаторно-адаптаційних реакцій. Також виявлені виражені проліферативні зміни вистилаючого епітелію вивідних проток, перифокально стінок візуалізувалися помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація, яка розповсюджувалася на перидуктальні зони. Світлооптично на даному терміні експерименту більшість острівців Лангерганса змінювали свою форму за

рахунок набряку, досить часто виявлялися діapedезні крововиливи, частина острівців не мала чітких меж, за рахунок вакуолізації на рівні α -клітин, які розміщені по периферії острівців, ядра β -клітин перебували в стані каріорексису або ж каріопікнозу, самі клітини були набряклими.

Люменальна поверхня ендотеліоцитів виглядала набряклою, артеріоли та капіляри характеризувалися переважно повнокрів'ям, місцями з мікротромбозами.

Ультраструктурно за умов середнього ступеня позаклітинної дегідратації серед елементів ендокриноцитів ідентифікувалися ділянки групування органел та розширення цитоплазми. β -клітини мали електроннопрозорі гранули, які розміщувалися рандомно групами з центрально розташованим матеріалом та поодинокими ліпідними включеннями. Мітохондрії екзокриноцитів мали неоднорідне просвітлення матриксу, кристи їх були коротшими та малочисленими, частина цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки була розширеною, знаходилася у стані дегрануляції. Ядра невеликої кількості екзокриноцитів були набряклими, а хроматин з ознаками конденсації. Капіляри мали хаотичні місця конічного звуження. Подекуди ядра ендотеліальних клітин набували овоїдної форми та містили компактизований гетерохроматин біля каріолеми. Оболонка мікросудин з початковими проявами розволокнення, перикапілярні простори містили трансмембранні міхурці – ознаки переносу речовин.

За умов сублетального позаклітинного зневоднення зміни ПЗ набували найбільш виражених морфологічних змін за рахунок різкого порушення часточкової будови паренхіми залози, набряку клітинних елементів та волокнистих структур пухкої сполучної тканини. Візуалізувалися зони паренхіми з декомплексацією ацинусів, дифузно розширеними міжацинозними просторами, які заповнювалися сполучнотканинними або лімфоїдними інфільтратами. Паренхіма зазнавала виражених атрофічних змін за рахунок зменшення ацинусів та центрoацинарних клітин, частина з яких не містила ядер. На фоні вакуолізованої цитоплазми переважна більшість

екзокриноцитів мала гіперхромні ядра. На фоні повнокрів'я судин їх стінки були різко потовщені, а просвіти нерівномірно звужені. Просвіти вивідних проток також нерівномірно звужені, а перидуктальні простори заповнені лімфогістіоцитарними інфільтратами, подекуди візуалізувалися зони склерозу.

В ендокринній частині також виявлені виражені морфологічні зміни: на фоні зниженої диференціації клітинних елементів зникала межа між ацинусами та острівцями, більшість острівців Лангерганса були атрофованими, набували неправильної овоїдної форми з перифокальними лімфоцитарними інфільтратами, протоплазма їх інтенсивно фарбувалася еозином, ядра мали малі розміри, подекуди спостерігалися ознаки каріопікнозу. Також візуалізувалася невелика частина острівців з вакуалізованою цитоплазмою, клітинні елементи яких підлягали різкій дегенерації зі зменшенням кількості α - та β -клітин. Перикапілярний простір мав розширені просвіти та заповнювався колагеновими волокнами. Капіляри мали звужені просвіти та стоншені стінки. Виявлені окремі капіляри зі зруйнованим зв'язком між ендотеліальною вистилкою та базальною мембраною, а сама базальна мембрана розпушена та перервана. Подібні зміни паренхіми описували автори [27, 153], які вивчали ультраструктурну організацію ПЗ за умов впливу опіюду. Науковці відмічали що через 6 тижнів після введення налбуфіну більшість ендокриноцитів перебували на стадії десквамації, ядра інсулоцитів зморщені з ознаками каріопікнозу, цитоплазма інсулоцитів містила скупчення вакуолей.

За умов моделювання позаклітинного зневоднення виявлені деякі риси, відмінні від інших видів зневоднення. Беручи до уваги дані морфометрії та ультрамікроскопії, можна зробити припущення, що послідовні зміни розмірів клітин ПЗ виникали за рахунок прогресування інтенсивності деструктивних та гідропічних змін і, як наслідок, зневоднення позаклітинного простору.

Подібні зміни описані в працях Гулої В.І. у 2019 році [6], де було встановлено, що за умов позаклітинної дегідратації відбувалась посилена

секреція головними та парієтальними клітинами шлункових залоз, що супроводжувалося підвищенням вживанням бідистильованої води з діуретиком та вивареної їжі, і як наслідок, гіпотонії та перерозтягнення його стінок шлунковим вмістом. Нами було відмічено, що за умов позаклітинної дегідратації у щурів зберігався звичайний, а інколи і посилений апетит, при тому, що ознак гіпергідратації у тварин не було. З урахуванням літературних даних, ймовірно це виникало через гіпергідратацію клітин з поступовим збільшенням їх об'єму (саме тому не відбувається активації компенсаторних механізмів через ненадходження сигналів до центральної нервової системи). Загальна дегідратація навпаки викликала знижену секрецію шлункових залоз [58, 167], що спричиняло порушення активної участі шлунка в процесах травлення, а на пізніх етапах експерименту аж до відмови тварин від їжі і, як наслідок, зменшення шлунка в розмірах та об'єму. Подібні, але менш інтенсивні, зміни спостерігалися за умов клітинного зневоднення.

Інша група авторів під час своїх досліджень ПЗ встановила, що посилення процесів апоптозу супроводжується посиленням проліферативних процесів [123, 186]. Дослідники відмічали гіпертрофію панкреатичних острівців з ремодуляцією в них альфа- та бета- клітин, останні в свою чергу приймали участь в активації динамічних процесів, які регулювали масу β -клітин, дедиференціювання (перетворення β -клітин в клітини попередники) та неогенез.

Загалом, за умов різних видів зневоднення переважна більшість клітин залози характеризувалась зменшенням їх в кількості та розмірах. За деяких видів дегідратації нами була відмічена тенденція до незначного збільшення кількості клітин, які перебували у стані мітозу. Однак не дивлячись на посилення мітотичних процесів, на ультраструктурному рівні серед малодиференційованих клітин виявлялися ознаки апоптозу. Також після проведеного нами дослідження встановлено, що зневоднення на початку експерименту призводить до структурної трансформації тканини ПЗ у вигляді гемореологічних порушень, набряканню чи навпаки атрофії клітин та

міжклітинного простору, зміни розмірів ядер з одночасними характерними компенсаторними ознаками у вигляді гіпертрофії клітин та їх ядер, збільшення двоядерних клітин в кількості та розмірах. За умов досягнення сублетального зневоднення відмічаються атрофічні зміни як екзокринної, так і ендокринної частини залози, наростання фіброзних та сполучнотканинних тяжів на фоні потовщення та набрякання стінок судин і вивідних проток. Загальна кількість екзокринних і ендокринних клітин зменшується, а також знижуються їх компенсаторні можливості. Ультраструктурно виявлено конденсацію хроматина, деструкцію мітохондрій, руйнацію гранулярного ендоплазматичного ретикулула і подекуди комплексів Гольджі, зменшення кількості мембранних везикул.

Порівнюючи площі острівців Лангерганса (рис. 4.1) за умов різних видів дегідратації можна зазначити, що за умов легкого ступеня усіх видів зневоднення суттєвих змін не відбувалося, проте за умов досягнення середнього та важкого ступенів клітинного зневоднення відмічалось їх збільшення практично в два рази відносно групи контролю.

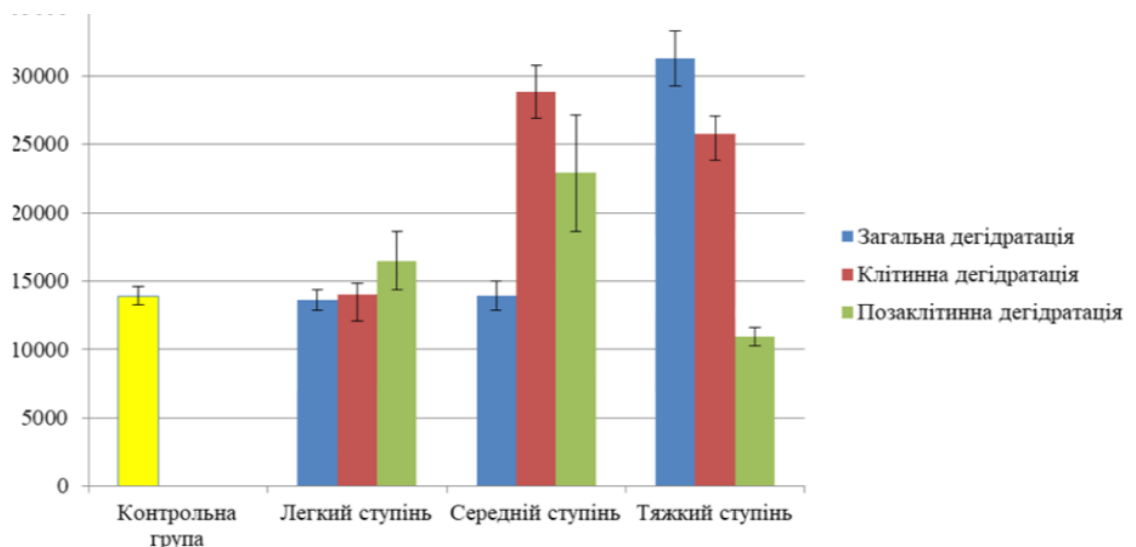


Рисунок 4.1 – Співвідношення ультраморфометричних показників площі острівців Лангерганса підшлункової залози щурів за умов впливу різних видів зневоднення.

При досягненні середнього ступеня позаклітинної дегідратації площі острівців збільшувалися у півтора рази відносно групи контролю, а при

досягнені важкого ступеня – зменшувалися у півтора рази порівняно з середнім ступенем тяжкості.

Порівнюючи площі ацинусів при різних видах дегідратації (рисунок 4.2) встановлено, що за умов загального зневоднення відмічалася поступове незначне збільшення показників при прогресуванні терміну експерименту. За умов клітинного зневоднення показники були більшими майже в два рази за умов легкого ступеня та в півтора рази більшими за умов легкого та середнього ступеня позаклітинного зневоднення відносно контрольних показників з подальшим поступовим зменшенням площ при прогресуванні терміну експерименту.

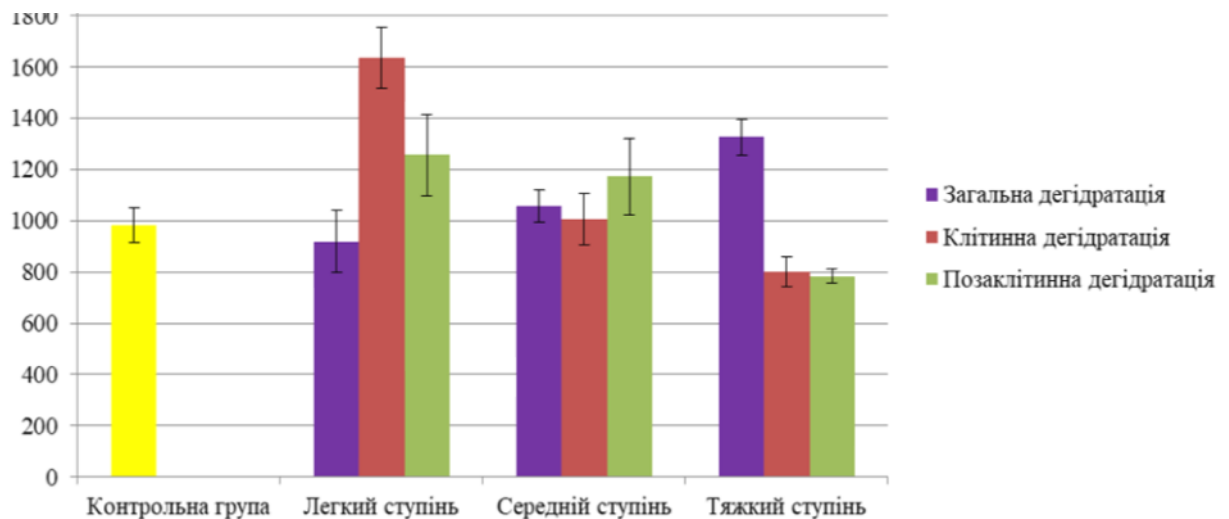


Рисунок 4.2 – Співвідношення ультраморфометричних показників площі ацинусів підшлункової залози щурів за умов впливу різних видів зневоднення.

Порівнюючи площі екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів різних видів дегідратації (рисунок 4.3) встановлено, що за умов загального зневоднення відмічалися поступові незначні зміни показників у вигляді їх збільшення при прогресуванні ступеня тяжкості зневоднення. За умов клітинного та позаклітинного зневоднення відмічалася незначне збільшення показників за умов легкого ступеня, але при прогресуванні експерименту

виявлено поступове зменшенням показників майже в два рази в порівнянні з контрольною групою.

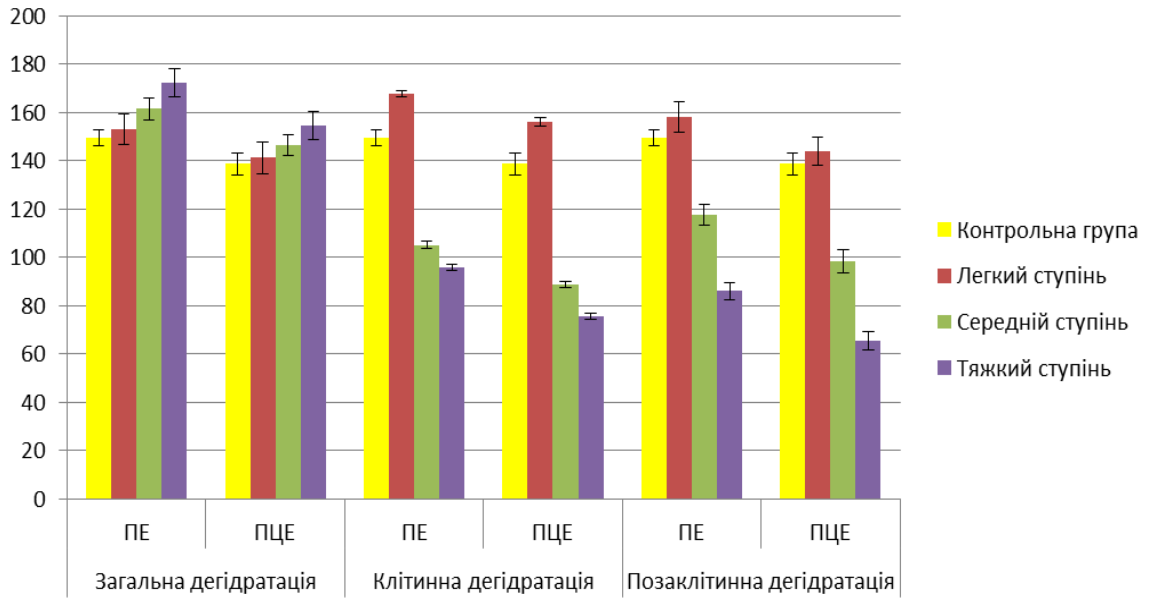


Рисунок 4.3 – Співвідношення ультраморфометричних показників площі екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів підшлункової залози щурів за умов впливу різних видів зневоднення.

Аналіз площ ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення (рисунок 4.4) показав поступове збільшення показників при прогресуванні експерименту за умов різних видів зневоднення. Найбільш вагомі зміни відмічалися в показниках ядерно-цитоплазматичного співвідношення за умов важкого ступеня позаклітинного зневоднення у вигляді їх збільшення майже в три рази .

Аналізуючи показники мікроциркуляторного русла (рисунок 4.5) було виявлено, що найбільш вагомі зміни за умов різних видів зневоднення виявлені серед венул при досягненні важкого ступеня загального зневоднення, які були меншими від контрольних показників майже на третину. Аналогічні зміни спостерігалися серед артеріол та капілярів, зміни яких були найбільш вагомими при досягненні важкого ступеня загального зневоднення та були меншими практично на четверть відносно контрольної групи.

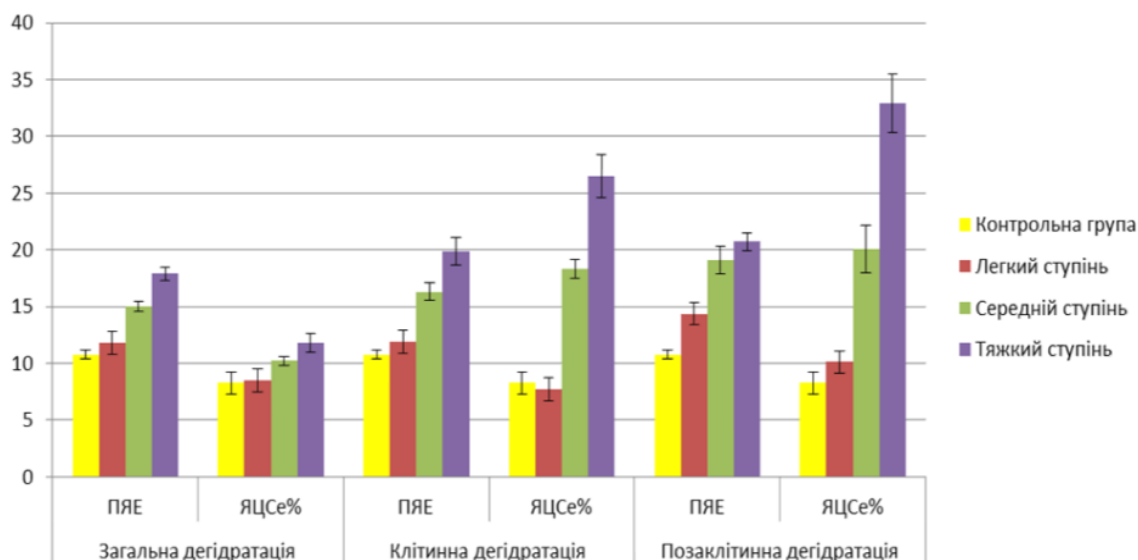


Рисунок 4.4 – Співвідношення ультраморфометричних показників площі ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичне співвідношення за умов впливу різних видів зневоднення.

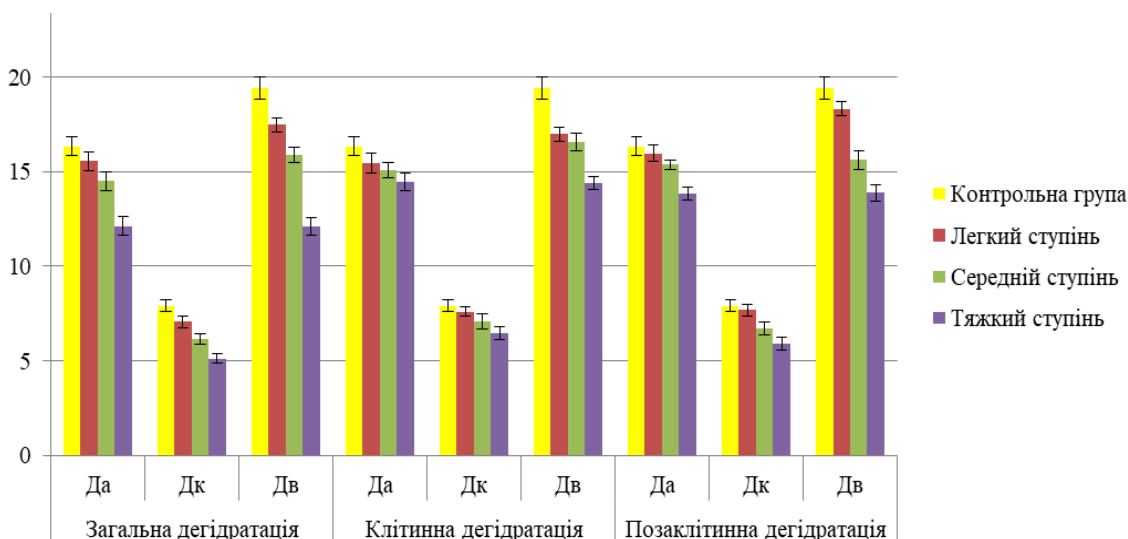


Рисунок 4.5 – Співвідношення ультраморфометричних показників мікроциркуляторного русла за умов впливу різних видів зневоднення.

Літературні джерела містять дані, що скорочення надходження води до судинного русла, супроводжується гіповолемією, яка призводить до коагуляційного каскаду і, як наслідок, виникнення численних стазів в судинах [64]. Таким чином, як наслідок вищеприписаних змін є недостатнє надходження у клітини поживних речовин, кисню та глюкози, а також порушення процесу виведення з клітин вуглекислого газу, проміжних та

кінцевих метаболітів. Подібні дані отримали науковці [78, 151], досліджуючи виснаження клітин та переважання катаболічних процесів у них, як наслідок виникнення набряку мітохондрій, недостатності біомолекул високоенергетичних сполук, компенсаторного посилення окиснення глюкози, наслідком якого є зростання кількості накопиченої молочної кислоти, наростання ішемічних змін у клітинах та прогресування метаболічного ацидозу, який на думку дослідників призводить до порушення синтезу білка, роботи мембранного транспорту клітин та транспорту речовин, активації та виходу лізосомальних ферментів в цитоплазму. Результатом вивільнення лізосомальних ферментів може стати лізис органел клітин з подальшим порушенням їх функцій. Дані нашого дослідження підтверджують, що за умов тяжких ступенів зневоднення значної трансформації зазнають мітохондрії, що узгоджується з дослідженнями інших науковців [6]. Існує гіпотеза, що дисфункція метаболічних систем мітохондрій призводить до роз'єднання окисно-відновних процесів та процесу фосфорилування, зниженням або повним порушенням синтетичних та репаративних механізмів у клітинах печінки. Вищеописане дає можливість сформулювати гіпотезу щодо дії мітохондріальної дисфункції на процеси анаболізму та механізми репарації ендокринних та екзокринних клітин за умов впливу на них різних видів зневоднення. Існує низка наукових досліджень, які присвячені вивченню пошкоджувального впливу окислювального стресу на ШКТ [89, 91]. Встановлено, що головним чином клітинні окислювальні процеси відбуваються за безпосередньої участі ферментів без прямої взаємодії кисню з продуктами розщеплення органічних сполук. Складовою частиною проміжних сполук процесів окислювального фосфорилування є гідропероксиди, які здатні до дезінтеграції з вивільненням вільних радикалів та увімкненням механізмів пероксидного окиснення. Також встановлено, що результатом порушення осмотичного гомеостазу та вивільнення великої кількості катехоламінів у мікроциркуляторне русло є дисбаланс в динамічній рівновазі між вільними радикалами та системою

антиоксидантного захисту організму, наслідком якого є різка активація процесів перекисного окиснення ліпідів, яке за результатами експериментальних досліджень викликає взаємодію надлишків гідропероксидних ліпідів та оксидантів із фосфоліпідами клітинних мембран, викликаючи їх аутодеструкцію. У своїй праці В. М. Творко [10] виявив, що на фоні зневоднення виникають процеси пероксидної дезінтеграції ультраструктурної будови мітохондрій кардіоміоцитів з порушенням їх енергетичної, білково-синтетичної та транспортної функцій. В подальшому відмічається виражена гіпертрофія більшості мітохондрій, які мали ознаки деструктивних змін. Таким чином, можна висунути гіпотезу, що дегідратаційний стрес супроводжується недостатністю антиоксидантної системи захисту клітин. Тому нами було висунуте припущення щодо доречності використання препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти із протиішемічною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та імуномодулюючою дією для корекції змін паренхіми ПЗ за умов різних видів дегідратації організму.

Як підсумок, можна зробити висновок, що вплив зневоднення на паренхіму ПЗ супроводжується дисбалансом у системі клітинного оновлення, а це демонструє прерогативу проліферативних перетворень над диференціацією, а також зміни повноцінної регенераторної здатності клітин ПЗ [154, 199]. Кількість малодиференційованих клітин різко збільшується, їх процес дозрівання неповноцінний, не маючи достатньої кількості потрібних речовин для забезпечення повноцінного циклу диференціації, і вони не спроможні повноцінно виконувати свої функціональні потреби на необхідному рівні за умов впливу різних видів зневоднення.

Спостерігаючи за процесами регенераторних змін нами було виявлено структурні зміни, характерні компенсаторним реакціям, які призводили до часткового відновлення паренхіми ПЗ, часточкова будова органа характеризувалася відновними процесами, регресом набрякових змін

міжчасточкового інтерстицію, компенсаторною гіпертрофією панкреатичних ацинусів за рахунок збільшення як об'єму клітин, так і їх ядер. Виявлялася частина двоядерних клітин, ядра яких були розміщені на різних полюсах клітин, що свідчило про аміотичне ділення ацинозних клітин. Мікроскопічно виявлено значну кількість індивідуальних клітин, які формували мітотичні фігури. Частина вивідних проток ПЗ мала ознаки проліферації багат шарового вистилаючого епітелію та лімфогістіоцитарну інфільтрацію стінок. На фоні розширених просвітів судин визначалося зменшення набряку їх стінок, регенераторні процеси мікроциркуляторного русла відбувалися за рахунок проліферації фібробластів та розростання ендотелію судин. Світлооптично ендокринна частина залози характеризувалася невираженими змінами острівців за рахунок відновлення будови клітин та зникнення мутного набрякання переважної більшості острівців та розрешення паравазального набряку. Також відмічений рандомний або перидуктальний неогенез острівців серед екзокринної частини залози. Ацинуси розміщені в безпосередній близькості до острівців Лангерганса, мали специфічну зернистість та характерну структуру ядра по типу острівцевих клітин, з цитоплазмою, що містить окремі гранули ензимогену, що вказувало на ацино-інсулярні перетворення. Регенераторні зміни мікроциркуляторного русла характеризувалися зменшенням зон набряку та повнокрів'ям, розрешенням ділянок тромбозів та крововиливів.

На 14 добу реадптації щурів із тяжким ступенем загальної дегідратації на ультрамікроскопічному рівні зберігалися значні зміни структури паренхіми та строми ПЗ: площа цитоплазми екзокриноцитів зменшилася лише на 1,4 % ($p = 0,650$) і була все ще більшою на 9,8 % ($p = 0,070$) від контрольного показника; площа ядер ацинозних клітин зменшилася на 6,7 % ($p = 0,151$), але залишалася більшою на 55,19 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою тварин; площі ацинусів та екзокриноцитів зменшилися на 1,4 % ($p = 1,0$) та 1,96 % ($p = 0,57$), але, як і усі вище зазначені показники були більшими відносно групи контролю (на 32,9 % ($p = 0,007$) та 13,05 %

($p = 0,06$). Аналогічні зміни було виявлено у показниках ядерно-цитоплазматичного співвідношення та площі островців, які зменшилися на 5,9 % ($p = 0,364$) та 3,5 % ($p = 0,088$), але були більшими на 34,2 % ($p = 0,049$) та 116,5 % ($p < 0,001$) відносно інтактних тварин. Діаметри артеріол, капілярів та венул після реадaptaційного періоду збільшилися незначно: на 14,04 % ($p = 0,013$), 25,6 % ($p = 0,012$) та 29,9 % ($p = < 0,001$) відповідно, але порівнюючи їх з показниками інтактних тварин було з'ясовано, що їх діаметри залишалися меншими на 15,48 % ($p = 0,001$), на 18,93 % ($p = 0,005$) та на 19,06 % ($p = 0,001$), відповідно.

Після 14 днів реадaptaційного періоду в групі щурів, які зазнали сублетальної клітинної дегідратації, виявлено незначне зменшення площ ацинусів, екзокриноцитів та їх цитоплазми на 2,5 % ($p = 0,705$), 2,8 % ($p = 0,364$) та 6,5 % ($p = 0,041$). Аналізуючи вищевказані дані, нами встановлено, що зазначені показники ще залишалися значно меншими відносно тварин інтактної групи на 16,53 % ($p = 0,041$), 34,2 % ($p < 0,001$) та 41,8 % ($p < 0,001$), відповідно. Подібні зміни виявлені серед площ островців Лангерганса, ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення, які відносно важкого ступеню незначно зменшилися на 2,9 % ($p = 0,762$), 10,5 % ($p = 0,199$) та 22,2 % ($p = 0,112$), але зазначені показники були значно більшими від контрольної групи тварин на 79,67 % ($p < 0,001$), 65,42 % ($p = 0,001$) та 168,4 % ($p < 0,001$), відповідно. Гемоциркуляторне русло мало достовірні зміни серед діаметрів венул, які в реадaptaційному періоді збільшилися на 14,2 % ($p = 0,001$), збільшення діаметрів артеріол та капілярів було незначним на 4,35 % ($p = 0,070$) та 7,4 % ($p = 0,183$), порівнюючи зазначені діаметри з контрольними показниками, виявлено, що вони все ще були меншими на 15,32 % ($p = 0,002$), 7,57 % ($p = 0,112$) та 12,47 % ($p = 0,015$), відповідно.

У кінці реадaptaційного періоду після впливу важкого ступеню позаклітинної дегідратації відмічено незначне збільшення площ: островців, ацинусів, екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів на 7,1 % ($p = 0,131$),

на 3,1 % ($p = 0,406$), на 10,9 % ($p = 0,070$) та 19,6 % ($p = 0,023$), але усі вище зазначені показники були меншими відносно групи контролю, а саме: на 16,06 % ($p = 0,013$), 17,7 % ($p = 0,031$), 36,1 % ($p < 0,001$) та на 43,6 % ($p < 0,001$), відповідно; площа ядер ациноцитів та ядерно-цитоплазматичне співвідношення після реадaptaційного періоду достовірно зменшилися на 16,4 % ($p = 0,005$) та 32,6 % ($p = 0,003$), але все ще були більшими на 60,78 % ($p < 0,001$) та 172,06 % ($p < 0,001$), порівняно з контролем. Судини мікроциркуляторного русла мали тенденцію до збільшення, а саме діаметр артеріол на 10,2 % ($p = 0,049$), капілярів на 14,3 % ($p = 0,075$) та венул на 18,4 % ($p < 0,001$), порівнюючи зазначені показники з контрольною групою тварин нами було встановлено, що їх діаметри були меншими на 6,84 % ($p = 0,087$), 14,68 % ($p = 0,019$) та 15,30 % ($p = 0,001$), відповідно.

Існує невелика кількість досліджень, присвячених вивченню механізмів корекції змін ПЗ, в тому числі за умов дегідратаційних станів. Зокрема група вітчизняних авторів [26, 143] виділяла два основні шляхи регенерації клітин ПЗ після фіброзної трансформації на фоні хронічного панкреатиту: перший за рахунок реплікації збережених клітин, другий - за рахунок регенерації зі стовбурових клітин. Автори зазначали, що часткова атрофія ацинусів частіше зустрічалася по периферії часточки, подібна характерна локалізація і для острівців, які склалися тільки із β -клітин. Також авторами експериментальних досліджень встановлений нейрогеніновий шлях утворення острівців із клітин вивідних проток, при цьому доведено, що кожна клітина ($Ngn3+$) могла бути попередником тільки одного ендокринноциту.

Окремі науковці [13] вивчали гени пов'язані із диференціюванням ендокринних клітин підшлункової залози, зокрема встановили, що регуляторні білки, які кодуються генами та виконують безпосередній контроль механізмів диференціювання ендокриноцитів, під час ембріогенезу, протягом дорослого життя, у тому числі і під впливом екзогенних чи ендогенних чинників, автори відмічали утворення нових острівців з

протокових клітин. Саме тому виявлені гени виконують основні функції на різних етапах детермінації та диференціювання клітин підшлункової залози і мутація хоча одного гену може вплинути на розвиток та функціонування органу і в цілому на гомеостаз.

Герасимюк І.Є. та Вацик І.О. [83] досліджували особливості ремоделювання судин легень при застосуванні різних методів регідратації після загального зневоднення. Науковці зазначили, що тривале зневоднення призводить до виражених змін у кровоносних судинах легень, які проявлялися у вигляді зниження рівнів їх морфометричних показників, як малого так і великого кола кровообігу. Необмежений доступ щурів до рідини у першу добу регідратаційного періоду продемонстрував тільки наростання судинних реакцій. Дозований доступ до питної води виявився найбільш ефективним методом корекції зневоднення, який сприяв поступовому відновленню монофункціонального стану судин легень.

Гула В.І. у 2019 році [6] досліджувала вплив препарату ЕМГС для відновлення тканин шлунка, які зазнали впливу дегідратаційних порушень організму. Авторка відмічала зменшення проявів поширених стазів, геморагій та діapedезів. Після ін'єкцій етил-метил-гідроксипіридину сукцинату за умов різних видів дегідратації відбувалося відновлення клітинного складу та компонентів, зменшувалися прояви дистрофічно-деструктивних змін, відмічені регенераторні процеси, але в різному ступені вираженості залежно від виду зневоднення.

Білецький Д.П. у 2019 році [2] вивчав можливості впливу вітаміну Е на будову привушної слинної залози після моделювання загального зневоднення. Автор зазначає, що найбільший коригувальний ефект відмічений серед щурів молодого та зрілого віку, що було пов'язано з проліферацією камбіальних клітин, а також зрілістю адаптаційно-компенсаторних процесів у щурів прогресивного віку. В більшій мірі ефект препарату був відмічений серед мікроцикуляторного русла, що проявилось

відновленням діаметрів судин, типової структури ацинусів та нормалізація елементно-мінерального складу залози.

Давидова Л.М. у 2018 році [7] досліджувала вплив застосування вітамінів А та Е на структуру язика за умов різних видів зневоднення. Після проведено дослідження автор відмічає, що комбінація препаратів вітаміну А та Е призводить до часткового нівелювання змін серед усіх структурних компонентів язика, які виникли за умов зневоднення організму та відновлення показників макро- та мікроелементного складу, але у різному ступені вираженості залежно від виду зневоднення.

Беручи до уваги проведені вищезазначені дослідження щодо можливих шляхів корекції різних видів зневоднення, аналізуючи переваги та недоліки окремих препаратів, їх вплив на патогенетичну ланку, можливість побічних ефектів, а також зважаючи на низку проведених досліджень щодо клінічної ефективності лікування патології гепатопанкреатодуоденальної зони [70, 120, 168]. На нашу думку оптимальним та патогенетично більш обґрунтованим для корекції змін саме ПЗ є використання в якості коректора морфолінієвої солі тіазотної кислоти. Реалізація дії препарату відбувається за рахунок компенсаторної активації та посилення ферментативних реакцій анаеробного гліколізу і увімкнення процесів окислення в циклі трикарбонових кислот поруч з використанням внутрішньоклітинного депо АТФ. Характерні окисно-відновні процеси в молекулах тіазотної кислоти в поєднанні з третинним азотом, який з'єднує надлишкову кількість іонів водню, обумовлюють активацію механізмів антиоксидантної системи. Увімкнення відновлювальних властивостей тіольної групи активують реакції ліпідних радикалів з активними оксигеновмісними радикалами. Водночас реактивація супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та каталази запобігає ініціації активних форм оксигену. Тіазотна кислота тіолу сірки також сповільнює процеси перекисного окислення ліпідів в зонах недостатнього кровообігу, що відповідно зменшує зони ішемії або деструкції паренхіми. Реологічні властивості крові відновлюються за рахунок активації процесів

фібринолітичної системи. Паралельно препарат запобігає руйнуванню клітин, відновлює процеси репаративної регенерації, нормалізує вуглеводний, білковий та ліпідний обміни. Нами була припущена думка, що зменшення вільнорадикального окиснення, посилення резистентності тканин до пошкоджувальних факторів і кисневозалежних метаболічних процесів, поліпшення мікроциркуляції, а також реологічних властивостей клітин крові – все це сприяє впливу на патогенетичні ланки порушень водно-сольового гомеостазу та структурні перебудови ПЗ за умов дегідратації.

Досліджуючи відновні процеси паренхіми органа загалом, спільним серед різних типів зневоднення, нами було виявлено явища гіпертрофії ацинозних клітин та їх ядер, а також ознаки амітотичного ділення з утворенням двоядерних комплексів, які являлися попередниками двоядерних панкреатоцитів, що свідчило про активацію компенсаторно-адаптаційних процесів в паренхімі залози. Виявлені фібробласти різного ступеня диференціації, а також проліферація ендотелію капілярів, які поруч з лейкоцитами та фагоцитами утворюють грануляційний вал, який є попередником сполучної тканини. Відмічене значне зменшення набряку стінок гемокапілярів, відновні процеси ендотеліального шару та ознаки ангіонеогенезу. Мікроскопічно у вивідних протоках виявлені ознаки проліферації вистилаючого епітелію та регрес лімфогістіоцитарної інфільтрації стінок. Ендокринна частина залози характеризувалася вираженими змінами у структурі острівців Лангерганса, які відновили свою типову будову та форму, не візуалізувалися ознаки набряку чи дистрофії клітин. Світлоотично серед ацинозної паренхіми, а також перифокально вставних чи вивідних проток, виявлялися групи β -клітин, які мали базофільну цитоплазму, що характерно для формування нових острівцевих клітин. Однак подекуди серед ацинозної паренхіми, за ходом судин та вивідних проток, визначалися лінійні тяжі з появою клітин з типовою структурою ядра та зернистістю, характерною для острівцевих клітин, що свідчить про ацино-інсулярну трансформацію клітин. Через 14 днів після

корекції змін, які виникли на фоні сублетального зневоднення, загалом ультраструктурно підтверджено активацію внутрішньоклітинних метаболічних процесів клітин ПЗ за рахунок поновлення компенсаторно-адаптаційних реакцій з одночасною активацією репаративних внутрішньоклітинних процесів. Окремі ділянки з вираженими структурно-морфологічними змінами не мали ознак регенеративних процесів, в переважній більшості була відмічена трансформація в сполучну тканину.

Таким чином, нами було встановлено, що компенсаторні зміни екзокринної частини паренхіми протікали за рахунок гіпертрофії та гіперплазії клітин, у той час, як в ендокринній частині паренхіми разом із зазначеними процесами, було відмічено утворення нових ділянок острівцевої тканини. Разом з цим ультраморфометричні показники досліджених препаратів піддослідних щурів також мали ознаки позитивного впливу морфолінієвої солі тіазотної кислоти після досягнення сублетальної дегідратації, за рахунок часткового відновлення типової ультраструктури панкреатоцитів та острівців Лангерганса. Треба відмітити, що найбільш помітні зміни гісто-морфометричних показників із використанням препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти було досягнуто на фоні позаклітинної дегідратації: відзначалося зменшення вираженості деструктивних процесів у вигляді збереження або часткового відновлення структурної організації клітин, зменшення частоти проявів цитолізу чи вакуолізації цитоплазми, зменшення проявів пікнозу ядер і маргінізації хроматину.

Після застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти для корекції змін, викликаних сублетальним ступенем загальної дегідратації, морфометрично відмічений позитивний ефект у вигляді достовірного зменшення показників площ острівців Лангерганса, ацинусів та ядер екзокриноцитів відносно важкого ступеня зневоднення на 32,1 % ($p < 0,001$), 15,9 % ($p = 0,041$) та 17,8 % ($p = 0,038$), порівнюючи отримані дані з інтактними щурами, нами встановлено, що показники ще залишалися незначно більшими за групу контролю на 52,03 % ($p < 0,001$), 13,4 % ($p =$

0,199) та 36,6 % ($p = 0,004$), відповідно. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення, площі екзокриноцитів та їх цитоплазми не мали достовірних змін після проведеної корекції і були меншими за тяжкий ступінь зневоднення на 12,7% ($p = 0,406$), 7,4 % ($p = 0,096$) та 6,2 % ($p = 0,290$), також вони суттєво не відрізнялися від контрольної групи тварин, їх показники залишалися незначно більшими на 24,5 % ($p = 0,199$), 6,7 % ($p = 0,130$) та 4,4 % ($p = 0,364$), відповідно. Гемоциркуляторне русло навпаки мало виражені достовірні зміни на даному терміні експерименту у вигляді відновлення структури судин, збільшення діаметрів артеріол на 26,3 % ($p < 0,001$), капілярів на 42,6 % ($p < 0,001$) та венул на 46,9 % ($p < 0,001$). Співставляючи отримані результати з групою контролю встановлено, що їх діаметри були меншими на 7,39 % ($p = 0,88$), 7,95 % ($p = 0,095$) та 8,52 % ($p = 0,59$) відповідно, відносно інтактних тварин.

Після впливу важкого ступеня клітинної дегідратації на тлі застосування коректора у ПЗ щурів ультраструктурно та морфометрично виявлено відновлення структурних компонентів паренхіми, а саме площі островців Лангерганса, ядер панкреатоцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення, які достовірно зменшилися відносно важкого ступеня на 24,9 % ($p = 0,001$), 25,6 % ($p = 0,019$) та 42,3 % ($p = 0,001$), площі панкреатоцитів та їх цитоплазми мали достовірне збільшення на 17,5 % ($p = 0,001$) та 28,8 % ($p < 0,001$). Подібна тенденція до збільшення відмічена серед діаметрів венул на 25,01 % ($p < 0,001$), капілярів на 15,5 % ($p = 0,011$) та артеріол на 7,4 % ($p = 0,120$). Площа ацинусів не мала достовірних змін і була меншою на 6,9 % ($p = 0,762$) відносно групи з сублетальним зневодненням. Співставляючи отримані результати з показниками групи контролю нами було встановлено, що площі ацинусів, екзокриноцитів та їх цитоплазми залишалися меншими за контрольні показники на 12,89 % ($p = 0,070$), 24,8 % ($p < 0,001$) та 29,7 % ($p < 0,001$), відповідно. Площі островців Лангерганса, ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення також залишалися більшими щодо групи контролю 39,01 % ($p < 0,001$), 37,5 % ($p =$

0,007) та 85,01 % ($p = 0,002$), відповідно. Показники гемоциркуляторного русла, а саме артеріоли, венули та капіляри стали меншими за аналогічні дані інтактних щурів і склали на 4,92 % ($p = 0,241$), 7,28 % ($p = 0,096$) та 5,83 % ($p = 0,184$), відповідно.

Після застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти для корекції змін, які були викликані сублетальним ступенем позаклітинного зневоднення, більшість показників мали достовірні ультраструктурні зміни, а саме: відмічене збільшення площі островців, панкреатоцитів та цитоплазми панкреатоцитів на 17,1 % ($p = 0,013$), 18,9 % ($p = 0,007$) та 34,7 % ($p = 0,001$); зменшення площі ядер панкреатоцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 30,4 % ($p < 0,001$) та 49,2 % ($p < 0,001$). При порівнянні отриманих результатів з групою контрольних тварин можна зазначити, що площі островців Лангерганса та ацинусів після впливу коректора були меншими лише на 8,22 % ($p = 0,112$) та 12,39 % ($p = 0,082$), що говорить про відновлення показників структурних компонентів паренхіми. Площі екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів залишалися значно меншими і склали на 31,5 % ($p < 0,001$) та 36,5 % ($p < 0,001$). Площа ядер та ядерно-цитоплазматичне співвідношення залишалися значно більшими за контрольні показники на 33,8 % ($p = 0,001$) та 101,89 % ($p < 0,001$). Діаметри артеріол, капілярів та венул мали достовірні зміни після застосування коректора у вигляді їх збільшення на 15,6 % ($p = 0,004$), 28,3 % ($p < 0,010$) та 32,6 % ($p < 0,001$) відповідно, відносно контрольної групи показники були меншими лише на 2,27 % ($p = 0,622$), 4,29 % ($p = 0,364$), та 5,11 % ($p = 0,240$), що вказує на позитивний вплив препарату коректора.

Аналізуючи площі островців Лангерганса після періодів реадаптації та корекції з застосуванням морфолінієвої солі тіазотної кислоти (рис. 4.6), досягти відновлення показників до контрольних рівнів не вдалося у жодній експериментальній серії. Серед різних видів зневоднення найбільш піддатливими препарату коректору виявилася досліджувана група тварин,

яким моделювалася загальна дегідратація, показники острівців зменшилися в розмірах практично на третину в порівнянні з тяжким ступенем зневоднення.

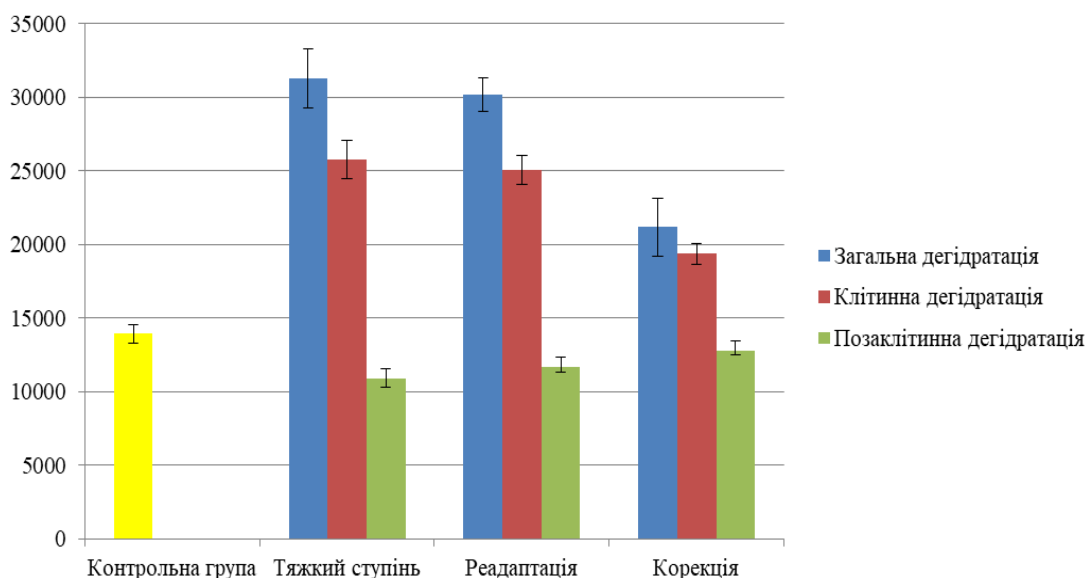


Рисунок 4.6 – Співвідношення ультраморфометричних показників площі острівців Лангерганса за умов впливу тяжкого ступеня різних видів зневоднення з подальшими періодами реадaptaції та корекції.

Аналізуючи площі ацинусів після періодів реадaptaції та корекції (рис. 4.7) серед різних видів зневоднення найбільш піддатливими до препарату коректору виявилася досліджувана група тварин, яким моделювалася загальна дегідратація, показники острівців зменшилися в розмірах практично на третину в порівнянні з тяжким ступенем зневоднення. Зміни ацинусів за умов клітинної та позаклітинної дегідратації не мали статистичних відмінностей.

Аналізуючи площі екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів після періоду реадaptaції за умов загального зневоднення (рис. 4.8) виявлено незначне зменшення показників в порівнянні з тяжким ступенем зневоднення. Більш суттєві зміни були відмічені у групі дослідних тварин після корекції морфолінієвої солі тіазотної кислоти, які наближалися до показників контрольної групи. Після періоду реадaptaції (за умов клітинного та позаклітинного зневоднення) не було суттєвих змін показників площі

екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів в порівнянні з тяжким ступенем зневоднення. В той час можна зазначити позитивні зміни показників після застосування коректора.

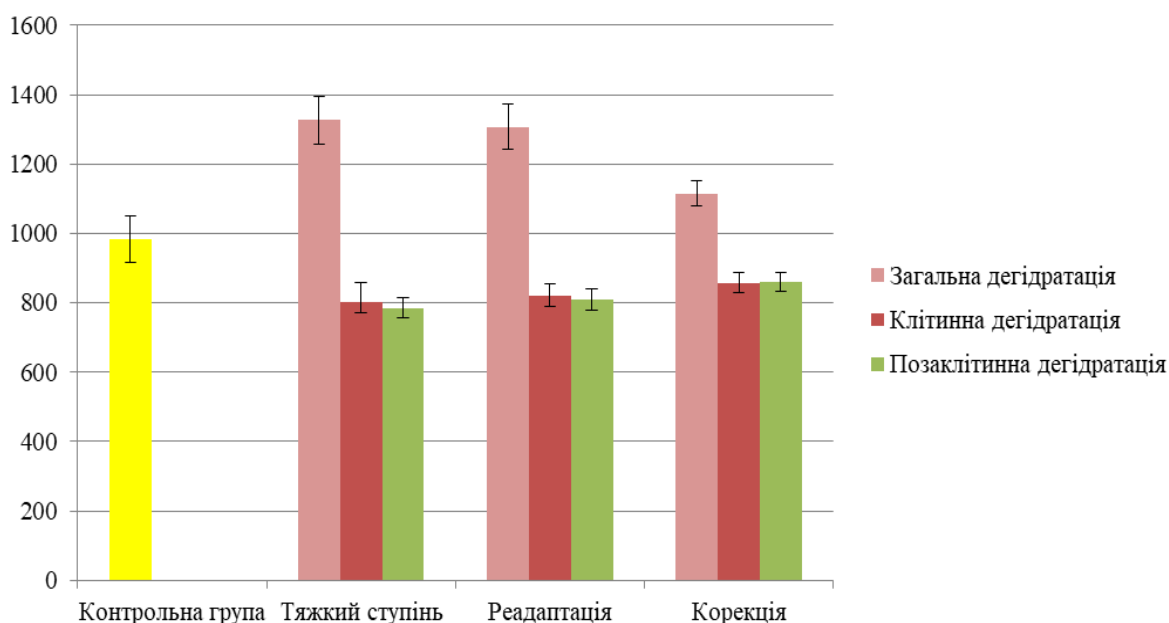


Рисунок 4.7 – Співвідношення ультраморфометричних показників площі ацинусів за умов впливу тяжкого ступеня різних видів зневоднення з подальшими періодами реадаптації та корекції.

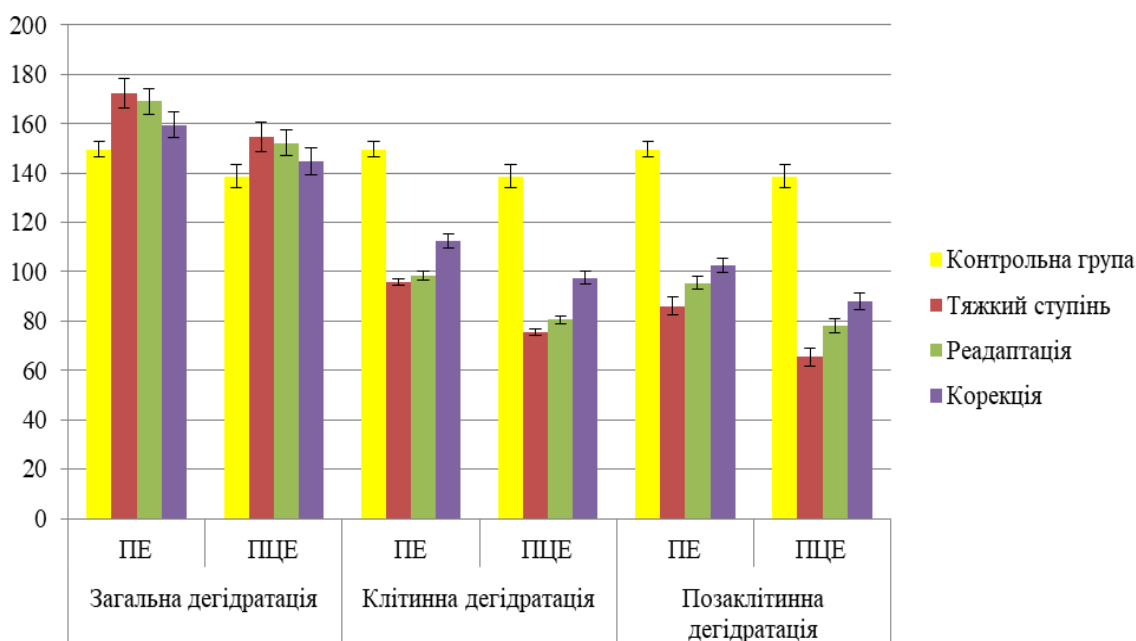


Рисунок 4.8 – Співвідношення ультраморфометричних показників площі екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів за умов впливу тяжкого ступеня різних видів зневоднення з подальшими періодами реадаптації та корекції.

Аналізуючи площі ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичне співвідношення (рис. 4.9) виявлено, що найбільш виражені зміни були досягнені в показниках ядерно-цитоплазматичного співвідношення за умов клітинної та позаклітинної дегідратації, після періоду реадаптації відмічені позитивні зміни у вигляді їх незначного зменшення. Після застосування коректора відмічено значне зменшення площі ядер екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення практично в два рази порівняно з тяжким ступенем зневоднення.

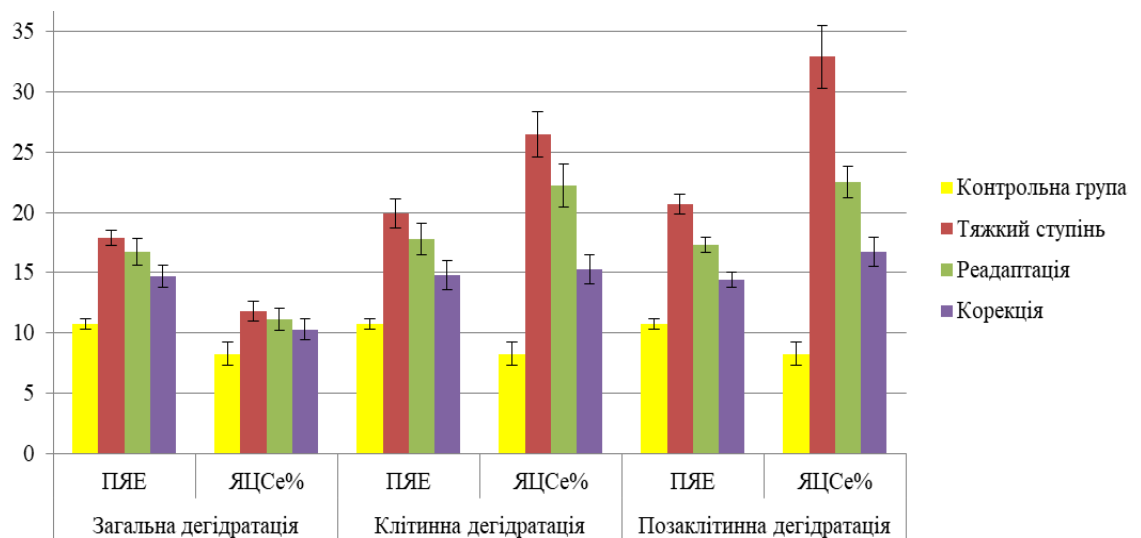


Рисунок 4.9 – Співвідношення ультраморфометричних показників площі екзокриноцитів та ядерно-цитоплазматичне співвідношення за умов впливу тяжкого ступеня різних видів зневоднення з подальшими періодами реадаптації та корекції.

Аналізуючи діаметри мікроциркуляторного русла (рис. 4.10) були виявлені позитивні зміни після періоду реадаптації у вигляді незначного їх збільшення в порівнянні з тяжким ступенем різних видів зневоднення. Найбільш вагомі зміни виявлені серед діаметрів артеріол та венул за умов

загального та позаклітинного зневоднення, які після корекції морфолінієвої сіллю тіазотної кислоти наближалися практично до контрольних рівнів.

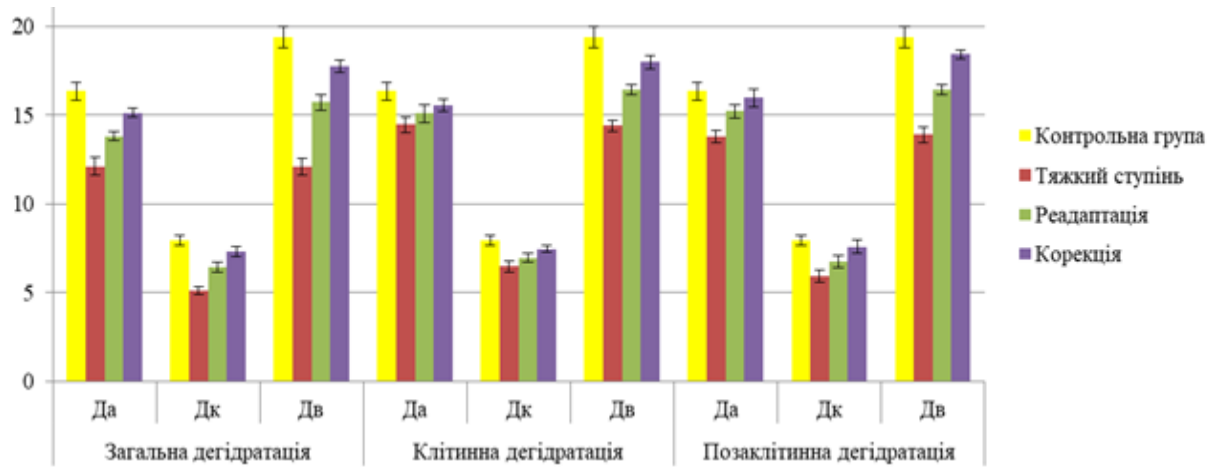


Рисунок 4.10 – Співвідношення показників мікроциркуляторного руслу за умов впливу важкого ступеня різних видів зневоднення з подальшими періодами реадптації та корекції.

Отже, підсумовуючи отримані результати застосування препарату морфолінієвої солі тіазотної кислоти для відновлення паренхіми ПЗ за умов різних видів дегідратаційних порушень та зіставляючи їх із даними інших науковців, є підстави стверджувати, що обраний нами медичний препарат, із певною вірогідністю, сприяє зменшенню проявів дегідратаційних порушень (розповсюджених стазів, діapedезних крововиливів, атрофії чи деструкції екзокринних та ендокринних клітин), покращуючи та відновлюючи паренхіму та структуру ПЗ за рахунок збереження або регенерації клітинного складу та відновлення структурно-функціональної організації клітин, зменшення проявів дистрофічно-деструктивних змін у клітинах залози та увімкнення компенсаторно-регенераторних процесів, але в різному ступені вираженості залежно від виду зневоднення. Дані, які ми отримали під час дослідження, надають морфологічне підґрунтя для впровадження вищезазначеного препарату для корекції та профілактики захворювань ПЗ за умов порушень водно-електролітного балансу.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена теоретичному узагальненню й вирішенню актуального наукового завдання, що полягає у вивченні структурно-морфологічних особливостей паренхіми підшлункової залози, характеру її морфологічної перебудови на макро-, мікро- та ультраструктурному рівнях за умов впливу різних ступенів тяжкості загальної, клітинної та позаклітинної дегідратації та визначенні можливостей корекції морфологічних змін морфолінієвої сіллю тіазотної кислоти.

1. Морфо-функціональна будова та гістохімічні особливості підшлункової залози щурів інтактної групи мають типові риси на всіх рівнях їх організації, що надає можливість проведення компаративного аналізу зі щурами експериментальної групи. Маса щура контрольної групи склала $200,7 \pm 3,17$ г, абсолютна маса підшлункової залози мала показники $0,319 \pm 0,005$ г, відносна маса склала $0,158 \pm 0,003$ г, об'єм залози склав $2,384 \pm 0,085$ см³. Екзокринна частина залози щурів, представлена ацинусами, середня площа перерізу яких складає $(983,4 \pm 67,1)$ мкм². Площа перерізу цитоплазми та ядра екзокриноцитів складає $(138,8 \pm 4,7)$ мкм² та $(10,7 \pm 0,4)$ мкм². Ядерно-цитоплазматичне співвідношення дорівнює $(8,2 \pm 0,9)$ %. Ендокринна частина підшлункової залози представлена панкреатичними острівцями Лангерганса, середня площа перерізу яких складає $(13934,1 \pm 636,9)$ мкм². Структура мікроциркуляторного русла представлена портальною острівцево-екзокринною системою. Внутрішній діаметр артеріол дорівнює $(16,34 \pm 0,49)$ мкм, капілярів – $(7,92 \pm 0,28)$ мкм, а венул – $(19,41 \pm 0,59)$ мкм.

2. Під впливом загальної дегідратації виникали зміни морфометричних показників, прямопропорційно ступеню тяжкості зневоднення і досягали найбільш виражених змін при тяжкому ступені зневоднення: площі острівців збільшилися на 124,5 % ($p < 0,001$), ацинусів на 34,85 % ($p = 0,002$), екзокриноцитів – на 15,3 % ($p = 0,004$), ядер екзокриноцитів – на 66,3 % ($p < 0,001$), ядерно-цитоплазматичного співвідношення – на 42,7 % ($p = 0,019$);

відмічено зменшення площі перерізу цитоплазми екзокриноцитів на 11,4 % ($p = 0,023$), діаметрів артеріол – на 25,86 % ($p < 0,001$), капілярів – на 35,47 % ($p < 0,001$), венул – на 37,68 % ($p < 0,001$).

3. За умов моделювання клітинного зневоднення відбулася структурна дезорганізація клітин паренхіми ПЗ: їх набряк, деформація та руйнування. За умов легкого ступеня зневоднення площа ацинусів збільшилася на 66,5 % ($p = 0,001$), за умов середнього ступеня зневоднення значно збільшилася площа острівців – 106,7 % ($p < 0,001$). За умов тяжкого ступеня зневоднення значно збільшилися ядерно-цитоплазматичне співвідношення та площі ядер екзокриноцитів – на 220,4 % ($p < 0,001$) та 84,9 % ($p < 0,001$); досторвіно зменшилися площі перерізу екзокриноцитів та цитоплазми екзокриноцитів, паралельно з діаметрами артеріол, венул та капілярів – на 35,98 % ($p < 0,001$), 45,4 % ($p < 0,001$), 11,48 % ($p = 0,017$), 25,84 % ($p < 0,001$) та 18,43 % ($p = 0,048$), відповідно.

4. Позаклітинне зневоднення викликало виражені морфологічні зміни у вигляді різкого порушення часточкової будови залози, набряку клітинних елементів з декомплексацією та атрофією ацинусів. Площа острівців Лангерганса збільшувалася максимально за умов середнього ступеня дегідратації (на 64,3 %, $p < 0,001$). За умов сублетального ступеня дегідратації відбулося збільшення площі перерізу ядер екзокриноцитів (на 92,4 %, $p < 0,001$), ядерно-цитоплазматичного співвідношення (на 297,8 %, $p < 0,001$) та зменшення площі екзокриноцитів (на 42,4 %, $p < 0,001$), цитоплазми екзокриноцитів (на 52,9 %, $p < 0,001$), діаметрів артеріол (на 15,48 %, $p = 0,001$), венул (на 28,47 %, $p = 0,001$), капілярів (на 25,43 %, $p = 0,001$).

5. В результаті періоду реадаптації переважна більшість показників паренхіми підшлункової залози не мала достовірних змін. Однак, у групі загальної дегідратації відбулося статистично значуще збільшення артеріол (на 14,04 %, $p = 0,013$), капілярів (на 25,6 %, $p = 0,012$) та венул (на 29,9 %, $p = 0,001$); у групі клітинної дегідратації – венул (на 14,2 %, $p = 0,001$); у групі

позаклітинної дегідратації – площі цитоплазми екзокриноцитів (на 19,6 %, $p = 0,023$), діаметрів артеріол (на 10,2 %, $p = 0,049$) та венул (на 18,4 %, $p < 0,001$). Жоден з вищезазначених показників не досягнув контрольних рівнів, що зумовлює потребу у проведенні корекції даних патологічних змін.

б. Застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти призвело до нівелювання змін структурних компонентів паренхіми підшлункової залози залежно від виду дегідратації. У групі з загальною дегідратацією виявлене зменшення показників площ острівців Лангерганса, ацинусів та ядер екзокриноцитів на 32,1 % ($p < 0,001$), 15,9 % ($p = 0,041$) та 17,8 % ($p = 0,038$), відповідно. Діаметри артеріол, венул та капілярів збільшилися на 26,3 % ($p < 0,001$), 42,6 % ($p < 0,001$) та 46,9 % ($p < 0,001$), відповідно. У групі з клітинною дегідратацією виявлене зменшення площ острівців Лангерганса, ядер панкреатоцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 24,9 % ($p = 0,001$), 25,6 % ($p = 0,019$) та 42,3 % ($p = 0,001$), відповідно. Відмічено збільшення площі панкреатоцитів та їх цитоплазми на 17,5 % ($p = 0,001$) та 28,8 % ($p < 0,001$), діаметрів венул та капілярів на 25,01 % ($p < 0,001$) та 15,5 % ($p = 0,011$). У групі з позаклітинним зневодненням відбулося збільшення площі острівців, панкреатоцитів, цитоплазми панкреатоцитів, діаметрів артеріол, капілярів та венул на 17,1 % ($p = 0,013$), 18,9 % ($p = 0,007$), 34,7 % ($p = 0,001$), 15,6 % ($p = 0,004$), 28,3 % ($p < 0,010$) та 32,6 % ($p < 0,001$) відповідно; зменшення площі ядер панкреатоцитів та ядерно-цитоплазматичного співвідношення на 30,4 % ($p < 0,001$) та 49,2 % ($p < 0,001$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бабінець, Л. С., Галабіцька І. М. Вплив зовнішньо-секреторної недостатності підшлункової залози на перебіг первинного остеоартрозу за умов коморбідності. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2021. № 1. С. 164-66. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i1.11721>.
2. Білецький Д. П., Устянський О. О., Ткач Г.Ф. [та ін.] Морфологічні перебудови привушної слинної залози щурів при експериментальному зневодненні організму та застосуванні вітаміну Е. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 1 (10). С. 19-22.
3. Вплив хронічного стресу на морфофункціональний стан екзокринної частини підшлункової залози одномісячних щурів. О. В. Ніколаєва, М. В. Ковальцова, Л. Г. Огнева, І. О. Сулхдост. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів: матеріали VIII науково-практичної конференції*, Тернопіль, 1–2 жовтня 2015 р. Тернопіль, 2015. С. 66-67.
4. Грінівецька Н.В. Особливості розподілу глікопротеїнів в структурах підшлункової залози з 1-ї до 90-ї доби життя після антенатального антигенного впливу. *Морфологія*. 2014. Т. 8, №1. С. 31-33.
5. Грінівецька Н.В. Розподіл глікозаміногліканів у сполучнотканинній стромі підшлункової залози новонароджених щурів нормі та після внутрішньоутробної дії антигенів. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2014. №3 (64). С. 50-55.
6. Гула В. І. Корекція структурних змін фундального відділу шлунка, зумовлених загальним і клітинним зневодненням організму, препаратом із антиоксидантними та мембранопротекторними властивостями В. І. Гула. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2018. Т. 6, № 3. С. 330-340. http://nbuv.gov.ua/UJRN/VSU_med_2018_6_3_7.
7. Давидова Л. М. Структурні зміни язика за умов зневоднення організму (анатоמו-експериментальне дослідження): автореферат дис. канд. мед. наук: спец.: 4.03.01 нормальна анатомія Л. М. Давидова. Суми: СумДУ, 2018. С. 21.

8. Риболовлев Ю. Р. Дозування речовин для ссавців за константою біологічної активності. *Доповіді АН СРСР*. 1979. Т. 247, № 6. С. 1513-1516.
9. Погорелов М. В., Бумейстер В. І., Ткач Г. Ф. [та ін.] Сучасні уявлення про водно-сольовий обмін (огляд літератури та методи власних досліджень). *Вісник проблем біології та медицини*. 2009. № 2. С. 8-14.
10. Творко В. М. Морфофункціональні особливості міокарда при адаптації організму до загального зневоднення дис. канд. мед. наук: 14.03.01; Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського, 2002. С. 130-149.
11. Гудзенко П.М., Руднєва І.І. "*Дитячі хвороби*", Київ: Вища школа, 1986 р.
12. Замятін П. М. Зміни ультраструктури клітин підшлункової залози пацієнтів після моделювання тупої травми живота різної сили. *Харківська хірургічна школа*. 2012. № 2. С. 64-68.
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2012_2_18.
13. Іваненко Т.В., Винокурова А.В. Ключові молекулярно-генетичні регулятори диференціювання ендокриноцитів підшлункової залози. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2021. Том 20 № 4. DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.15>.
14. Кіптенко Л. І. Морфологічні зміни внутрішніх органів щурів в умовах клітинної дегідратації на тлі посттравматичної регенерації великогомілкової кістки. *Світ медицини та біології*. 2013. № 2(38). С. 41-43.
[http://nbuv.gov.ua/UJRN/S_med_2013_2\(38\)_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/S_med_2013_2(38)_15).
15. Ковчун В.Ю. Морфофункціональні зміни підшлункової залози за умов загального зневоднення організму. *Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини»*. Суми, 21-22 квітня 2016р., Том 2. Суми: Сумський державний університет, 2016. С. 28-29.
16. Ковчун В.Ю., Сікора В.З., Ліндін М.С., Сікора В.В. Гістоморфометрична оцінка змін паренхіми підшлункової залози за умов

- впливу гіперосмолярної дегідратації. *Буковинський медичний вісник*. 2020. Т.24, № 2 (94). С. 52-56. DOI: 10.24061/2413-0737.
17. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Морфометрична оцінка змін екзокринної паренхіми підшлункової залози за умов клітинного зневоднення організму. *Матеріали тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України*, м. Одеса, 2-4 жовтня 2019 року. С. 235.
18. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. Вип. 1 (159). С. 213-215. DOI: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215.
19. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Ефективність корекції змін паренхіми підшлункової залози морфолінієвою сіллю тіазотної кислоти після впливу сублетального позаклітинного зневоднення організму. *Theory and practice of modern science V International Scientific and Theoretical Conference*, Kraków, Republic of Poland: European Scientific Platform. May 12, 2023. P. 170-171. DOI:10.36074/scientia-12.05.2023
20. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Динаміка змін мікроциркуляторного русла підшлункової залози за умов позаклітинного зневоднення організму. *Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук XXI століття, V міжнародної наукової конференції*, 19 травня, 2023 р, Ужгород.
21. Кравець О. В. Відновні зміни тканини підшлункової залози в умовах мікроелементозів. *Світ медицини та біології*. 2009. №2. Ч.1. С. 85-91.
22. Кравець О. В. Можливості відновних змін ультраструктур клітин підшлункової залози після впливу важких металів. *Вісник Сумського державного університету*. Серія медицина. 2009. №1. С. 42-46.
23. Кравець О. В. Можливості реадаптаційних змін тканини підшлункової залози в умовах впливу солей важких металів. *Актуальні питання теоретичної медицини: міжнар. наук.-практ. конф.*, 23-24 квітня 2009 р.: тези доп. Суми, 2009. С. 184.

24. Лобода О. Ю. Зміни в нирках щурів різних вікових груп при загальному зневодненні організму. *Вісник наукових досліджень*. 2002. № 1. С. 113-115.
25. Особливості морфогенезу язика щурів при порушенні водно-електролітного балансу організму. Л. М. Давидова, Г. Ф. Ткач, С. М. Герман, А. М. Буштрук, О. С. Максимова. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2017. № 3. С. 51-56.
26. Ошмянська Н. Ю., Гайдар Ю. А., Бабій А. М. Особливості острівцевого апарату при фіброзній трансформації підшлункової залози у хворих хронічним панкреатитом. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2014 р. №8. С. 103-108.
27. Попик П. М. Ультраструктурна організація ендокринної частини та гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози за умов довготривалого впливу опіюду в експерименті. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2015. Т. 14, № 2. С. 72-76.
http://nbuv.gov.ua/UJRN/kaoch_2015_14_2_20.
28. Руснак І. Т. Роль води в організмі людини, ризики зневоднення. *Молодий вчений*. 2013. Т. 1, № 1. С. 107-110.
29. Сорокман Т.В., Попелюк М.В. Особливості перебігу патології підшлункової залози в дітей. *Gastroenterology*, 2021, № 4.62, pp. 43-46., <https://doi.org/10.22141/2308-2097.4.62.2016.81093>.
30. Ткачук О.В. Морфофункціональний стан острівців підшлункової залози щурів із поєднаним впливом цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку. *Буковинський медичний вісник*, 2011. Т.15, №3 (59). С. 102-104.
31. Хруник, А. Д. Етіопатогенетичні Чинники Ендокринної Дисфункції Підшлункової Залози у Хворих На Хронічний Панкреатит. *Науковий вісник Ужгородського університету*. Серія Медицина 58, 2018, №. 2. Р. 81-84.
<https://doi.org/10.24144/2415-8127.2018.58.81-84>.

32. Шульга А.Г., Мокра А.П. Морфометрична характеристика кровеносного русла підшлункової залози при гіпертензії у малому колі кровообігу. *Шпитальна Хірургія. Журнал Імені Л. Я. Ковальчука*, 2016, № 4, <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2015.4.5596>.
33. Abramczyk, Urszula et al. Consequences of COVID-19 for the Pancreas. *International journal of molecular sciences*, 13 Jan. 2022, vol. 23,2 864. doi:10.3390/ijms23020864.
34. Aguayo-Mazzucato, Cristina, and Susan Bonner-Weir. Pancreatic β -Cell Regeneration as a Possible Therapy for Diabetes. *Cell metabolism*, 2018, vol. 27,1. P. 57-67. doi:10.1016/j.cmet.2017.08.007.
35. Altarelli, Marco et al. Copper Deficiency: Causes, Manifestations, and Treatment. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 2019, vol. 34,4. P. 504-513. doi:10.1002/ncp.10328.
36. Andrea Geisz, Miklós Sahin-Tóth et al. Ethanol feeding accelerates pancreatitis progression in *CPA1 N256K* mutant mice. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 2020, vol. 318,4. P. G694-G704. doi:10.1152/ajpgi.00007.2020.
37. Armstrong, Lawrence E, and Evan C Johnson. Water Intake, Water Balance, and the Elusive Daily Water Requirement. *Nutrients*, 5 Dec. 2018, vol. 10,12 P. 1928. doi:10.3390/nu10121928.
38. Armstrong, Lawrence E, and Stavros A Kavouras. Thirst and Drinking Paradigms: Evolution from Single Factor Effects to Brainwide Dynamic Networks. *Nutrients*, 2019, vol. 11,12 2864. 22 Nov. doi:10.3390/nu11122864.
39. Augustine, Vineet et al. “Neural Control and Modulation of Thirst, Sodium Appetite, and Hunger.” *Cell*, 2020, vol. 180,1. P. 25-32. doi:10.1016/j.cell.2019.11.040.
40. Babkina, O., et al. Dynamics of the Ultrasound Indexes Changes of Pancreas during Mechanical Trauma. *Ukrainian Journal of Biology and Sports*, 2017, vol. 2, no. 5, P. 74–77., <https://doi.org/10.26693/jmbs02.05.074>.

41. Bakhti, Mostafa, and Heiko Lickert. New insights into β -cell failure, regeneration and replacement. *Nature reviews. Endocrinology*, 2022, vol. 18,2. P. 79-80. doi:10.1038/s41574-021-00611-0.
42. Balakrishnan, Sivasangari et al. β -Cell specific transcription factors in the context of diabetes mellitus and β -cell regeneration. *Mechanisms of development*, 2020, vol. 163. P. 1036. doi:10.1016/j.mod.2020.103634.
43. Begg, Denovan P et al. Impaired Fluid Intake, but Not Sodium Appetite, in Aged Rats Is Mediated by the Cyclooxygenase-Prostaglandin E2 Pathway. *Frontiers in aging neuroscience*, 28 Feb. 2020, vol. 12. P. 19. doi:10.3389/fnagi.2020.00019.
44. Bielik, Viktor, and Martin Kolisek. Bioaccessibility and Bioavailability of Minerals in Relation to a Healthy Gut Microbiome. *International journal of molecular sciences*, 2021, vol. 22,13 6803. 24 Jun. doi:10.3390/ijms22136803.
45. Bock, Troels, et al. Increased Islet Volume but Unchanged Islet Number in *OB/Ob* Mice. *Diabetes*, 2003, vol. 52, no. 7, P. 1716-1722., <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.7.1716>.
46. Bonner-Weir, Susan. Perspective: Postnatal Pancreatic β Cell Growth. *Endocrinology*, 2000, vol. 141, no. 6, P. 1926-1929., <https://doi.org/10.1210/endo.141.6.7567>.
47. Bouwens, L., et al. Proliferation and Differentiation in the Human Fetal Endocrine Pancreas. *Diabetologia*, 1997. vol. 40, no. 4, pp. 398–404., <https://doi.org/10.1007/s001250050693>.
48. Brisinda, Giuseppe et al. SARS-CoV-2 and the pancreas: What do we know about acute pancreatitis in COVID-19 positive patients?. *World journal of gastroenterology*, 2022. vol. 28,36. P. 5240-5249. doi:10.3748/wjg.v28.i36.5240.
49. Broll, Michael, and Stefan John. Hypernatremia. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2020. vol. 115,3. P. 263-274. doi:10.1007/s00063-020-00667-2.
50. Brunner, F P. Pathophysiology of dehydration. *Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis Revue suisse de medecine Praxis* vol. 82,29-30. 1993. P. 784-7.

51. Bruschetta, Giuseppe, and Sabrina Diano. Brain-to-pancreas signalling axis links nicotine and diabetes. *Nature*, 2019. vol. 574,7778. P. 336-337. doi:10.1038/d41586-019-02975-w.
52. Caldwell, Aaron R et al. Effects of a 14-Day Hydration Intervention on Individuals with Habitually Low Fluid Intake. *Annals of nutrition & metabolism*, 2020. vol. 76 Suppl 1. P. 67-68. doi:10.1159/000515375.
53. Capone, Kristin, and Timothy Sentongo. The ABCs of Nutrient Deficiencies and Toxicities. *Pediatric annals*, 2019. vol. 48,11. P. e434-e440. doi:10.3928/19382359-20191015-01.
54. Castle-Kirszbaum, Mendel et al. Hyponatraemia and hypernatraemia: Disorders of Water Balance in Neurosurgery. *Neurosurgical review*, 2021. vol. 44,5. P. 2433-2458. doi:10.1007/s10143-020-01450-9.
55. Chen, Cheng et al. Hypoxia potentiates LPS-induced inflammatory response and increases cell death by promoting NLRP3 inflammasome activation in pancreatic β cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 2018. vol. 495,4. P. 2512-2518. doi:10.1016/j.bbrc.2017.12.134.
56. Chen, Xiao Li et al. Experimental study of the safety of pancreas cryosurgery: the comparison of 2 different techniques of cryosurgery. *Pancreas* vol. 39,1. 2010. P. 92-96. doi:10.1097/MPA.0b013e3181bdd41a.
57. Chevront, Samuel N, and Robert W Kenefick. Am I Drinking Enough? Yes, No, and Maybe. *Journal of the American College of Nutrition*, 2016. vol. 35,2. P. 185-92. doi:10.1080/07315724.2015.1067872
58. Chevront, Samuel N, and Robert W Kenefick. Dehydration: physiology, assessment, and performance effects. *Comprehensive Physiology*, 2014. vol. 4,1. P. 257-85. doi:10.1002/cphy.c130017.
59. Coccolini, Federico et al. Duodeno-pancreatic and extrahepatic biliary tree trauma: WSES-AAST guidelines. *World journal of emergency surgery: WJES* 11 Dec. 2019, vol. 14 56. doi:10.1186/s13017-019-0278-6.
60. Conway, J et al. Water and electrolyte balance in disease. *Postgraduate medical journal*, 1951vol. 27,311. P. 434-41. doi:10.1136/pgmj.27.311.434.

61. Correia de Sá, Tiago, and Mónica Rocha. The Pancreas in Coronavirus Disease 2019 Infection. *Gastroenterology clinics of North America*. 2023, vol. 52,1. P. 37-48. doi:10.1016/j.gtc.2022.12.002.
62. Dahl-Jensen, Svend Bertel et al. Deconstructing the principles of ductal network formation in the pancreas. *PLoS biology*, 26 Jul. 2018, vol. 16,7 P. e2002842. doi:10.1371/journal.pbio.2002842.
63. Danziger, John, and Mark L Zeidel. Osmotic homeostasis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2015, vol. 10,5. P. 852-62. doi:10.2215/CJN.10741013.
64. De Luca, L A Jr et al. Water deprivation and the double- depletion hypothesis: common neural mechanisms underlie thirst and salt appetite. *Brazilian journal of medical and biological research. Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 2007, vol. 40,5. P. 707-12. doi:10.1590/s0100-879x2007000500015.
65. Del Castillo C, Gabriel et al. Characterization of full term newborns with hypernatremic dehydration. *Revista chilena de pediatria*. 2020, vol. 91,6. P. 874-880. doi:10.32641/rchped.vi91i6.1399.
66. Desai, Biva M., et al. Preexisting Pancreatic Acinar Cells Contribute to Acinar Cell, but Not Islet β Cell, Regeneration. *Journal of Clinical Investigation*, 2007, vol. 117, №. 4, pp. 971–977., <https://doi.org/10.1172/jci29988>.
67. Dolensšek, Jurij et al. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas. *Islets*, 2015, vol. 7,1. P. e1024405. doi:10.1080/19382014.2015.1024405.
68. Dong, Shengli, and Hongju Wu. Regenerating β cells of the pancreas - potential developments in diabetes treatment. *Expert opinion on biological therapy*, 2018, vol. 18,2. P. 175-185. doi:10.1080/14712598.2018.1402885.
69. Duncan, Alexander et al. Habenular TCF7L2 links nicotine addiction to diabetes. *Nature*, 2019, vol. 574,7778. P. 372-377. doi:10.1038/s41586-019-1653-x.

70. Dusyk, A et al. Immunohistochemical analysis of the inducible and endothelial fractions of no-synthase in the intestinal mucosa of colo-colonic anastomosis under influence of chronic stress and thiotriazoline application. *Georgian medical news*, 2018, №280-281. P. 155-159.
71. Edmonds, Caroline J et al. Dehydration in older people: A systematic review of the effects of dehydration on health outcomes, healthcare costs and cognitive performance. *Archives of gerontology and geriatrics*, 2021, vol. 95, P. 1043-80. doi:10.1016/j.archger.2021.104380.
72. Eguchi M. Regeneration of the Pancreas. *Pathological Practice and Research. Basel*, Karger, 2007, P. 178-187. <https://doi.org/10.1159/000100380>.
73. El-Mallah, Carla et al. The Effect of the Temperature of Plain or Sweetened Water on Body Composition in Rats. *Annals of nutrition & metabolism*, 2020, vol. 76 Suppl 1. P. 60-62. doi:10.1159/000515016.
74. Fernandes-Costa, Francineide et al. Lactate inhibited sodium intake in dehydrated rats. *Appetite*, 22 Apr. 2022, vol. 175. P. 106046. doi:10.1016/j.appet.2022.106046
75. Freitas, Flávio Eduardo Dias Araújo et al. The gut-brain axis and sodium appetite: Can inflammation-related signaling influence the control of sodium intake?. *Appetite*, 18 Apr. 2022, vol. 175. P. 106050. doi:10.1016/j.appet.2022.106050.
76. Fujita, Takeshi et al. Collateral thermal damage to the pancreas by ultrasonic instruments during lymph node dissection in laparoscopic gastrectomy. *Asian journal of endoscopic surgery*. 2015, vol. 8,3. P. 281-8. doi:10.1111/ases.12177.
77. Geevarghese, Mathew 3rd et al. Role of adrenergic receptors in shock. *Frontiers in physiology*, 16 Jan. 2023, vol. 14. P. 1094591. doi:10.3389/fphys.2023.1094591.
78. Glaubitz, Juliane et al. In mouse chronic pancreatitis CD25+FOXP3+ regulatory T cells control pancreatic fibrosis by suppression of the type 2 immune response. *Nature communications*, 3 Aug. 2022, vol. 13,1. P. 4502. doi:10.1038/s41467-022-32195-2.

79. Goodman, Stephen P J et al. The effect of active hypohydration on cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Physiology & behavior*, 2019, vol. 204. P. 297-308. doi:10.1016/j.physbeh.2019.03.008.
80. Grace, Erin, and Amy K Keir. Fluid Therapy: Friend or Foe?. *Clinics in perinatology*, 2020, vol. 47,3. P. 515-528. doi:10.1016/j.clp.2020.05.005.
81. Grapin-Botton, Anne, and Yung Hae Kim. Pancreas organoid models of development and regeneration. *Development (Cambridge, England)*, 2022, vol. 149,20. dev201004. doi:10.1242/dev.201004.
82. Haddock, Christopher J et al. A novel regulator of thirst behavior: phoenixin. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2020, vol. 318,6. P. R1027-R1035. doi:10.1152/ajpregu.00023.2020.
83. Herasymiuk I, Vatsyk M, Herasymiuk M. Peculiarities of structural changes in rat lungs in application of different methods of rehydration after general dehydration. *Georgian Med News*. 2019. №286. P. 106-111.
84. Henry, Brandon Michael et al. Development of the human pancreas and its vasculature - An integrated review covering anatomical, embryological, histological, and molecular aspects. *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger: official organ of the Anatomische Gesellschaft*, 2019, vol. 221, P. 115-124. doi:10.1016/j.aanat.2018.09.008.
85. Hong, Huihui et al. Cadmium exposure impairs pancreatic β -cell function and exaggerates diabetes by disrupting lipid metabolism. *Environment international*, 2021, vol. 149. 106406. doi:10.1016/j.envint.2021.106406.
86. Hooper, Lee et al. "Water-loss dehydration and aging." *Mechanisms of ageing and development*, 2014, vol. 136-137. P. 50-8. doi:10.1016/j.mad.2013.11.009.
87. Hooper, Nicholas. and Tyler J. Armstrong. Hemorrhagic Shock. *StatPearls*, StatPearls Publishing, 26 September 2022.

88. Hussein, A M et al. Pancreatic injury secondary to renal ischemia/reperfusion (I/R) injury: possible role of oxidative stress. *Physiological research*, 2014, vol. 63,1. P. 47-55. doi:10.33549/physiolres.932497.
89. Ighodaro, Osasenaga Macdonald. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomedecine & pharmacotherapie*, 2018, vol. 108. P. 656-662. doi:10.1016/j.biopha.2018.09.058.
90. Irani, S et al. Effect of low-level laser irradiation on in vitro function of pancreatic islets. *Transplantation proceedings*, 2009, vol. 41,10. P. 4313-5. doi:10.1016/j.transproceed.2009.09.065.
91. Jaganjac, Morana et al. Oxidative stress and regeneration. *Free radical biology & medicine*, 2022, vol. 181. P. 154-165. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.004.
92. Januszewicz, P et al. Dehydration-induced changes in the secretion of atrial natriuretic factor in Brattleboro rats: effect of water-drinking. *Neuroscience letters*, 1986, vol. 67,2. P. 203-7. doi:10.1016/0304-3940(86)90398-8.
93. Javaid, Anam et al. Role of Heavy Metals in Diabetes: Mechanisms and Treatment Strategies. *Critical reviews in eukaryotic gene expression*, 2021, vol. 31,3. P. 65-80. doi:10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2021037971.
94. Jéquier, E, and F Constant. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *European journal of clinical nutrition*, 2010, vol. 64,2. P. 115-23. doi:10.1038/ejcn.2009.111.
95. Jimoh, Oluseyi F et al. Beverage Intake and Drinking Patterns-Clues to Support Older People Living in Long-Term Care to Drink Well: DRIE and FISE Studies. *Nutrients*, 21 Feb. 2019, vol. 11,2. P. 447. doi:10.3390/nu11020447.
96. Jun, Hee-Sook. Regeneration of pancreatic beta cells. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, 1 May. 2008, vol. 13. P. 6170-82. doi:10.2741/3145.
97. Kamińska, Joanna et al. Does the Minerals Content and Osmolarity of the Fluids Taken during Exercise by Female Field Hockey Players Influence on the

Indicators of Water-Electrolyte and Acid-Basic Balance?. *Nutrients*, 4 Feb. 2021, vol. 13,2 P. 505. doi:10.3390/nu13020505.

98. Kasper, M., et al. Changes in the Distribution of Intermediate Filament Proteins and Collagen IV in Fetal and Adult Human Pancreas. *Histochemistry*, 1991, vol. 96, №. 3, pp. 271–277., <https://doi.org/10.1007/bf00271547>.

99. Katz, Benjamin et al. Does Hydration Status Influence Executive Function? A Systematic Review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2021, vol. 121,7. P. 1284-1305.e1. doi:10.1016/j.jand.2020.12.021.

100. Kerper, Natanya et al. Pancreatic β -Cell Development and Regeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 27 May, vol. 14,5, a040741. 2022, doi:10.1101/cshperspect.a040741.

101. Keshtkar, Somayeh et al. Significant reduction of apoptosis induced via hypoxia and oxidative stress in isolated human islet by resveratrol. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases:NMCD*, 2020, vol. 30,7. P. 1216-1226. doi:10.1016/j.numecd.2020.04.011.

102. Khorsand, Sarah et al. Not all Shock States Are Created Equal: A Review of the Diagnosis and Management of Septic, Hypovolemic, Cardiogenic, Obstructive, and Distributive Shock. *Anesthesiology clinics*, 2023, vol. 41,1. P. 1-25. doi:10.1016/j.anclin.2022.11.002.

103. Kietzmann, Thomas, and Ville H Mäkelä. The hypoxia response and nutritional peptides. *Peptides*, 2021, vol. 138. P. 1705-07. doi:10.1016/j.peptides.2021.170507.

104. Kimita, Wandia, and Maxim S Petrov. Iron metabolism and the exocrine pancreas. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 2020 vol. 511. P. 167-176. doi:10.1016/j.cca.2020.10.013.

105. Kovchun V. Histomorphometric assessment of changes in the acinus and islets of Langerhans` of the pancreas under conditions of general dehydration of the body. *Reports of morphology Official Journal of the Scientific Society of Anatomists, Histologists, Embryologists and Topographic Anatomists of Ukraine*. 17 April, 2018. Vol. 24, №2, P. 33-37.

106. Kovchun V. Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction. *Reports of morphology. Official Journal of the Scientific Society of Anatomists, Histologists, Embryologists and Topographic Anatomists of Ukraine*. 21 April, 2021. Vol. 27, №2, P. 70-75. DOI: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-10.
107. Kovchun V. Yu., Sikora V.Z. Morphometric assessment of changes in the pancreatic islets and acinus in conditions of cellular dehydration of the body. *Topical issues of theoretical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists*, October 17-19, 2018. Sumy State University. 20 p.
108. Kovchun V. Ultramorphometric characteristics of the vessels of microcirculatory bloodstream of the pancreas under conditions of general dehydration of the body. *Abstract book of the International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists Biomedical perspectives*, October 16-18, 2019. Sumy State University, 128 p. DOI: 10.31393/morphology-journal-2018-24(2)-05
109. Korpan, N N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technology in cancer research & treatment*, 2007, vol. 6,2. P. 59-67. doi:10.1177/153303460700600202.
110. Kushak, Rafail I et al. Pancreatic and intestinal enzyme activities in rats in response to balanced and unbalanced plant diets. *Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)*, 2002, vol. 57,3-4. P. 245-55. doi:10.1023/a:1021877305750.
111. Larsson, L I. On the development of the islets of Langerhans. *Microscopy research and technique*, 1998, vol. 43,4. P. 284-91. doi:10.1002/(SICI)1097-0029(19981115)43:4<284::AID-JEMT2>3.0.CO;2-014.
112. Lechner, Andreas, and Joel F. Habener. Stem/Progenitor Cells Derived from Adult Tissues: Potential for the Treatment of Diabetes Mellitus. *American Journal*

of *Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2003, vol. 284, no. 2, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00393.2002>.

113. Lee, Seong-Joon et al. Effects of co-administration of metformin and evogliptin on cerebral infarct volume in the diabetic rat. *Experimental neurology*, 2022, vol. 348. P. 113922. doi:10.1016/j.expneurol.2021.113922.

114. Leung, Po Sing. Physiology of the pancreas. *Advances in experimental medicine and biolog*, 2010, vol. 690. P. 13-27. doi:10.1007/978-90-481-9060-7_2.

115. Leung, Po Sing. Overview of the pancreas. *Advances in experimental medicine and biology*, 2010, vol. 690. P. 3-12. doi:10.1007/978-90-481-9060-7_1.

116. Li, Kailin et al. Changes in Pancreatic Senescence Mediate Pancreatic Diseases. *International journal of molecular sciences*, 9 Feb. 2023, vol. 24,4. P. 3513. doi:10.3390/ijms24043513.

117. Lier, H et al. Hypovolemic and hemorrhagic shock. *Der Anaesthetist*, 2018, vol. 67,3. P. 225-244. doi:10.1007/s00101-018-0411-z.

118. Lipsett, Mark, and Diane T. Finegood. B-Cell Neogenesis during Prolonged Hyperglycemia in Rats. *Diabetes*, 2002, vol. 51, no. 6, pp. 1834–1841., <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.6.1834>.

119. Lucia, Kimberly J, and Kathleen S Curtis. Behavioral responses and fluid regulation in male rats after combined dietary sodium deficiency and water deprivation. *Physiology & behavior*, 2018, vol. 184. P. 162-171. doi:10.1016/j.physbeh.2017.11.025.

120. M El Agaty, Sahar, and Asmaa Ibrahim Ahmed. Pathophysiological and immunohistochemical analysis of pancreas after renal ischemia/reperfusion injury: protective role of melatonin. *Archives of physiology and biochemistry*, 2020, vol. 126,3. P. 264-275. doi:10.1080/13813455.2018.1517182.

121. Malta, Ananda et al. Low-protein diet in adult male rats has long-term effects on metabolism. *The Journal of endocrinology*, 22 Apr. 2014, vol. 221,2. P. 285-95. doi:10.1530/JOE-13-0473.

122. Marcouiller, François et al. Metabolic responses to intermittent hypoxia are regulated by sex and estradiol in mice. *American journal of physiology*.

Endocrinology and metabolism, 2021, vol. 320,2. P. E316-E325. doi:10.1152/ajpendo.00272.2020.

123. Marinho, Thatiany de Souza et al. Pancreatic islet cells disarray, apoptosis, and proliferation in obese mice. The role of Semaglutide treatment. *Biochimie*, 2022, vol. 193. P. 126-136. doi:10.1016/j.biochi.2021.10.017.

124. Marra, Melissa Ventura et al. Elevated Serum Osmolality and Total Water Deficit Indicate Impaired Hydration Status in Residents of Long-Term Care Facilities Regardless of Low or High Body Mass Index. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2016, vol. 116,5. P. 828-836.e2. doi:10.1016/j.jand.2015.12.011.

125. Marshall, Sally M. The pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*, 2020, vol. 63,10. P. 1962-1965. doi:10.1007/s00125-020-05235-z.

126. Matsuda, Yoko. Age-related morphological changes in the pancreas and their association with pancreatic carcinogenesis. *Pathology international*, 2019, vol. 69,8. P. 450-462. doi:10.1111/pin.12837.

127. Matsuda, Yoko. Age-related pathological changes in the pancreas. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 1 Jan. 2018, vol. 10,1. P. 137-142. doi:10.2741/e813.

128. Maughan, R J et al. Factors influencing the restoration of fluid and electrolyte balance after exercise in the heat. *British journal of sports medicine*, 1997, vol. 31,3. P. 175-82. doi:10.1136/bjism.31.3.175.

129. McKinley, M J et al. Dehydration induces sodium depletion in rats, rabbits, and sheep. *The American journal of physiology*, 1983, vol. 245,2. P. R287-92. doi:10.1152/ajpregu.1983.245.2.R287.

130. Minami, Kohtaro, and Susumu Seino. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, 2008, vol. 66,5. P. 926-31.

131. Morley, John E. Dehydration, Hypernatremia, and Hyponatremia. *Clinics in geriatric medicine*, 2015, vol. 31,3. P. 389-99. doi:10.1016/j.cger.2015.04.007.

132. Morris, Alan. Linking nicotine addiction and T2DM. *Nature reviews. Endocrinology*, 2020, vol. 16,1. P. 6. doi:10.1038/s41574-019-0285-4.

133. Motta, P M et al. Histology of the exocrine pancreas. *Microscopy research and technique*, 1997, vol. 37,5-6. P. 384-98. doi:10.1002/(SICI)1097-0029(19970601)37:5/6<384::AID-JEMT3>3.0.CO;2-E.
134. Motlagh, Roozbeh Akbari et al. Pancreatic β -cell regeneration: From molecular mechanisms to therapy. *Journal of cellular biochemistry*, 2019, vol. 120,9. P. 14189-14200. doi:10.1002/jcb.28834.
135. Nair, Smita et al. Clinical Profile of Neonates with Hypernatremic Dehydration in an Outborn Neonatal Intensive Care Unit. *Indian pediatrics*, 2018, vol. 55,4. P. 301-305.
136. Narayan, Shilpa, and Tara L Petersen. Uncommon Etiologies of Shock. *Critical care clinics*, 2022, vol. 38,2. P. 429-441. doi:10.1016/j.ccc.2021.11.009.
137. Nasteska, Daniela et al. Informing β -cell regeneration strategies using studies of heterogeneity. *Molecular metabolism*, 2019, vol. 27S,Suppl. P. S49-S59. doi:10.1016/j.molmet.2019.06.004.
138. Noda, Masaharu, and Takashi Matsuda. Central regulation of body fluid homeostasis. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences*, 2022, vol. 98,7. P. 283-324. doi:10.2183/pjab.98.016.
139. Nose, H et al. Recovery of blood volume and osmolality after thermal dehydration in rats. *The American journal of physiology*, 1986, vol. 251,3 Pt 2. P. R492-8. doi:10.1152/ajpregu.1986.251.3.R492.
140. Ofei, Sylvia Y, and George J Fuchs 3rd. Principles and Practice of Oral Rehydration. *Current gastroenterology reports*. 7 Dec. 2019, vol. 21,12. P. 67. doi:10.1007/s11894-019-0734-1.
141. Offield, M.F., et al. PDX-1 Is Required for Pancreatic Outgrowth and Differentiation of the Rostral Duodenum. *Development*, 1996, vol. 122, no. 3, pp. 983–995., <https://doi.org/10.1242/dev.122.3.983>.
142. Onoyama, Takumi et al. Review on acute pancreatitis attributed to COVID-19 infection. *World journal of gastroenterology*, 2022, vol. 28,19. P. 2034-2056. doi:10.3748/wjg.v28.i19.2034.

143. Oshmyanska N, Galinsky A, Gaidar Y. Peculiarities of death and regeneration of pancreas cells at early stages of alcoholic chronic pancreatitis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems Visn. Dnìpropetr. Unìv. Ser. Biol. Med.* 2014. № 5 (2). doi:10.15421/021426.
144. Oskarsson, Viktor et al. A prospective cohort study on the association between coffee drinking and risk of non-gallstone-related acute pancreatitis. *The British journal of nutrition*, 2016, vol. 115,10. P. 1830-4. doi:10.1017/S0007114516000866.
145. Oskarsson, Viktor et al. Fish consumption and risk of non-gallstone-related acute pancreatitis: a prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, 2015, vol. 101,1. P. 72-8. doi:10.3945/ajcn.113.076174.
146. Oskarsson, Viktor et al. High dietary glycemic load increases the risk of non-gallstone-related acute pancreatitis: a prospective cohort study. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 2014, vol. 12,4. P. 676-82. doi:10.1016/j.cgh.2013.09.058.
147. Oskarsson, Viktor et al. Vegetables, fruit and risk of non-gallstone-related acute pancreatitis: a population-based prospective cohort study. *Gut*, 2013, vol. 62,8. P. 1187-92. doi:10.1136/gutjnl-2012-302521.
148. Park, Seahyung, and Jong-Woo Sohn. Protocol for sodium depletion and measurement of sodium appetite in mice. *STAR protocols*, 11 Dec. 2021, vol. 2,4. P. 101026. doi:10.1016/j.xpro.2021.101026.
149. Perkins, P S et al. Effect of chronic ethanol feeding on digestive enzyme synthesis and mRNA content in rat pancreas. *Pancreas*, 1995, vol. 10,1. P. 14-21. doi:10.1097/00006676-199501000-00002.
150. Pezzilli, Raffaele et al. Alcohol-related chronic exocrine pancreatic insufficiency: diagnosis and therapeutic management. A proposal for treatment by the Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP) and the Italian Society of Alcoholology (SIA). *Minerva medica*, 2019, vol. 110,5. P. 425-438. doi:10.23736/S0026-4806.19.06043-9.

151. Pinti, Mark V et al. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 2019, vol. 316,2. P. E268-E285. doi:10.1152/ajpendo.00314.2018.
152. Pool, Allan-Hermann et al. The cellular basis of distinct thirst modalities. *Nature*, 2020, vol. 588,7836. P. 112-117. doi:10.1038/s41586-020-2821-8.
153. Popyk, P. Morphology of the pancreas in normal and conditions of pathology. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*, 2015, №1, P. 50-56. doi:10.25040/ecpb2015.01.050.
154. Pross, Nathalie. Effects of Dehydration on Brain Functioning: A Life-Span Perspective. *Annals of nutrition & metabolism*, 2017, vol. 70 Suppl 1. P. 30-36. doi:10.1159/000463060.
155. Putti, R et al. The endocrine pancreas of *Triturus cristatus*: an immunocytochemical study. *Basic and applied histochemistry*, 1990, vol. 34,3. P. 219-28.
156. Qian, Qi. Hypernatremia. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 2019, vol. 14,3. P. 432-434. doi:10.2215/CJN.12141018.
157. Qian, Qi. Salt, water and nephron: Mechanisms of action and link to hypertension and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 2018, vol. 23 Suppl 4, P. 44-49. doi:10.1111/nep.13465.
158. Queirós, Cátia et al. Urinary Hydration Biomarkers and Water Sources in Older Adults with Neurocognitive Disorder. *Nutrients*, 20 Jan. 2023, vol. 15,3. P. 548. doi:10.3390/nu15030548.
159. Quirós Cognuck, Susana et al. Sex- and age-dependent differences in the hormone and drinking responses to water deprivation. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2020, vol. 318,3. P. R567-R578. doi:10.1152/ajpregu.00303.2019.
160. Rickels, Michael R et al. A tale of two pancreases: exocrine pathology and endocrine dysfunction. *Diabetologia*, 2020, vol. 63,10. P. 2030-2039. doi:10.1007/s00125-020-05210-8.

161. Rodger, Amy et al. I know it's just pouring it from the tap, but it's not easy: Motivational processes that underlie water drinking. *Appetite*, 2021, vol. 164. P. 105249. doi:10.1016/j.appet.2021.105249.
162. Rodriguez-Giustiniani, Paola et al. Fluid and electrolyte balance considerations for female athletes. *European journal of sport science*, 2022, vol. 22,5. P. 697-708. doi:10.1080/17461391.2021.1939428.
163. Ryan, Philip J. The Neurocircuitry of fluid satiation. *Physiological reports*, 2018, vol. 6,12. P. e13744. doi:10.14814/phy2.13744.
164. Sakhneny, Lina et al. Pancreas organogenesis: Approaches to elucidate the role of epithelial-mesenchymal interactions. *Seminars in cell & developmental biology*. 2019, vol. 92. P. 89-96. doi:10.1016/j.semcdb.2018.08.012.
165. Salas Salvadó, Jordi et al. The importance of water consumption in health and disease prevention: the current situation. *Nutricion hospitalaria*, 2020, vol. 37,5. P. 1072-1086. doi:10.20960/nh.03160.
166. Samson, Willis K et al. Overcoming Stress, Hunger, and Pain: Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript Peptide's Promise. *Endocrinology*, 2021, vol. 162,8. P. bqab108. doi:10.1210/endo/bqab108.
167. Santollo, Jessica et al. Sex Differences in Salt Appetite: Perspectives from Animal Models and Human Studies. *Nutrients*, 1 Jan. 2023, vol. 15,1. P. 208. doi:10.3390/nu15010208.
168. Sapegin, I D. Effect of thiotriazoline on the blood supply and oxygen balance in the brain in models of exposure to general vibration. *Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologiya*, 2001, vol. 64,2. P. 35-7.
169. Sarin, Arjun et al. Neonatal Hypernatremic Dehydration. *Pediatric annals*, 2019, vol. 48,5. P. e197-e200. doi:10.3928/19382359-20190424-01.
170. Saxena, Apoorv et al. Correction of hypernatremic dehydration in neonates with supervised breast-feeding: A cross-sectional observational study. *Medical journal, Armed Forces India*, 2020, vol. 76,4. P. 438-442. doi:10.1016/j.mjafi.2019.05.002.

171. Scharfmann, R. Control of early development of the pancreas in rodents and humans: implications of signals from the mesenchyme. *Diabetologia*, 2000, vol. 43,9. P. 1083-92. doi:10.1007/s001250051498.
172. Schulak, J A, and J Kisthard. The effect of warm ischemia and cold-storage preservation on rat pancreas transplantation. *The Journal of surgical research*. 1984, vol. 36,2. P. 134-9. doi:10.1016/0022-4804(84)90078-7.
173. Sever, Dror, and Anne Grapin-Botton. Regeneration of the pancreas: proliferation and cellular conversion of surviving cells. *Current opinion in genetics & development*, 2020, vol. 64. P. 84-93. doi:10.1016/j.gde.2020.06.005.
174. Shaharuddin, Syairah Hanan et al. Deleterious Effects of SARS-CoV-2 Infection on Human Pancreatic Cells. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 23 Jun. 2021, vol. 11. 678482. doi:10.3389/fcimb.2021.678482.
175. Shireen, Afroz et al. Management of severe hypernatremic dehydration and acute kidney injury in children in a critical care nephrology and dialysis unit. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2021, vol. 32,5. P. 1431-1440. doi:10.4103/1319-2442.344764.
176. Shrimanker, Isha and Sandeep Bhattarai. Electrolytes. *StatPearls, StatPearls Publishing*, 25 July 2022.
177. Silva, Joana et al. Fluid therapy and shock: an integrative literature review. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, 2018, vol. 27,8. P. 449-454. doi:10.12968/bjon.2018.27.8.449.
178. Singh, M. Modification by sex of diet and ethanol effect on rat pancreatic acinar cell metabolism. *Pancreas*, 1986, vol. 1,2. P. 164-71. doi:10.1097/00006676-198603000-00010.
179. Smith, Nicholas, et al. Distributive Shock. *StatPearls, StatPearls Publishing*, 31 January 2023.
180. Standl, Thomas et al. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Deutsches Arzteblatt internationa*, 2018, vol. 115,45. P. 757-768. doi:10.3238/arztebl.2018.0757.

181. Suh, HyunGyu, and Stavros A Kavouras. Water intake and hydration state in children. *European journal of nutrition*, 2019, vol. 58,2. P. 475-496. doi:10.1007/s00394-018-1869-9.
182. Telbisz, Agnes et al. Influence of X-ray on the autophagic-lysosomal system in rat pancreatic acini. *Micron (Oxford, England: 1993)*, 2002, vol. 33,2. P. 143-51. doi:10.1016/s0968-4328(01)00005-1.
183. Thomas, David R et al. Understanding clinical dehydration and its treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2008, vol. 9,5. P. 292-301. doi:10.1016/j.jamda.2008.03.006.
184. Todini, Luca, and Francesco Fantuz. Thirst: neuroendocrine regulation in mammals. *Veterinary research communications*, 18 Mar. 2023, doi:10.1007/s11259-023-10104-2.
185. Trucco, Massimo. Regeneration of the Pancreatic β Cell. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, vol. 115, no. 1, pp. 5–12., <https://doi.org/10.1172/jci200523935>.
186. Tudurí, Eva et al. The pancreatic β -cell in ageing: Implications in age-related diabetes. *Ageing research reviews*, 2022, vol. 80. P. 101674. doi:10.1016/j.arr.2022.101674.
187. Uchida, Toyohiko, et al. Three-Dimensional Reconstruction of the Ventral and Dorsal Pancreas: A New Insight into Anatomy and Embryonic Development. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 1999, vol. 6, no. 2, pp. 176–180., <https://doi.org/10.1007/s005340050102>.
188. Villasenor, Alethia, and Ondine Cleaver. Crosstalk between the developing pancreas and its blood vessels: an evolving dialog. *Seminars in cell & developmental biology*, 2012, vol. 23,6. P. 685-92. doi:10.1016/j.semcdb.2012.06.003.
189. Viktor Yu. Kovchun, Vladyslav A. Smiianov, Anna V. Kovchun, Vladyslava V. Kachkovska, Vitalii Z. Sikora. Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate

dehydration. *Wiadomości Lekarskie*. April 2022 Volume, LXXV, ISSUE 4 part 2. P. 998-1001. DOI: 10.36740/WLek20220420114.

190. Votey, S R et al. Disorders of water metabolism: hyponatremia and hypernatremia. *Emergency medicine clinics of North America*, 1989, vol. 7,4. P. 749-69.

191. Walker, John T et al. The Human Islet: Mini-Organ With Mega-Impact. *Endocrine reviews*, 2021, vol. 42,5. P. 605-657. doi:10.1210/endrev/bnab010.

192. Wang, Xin et al. The progress of pluripotent stem cell-derived pancreatic β -cells regeneration for diabetic therapy. *Frontiers in endocrinology*, 28 Jul. 2022, vol. 13. P. 927324. doi:10.3389/fendo.2022.927324.

193. Watso, Joseph C, and William B Farquhar. Hydration Status and Cardiovascular Function. *Nutrients*, 11 Aug. 2019, vol. 11,8. P. 1866. doi:10.3390/nu11081866.

194. Weidemann, Benjamin J, and Joseph Bass. A window in time for β -cell regeneration. *Genes & development*, 2020, vol. 34, 23-24. P. 1559-1561. doi:10.1101/gad.345769.120.

195. Wydmanski, Jerzy et al. Radiation-induced injury of the exocrine pancreas after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 2016, vol. 118,3. P. 535-9. doi:10.1016/j.radonc.2015.11.033.

196. Xi, Yannan et al. Glucagon-receptor-antagonism-mediated β -cell regeneration as an effective anti-diabetic therapy. *Cell reports*, 2022, vol. 39,9. P. 110872. doi:10.1016/j.celrep.2022.110872.

197. Yang, Jia-Qi et al. The effects of microgravity on the digestive system and the new insights it brings to the life sciences. *Life sciences in space research*, 2020, vol. 27. P. 74-82. doi:10.1016/j.lssr.2020.07.009.

198. Yldzdaş, Hacer Yapcoğlu et al. May the best friend be an enemy if not recognized early: hypernatremic dehydration due to breastfeeding. *Pediatric*

- emergency care*, 2005, vol. 21,7. P. 445-8.
doi:10.1097/01.pec.0000170687.94839.72
199. Yu, Xin-Xin, and Cheng-Ran Xu. Understanding generation and regeneration of pancreatic β cells from a single-cell perspective. *Development (Cambridge, England)*, 12 Apr. 2020, vol. 147,7 dev179051. doi:10.1242/dev.179051.
200. Yu, Yang et al. Bioengineered human pseudoislets form efficiently from donated tissue, compare favourably with native islets in vitro and restore normoglycaemia in mice. *Diabetologia*, 2018, vol. 61,9. P. 2016-2029. doi:10.1007/s00125-018-4672-5.
201. Zhang, Jianfen et al. The Relationships between Water Intake and Hydration Biomarkers and the Applications for Assessing Adequate Total Water Intake among Young Adults in Hebei, China. *Nutrients*, 26 Oct. 2021, vol. 13,11. P. 3805. doi:10.3390/nu13113805.
202. Zhang, Na et al. Associations between hydration state and pregnancy complications, maternal-infant outcomes: protocol of a prospective observational cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*, 7 Feb. 2020, vol. 20,1. P. 82. doi:10.1186/s12884-020-2765-x.
203. Zhang, Na et al. Behaviors of Water Intake, Hydration Status, and Related Hydration Biomarkers among Physically Active Male Young Adults in Beijing, China: A Cross-Sectional Study. *International journal of clinical practice*, 17 Oct. 2022, vol. 2022, 9436186. doi:10.1155/2022/9436186.
204. Zhao, Tianjiao et al. Zinc and its regulators in pancreas. *Inflammopharmacology*, 2019, vol. 27,3 P. 453-464. doi:10.1007/s10787-019-00573-w.
205. Zhou, Qiao, and Douglas A Melton. "Pancreas regeneration." *Nature* vol. 557,7705 (2018): 351-358. doi:10.1038/s41586-018-0088-0.
206. Zubac, Damir et al. Fluid balance and hydration status in combat sport Olympic athletes: a systematic review with meta-analysis of controlled and

uncontrolled studies. *European journal of nutrition*, 2019, vol. 58,2. P. 497-514. doi:10.1007/s00394-019-01937-2.

207. Zuellig, R A et al. Improved physiological properties of gravity-enforced reassembled rat and human pancreatic pseudo-islets. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 2017, vol. 11,1. P. 109-120. doi:10.1002/term.1891.

ДОДАТОК А

Таблиця А.1 – Органометричні показники підшлункової залози щурів за умов впливу загальної дегідратації різних ступенів тяжкості ($M \pm m$), $n=10$

Показник	Контроль	Легкий ступінь	Середній ступінь	Тяжкий ступінь
Маса щура, г	$200,7 \pm 3,17$	$178,5 \pm 3,26$	$167,6 \pm 2,87$	$188,9 \pm 2,87$
	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 = 0,005; p_4 < 0,001; \chi^2 = 14,269;$			
Маса ПЗ абсолютна, г	$0,319 \pm 0,005$	$0,284 \pm 0,003$	$0,251 \pm 0,003$	$0,302 \pm 0,005$
	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 = 0,054; p_4 < 0,001; \chi^2 = 21,469;$			
Маса ПЗ відносна, г	$0,158 \pm 0,003$	$0,159 \pm 0,003$	$0,149 \pm 0,002$	$0,161 \pm 0,003$
	$p_1 = 0,880; p_2 = 0,053; p_3 = 0,677; p_4 = 0,049; \chi^2 = 6,015;$			
Об'єм ПЗ, см^3	$2,384 \pm 0,085$	$2,125 \pm 0,056$	$2,002 \pm 0,061$	$2,097 \pm 0,054$
	$p_1 = 0,023; p_2 = 0,004; p_3 = 0,016; p_4 = 0,278; \chi^2 = 2,561;$			

Примітки:

1. p_1 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та легкого ступеня загальної дегідратації.
2. p_2 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та середнього ступеня загальної дегідратації.
3. p_3 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та тяжкого ступеня загальної дегідратації.
4. p_4 – вірогідність відмінностей показника у трьох досліджуваних групах загальної дегідратації.
5. χ^2 – Хі-квадрат критерію Краскела – Уоллеса у трьох досліджуваних групах загальної дегідратації.

Таблиця А.2 – Органометричні показники підшлункової залози щурів за умов впливу клітинної дегідратації різних ступенів тяжкості ($M \pm m$), $n=10$

Показник	Контроль	Легкий ступінь	Середній ступінь	Тяжкий ступінь
Маса щура, г	$200,7 \pm 3,17$	$239,8 \pm 4,38$	$180,4 \pm 3,34$	$162,8 \pm 2,26$
	$p_1 < 0,001; p_2 = 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 23,301;$			
Маса ПЗ абсолютна, г	$0,319 \pm 0,005$	$0,431 \pm 0,002$	$0,271 \pm 0,003$	$0,262 \pm 0,003$
	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 20,743;$			
Маса ПЗ відносна, г	$0,158 \pm 0,003$	$0,179 \pm 0,003$	$0,150 \pm 0,004$	$0,160 \pm 0,005$
	$p_1 = 0,003; p_2 = 0,140; p_3 = 0,880; p_4 = 0,001; \chi^2 = 14,058;$			
Об'єм ПЗ, см^3	$2,384 \pm 0,085$	$2,861 \pm 0,071$	$2,145 \pm 0,072$	$1,931 \pm 0,063$
	$p_1 = 0,001; p_2 = 0,096; p_3 = 0,002; p_4 = < 0,001; \chi^2 = 20,851;$			

Примітки:

1. p_1 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та легкого ступеня клітинної дегідратації.
2. p_2 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та середнього ступеня клітинної дегідратації.
3. p_3 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та тяжкого ступеня клітинної дегідратації.
4. p_4 – вірогідність відмінностей показника у трьох досліджуваних групах клітинної дегідратації.
5. χ^2 – Хі-квадрат критерію Краскела – Уоллеса у трьох досліджуваних групах клітинної дегідратації.

Таблиця А.3 – Органометричні показники підшлункової залози щурів за умов впливу позаклітинної дегідратації різних ступенів тяжкості ($M \pm m$), $n=10$

Показник	Контроль	Легкий ступінь	Середній ступінь	Тяжкий ступінь
Маса щура, г	$200,7 \pm 3,17$	$174,3 \pm 2,40$	$235,8 \pm 2,33$	$148,9 \pm 1,99$
	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 25,829;$			
Маса ПЗ абсолютна, г	$0,319 \pm 0,005$	$0,278 \pm 0,003$	$0,377 \pm 0,003$	$0,236 \pm 0,006$
	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 24,719;$			
Маса ПЗ відносна, г	$0,158 \pm 0,003$	$0,159 \pm 0,004$	$0,156 \pm 0,005$	$0,158 \pm 0,004$
	$p_1 = 0,940; p_2 = 0,820; p_3 = 0,940; p_4 = 0,896; \chi^2 = 0,219;$			
Об'єм ПЗ, см^3	$2,384 \pm 0,085$	$2,074 \pm 0,057$	$2,813 \pm 0,059$	$1,744 \pm 0,091$
	$p_1 = 0,016; p_2 = 0,002; p_3 = 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 22,343;$			

Примітки:

1. p_1 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та легкого ступеня позаклітинної дегідратації.
2. p_2 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та середнього ступеня позаклітинної дегідратації.
3. p_3 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та тяжкого ступеня позаклітинної дегідратації.
4. p_4 – вірогідність відмінностей показника у трьох досліджуваних групах позаклітинної дегідратації.
5. χ^2 – Хі-квадрат критерію Краскела – Уоллеса у трьох досліджуваних групах позаклітинної дегідратації.

Таблиця А.4 – Морфометричні показники підшлункової залози щурів за умов впливу загальної дегідратації різних ступенів тяжкості ($M \pm m$), $n=10$.

Показник	Контроль	Легкий ступінь	Середній ступінь	Тяжкий ступінь
ПОЛ, мкм ²	13934,1±636,92	13656,4±756,4	13959,9±1070,9	31280,9±1992,7
	$p_1 = 0,705; p_2 = 1,0; p_3 < 0,005; p_4 < 0,005; \chi^2 = 19,37;$			
ПА, мкм ²	983,4±67,1	919,7 ± 121,4	1058,8 ± 63,1	1326,2 ± 69,7
	$p_1 = 0,326; p_2 = 0,45; p_3 = 0,002; p_4 = 0,015; \chi^2 = 8,37;$			
ПЕ, мкм ²	149,5±3,16	153,1±6,5	161,5±4,5	172,4±5,8
	$p_1 = 0,364; p_2 = 0,028; p_3 = 0,004; p_4 = 0,41; \chi^2 = 6,37;$			
ПЦЕ, мкм ²	138,7 ±4,7	141,2 ±6,6	146,5 ±4,4	154,5±5,9
	$p_1 = 0,705; p_2 = 0,326; p_3 = 0,023; p_4 = 0,228; \chi^2 = 2,96;$			
ПЯЕ, мкм ²	10,76 ±0,41	11,8 ± 0,7	15,01±0,4	17,9±0,6
	$p_1 < 0,162; p_2 < 0,005; p_3 < 0,005; p_4 < 0,005; \chi^2 = 21,13;$			
ЯЦСе, %	8,27±0,98	8,5±0,6	10,2±0,4	11,8±0,8
	$p_1 = 0,762; p_2 = 0,096; p_3 = 0,019; p_4 = 0,012; \chi^2 = 8,78;$			
Да, мкм	16,34 ± 0,49	15,56 ± 0,50	14,49 ± 0,48	12,11 ± 0,49
	$p_1 = 0,272; p_2 = 0,049; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 20,55;$			
Дк, мкм	7,92 ± 0,28	7,06 ± 0,31	6,15 ± 0,30	5,11 ± 0,24
	$p_1 = 0,063; p_2 = 0,002; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 23,73;$			
Дв, мкм	19,41 ± 0,59	17,47 ± 0,37	15,89 ± 0,40	12,09 ± 0,45
	$p_1 = 0,021; p_2 = 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 30,21;$			

Примітки:

1. p_1 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та легкого ступеня загальної дегідратації.
2. p_2 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та середнього ступеня загальної дегідратації.
3. p_3 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та важкого ступеня загальної дегідратації.

4. p_4 – вірогідність відмінностей показника у трьох досліджуваних групах загальної дегідратації.
5. χ^2 – Хі-квадрат критерію Краскела – Уоллеса у трьох досліджуваних групах загальної дегідратації.

Таблиця А.5 – Морфометричні показники підшлункової залози щурів за умов впливу клітинної дегідратації різних ступенів тяжкості ($M \pm m$), $n=10$.

Показник	Контроль	Легкий ступінь	Середній ступінь	Тяжкий ступінь
ПОЛ, мкм ²	13934,1±636,92	14023,1±804,7	28838,1±1935,1	25774,2±1316,3
	$p_1 = 0,821; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 19,93;$			
ПА, мкм ²	983,4±67,1	1637,5 ± 118,8	1004,8 ± 100,0	800,8±57,2
	$p_1 = 0,001; p_2 = 0,651; p_3 = 0,034; p_4 < 0,001; \chi^2 = 17,42;$			
ПЕ, мкм ²	149,5±3,16	167,8±1,3	105,2±1,6	95,7±1,2
	$p_1 = 0,001; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 23,91;$			
ПЦЕ, мкм ²	138,7 ± 4,7	155,9 ± 1,8	88,9 ± 1,2	75,7 ± 1,3
	$p_1 = 0,007; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 25,80;$			
ПЯЕ, мкм ²	10,76 ± 0,41	11,9 ± 0,96	16,3 ± 0,75	19,9±1,2
	$p_1 = 0,651; p_2 = 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 16,64;$			
ЯЦСе, %	8,27±0,98	7,7±0,7	18,3±0,8	26,5±1,9
	$p_1 = 0,621; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 23,48;$			
Да, мкм	16,34 ± 0,49	15,46 ± 0,52	15,06 ± 0,40	14,46 ± 0,45
	$p_1 = 0,325; p_2 = 0,082; p_3 = 0,017; p_4 = 0,082; \chi^2 = 6,96;$			
Дк, мкм	7,92 ± 0,28	7,59 ± 0,25	7,08 ± 0,41	6,46 ± 0,32
	$p_1 = 0,423; p_2 = 0,058; p_3 = 0,014; p_4 = 0,024; \chi^2 = 9,39;$			
Дв, мкм	19,41 ± 0,59	16,97 ± 0,37	16,59 ± 0,47	14,39 ± 0,34
	$p_1 = 0,007; p_2 = 0,005; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 23,83;$			

Примітки:

1. p_1 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та легкого ступеня клітинної дегідратації.

2. p_2 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та середнього ступеня клітинної дегідратації.
3. p_3 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та важкого ступеня клітинної дегідратації.
4. p_4 – вірогідність відмінностей показника у трьох досліджуваних групах клітинної дегідратації.
5. χ^2 – Хі-квадрат критерію Краскела – Уоллеса у трьох досліджуваних групах клітинної дегідратації.

Таблиця А.6 – Морфометричні показники підшлункової залози щурів за умов впливу позаклітинної дегідратації різних ступенів тяжкості ($M \pm m$), $n=10$.

Показник	Контроль	Легкий ступінь	Середній ступінь	Тяжкий ступінь
1	2	3	4	5
ПОЛ, мкм ²	13934,1± 636,92	16499,12± 2131,7	22899,12± 4274,1	10925,41± 655,2
	$p_1 = 0,821; p_2 < 0,001; p_3 = 0,007; p_4 = 0,004; \chi^2 = 10,83;$			
ПА, мкм ²	983,4±67,1	1255,68± 158,8	1172,95 ± 149,5	784,31± 29,2
	$p_1 = 0,151; p_2 = 0,406; p_3 = 0,034; p_4 = 0,010; \chi^2 = 9,15;$			
ПЕ, мкм ²	149,5±3,16	158,2±6,2	117,5±4,3	86,1±3,5
	$p_1 = 0,406; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 24,31;$			
ПЦЕ, мкм ²	138,7 ±4,7	143,85±5,9	98,4±4,9	65,4±3,7
	$p_1 = 0,496; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 24,53;$			
ПЯЕ, мкм ²	10,76 ±0,41	14,35±0,9	19,1±1,2	20,7±0,8
	$p_1 = 0,004; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001; p_4 = 0,001; \chi^2 = 13,02;$			
ЯЦСе, %	8,27±0,98	10,1±0,8	20,1±2,1	32,9±2,6
	$p_1 = 0,130; p_2 < 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 22,03;$			

Продовження таблиці А.6

1	2	3	4	5
Да, мкм	16,34 ± 0,49	15,97 ± 0,43	15,38 ± 0,25	13,81 ± 0,34
	$p_1 = 0,595; p_2 = 0,211; p_3 < 0,062; p_4 = 0,001; \chi^2 = 15,78;$			
Дк, мкм	7,92 ± 0,28	7,69 ± 0,32	6,69 ± 0,34	5,91 ± 0,33
	$p_1 = 0,493; p_2 = 0,012; p_3 = 0,001; p_4 = 0,001; \chi^2 = 16,02;$			
Дв, мкм	19,41 ± 0,59	18,32 ± 0,38	15,62 ± 0,48	13,89 ± 0,44
	$p_1 = 0,185; p_2 = 0,001; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001; \chi^2 = 27,32;$			

Примітки:

1. p_1 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та легкого ступеня позаклітинної дегідратації.
2. p_2 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та середнього ступеня позаклітинної дегідратації.
3. p_3 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та важкого ступеня позаклітинної дегідратації.
4. p_4 – вірогідність відмінностей показника у трьох досліджуваних групах позаклітинної дегідратації.
5. χ^2 – Хі-квадрат критерію Краскела – Уоллеса у трьох досліджуваних групах позаклітинної дегідратації.

Таблиця А.7 – Морфометричні показники підшлункової залози щурів за умов впливу загальної дегідратації, періоду подальшої реадаптації та корекції
($M \pm m$), $n=10$.

Показник	Контроль	Тяжкий ступінь	Реваптація	Корекція
1	2	3	4	5
ПОЛ, мкм ²	13934,1± 636,92	31280,9± 1992,7	30176,7± 1144,1	21184,01± 1992,1
	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 = 0,88; p_4 < 0,001;$			

Продовження таблиці А.7

1	2	3	4	5
ПА, мкм ²	983,4±67,1	1326,2 ± 69,7	1307,4±64,1	1115,5±34,9
	p ₁ = 0,007; p ₂ = 0,199; p ₃ = 1,0; p ₄ = 0,041;			
ПЕ, мкм ²	149,5±3,16	172,4±5,8	169,02±5,0	159,6±5,1
	p ₁ = 0,006; p ₂ = 0,130; p ₃ = 0,57; p ₄ = 0,096;			
ПЦЕ, мкм ²	138,7 ±4,7	154,5±5,9	152,3±5,2	144,9±5,4
	p ₁ = 0,070; p ₂ = 0,364; p ₃ = 0,65; p ₄ = 0,29;			
ПЯЕ, мкм ²	10,76 ±0,41	17,9±0,6	16,7±1,1	14,7±0,9
	p ₁ < 0,001; p ₂ = 0,004; p ₃ = 0,151; p ₄ = 0,038;			
ЯЦСе, %	8,27±0,98	11,8±0,8	11,1±0,9	10,3±0,9
	p ₁ = 0,049; p ₂ < 0,199; p ₃ = 0,36; p ₄ = 0,406;			
Да, мкм	16,34 ± 0,49	12,11 ± 0,49	13,81 ± 0,26	15,13 ± 0,27
	p ₁ = 0,001; p ₂ = 0,88; p ₃ = 0,013; p ₄ < 0,001;			
Дк, мкм	7,92 ± 0,28	5,11 ± 0,24	6,42 ± 0,31	7,29 ± 0,28
	p ₁ = 0,005; p ₂ = 0,95; p ₃ = 0,012; p ₄ < 0,001;			
Дв, мкм	19,41 ± 0,59	12,09 ± 0,45	15,71 ± 0,43	17,76 ± 0,36
	p ₁ = 0,001; p ₂ = 0,59; p ₃ < 0,001; p ₄ < 0,001;			

Примітки:

1. p₁ – вірогідність відмінностей показників групи контролю та періоду реадаптації.
2. p₂ – вірогідність відмінностей показників групи контролю та періоду корекції.
3. p₃ – вірогідність відмінностей показників важкого ступеню загального зневоднення та періоду реадаптації.
4. p₄ – вірогідність відмінностей показників важкого ступеню загального зневоднення та періоду корекції.

Таблиця А.8 – Морфометричні показники підшлункової залози щурів за умов впливу клітинної дегідратації, періоду подальшої реадаптації та корекції ($M \pm m$), $n=10$.

Показник	Контроль	Тяжкий ступінь	Реадаптація	Корекція
1	2	3	4	5
ПОЛ, мкм ²	13934,1± 636,92	25774,2± 1316,3	25035,61± 979,55	19368,61± 701,3
	$p_1 < 0,001; p_2 = 0,001; p_3 = 0,762; p_4 = 0,001;$			
ПА, мкм ²	983,4±67,1	800,8±57,2	820,8±33,1	856,57±29,1
	$p_1 = 0,041; p_2 = 0,070; p_3 = 0,705; p_4 = 0,762;$			
ПЕ, мкм ²	149,5±3,16	95,7±1,2	98,4±1,8	112,4±2,8
	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 = 0,364; p_4 = 0,001;$			
ПЦЕ, мкм ²	138,7 ±4,7	75,7 ±1,3	80,6±1,6	97,5±2,5
	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 = 0,041; p_4 < 0,001;$			
ПЯЕ, мкм ²	10,76 ±0,41	19,9±1,2	17,8 ±1,3	14,8±1,2
	$p_1 = 0,001; p_2 < 0,007; p_3 = 0,199; p_4 = 0,019;$			
ЯЦСе, %	8,27±0,98	26,5±1,9	22,2±1,8	15,3±1,2
	$p_1 < 0,001; p_2 = 0,002; p_3 = 0,112; p_4 = 0,001;$			
Да, мкм	16,34 ± 0,49	14,46 ± 0,45	15,09 ± 0,50	15,53 ± 0,35
	$p_1 = 0,112; p_2 = 0,241; p_3 = 0,404; p_4 = 0,120;$			
Дк, мкм	7,92 ± 0,28	6,46 ± 0,32	6,94 ± 0,25	7,46 ± 0,21
	$p_1 = 0,015; p_2 = 0,184; p_3 = 0,183; p_4 = 0,011;$			
Дв, мкм	19,41 ± 0,59	14,39 ± 0,34	16,44 ± 0,26	17,99 ± 0,37
	$p_1 = 0,002; p_2 = 0,096; p_3 = 0,001; p_4 < 0,001;$			

Примітки:

1. p_1 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та періоду реадаптації.
2. p_2 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та періоду корекції.

3. p_3 – вірогідність відмінностей показників важкого ступеню клітинного зневоднення та періоду реадптації.
4. p_4 – вірогідність відмінностей показників важкого ступеню клітинного зневоднення та періоду корекції.

Таблиця А.9 – Морфометричні показники підшлункової залози щурів за умов впливу позаклітинної дегідратації, періоду подальшої реадптації та корекції ($M \pm m$), $n=10$.

Показник	Контроль	Тяжкий ступінь	Реадптація	Корекція
ПОЛ, мкм ²	13934,1±636,92	10925,41±655,2	11695,4±385,01	12787,4±246,1
	$p_1 = 0,013; p_2 = 0,112; p_3 = 0,131; p_4 = 0,013;$			
ПА, мкм ²	983,4±67,1	784,31± 29,2	809,1±31,07	861,53±26,97
	$p_1 = 0,031; p_2 = 0,082; p_3 = 0,406; p_4 = 0,082;$			
ПЕ, мкм ²	149,5±3,16	86,1±3,5	95,49±2,5	102,4±2,9
	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 = 0,070; p_4 = 0,007;$			
ПЦЕ, мкм ²	138,7 ±4,7	65,4±3,7	78,2±2,8	88,1±3,3
	$p_1 < 0,001; p_2 < 0,001; p_3 = 0,023; p_4 = 0,001;$			
ПЯЕ, мкм ²	10,76 ±0,41	20,7±0,8	17,3±0,62	14,4±0,65
	$p_1 < 0,001; p_2 = 0,001; p_3 = 0,005; p_4 < 0,001;$			
ЯЦСе, %	8,27±0,98	32,9±2,6	22,5±1,3	16,7±1,2
	$p_1 < 0,001; p_2 = 0,001; p_3 = 0,003; p_4 < 0,001;$			
Да, мкм	16,34 ± 0,49	13,81 ± 0,34	15,22 ± 0,39	15,97 ± 0,52
	$p_1 = 0,087; p_2 = 0,622; p_3 = 0,049; p_4 = 0,004;$			
Дк, мкм	7,92 ± 0,28	5,91 ± 0,33	6,76 ± 0,34	7,58 ± 0,40
	$p_1 = 0,019; p_2 = 0,364; p_3 = 0,075; p_4 = 0,010;$			
Дв, мкм	19,41 ± 0,59	13,89 ± 0,44	16,44 ± 0,28	18,42 ± 0,25
	$p_1 = 0,001; p_2 = 0,240; p_3 < 0,001; p_4 < 0,001;$			

Примітки:

1. p_1 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та періоду реадптації.

2. p_2 – вірогідність відмінностей показників групи контролю та періоду корекції.
3. p_3 – вірогідність відмінностей показників важкого ступеню позаклітинного зневоднення та періоду реабілітації.
4. p_4 – вірогідність відмінностей показників важкого ступеня позаклітинного зневоднення та періоду корекції.

ДОДАТОК Б
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ
Одноосібні публікації у фахових виданнях

1. Kovchun V. Histomorphometric assessment of changes in the acinus and islets of Langerhans` of the pancreas under conditions of general dehydration of the body. *Reports of morphology*. Official Journal of the Scientific Society of Anatomists, Histologists, Embryologists and Topographic Anatomists of Ukraine. 17 April, 2018 Vol. 24, №2, Page 33-37. Журнал індексується Crossref (doi prefix: 10.31393), Index Copernicus International, Google Scholar Metrics, National Library of Ukraine Vernadsky.

2. Kovchun V. Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction. *Reports of morphology*. Official Journal of the Scientific Society of Anatomists, Histologists, Embryologists and Topographic Anatomists of Ukraine. 21 April, 2021 Vol. 27, №2, Page 70-75. DOI: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-10. Журнал індексується Crossref (doi prefix: 10.31393), Index Copernicus International, Google Scholar Metrics, National Library of Ukraine Vernadsky.

Публікації в наукових фахових виданнях України

3. Ковчун В.Ю., Сікора В.З., Линдін М.С., Сікора В.В. Гістоморфометрична оцінка змін паренхіми підшлункової залози за умов впливу гіперосмолярної дегідратації. *Буковинський медичний вісник*. 2020. Т.24, № 2 (94). С. 52-56. DOI: 10.24061/2413-0737. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував статтю до друку.*

4. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. Вип. 1 (159). С. 213-215. DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215. Журнал індексується: World Cat, Index Copernicus (Польща), Національна бібліотека ім. Вернадського, Google

Scholar, Crossref we use DOIs (CША), Directory of Open Access Journals DOAJ (Великобританія), Ulrichsweb, Journals Pedia, ADL. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував статтю до друку.*

Публікації в зарубіжних виданнях

5. Viktor Yu. Kovchun, Vladyslav A. Smiianov, Anna V. Kovchun, Vladyslava V. Kachkovska, Vitalii Z. Sikora. Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate dehydration. *Wiadomości Lekarskie*. Volume LXXV, ISSUE 4 part 2, april 2022 – P. 998 – 1001. DOI: 10.36740/WLek20220420114. Журнал внесено до PUBMED/MEDLINE, Scopus, Index Copernicus, EBSCO, Polish Medical Bibliography, Ministry of Science and Higher Education. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував статтю до друку.*

Тези доповідей на наукових конференціях

6. Ковчун В.Ю. Морфофункціональні зміни підшлункової залози за умов загального зневоднення організму. Збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». Суми, 21-22 квітня 2016р., Том 2. Суми: Сумський державний університет, 2016. С. 28-29.

7. Kovchun V. Yu., Sikora V.Z. Morphometric assessment of changes in the pancreatic islets and acinus in conditions of cellular dehydration of the body. *Topical issues of theoretical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists*, Sumy, October 17-19, 2018. Sumy: Sumy State University, 2018. 20 p. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував тези до друку.*

8. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Морфометрична оцінка змін екзокринної паренхіми підшлункової залози за умов клітинного зневоднення організму. *Матеріали тез доповідей VII конгресу наукового товариства*

анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, м. Одеса, 2-4 жовтня 2019 року. С.235. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував тези до друку.*

9. Kovchun V. Ultramorphometric characteristics of the vessels of microcirculatory bloodstream of the pancreas under conditions of general dehydration of the body. *Abstract book of the International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists Biomedical perspectives*, Sumy, October 16-18, 2019. Sumy: Sumy State University, 2019. 128 p. DOI: 10.31393/morphology-journal-2018-24(2)-05.

10. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Ефективність корекції змін паренхіми підшлункової залози морфолінієвою сіллю тіазотної кислоти після впливу сублетального позаклітинного зневоднення організму. *Theory and practice of modern science V International Scientific and Theoretical Conference*, May 12, 2023. Kraków, Republic of Poland: European Scientific Platform. 170-171 P. DOI 10.36074/scientia-12.05.2023. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував тези до друку.*

11. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Динаміка змін мікроциркуляторного русла підшлункової залози за умов позаклітинного зневоднення організму. *Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук XXI століття, V міжнародної наукової конференції*, 19 травня, 2023 р, Ужгород. *Особистий внесок: здобувач провів моделювання зневоднення, статистично обробив і проаналізував матеріал, підготував тези до друку.*

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні наукові положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різних рівнів:

1. IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини». – Суми, 21-22 квітня 2016р. *(доповідь, публікація тез)*
2. Topical issues of theoretical medicine: abstract book of International scientific and practical conference of students, postgraduates and young scientists, Sumy, October 17-19, 2018. *(доповідь, публікація тез)*
3. Матеріали тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, м. Одеса, 2-4 жовтня 2019 року. *(доповідь, публікація тез)*
4. Abstract book of the International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists Biomedical perspectives, Sumy, October 16-18, 2019. *(доповідь, публікація тез)*
5. THEORY AND PRACTICE OF MODERN SCIENCE V International Scientific and Theoretical Conference, May 12, 2023. Kraków, Republic of Poland: European Scientific Platform. *(публікація тез)*
6. Здобутки та досягнення прикладних та фундаментальних наук XXI століття, V міжнародної наукової конференції, 19 травня, 2023 р, Ужгород. *(публікація тез)*

ДОДАТОК Г
Копії актів впровадження
ДОДАТОК Г1



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи Запорізького державного
 медико-фармацевтичного
 університету, д.мед.н.,
 професор **Вадим ВІЗІР**
 » *Вадим Візір* 2023 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму (анатомо-експериментальне дослідження)».
2. **Установа розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. Аспірант кафедри морфології Ковчун Віктор Юрійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1. Kovchun, Viktor Yu et al. «Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate dehydration». Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960) vol. 75,4 pt 2 (2022): 998-1001. doi: 10.36740/WLek202204214
 - 3.2. Kovchun V. «Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction». Reports of Morphology, Vol. 27, №2, Pages 70-75 (2021). doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-10
 - 3.3. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. «Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму». Вісник проблем біології і медицини, - 2021 – вип.1 (159). DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215
4. **Місце впровадження:** кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького медико-фармацевтичного університету.
5. **Термін впровадження:** *квітень-травень 2023р.*
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень дозволило розширити знання щодо структурної перебудови підшлункової залози за умов впливу різних видів зневоднення.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження не вносилися, пропозиція рекомендована для впровадження в наукову роботу кафедри.

В.о. зав.кафедри,
 к.мед.н., доцент

Максим ЩЕРБАКОВ

ДОДАТОК Г2


ЗАТВЕРДЖУЮ
 ХАРКІВСЬКИЙ
 НАЦІОНАЛЬНИЙ
 МЕДИЧНИЙ
 УНІВЕРСИТЕТ
 Професор з наукової роботи
 Харківського національного
 медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
 «18» травня 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму».
 2. Ким і коли запропонований: Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. Аспірант кафедри морфології Ковчун Віктор Юрійович, 2022р.
 3. Джерела інформації: наукові роботи у вітчизняних та закордонних фахових виданнях:
 - 3.1. Kovchun, Viktor Yu et al. Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate dehydration. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland:1960) vol. 75,4 pt 2 (2022): 998-1001. doi:10.36740/WLek202204214
 - 3.2. Kovchun V. Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction. Reports of Morphology, Vol. 27, №2, Pages 70-75 (2021). doi: 10.31393/morphology-journal-2021 -27(2)-10
 - 3.3. Ковчун В.Ю., Сікора В.З. Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму. Вісник проблем біології і медицини, - 2021 - вип.1 (159). DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215
 4. Де і коли впроваджено: кафедра анатомії людини Харківського національного медичного університету, завідувач кафедри д. мед. наук, проф. Вовк О.Ю., січень-квітень 2023 року.
 5. Результати застосування методу за період січень-квітень 2023 року. Впровадження у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри.
 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Поглиблення знань студентів, аспірантів про морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму.
 7. Зауваження, пропозиції – немає.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол 19 від «2» травня 2023 р.)

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри анатомії людини
 Харківського національного
 медичного університету,
 д. мед. н., проф. Вовк О.Ю.

18.05.2023

(дата)



(підпис)

ДОДАТОК ГЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Мед.н., проф. Іван МИРОНЮК

2023 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ



1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму (анатомо-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. Аспірант кафедри морфології Ковчун Віктор Юрійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Kovchun, Viktor Yu et al. "Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate dehydration." Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960) vol. 75,4 pt 2 (2022): 998-1001. doi:10.36740/WLek202204214
 - 3.2 Kovchun V. "Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction." Reports of Morphology, Vol. 27, №2, Pages 70-75 (2021). doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-10
 - 3.3 Ковчун В.Ю., Сікора В.З. "Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму." Вісник проблем біології і медицини, - 2021 - вип.1 (159). DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215
1. **Місце впровадження:** кафедра анатомії людини та гістології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет».
4. **Термін впровадження:** квітень-травень 2023р.
5. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень дозволило розширити знання щодо структурної перебудови підшлункової залози за умов впливу різних видів зневоднення.
6. **Зауваження, пропозиції:** зауваження не вносилися, пропозиція - рекомендувати для впровадження в наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри анатомії

людини та гістології

медичного факультету

ДВНЗ «Ужгородський національний

університет» к.мед.н., доцент

Михайло КОЧМАРЬ

ДОДАТОК Г4



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ

ВОЛИНСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

просп. Волі, 13, м. Луцьк, 43025, Україна
Тел.: +38(0332) 24-10-07
Факс: +38(0332) 72-01-23
Ел. пошта: post@vnu.edu.ua
www.vnu.edu.ua

Код ЄДРПОУ 02125102

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE
OF UKRAINE

LESYA UKRAINKA
VOLYN NATIONAL
UNIVERSITY

Prosp.Voli, 13, Lutsk, 43025, Ukraine
Tel.: +38(0332) 24-10-07
Fax: +38(0332) 72-01-23
E-mail: post@vnu.edu.ua
www.vnu.edu.ua

17.05.2023 № 03-24/04/109 Г

на № _____ від _____

Довідка

Г про апробацію і впровадження результатів наукового дослідження Ковчуна Віктора Юрійовича з проблеми «**Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму**» у навчально-виховний процес Волинського національного університету імені Лесі Українки

Упродовж 2019-2023 рр. у навчальний процес медичного факультету Волинського національного університету імені Лесі Українки упроваджено результати дисертаційного дослідження Ковчуна Віктора «Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму».

Автором здійснено аналіз огляду літератури, переконливо та логічно обґрунтовано актуальність теми дисертації та необхідність її виконання, її теоретичне і практичне значення, чітко сформована мета і завдання, об'єкт та предмет дослідження. Автор застосовує як рутинні, так і сучасні методи дослідження: органометрія, гістологічні та гістохімічні, імуногістохімічні методики дослідження тканин, морфометрія, електронна мікроскопія, статистичний аналіз. Позитивним здобутком дослідження вважаємо застосування морфолінієвої солі тіазотної кислоти, як препарату коректору змін викликаних за умов зневоднення організму.

Упровадження наукового доробку В. Ю. Ковчуна отримало схвальні відгуки від викладачів та студентів та позитивно вплине на процес професійної підготовки майбутніх медичних фахівців. Змістовність результатів дослідження, обґрунтованість наукових методів та підходів, доцільність та відповідність актуальним потребам освіти на сучасному етапі надасть можливість їхнього використання у процесі підготовки майбутніх лікарів у сучасних ЗВО України.

Проректор з науково-педагогічної роботи та міжнародної співпраці,
доктор економічних наук, професор



Людмила ЄЛІСЄЄВА

Василь ПИКАЛЮК
0995265975

ДОДАТОК Г5

«Затверджено»

проректор з науково-педагогічної роботи
Одеського національного
медичного університету,

к.мед.н., доцент Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ
« 8 » _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму (анатомо-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. Аспірант кафедри морфології Ковчун Віктор Юрійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Kovchun, Viktor Yu et al. "Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate dehydration." Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960) vol. 75,4 pt 2 (2022): 998-1001. doi:10.36740/WLek202204214
 - 3.2 Kovchun V. "Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction." Reports of Morphology, Vol. 27, №2, Pages 70-75 (2021). doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-10
 - 3.3 Ковчун В.Ю., Сікора В.З. "Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму." Вісник проблем біології і медицини, - 2021 - вип.1 (159). DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215
4. **Місце впровадження:** кафедра нормальної та патологічної клінічної анатомії Одеського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** травень 2023 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень дозволило розширити знання щодо структурної перебудови підшлункової залози за умов впливу різних видів зневоднення.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження не вносилися, пропозиція рекомендована для впровадження в наукову роботу кафедри.
Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 10 від 5 травня 2023 р.).

Відповідальний за впровадження:

В.о. зав. кафедри нормальної та
патологічної клінічної анатомії
Одеського національного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

Варвара СИТНІКОВА

ДОДАТОК Г6



проф. І. С. Герасимюк
12 травня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму (анатоμο-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. Аспірант кафедри морфології Ковчун Віктор Юрійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Kovchun, Viktor Yu et al. "Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate dehydration." Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960) vol. 75,4 pt 2 (2022): 998-1001. doi:10.36740/WLek202204214
 - 3.2 Kovchun V. "Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction." Reports of Morphology, Vol. 27, №2, Pages 70-75 (2021). doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-10
 - 3.3 Ковчун В.Ю., Сікора В.З. "Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму." Вісник проблем біології і медицини, - 2021 - вип.1 (159). DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215
4. **Місце впровадження:** кафедра анатомії людини Тернопільського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** квітень - травень 2023 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень дозволило розширити знання щодо структурної перебудови підшлункової залози за умов впливу різних видів зневоднення.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження не вносилися, пропозиція рекомендована для впровадження в наукову роботу кафедри.

Зав.кафедри
д.мед.н., професор

І.С. Герасимюк

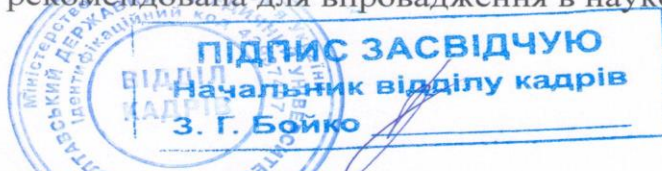
«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи ПДМУ
Ігор Кайдашев
17 травня 2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму (анатоμο-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. Аспірант кафедри морфології Ковчун Віктор Юрійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Kovchun, Viktor Yu et al. "Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate dehydration." Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960) vol. 75,4 pt 2 (2022): 998-1001. doi:10.36740/WLek202204214
 - 3.2 Kovchun V. "Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction." Reports of Morphology, Vol. 27, №2, Pages 70-75 (2021). doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-10
 - 3.3 Ковчун В.Ю., Сікора В.З. "Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму." Вісник проблем біології і медицини, - 2021 - вип.1 (159). DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215
4. **Місце впровадження:** кафедра анатомії людини Полтавського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** квітень - травень 2023 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень дозволило розширити знання щодо структурної перебудови підшлункової залози за умов впливу різних видів зневоднення.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження не вносилися, пропозиція рекомендована для впровадження в наукову роботу кафедри.



Зав.кафедри анатомії людини
д.мед.н., професор ЗВО

О.О. Шерстюк

ДОДАТОК Г8

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор ЗВО з наукової роботи
 Олена ВЛАСЕНКО
 “ 11 ” _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму (анатомо-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. Аспірант кафедри морфології Ковчун Віктор Юрійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Kovchun, Viktor Yu et al. “Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate dehydration.” Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960) vol. 75,4 pt 2 (2022): 998-1001. doi:10.36740/WLek202204214
 - 3.2 Kovchun V. “Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction.” Reports of Morphology, Vol. 27, №2, Pages 70-75 (2021). doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-10
 - 3.3 Ковчун В.Ю., Сікора В.З. “Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму.” Вісник проблем біології і медицини, - 2021 - вип.1 (159). DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215
4. **Місце впровадження:** кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім.. М.І. Пирогова.
5. **Термін впровадження:** травень 2023р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень дозволило розширити знання щодо структурної перебудови підшлункової залози за умов впливу різних видів зневоднення.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження не вносилися, пропозиція рекомендована для впровадження в наукову роботу кафедри.

Зав.кафедри
д.мед.н., професор



В.О. Тихолаз

ДОДАТОК Г9



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

д.мед.н., проф. Андрій НАКОНЕЧНИЙ

"16" травня 2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму (анатомо-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. Аспірант кафедри морфології Ковчун Віктор Юрійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Kovchun, Viktor Yu et al. "Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate dehydration." Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960) vol. 75,4 pt 2 (2022): 998-1001. doi:10.36740/WLek202204214
 - 3.2 Kovchun V. "Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction." Reports of Morphology, Vol. 27, №2, Pages 70-75 (2021). doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-10
 - 3.3 Ковчун В.Ю., Сікора В.З. "Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму." Вісник проблем біології і медицини, - 2021 - вип.1 (159). DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215
4. **Місце впровадження:** кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** квітень - травень 2023р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень дозволило розширити знання щодо структурної перебудови підшлункової залози за умов впливу різних видів зневоднення.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження не вносилися, пропозиція рекомендована для впровадження в наукову роботу кафедри.

Зав.кафедри
д.мед.н., професор

Леся МАТЕШУК-ВАЦЕБА

ДОДАТОК Г10

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з науково-педагогічної роботи
ЗВО Буковинського державного
медичного університету
доц. Геруш І.В.
« 09 » _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму (анатоמו-експериментальне дослідження)».
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. Аспірант кафедри морфології Ковчун Віктор Юрійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Kovchun, Viktor Yu et al. "Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate dehydration." Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960) vol. 75,4 pt 2 (2022): 998-1001. doi:10.36740/WLek202204214
 - 3.2 Kovchun V. "Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction." Reports of Morphology, Vol. 27, №2, Pages 70-75 (2021). doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-10
 - 3.3 Ковчун В.Ю., Сікора В.З. "Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму." Вісник проблем біології і медицини, - 2021 - вип.1 (159). DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини ім. М.Г. Туркевича, закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** березень-квітень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Зауваження та пропозиції:** не поступило.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича. Протокол №24 від 21 квітня 2023 року.

Завідувач кафедри анатомії людини
імені М.Г. Туркевича
ЗВО Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

В.В. Кривецький

ДОДАТОК Г11

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з наукової роботи
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 д.мед.н., проф. Викалюк І.П.

"_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Морфофункціональні особливості будови підшлункової залози за умов зневоднення організму (анатомо-експериментальне дослідження)»
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, медичний інститут, 40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31. Аспірант кафедри морфології Ковчун Віктор Юрійович.
3. **Джерело інформації:**
 - 3.1 Kovchun, Viktor Yu et al. "Ultramorphometric characteristics of acini and microvasculature of the pancreas in the presence of moderate dehydration." Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960) vol. 75,4 pt 2 (2022): 998-1001. doi:10.36740/WLek202204214
 - 3.2 Kovchun V. "Quantitative changes in the microstructure of the pancreas under the influence of sublethal dehydration, subsequent readaptation and correction." Reports of Morphology, Vol. 27, №2, Pages 70-75 (2021). doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-10
 - 3.3 Ковчун В.Ю., Сікора В.З. "Морфологічні особливості паренхіми підшлункової залози за умов впливу сублетального зневоднення організму. Вісник проблем біології і медицини - 2021 - вип.1 (159). DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-213-215
4. **Місце впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** січень-квітень 2023 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** використання результатів наукових досліджень дозволило розширити знання щодо структурної перебудови підшлункової залози за умов впливу різних видів зневоднення.
7. **Зауваження, пропозиції:** зауваження не вносилися, пропозиція рекомендована для впровадження в наукову роботу кафедри.

Зав.кафедри анатомії людини
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 д.мед.н., професор



О.Г. Попадинець