

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 612.335:[618.3-06:616.36-008.811.6]-092.9

**Чернышевич  
Юлия Николаевна**

**СТРУКТУРНЫЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
ТОНКОЙ КИШКИ У КРЫС, РАЗВИВАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХОЛЕСТАЗА МАТЕРИ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Минск 2016

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:**

**Мацюк Ярослав Романович,**

доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:**

**Артишевский Александр Александрович,**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры морфологии человека учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Глушен Сергей Витальевич,**

кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры генетики Белорусского государственного университета

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 10 июня 2016 года в 12.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.03 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: [uchsovet@bsmu.by](mailto:uchsovet@bsmu.by); тел. (017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_» мая 2016 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
доктор медицинских наук, доцент



Н.А.Трушель

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания печени и желчевыводящих путей у женщин становятся всё более распространёнными [Шерлок Ш., Дули Дж., 1999; Радченко В. Г., Шабров А. В., Зиновьева Е. Н., 2005]. По данным литературы, число беременных с заболеваниями печени, сопровождаемыми холестазом, постоянно растёт [Пунгина М. Ю. и др., 2006]. Нарушение оттока желчи при холестазах приводит к накоплению её составных компонентов в крови: неконъюгированного билирубина, холестерина, липидов, экскреторных ферментов и, в особенности (в 10-100 раз), – желчных кислот [Козырев М. А., 2002].

Этиология холестаза беременных во многом остаётся неясной: предложены гормональная, генетическая и другие теории его патогенеза [Пунгина М. Ю. и др., 2006; Ковалёва Н. Б., Байрамова И. Х., 2006; Medina Lomelí J. M. et al., 2012]. Некоторые авторы считают данную патологию многофакторным заболеванием [Milkiewicz P. et al., 2002]. По данным из научных источников, холестаз беременных не приносит серьезного вреда здоровью матери, так как его симптомы исчезают после родов, но может весьма отрицательно влиять на течение беременности, родов, послеродового периода и вызывать нарушения со стороны плода и новорожденного [Шехтман М. М., 1987; Брюхин Г. В., 1995; Кан В. К., 1997; Sinakos E., Lindor K., 2010]. В 1-2% случаев холестаз беременных приводит к антенатальной [Ковалёва Н. Б., Байрамова И. Х., 2006], в 15% – перинатальной гибели ребёнка, в 29% случаев возникает синдром внутриутробной задержки развития плода [Линёва О. И. и др., 2000; Davies M. H. et al., 1995; Abu-Hayeh Sh. et al., 2013; Pata O. et al., 2011; Menezes E. V. et al., 2009]. Анализ данных литературы показал, что, несмотря на повсеместный рост числа заболеваний гепатобилиарной системы, сопровождаемых холестазом, сведения о влиянии данной патологии на рост и развитие потомства, становление его органов и систем, единичны [Abu-Hayeh Sh. et al., 2013; Pata O. et al., 2011]. Не имеется данных о влиянии холестаза беременных на становление структурно-метаболических свойств тонкой кишки у их потомства в пре- и постнатальном периодах онтогенеза. Учитывая важную роль тонкой кишки в процессах пищеварения, снабжении растущего организма пластическим материалом, энтерогепатической циркуляции желчных кислот, изучение становления её структурно-функциональных свойств у потомства, развивавшегося в условиях эндогенной интоксикации при холестазах матери, представляет не только научный, но и практический интерес.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с научными программами, темами.** Работа выполнялась в рамках темы НИР: «Холестаз беременных, экспериментально вызванный в период фетогенеза, и особенности пре- и постнатального органогенеза у потомства крыс» (№ государственной регистрации 20100960 от 14.05.2010 г.).

**Цель и задачи исследования.** Цель исследования – изучить структурные и цитохимические свойства тонкой кишки в постнатальном онтогенезе у потомства, рождённого от крыс с подпечёночным обтурационным холестазом, экспериментально моделируемым на 17-е сутки беременности.

В соответствии с поставленной целью определены следующие задачи:

1. Изучить динамику развития и становления структурных и цитохимических свойств двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок у белой крысы в норме на 15-, 45- и 90-е сутки после рождения.

2. Установить особенности становления морфологических и цитохимических свойств двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок крыс, развивавшихся в условиях холестаза матери, экспериментально моделируемого на 17-е сутки беременности.

3. Определить возможности коррекции изменений в тонкой кишке крыс, развивавшихся в условиях холестаза матери, путём введения самкам урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

**Объект исследования** – тонкая кишка беспородных белых крыс на 15-, 45- и 90-е сутки постнатального периода развития. Обоснованием для отбора экспериментальных животных служили: высокая плодовитость, короткий срок беременности, экономичность и простота ухода в условиях вивария.

**Предмет исследования** – микро- и ультрамикроскопическая структура, цитохимические свойства двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок в норме, в условиях экспериментального холестаза, а также холестаза с введением УДХК.

### **Научная новизна**

Получены новые данные о негативных и длительных (вплоть до полового созревания) последствиях эндогенной интоксикации, развивающейся в условиях обтурационного подпечёночного холестаза, экспериментально моделированного у самок белых крыс во время беременности, на становление структурно-цитохимических свойств двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок у потомства.

Выявлено, что подпечёночный холестаз беременных самок белых крыс вызывает у их потомства уменьшение толщины стенки тонкой кишки, размеров структур органа (ворсинок, крипт, толщины мышечной оболочки), приводит к

развитию морфологических и цитохимических нарушений в микроворсинчатых эпителиоцитах ворсинок и крипт.

Доказана эффективность коррекции морфологических и цитохимических нарушений в тонкой кишке потомства белых крыс, развивавшихся в условиях холестаза матери во время беременности, путём введения самкам УДХК.

Полученные результаты имеют фундаментальное и практическое значение: расширяют представление о роли патологии печени матери в становлении морфофункциональных свойств тонкой кишки у потомства, доказывают необходимость повышенного внимания к детям, рождённым от матерей с холестазом беременных, с целью своевременного выявления нарушений в пищеварительном тракте, разработки мер профилактики и патогенетической коррекции, составления прогноза их здоровья.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. На 15-е сутки постнатального развития структурные компоненты тонкой кишки белой крысы (слизистая оболочка, её ворсинки, крипты, эпителиоциты, подслизистая основа, мышечная и серозная оболочки) уже сформированы. С 15-х по 45-е сутки после рождения морфометрические показатели структур тонкой кишки белой крысы резко возрастают, а к 90-м суткам достигают дефинитивного состояния. На 15-е, 45-е и 90-е сутки постнатального развития белой крысы в каудальном направлении тонкой кишки наблюдается тенденция уменьшения высоты микроворсинчатых эпителиоцитов ворсинок и крипт, размеров их ядер, толщины щёточной каёмки; активности в эпителиоцитах сукцинатдегидрогеназы (СДГ), НАДН-дегидрогеназы (НАДН·ДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), кислой фосфатазы (КФ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и содержания рибонуклеопротеинов (РНП).

2. Экспериментально моделируемый на 17-е сутки беременности у самок белых крыс обтурационный подпечёночный холестаз вызывает у их потомства задержку развития тонкой кишки с выраженными морфологическими и цитохимическими нарушениями в разные сроки постнатального онтогенеза. В микроворсинчатых эпителиоцитах тонкой кишки выявляются микровакуолизация цитоплазмы, нарушения ультраструктуры органелл, сопровождаемые снижением активности СДГ, НАДН·ДГ, увеличением активности ЛДГ, КФ и содержания (особенно в эпителии крипт) РНП. Нарушается секреторный цикл бокаловидных клеток: фаза синтеза гликопротеинов и сиаломуцинов угнетается, а фаза экструзии стимулируется, что приводит к увеличению содержания данных биополимеров в поверхностной слизи, заполняющей просветы крипт и располагающейся на поверхности ворсинок. Выявленные изменения носят стабильный характер.

3. Ежедневное введение УДХК беременным самкам белых крыс с момента моделирования у них холестаза до родов и в течение 7-ми суток после родов приводит к восстановлению нарушенных холестатическим состоянием структурных компонентов оболочек тонкой кишки у их потомства: увеличивается толщина стенки тонкой кишки, высота ее ворсинок, глубина крипт, толщина мышечной оболочки, высота микроворсинчатых эпителиоцитов, восстанавливаются их ультраструктурные и цитохимические свойства.

**Личный вклад соискателя учёной степени.** Выбор темы, планирование экспериментов, постановка задач, обсуждение результатов исследования и их анализ осуществлены совместно с научным руководителем. Проведение патентно-информационного поиска, выполнение экспериментальной и методической части работы осуществлялось диссертантом лично. Данные, полученные при гистологических, электронно-микроскопических, морфометрических, гистохимических, цитофотометрических и статистических исследованиях, обрабатывались соискателем самостоятельно. Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам научно-исследовательской лаборатории Гродненского государственного медицинского университета за помощь при проведении электронно-микроскопических исследований.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и отражены в виде статей и тезисов докладов. В подготовке докладов и публикаций единолично и в соавторстве с научным руководителем вклад соискателя составляет 85% [1-7, 9, 11, 13, 15-25]. В коллективных публикациях вклад соискателя – 25% [8, 10, 12, 14].

**Апробация результатов диссертации и информация об использовании её результатов.** Результаты диссертации доложены и обсуждены на семинарах кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии (2013-2015 гг.); ежегодных итоговых научных конференциях «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2011, 2013, 2014 гг.); конференциях студентов и молодых ученых, посвященных памяти профессора Д. А. Маслакова (Гродно, 19-20 апреля 2012 г.), профессора М. В. Кораблёва (Гродно, 18-19 апреля 2013 г.), профессора А. А. Туревского (Гродно, 17-18 апреля 2014 г.); научно-практической конференции, посвящённой 55-летию ГрГМУ (Гродно, 3-4 октября 2013 г.); Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения молодых учёных в медицине» (Гродно, 20 ноября 2014 г.).

**Опубликование результатов диссертации.** По теме диссертации опубликовано 25 научных работ общим объемом 6,32 авторских листа (из них единолично – 13): 16 статей (из них 7 общим объёмом 4,45 авторских листа в журналах, включенных в перечень научных изданий ВАК Республики Беларусь

для опубликования результатов диссертационных исследований), 9 (0,80 авторских листа) тезисов докладов конференций.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 3 главы собственных исследований, анализ и обсуждение полученных результатов), заключения, библиографического списка и приложения. Работа изложена на 182 страницах, включая 22 таблицы (на 22 страницах) и 121 рисунок (на 77 страницах). Библиографический список (на 21 странице) содержит 241 источник использованной литературы (из них 132 зарубежных) и 25 публикаций соискателя.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования служили 57 беспородных самок белых крыс изначальной массой  $180 \pm 20$  г и полученное от них потомство (101 животное). *Первую группу* (группа «контроль») составляли 17 самок белых крыс, которым на 17-е сутки беременности проводили лапаротомию без перевязки общего желчного протока, и полученное от них потомство (35 крыс). Во *2-ю группу* (опытная группа «холестаза») входили 20 самок белых крыс и родившееся от них потомство (35 крыс). У самок-крыс этой группы на 17-е сутки беременности моделировали подпечёночный обтурационный холестаз [Кизюкевич Л. С., 2005]. Для изучения возможностей коррекции нарушений, вызванных подпеченочным холестазом, 20 самкам белых крыс с момента моделирования холестаза (17-е сутки беременности) и в течение 7-ми суток после родов ежедневно в утренние часы с пищей вводили урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) («Урсофальк», фирма Dr. Falk Pharma GmbH, Germany) в дозе 50 мг/кг веса животного. Вышеуказанные самки и полученное от них потомство (31 крыса) составляли *3-ю группу* (опытная группа «холестаз+УДХК»). Изучение динамики становления морфофункциональных свойств тонкой кишки у потомства белых крыс проводили на 15-е (ранний постнатальный период), 45-е (пубертатный период) и 90-е сутки постнатального онтогенеза (половозрелый период).

Самки и самцы белых крыс для получения потомства взяты из вивария Гродненского государственного медицинского университета. Их содержали в стандартных условиях вивария [Западнюк И. П., 1983]. Соблюдались правила гуманного обращения с животными [Копаладзе Р. А., 1998; Каркищенко Н. Н., 2010]. На выполнение данных исследований получено разрешение этического комитета Гродненского государственного медицинского университета.

Первым днём беременности считался день обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках. Все беременные самки белых крыс контрольных и опытных групп, как и родившееся от них потомство, находились в одинаковых стандартных условиях вивария.

По достижению 15-, 45-, 90-суточного возраста животных контрольных и опытных групп выводили из эксперимента лёгким эфирным наркозом с последующей декапитацией и забором материала из одних и тех же участков тонкой кишки: начального отдела двенадцатиперстной кишки, средней части тощей и конечной части подвздошной кишок.

*Морфологическое исследование.* Указанные выше фрагменты двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок после фиксации в жидкости Карнуа, холодном ацетоне заключали в парафин по принципу «контроль-холестаза-холестаза+УДХК». Изготовленные одномоментно парафиновые срезы толщиной 5 мкм после окраски гематоксилином и эозином использовали для гистологических и морфометрических исследований.

На парафиновых срезах толщиной 5 мкм, окрашенных железным гематоксилином по Гейденгайну [Пирс, Э., 1962] подсчитывали в эпителии крипт тонкой кишки количество митотически делящихся клеток с последующим определением митотического индекса (МИ), который выражали в промилле (‰).

На срезах двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок, окрашенных альциановым синим при рН 1,0 определяли локализацию и численную плотность тучных клеток на 1 ворсинку, а в межкриптных прослойках соединительной ткани и подслизистой основе – на поле зрения (ув. 200, площадь 93423 мкм<sup>2</sup>) среза слизистой оболочки. По насыщенности гранулами определяли типологический профиль тучных клеток, выявленных на единицу площади слизистой оболочки: подсчитывали количество полностью дегранулированных форм (*1-я группа*), умеренно дегранулированных (*2-я группа*) и находящихся в стадии депонирования (*3-я группа*). Полученные при этом данные использовали для определения грануляционного индекса (ГИ) и индекса насыщения (ИН) [Мацюк Я. Р., Михальчук Е. Ч., 2010].

*Гистохимические методы.* Для проведения цитохимических исследований кусочки начального отдела двенадцатиперстной, средней части тощей и конечной части подвздошной кишок подвергали глубокому замораживанию в жидком азоте с последующим монтированием на объектодержатели криостата Leica CM 1850 (Leica Microsystems GmbH, Германия) при температуре -15°C по принципу «контроль-холестаза-холестаза+УДХК». В криостатных срезах тонкой кишки толщиной 10 мкм в эпителиоцитах изучаемых отделов определяли локализацию и активность ферментов: связанных с циклом Кребса – сукцинатдегидрогеназы (СДГ,

сукцинат: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.3.99.1; по Нахласу и др., 1957); с гликолизом – лактатдегидрогеназы (ЛДГ, L-лактат: НАД-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.27; по Гесс, Скарпелли, Пирсу, 1958); с транспортом электронов – НАДН-дегидрогеназы (НАДНДГ, НАДН: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.6.99.3; по Нахласу, Уокеру и Зелигману, 1958), а в срезах толщиной 20 мкм – кислой фосфатазы – маркерного фермента лизосом (КФ, фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты; КФ 3.1.3.2; по Гомори, 1950) (Пирс, 1962). На парафиновых срезах тонкой кишки толщиной 10 мкм определяли содержание гликопротеинов по Шабадашу, гликозаминогликанов (окрашивали альциановым синим при рН 2,5 – для сиаломуцинов и рН 1,0 – для сульфомуцинов) по Spicer, рибонуклеопротеинов (РНП) по Эйнарсону и активность щелочной фосфатазы по Гомори [Пирс, Э. 1962].

Количественную оценку активности СДГ, ЛДГ, НАДНДГ, КФ и содержания РНП в эпителиоцитах проводили цитофотометрически и выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.). Оценку локализации и содержания нейтральных гликопротеинов (ГП), сиало- и сульфомуцинов, активности щелочной фосфатазы проводили методами визуального анализа.

*Электронно-микроскопические исследования.* Материал средней части тощей кишки фиксировали в 1% растворе четырехокси осмия на буфере Миллонига при рН 7,4 и температуре +4°С в течение 2-х часов [Millonig G. A., 1961] с последующей постфиксацией в 1% растворе четырехокси осмия на буфере Миллонига, рН 7,4, при +4°С в течение 1 часа [Karnowsky M. J., 1965]. После дегидратации в спиртах и ацетоне образцы заключали в аралдит. Полученные на ультрамикротоме MT-7000 ULTRA (USA) ультратонкие срезы контрастировали, изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) и фотографировали цифровой камерой Olympus MegaView III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия). Ультраструктурную морфометрию проводили с помощью программы для обработки изображения iTEM (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия).

Изучение гистологических препаратов, их морфометрический и цитофотометрический анализ, изготовление иллюстрационного материала осуществляли с использованием микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), оснащённого цифровой камерой Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия). Для морфо- и цитофотометрической обработки использовали программу Image Warp (Bit Flow, USA).

*Статистическая обработка материала.* Полученные при исследованиях цифровые данные обрабатывали методами непараметрической и параметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows. Результаты исследования представлены в виде Me (IQR), где Me – медиана, IQR – интерквартильный размах. Данные по

тучным клеткам представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего. Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

**Полученные результаты, их анализ и обсуждение.** В результате исследования установлено, что к 15-м суткам постнатального развития у крыс контрольной группы тонкая кишка сформирована. Толщина стенки двенадцатиперстной кишки составляла 401,66 (11,80) мкм, тощей кишки – 387,19 (7,91) мкм и подвздошной – 273,72 (16,56) мкм; высота ворсинок, соответственно, – 207,40 (37,10) мкм, 265,13 (3,19) мкм, 121,35 (16,56) мкм; глубина крипт, соответственно, 56,30 (2,10) мкм, 50,41 (3,13) мкм и 48,79 (8,90) мкм. Наблюдалась тенденция к уменьшению в каудальном направлении высоты выстилающих ворсинки и крипты микроворсинчатых эпителиоцитов, размеров их ядер, истончение щёточной каёмки. Последняя в эпителиоцитах крипт подвздошной кишки практически не просматривалась в сравнении с таковой в ворсинках. Подслизистые железы двенадцатиперстной кишки сформированы, имели вид узкой и быстро заканчивающейся полоски в начале двенадцатиперстной кишки. В этом сроке характерна высокая активность ферментов в эпителиоцитах, особенно ворсинок. Наблюдалась тенденция распределения по величине активности ферментов в следующем порядке: самая высокая – СДГ, затем – ЛДГ, КФ и НАДН:ДГ. При этом в эпителиоцитах ворсинок и крипт выявлялась тенденция снижения активности ферментов и содержания РНП в каудальном направлении. Надо полагать, что выявленные различия связаны с особенностями и интенсивностью пищеварения в тонкой кишке [Метельский С. Т., 2009; Саблин О. А. и др., 2002; Bowcutt R. et al., 2014]. Клеточный состав соединительнотканной стромы ворсинок, межкриптных пространств немногочисленный и типичный для этого вида ткани. Тучные клетки малочисленны, порой даже единичны, но в основном полностью и умеренно дегранулированных форм.

К 45-м суткам постнатального развития крыс толщина стенки тонкой кишки и размеры структур её оболочек (ворсинки, крипты, эпителиоциты, слои мышечной оболочки) резко возрастают. Последнее обусловлено увеличением функциональной нагрузки в связи с переходом с молочного на дефинитивный характер питания. Толщина стенки тонкой кишки в период с 15-х по 45-е сутки постнатального развития крыс увеличивалась: в двенадцатиперстной кишке на 48,9%, в тощей – на 45,4%, в подвздошной – на 53,8% ( $p < 0,05$ ), но тенденция уменьшения толщины стенки в каудальном направлении сохранялась. Высота ворсинок возрастала, соответственно отделам, на 36,6%, на 22,8% и на 44,9% ( $p < 0,05$ ). Заметно увеличивалась высота их микроворсинчатых эпителиоцитов

(в двенадцатиперстной кишке на 37,7%, в тощей – 44,3%, в подвздошной – 21,2% ( $p < 0,05$ )). В эпителиоцитах ворсинок наблюдалась тенденция к возрастанию активности НАДН·ДГ, ЛДГ и КФ. Активность же СДГ, содержание РНП оставались на прежнем уровне. В строме ворсинок возрастало содержание тучных клеток: в двенадцатиперстной кишке на 90,9%, в тощей – 86,6%, в подвздошной – 99,2% ( $p < 0,05$ ).

Увеличивалась и глубина крипт: в двенадцатиперстной кишке на 74,6%, в тощей – 75,7%, в подвздошной – 68,6% ( $p < 0,05$ ). Возрастало в них количество эпителиоцитов (соответственно, на 74,4%, 76,7% и 72,8% ( $p < 0,05$ )) и их высота (на 32,4%, 30,3% и 21,1% ( $p < 0,05$ )). В сравнении с 15-ми сутками в эпителиоцитах крипт увеличивалась активность ферментов: СДГ в двенадцатиперстной кишке на 9,1%, в тощей – 12,0%; НАДН·ДГ, соответственно, на 28,6%, 20,0%; ЛДГ – на 40,0%,  $p < 0,05$  и 50,0%,  $p < 0,05$ . В подвздошной кишке увеличения активности данных ферментов не наблюдалось. Содержание же РНП, наоборот, снижалось: в двенадцатиперстной кишке на 33,3%,  $p < 0,05$ , в тощей – 16,3%, в подвздошной – 20,8%,  $p < 0,05$ . Количество бокаловидных клеток в криптах увеличивалось: в двенадцатиперстной кишке на 73,0%, в тощей – 77,1%, в подвздошной – 72,8% ( $p < 0,05$ ). Отмечена тенденция к возрастанию в них, особенно в подвздошной кишке, содержания гликопротеинов, сиаломуцинов и сульфомуцинов. Межкриптные прослойки в результате увеличения численности и упорядоченного расположения крипт сужены, в них резко увеличивалось количество тучных клеток (в двенадцатиперстной кишке на 91,9%, в тощей – 90,7%, в подвздошной – 99,2% ( $p < 0,05$ )).

У 90-суточных крыс контрольной группы тонкая кишка окончательно сформирована, её структурные компоненты (слизистая оболочка, её ворсинки, крипты, эпителиоциты, мышечная и серозная оболочки) за период с 45- до 90-суточного возраста увеличивались незначительно. Проявлялась тенденция дальнейшего увеличения количества тучных клеток в соединительной ткани слизистой оболочки [1, 2, 4-7, 15, 18, 22].

У крыс, развивавшихся в условиях холестаза матери, по сравнению с контролем достоверно уменьшалась толщина стенки тонкой кишки, особенно в тощей и подвздошной кишках. В двенадцатиперстной кишке уменьшение толщины стенки по сравнению с контролем более выражено на 15-е сутки постнатального онтогенеза (на 10,0%,  $p < 0,05$ ), а в тощей и подвздошной кишках – на 90-е сутки (соответственно, на 16,4% и 15,4% ( $p < 0,05$ )). Снижалась высота ворсинок (в двенадцатиперстной кишке на 15-е сутки после рождения – на 9,3%, на 45-е – на 15,6%, а на 90-е – на 11,5% ( $p < 0,05$ ); в тощей кишке, соответственно срокам, на 9,9%, 23,2%, 12,7% ( $p < 0,05$ ); в подвздошной кишке, соответственно, на 6,6%, 17,8%,  $p < 0,05$  и 16,7%,  $p < 0,05$ ). Кроме того, ворсинки

нередко отличались полиморфизмом. Заметно уменьшалась и высота выстилающих ворсинки эпителиоцитов (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 16,8%, 45-суточных – на 12,5%, 90-суточных – на 19,3% ( $p < 0,05$ ); в тощей кишке, соответственно срокам, на 4,1%, 15,7%, 21,9% ( $p < 0,05$ ); в подвздошной, соответственно, на 14,4%, 12,0% и 14,5% ( $p < 0,05$ )). Встречалась микровакуолизация цитоплазмы в апикальном полюсе эпителиоцитов, что сопровождалось снижением её тинкториальных свойств. Митохондрии в эпителиоцитах отличались полиморфизмом, уменьшенным числом и неупорядоченностью расположения крист, очаговым просветлением матрикса. Встречались митохондрии, делящиеся путём перетяжки. В гранулярной эндоплазматической сети наблюдалась очаговая дегрануляция, приводящая к увеличению числа свободных рибосом в цитоплазме. Отмеченные в эпителиоцитах структурные изменения сопровождалось достоверным ( $p < 0,05$ ) снижением активности СДГ, НАДН:ДГ и достоверным увеличением ЛДГ, КФ.

Отставали в развитии и крипты тонкой кишки: они становились короче (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 9,9%, 45-суточных – на 14,5%, 90-суточных – на 11,5% ( $p < 0,05$ ); в тощей, соответственно срокам, на 20,7%, 24,2%, 22,5% ( $p < 0,05$ ); в подвздошной, соответственно, на 15,4%, 13,5% и 19,0% ( $p < 0,05$ )), уменьшалось в них число эпителиоцитов (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 25,3%, 45-суточных – на 11,1%, 90-суточных – на 11,0% ( $p < 0,05$ ); в тощей кишке, соответственно срокам, на 9,2%, 14,3%, 17,1% ( $p < 0,05$ ); в подвздошной, соответственно, на 18,8%, 12,8%, и 14,0% ( $p < 0,05$ )), их высота (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 9,8%, 45-суточных – на 12,3%, 90-суточных – на 16,2% ( $p < 0,05$ ); в тощей, соответственно срокам, на 7,1%, 16,3%, 22,7% ( $p < 0,05$ ); в подвздошной, соответственно, на 14,1%,  $p < 0,05$ , 3,0% и 13,9%,  $p < 0,05$ ) и количество бокаловидных клеток (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 45,8%,  $p < 0,05$ , 45-суточных – на 30,3%,  $p < 0,05$ , 90-суточных – на 1,4%; в тощей кишке, соответственно срокам, на 50,0%, 37,1%, 23,4% ( $p < 0,05$ ); в подвздошной, соответственно, на 40,9%, 25,9% и 24,4% ( $p < 0,05$ )). Наблюдающиеся структурные и цитохимические изменения в эпителиоцитах крипт были менее отчётливыми, сглаженными, хотя сохраняли ту же тенденцию, что и в эпителиоцитах ворсинок. Среди эпителиоцитов крипт снижался митотический индекс (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 44,8%,  $p < 0,05$ , 45-суточных – на 7,9%, 90-суточных – на 9,4%; в тощей кишке, соответственно срокам, на 26,1%,  $p < 0,05$ , 9,6%, 13,2%; в подвздошной, соответственно, на 15,8%,  $p < 0,05$ , 11,1% и 23,8%). Последнее сопровождалось уменьшением в составе крипт, в сравнении с контролем, не только микроворсинчатых эпителиоцитов, но и бокаловидных клеток ( $p < 0,05$ ).

Аналогичное достоверное снижение числа бокаловидных клеток в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишках встречалось и среди эпителиоцитов ворсинок.

На 45-е и 90-е сутки постнатального развития крыс группы «холестаза» наблюдалось резкое увеличение в межкриптных прослойках соединительной ткани не только общего количества тучных клеток (в двенадцатиперстной кишке 45-суточных крыс на 27,4%, 90-суточных – 40,8% ( $p < 0,05$ ); в тощей кишке, соответственно срокам, на 38,3%, 22,7% ( $p < 0,05$ ); в подвздошной, соответственно, на 26,3% и 42,5% ( $p < 0,05$ )), но и числа их полностью и умеренно дегранулированных форм ( $p < 0,05$ ). Нередко в эпителии слизистой оболочки встречались расширения межклеточных пространств, инфильтрированных лимфоцитами и реже – эозинофилами. Характерна тенденция к увеличению количества лимфоцитов в эпителии в каудальном направлении, что, вероятно, связано с тенденцией к увеличению числа лимфоидных узелков в слизистой оболочке у опытных животных. Снижалась толщина мышечной оболочки ( $p < 0,05$ ) [1-21, 23-25].

При ежедневном введении самкам белых крыс группы «холестаз+УДХК» урсодезоксихолевой кислоты с момента моделирования у них подпечёночного холестаза (17-е сутки беременности) и в течение 7-ми суток после родов наблюдалось восстановление у их потомства толщины стенки тонкой кишки: в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс толщина стенки увеличилась на 14,9%,  $p < 0,05$ , 45-суточных – на 4,1%, 90-суточных – на 4,5%,  $p < 0,05$ ; в тощей кишке, соответственно срокам, на 6,5%, 8,5%,  $p < 0,05$ , 15,2%,  $p < 0,05$ ; в подвздошной, соответственно, на 18,5%, 12,4% и 14,9% ( $p < 0,05$ ). При этом толщина стенки в двенадцатиперстной кишке во всех сроках исследования, в подвздошной кишке – на 15-е и 45-е сутки после рождения проявляла тенденцию к превышению даже контрольного уровня, в тощей кишке этот показатель приближался к контролю. Достоверно увеличивалась высота ворсинок во всех сроках исследования в двенадцатиперстной и подвздошной кишках, а в тощей – на 45-е и 90-е сутки после рождения. Увеличивалась на ворсинках по сравнению с группой «холестаза» высота микроворсинчатого эпителия (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 6,9%, 45-суточных – 5,4%, 90-суточных – 16,6%,  $p < 0,05$ ; в тощей, соответственно срокам, на 1,3%, 12,9%,  $p < 0,05$ , 20,2%,  $p < 0,05$ ; в подвздошной, соответственно, на 9,3%, 17,2% и 11,7% ( $p < 0,05$ )). Нормализовались структурные и ультраструктурные свойства эпителиоцитов. Это сопровождалось увеличением в эпителиоцитах по сравнению с группой «холестаза» активности СДГ (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 11,1%, 45-суточных – 40,6%,  $p < 0,05$ , 90-суточных – 40,0%,  $p < 0,05$ ; в тощей кишке, соответственно срокам, на 8,3%, 20,0%, 23,3%,  $p < 0,05$ ; в подвздошной, соответственно, на 35,0%,  $p < 0,05$ ,

19,0% и 20,0%,  $p < 0,05$ ). Возрастала активность НАДН:ДГ (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс – на 37,0%, 45-суточных – 39,3%, 90-суточных – 36,8% ( $p < 0,05$ ); в тощей кишке, соответственно срокам, на 16,0%, 29,6%,  $p < 0,05$ , 33,3%,  $p < 0,05$ ; в подвздошной, соответственно, на 33,3%, 18,8% и 38,5% ( $p < 0,05$ )). Активность же ЛДГ снижалась (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 21,7%, 45-суточных – 47,9%, 90-суточных – 27,4% ( $p < 0,05$ ); в тощей кишке, соответственно срокам, на 32,6%, 47,5%, 52,8% ( $p < 0,05$ ); в подвздошной, соответственно, на 38,2%, 29,6% и 43,2% ( $p < 0,05$ )), аналогичная тенденция наблюдалась и с активностью КФ.

В двенадцатиперстной кишке при воздействии УДХК по сравнению с группой «холестаза» возрастала глубина крипт во всех сроках исследования (15-суточных крыс на 15,1%, 45-суточных – 20,7%, 90-суточных – 15,0% ( $p < 0,05$ )). В тощей кишке на 15-е сутки постнатального онтогенеза увеличение было менее выраженным (на 6,1%), а в подвздошной кишке данный показатель не отличался от такового в группе «холестаза». На 45-е и 90-е сутки после рождения крыс группы «холестаза+УДХК» крипты двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок достоверно не отличались от контроля. Среди эпителиоцитов крипт возрастало число митотически делящихся форм (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 36,0%,  $p < 0,05$ , 45-суточных – на 10,3%, 90-суточных – на 37,0%; в тощей кишке, соответственно срокам, на 10,5%, 10,8%, 13,2%; в подвздошной, соответственно, на 0,0%, 28,1%,  $p < 0,05$  и 41,5%,  $p < 0,05$ ). Высота эпителиоцитов крипт тонкой кишки возрастала (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 2,7%, 45-суточных – на 14,2%,  $p < 0,05$ , 90-суточных – на 7,9%; в тощей кишке, соответственно срокам, на 2,9%, 16,2%,  $p < 0,05$ , 21,5%,  $p < 0,05$ ; в подвздошной, соответственно, на 2,4%, 3,1% и 12,0%,  $p < 0,05$ ), восстанавливалась их ультраструктура, особенно в поздние сроки исследования. Последнее сопровождалось нормализацией цитохимических свойств эпителиоцитов.

Изменялась строма: снижалась отёчность, уменьшалась численность тучных клеток в межкриптных пространствах (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 36,0%, 45-суточных – на 19,0%,  $p < 0,05$ , 90-суточных – на 48,4%,  $p < 0,05$ ; в тощей кишке, соответственно срокам, на 66,5%, 26,6%,  $p < 0,05$ , 35,8%,  $p < 0,05$ ; в подвздошной, соответственно, на 15,0%, 48,9%,  $p < 0,05$  и 45,4%,  $p < 0,05$ ). Типологический профиль тучных клеток во всех сроках исследования однотипен: преобладали умеренно и полностью дегранулированные формы. Наблюдалась тенденция к снижению количества лимфоидных узелков в соединительнотканной основе слизистой оболочки, а также лимфоцитов в строме ворсинок и в межклеточных пространствах их эпителия. Выявлялось увеличение толщины мышечной оболочки (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 22,3%, 45-суточных – на

0,5%, 90-суточных – на 1,3%; в тощей кишке, соответственно срокам, на 29,1%,  $p < 0,05$ , 21,3%,  $p < 0,05$ , 7,3%; в подвздошной кишке, соответственно, на 27,2%,  $p < 0,05$ , 0,2% и 20,5%,  $p < 0,05$ ) [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. На 15-е сутки постнатального онтогенеза структурные компоненты тонкой кишки белой крысы (слизистая оболочка, ее ворсинки, крипты, эпителиоциты, подслизистая основа, мышечная и серозная оболочки) сформированы. Толщина стенки двенадцатиперстной кишки составляет 401,66 (11,80) мкм, тощей кишки – 387,19 (7,91) мкм, подвздошной – 273,72 (16,56) мкм; высота ворсинок слизистой оболочки, соответственно, 207,40 (37,10) мкм, 265,13 (3,19) мкм, 121,35 (16,56) мкм; глубина крипт, соответственно, 56,30 (2,10) мкм, 50,41 (3,13) мкм и 48,79 (8,90) мкм.

К 45-м суткам постнатального развития морфометрические показатели исследованных структур тонкой кишки белой крысы резко возрастают. Высота ворсинок в двенадцатиперстной кишке увеличивается на 36,6%, в тощей на 22,8%, в подвздошной на 44,9% ( $p < 0,05$ ); возрастает высота микроворсинчатых эпителиоцитов (соответственно отделам, на 37,7%, 44,3% и 21,2% ( $p < 0,05$ )). Увеличивается глубина крипт: в двенадцатиперстной кишке на 74,6%, в тощей – 75,7%, в подвздошной – 68,6% ( $p < 0,05$ ). Возрастает в криптах количество эпителиоцитов (на 74,4% в двенадцатиперстной кишке, 76,7% – в тощей и 72,8% – в подвздошной ( $p < 0,05$ )), их высота (соответственно, на 32,4%, 30,3% и 21,1% ( $p < 0,05$ )). Достоверно увеличивается толщина мышечной оболочки.

К 90-м суткам постнатального онтогенеза морфометрические показатели структур тонкой кишки белой крысы достоверно не отличаются от таковых у 45-суточных крыс, что свидетельствует о достижении ими дефинитивного состояния в этот возрастной период.

Во всех сроках исследования в направлении от двенадцатиперстной кишки до подвздошной наблюдается тенденция к уменьшению высоты микроворсинчатых эпителиоцитов, размеров их ядер, толщины щёточной каёмки, тенденция к снижению активности СДГ, НАДН·ДГ, ЛДГ, КФ, ЩФ и содержания РНП, к увеличению содержания гликопротеинов, сульфо- и сиаломуцинов [1, 2, 4-7, 15, 18, 22].

2. Экспериментально моделируемый на 17-е сутки беременности белых крыс подпечёночный обтурационный холестаз задерживает у их 15-, 45- и 90-суточного потомства развитие тонкой кишки: уменьшается толщина стенки, длина ворсинок, глубина крипт, высота выстилающих их микроворсинчатых эпителиоцитов и количество среди них бокаловидных клеток ( $p < 0,05$ ). В

двенадцатиперстной кишке уменьшение толщины стенки по сравнению с контролем более выражено на 15-е сутки постнатального онтогенеза (на 10,0%,  $p < 0,05$ ), а в тощей и подвздошной кишках – на 90-е сутки (соответственно, на 16,4% и 15,9% ( $p < 0,05$ )). Среди эпителиоцитов крипт двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок 15-суточных крыс снижается митотический индекс ( $p < 0,05$ ), в остальные сроки исследования наблюдается тенденция к его снижению.

В эпителиоцитах ворсинок и крипт наблюдаются структурные и ультраструктурные изменения, сопровождающиеся снижением активности СДГ, НАДН·ДГ и увеличением ЛДГ, КФ ( $p < 0,05$ ). На 45-е и 90-е сутки после рождения в соединительнотканной строме ворсинок и межкриптных пространств достоверно возрастает общее количество тучных клеток, а также число их дегранулированных форм, грануляционный индекс, что сопровождается расширением просвета кровеносных капилляров слизистой оболочки ( $p < 0,05$ ). Изменяется секреторный цикл бокаловидных клеток: фаза синтеза гликопротеинов и сиаломуцинов замедляется, а фаза экстррузии стимулируется, что приводит к увеличению содержания этих биополимеров в поверхностной слизи и снижению в бокаловидных клетках. Выявленные изменения носят стабильный характер [1-21, 23-25].

3. Ежедневное введение беременным самкам крыс с момента моделирования на 17-е сутки беременности подпечёночного обтурационного холестаза и в течение 7-ми суток после родов урсодезоксихолевой кислоты в дозе 50 мг/кг/сут оказывает на двенадцатиперстную, тощую и подвздошную кишки у 15-, 45- и 90-суточного потомства протективный эффект. Увеличивается по сравнению с группой «холестаз» толщина стенки тонкой кишки (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 14,9%,  $p < 0,05$ , 45-суточных – на 4,1%, 90-суточных – на 4,5%  $p < 0,05$ ; в тощей кишке, соответственно срокам, на 6,5%, 8,5%,  $p < 0,05$ , 15,2%,  $p < 0,05$ ; в подвздошной, соответственно, на 18,5%, 12,4% и 14,9% ( $p < 0,05$ )), высота ворсинок (достоверно в двенадцатиперстной и подвздошной кишках во всех сроках исследования, а в тощей – на 45-е и 90-е сутки постнатального онтогенеза), глубина крипт (достоверно в двенадцатиперстной кишке во всех сроках исследования, в тощей – на 45-е и 90-е сутки, в подвздошной – на 90-е сутки после рождения крыс). Уменьшается отёчность стромы, снижается по сравнению с группой «холестаз» численность тучных клеток в межкриптных пространствах (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 36,0%, 45-суточных – на 19,0%,  $p < 0,05$ , 90-суточных – на 48,4%,  $p < 0,05$ ; в тощей кишке, соответственно срокам, на 66,5%, 26,6%,  $p < 0,05$ , 35,8%,  $p < 0,05$ ; в подвздошной, соответственно, на 15,0%, 48,9%,  $p < 0,05$  и 45,4%,  $p < 0,05$ ). Возрастает толщина мышечной оболочки (в двенадцатиперстной кишке

15-суточных крыс на 22,3%, 45-суточных – 0,5%, 90-суточных – 1,3%; в тощей кишке, соответственно срокам, на 29,1%,  $p<0,05$ , 21,3%,  $p<0,05$ , 7,3%; в подвздошной, соответственно, на 27,2%,  $p<0,05$ , 0,2% и 20,5%,  $p<0,05$ ) [14].

4. Под воздействием урсодезоксихолевой кислоты, вводимой самкам группы «холестаза+УДХК», у их потомства увеличивается по сравнению с группой «холестаза» высота микроворсинчатого эпителия ворсинок (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 6,9%, 45-суточных – на 5,4%, 90-суточных – на 16,6%,  $p<0,05$ ; в тощей кишке, соответственно срокам исследования, на 1,3%, 12,9%,  $p<0,05$ , 20,2%,  $p<0,05$ ; в подвздошной, соответственно, на 9,3%, 17,2%, и 11,7% ( $p<0,05$ )). Нормализуются структурные, ультраструктурные и цитохимические свойства эпителиоцитов ворсинок: увеличивается по сравнению с группой «холестаза» активность СДГ (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 11,1%, 45-суточных – на 40,6%,  $p<0,05$ , 90-суточных – 40,0%,  $p<0,05$ ; в тощей кишке, соответственно срокам, на 8,3%, 20,0%, 23,3%,  $p<0,05$ ; в подвздошной, соответственно, на 35,0%,  $p<0,05$ , 19,0% и 20,0%,  $p<0,05$ ) и НАДНДГ (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 37,0%, 45-суточных – на 39,3%, 90-суточных – 36,8% ( $p<0,05$ ); в тощей кишке, соответственно срокам, на 16,0%, 29,6%,  $p<0,05$ , 33,3%,  $p<0,05$ ; в подвздошной, соответственно, на 33,3%, 18,8% и 38,5% ( $p<0,05$ )). Активность же ЛДГ снижается (в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 21,7%, 45-суточных – на 47,9%, 90-суточных – на 27,4% ( $p<0,05$ ); в тощей кишке, соответственно срокам, на 32,6%, 47,5%, 52,8% ( $p<0,05$ ); в подвздошной, соответственно, на 38,2%, 29,6%, и 43,2% ( $p<0,05$ )), аналогичная тенденция наблюдается и с активностью КФ. Достоверно возрастает высота эпителиоцитов крипт: в двенадцатиперстной кишке 45-суточных крыс, в тощей – 45- и 90-суточных, в подвздошной – 90-суточных животных. Увеличивается среди эпителиоцитов крипт число митотически делящихся форм: в двенадцатиперстной кишке 15-суточных крыс на 36,0%,  $p<0,05$ , 45-суточных – на 10,3%, 90-суточных – на 37,0%; в тощей кишке, соответственно срокам, на 10,5%, 10,8%, 13,2%; в подвздошной, соответственно, на 0,0%, 28,1%,  $p<0,05$  и 41,5%,  $p<0,05$ . Это сопровождается достоверным увеличением в крипах тонкой кишки на 45-е и 90-е сутки постнатального развития численности эпителиоцитов. Восстанавливаются сниженные при холестазе и цитохимические свойства эпителиоцитов крипт – на 45-е и 90-е сутки постнатального онтогенеза они не отличаются от контроля. У 45- и 90-суточных крыс содержание гликопротеинов и сиаломуцинов в бокаловидных клетках и в слизи, находящейся на поверхности ворсинок и в просветах крипт, не отличается от контроля [14].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Результаты проведённых исследований расширяют представление о роли патологии печени матери в становлении морфофункциональных свойств тонкой кишки у потомства, доказывают необходимость повышенного внимания к детям, рождённым от матерей с холестазами беременных, с целью своевременного выявления нарушений в пищеварительном тракте, разработки мер профилактики и патогенетической коррекции.

2. Результаты исследований могут быть использованы для расширения фундаментальных знаний студентов вузов медико-биологического профиля при изучении влияния холестаза беременных на развитие тонкой кишки у их потомства.

3. Результаты исследований и выводы, сделанные на их основе, внедрены в учебный процесс в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» (4 акта о внедрении в приложении).

4. Полученные научно обоснованные данные могут быть учтены при проведении дальнейших исследований органогенеза у потомства, развивающегося в физиологических условиях, при воздействии эндогенной интоксикации холестаза и других эндо- и экзогенных факторов на материнский организм.

## **Список публикаций соискателя ученой степени**

### **Статьи в рецензируемых научных журналах**

1. Чернышевич, Ю. Н. Морфологические и цитохимические особенности двенадцатиперстной кишки 15-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза / Ю. Н. Чернышевич, Я. Р. Мацюк // Журнал ГрГМУ. – 2011. – № 2. – С. 19–22.

2. Чернышевич, Ю. Н. Морфометрический анализ двенадцатиперстной кишки крысят, родившихся в условиях холестаза / Ю. Н. Чернышевич // Новости медико-биологических наук. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 49–55.

3. Мацюк, Я. Р. Желчь: состав, функции и изменения в организме при нарушении энтерогепатической циркуляции (обзор литературы) / Я. Р. Мацюк, Ю. Н. Чернышевич // Новости медико-биологических наук. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 159–167.

4. Мацюк, Я. Р. Возрастные морфофункциональные характеристики тканевых базофилов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки крысят, развивавшихся в условиях холестаза / Я. Р. Мацюк, Ю. Н. Чернышевич // Весці НАН Беларусі. – 2014. – № 1. – С. 63–68.

5. Чернышевич, Ю. Н. Морфофункциональный анализ тощей кишки крысят, развивавшихся в условиях холестаза матери / Ю. Н. Чернышевич // Журнал ГрГМУ. – 2014. – № 3. – С. 33–37.

6. Чернышевич, Ю. Н. Структурные и цитохимические свойства подвздошной кишки крысят при холестазе матери / Ю. Н. Чернышевич, Я. Р. Мацюк // Новости медико-биологических наук. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 112–118.

7. Мацюк, Я. Р. Морфофункциональная характеристика тканевых базофилов тощей кишки крысят, родившихся при холестазе матери (экспериментальное исследование) / Я. Р. Мацюк, Ю. Н. Чернышевич // Новости медико-биологических наук. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 219–224.

### **Материалы конференций**

8. Некоторые аспекты структурно-цитохимических свойств органов плода и потомства, развивающихся в условиях холестаза беременных / Я. Р. Мацюк, Е. Ч. Михальчук, Л. А. Можейко, О. В. Барабан, Ю. Н. Чернышевич, О. А. Карнюшко, Е. К. Шелесная, С. М. Зиматкин // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научн. конф., Гродно, 22 декабря 2010 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. М. Шейбак (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 26–29.

9. Чернышевич, Ю. Н. Морфологические особенности тощей кишки 45-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза / Ю. Н. Чернышевич

// Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научн. конф., Гродно, 15-16 декабря 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : М. Н. Курбат (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 437–440.

10. Структурно-цитохимические свойства органов плодов и потомства, развивавшихся в условиях холестаза беременных / Я. Р. Мацюк, Е. Ч. Михальчук, Л. А. Можейко, О. В. Барабан, О. А. Карнюшко, Ю. Н. Чернышевич, Н. И. Дудук, Е. К. Шелесная, С. М. Зиматкин // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научн. конф., Гродно, 15-16 декабря 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : М. Н. Курбат (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 421–424.

11. Чернышевич, Ю. Н. Морфологические и цитохимические особенности ворсинок двенадцатиперстной кишки 45-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза / Ю. Н. Чернышевич // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научн. конф., Гродно, 22 января 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 285–288.

12. Холестаз беременных и органогенез потомства (экспериментальное исследование) / Я. Р. Мацюк, Е. Ч. Михальчук, Л. А. Можейко, О. В. Барабан, Ю. Н. Чернышевич, В. Б. Кузнецова, Н. И. Дудук, Е. К. Шелесная, С. М. Зиматкин // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научн. конф., Гродно, 22 января 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 61–64.

13. Чернышевич, Ю. Н. Морфологические и цитохимические особенности эпителиоцитов ворсинок тонкой кишки 2-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза / Ю. Н. Чернышевич, Я. Р. Мацюк // Актуальные проблемы медицины : материалы научно-практич. конф., посвящённой 55-летию УО «Гродненский государственный медицинский университет», часть II, Гродно, 3-4 октября 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 368–371.

14. Протективное действие урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на изменённые при холестазе матери структурные свойства органов потомства крыс / Я. Р. Мацюк, Е. Ч. Михальчук, Н. И. Дудук, Ю. Н. Чернышевич, Л. А. Можейко, О. В. Барабан, О. А. Карнюшко, В. Б. Кузнецова, Е. А. Шелесная, Р. Е. Лис, С. М. Зиматкин // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научн. конф., Гродно, 23 января 2014 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 159–160.

15. Чернышевич, Ю. Н. Морфофункциональные свойства крипт подвздошной кишки 15-суточных крысят, рождённых в условиях холестаза матери / Ю. Н. Чернышевич // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научн. конф., Гродно, 23 января 2014 г. / Гродн. гос.

мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 256–257.

16. Чернышевич, Ю. Н. Ультраструктурная и цитохимическая характеристика эпителиоцитов ворсинок тонкой кишки 45-суточных крысят, развивавшихся в условиях холестаза матери / Ю. Н. Чернышевич, Я. Р. Мацюк // Современные достижения молодых учёных в медицине : материалы Республиканской научно-практической конф., Гродно, 20 ноября 2014 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 230–232.

#### **Тезисы докладов**

17. Чернышевич, Ю. Н. Желчь, её роль в организме и нарушения, возникающие в нём при холестазе / Ю. Н. Чернышевич // Материалы конф. студентов и молодых учёных, посвящённой памяти профессора Н. И. Аринчина, Гродно, 16-17 апреля 2009 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : П. В. Гарелик (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2009. – С. 336–337.

18. Чернышевич, Ю. Н. Морфометрические показатели дуоденальных желез крысят, родившихся в условиях холестаза / Ю. Н. Чернышевич // Материалы конф. студентов и молодых учёных, посвящённой памяти профессора И. П. Протасевича, Гродно, 15-16 апреля 2010 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 451–452.

19. Чернышевич, Ю. Н. Структурные изменения в ворсинках двенадцатиперстной кишки 15-суточного потомства, родившегося в условиях холестаза / Ю. Н. Чернышевич // Материалы конф. студентов и молодых учёных, посвящённой памяти профессора М. П. Шейбака, Гродно, 14-15 апреля 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 484.

20. Чернышевич, Ю. Н. Цитохимические особенности ворсинок двенадцатиперстной кишки 15-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза / Ю. Н. Чернышевич // Материалы конф. студентов и молодых учёных, посвящённой памяти профессора М. П. Шейбака, Гродно, 14-15 апреля 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 482.

21. Чернышевич, Ю. Н. Морфологические особенности ворсинок подвздошной кишки 45-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза / Ю. Н. Чернышевич // Материалы конф. студентов и молодых учёных, посвящённой памяти профессора Д. А. Маслакова, Гродно, 19-20 апреля 2012 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2012. – С. 138.

22. Чернышевич, Ю. Н. Изменение структурных компонентов тощей кишки в постнатальном развитии / Ю. Н. Чернышевич // Материалы конф. студентов и молодых учёных, посвящённой памяти профессора Д. А. Маслакова, Гродно, 19-20 апреля 2012 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2012. – С. 302.

23. Чернышевич, Ю. Н. Морфологические особенности эпителиоцитов ворсинок тонкой кишки 90-суточного потомства крыс, развивавшегося в условиях холестаза матери / Ю. Н. Чернышевич // Материалы конф. студентов и молодых учёных, посвящённой памяти профессора М. В. Кораблёва, Гродно, 18-19 апреля 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 463.

24. Чернышевич, Ю. Н. Морфофункциональные особенности эпителиоцитов ворсинок и крипт тонкой кишки 90-суточного потомства крыс, развивавшегося в условиях холестаза матери / Ю. Н. Чернышевич, Я. Р. Мацюк // Актуальные вопросы гепатологии : материалы X Междунар. симпозиума гепатологов Беларуси, Гродно, 26-27 сентября. 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 152–154.

25. Чернышевич, Ю. Н. Особенности тканевых базофилов ворсинок тощей кишки 45-суточного потомства, рождённого в условиях холестаза матери / Ю. Н. Чернышевич // Материалы конф. студентов и молодых учёных, посвящённой памяти профессора А. А. Туревского, Гродно, 17-18 апреля 2014 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 493–494.



## РЭЗІЮМЭ

Чарнышэвіч Юлія Мікалаеўна

### Структурныя і цытахімічныя паказчыкі тонкай кішкі ў пацукоў, якія развіваліся ва ўмовах эксперыментальнага халестазу маці

**Ключавыя словы:** халестаз, цяжарнасць, тонкая кішка, нашчадства, урсадэзаксіхолевая кіслата.

**Мэта работы:** вывучыць структурныя і цытахімічныя ўласцівасці тонкай кішкі ў постнатальным антагенэзе ў нашчадкаў, народжаных пацукамі з падпячоначным абтурацыённым халестазам, эксперыментальна мадэляваным на 17 суткі цяжарнасці.

**Метады даследавання:** марфалагічныя, цытахімічныя, цытафотаметрычныя, электронна-мікраскапічныя і статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна.** На 15-я суткі постнатальнага развіцця структурныя кампаненты ўсіх аддзелаў тонкай кішкі кантрольных пацукоў сфармаваны, але не дасягаюць канчатковага развіцця. Да 45-х сутак пасля нараджэння таўшчыня сценкі і развітаць структур яе абалонак рэзка ўзрастаюць, а да 90-х дасягаюць дэфінітыўнага стану. Ва ўсе тэрміны даследавання ў каўдальным накірунку памяншаецца вышыня мікраварсінчатых эпیتэліяцытаў, памеры іх ядраў, вытанчаецца шчоткавая каёмка, зніжаецца ў іх цытаплазме актыўнасць сукцынатдэгідрагеназы, НАДН-дэгідрагеназы, лактатдэгідрагеназы, кіслай фасфатазы, шчолачнай фасфатазы і змест рыбануклеапрацінаў.

Халестаз, эксперыментальна мадэляваны на 17-я суткі цяжарнасці пацукоў, выклікае выражаныя структурныя і цытахімічныя змены ва ўсіх аддзелах тонкай кішкі нашчадкаў ў розныя тэрміны пасля нараджэння. Выяўлена, што гэтыя змены адразу пасля нараджэння больш выразныя ў дванаццаціперснай кішцы і з узростам памяншаюцца, а ў парожняй і падуздышной, наадварот, некалькі павялічваюцца.

Штодзённае ўвядзенне цяжарным самкам з моманту мадэлявання ў іх халестазу да родаў і на працягу 7-мі сутак пасля іх урсадэзаксіхолевой кіслаты ў значнай меры нівеліруе негатыўнае ўздзеянне дадзенай паталогіі на развіццё тонкай кішкі і станаўленне структурна-цытахімічных уласцівасцяў яе эпیتэліяцытаў у нашчадкаў у розныя тэрміны постнатальнага развіцця.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя даныя могуць быць выкарыстаны пры правядзенні далейшых навуковых даследаванняў тонкай кішкі, а таксама для пашырэння фундаментальных ведаў студэнтаў вну медыка-біялагічнага профілю.

**Галіна выкарыстання:** гісталогія, цыталогія, клеткавая біялогія, акушэрства і гінекалогія, паталагічная анатомія, энтэралогія.

## РЕЗЮМЕ

**Чернышевич Юлия Николаевна**

### **Структурные и цитохимические показатели тонкой кишки у крыс, развивавшихся в условиях экспериментального холестаза матери**

**Ключевые слова:** холестаз, беременность, тонкая кишка, потомство, урсодезоксихолевая кислота.

**Цель работы:** изучить структурные и цитохимические свойства тонкой кишки в постнатальном онтогенезе у потомства, рождённого от крыс с подпечёчным обтурационным холестазом, экспериментально моделируемым на 17-е сутки беременности.

**Методы исследования:** морфологические, цитохимические, цитофотометрические, электронно-микроскопические и статистические.

**Полученные результаты и их научная новизна.** На 15-е сутки постнатального развития структурные компоненты всех отделов тонкой кишки контрольных крыс сформированы, но не достигают окончательного развития. До 45-х суток после рождения толщина стенки и развитость структур её оболочек резко возрастают, а к 90-м достигают дефинитивного состояния. Во все сроки исследования в каудальном направлении уменьшаются высота микроворсинчатых эпителиоцитов, размеры их ядер, истончается щётчатая каёмка, снижается в их цитоплазме активность сукцинатдегидрогеназы, НАДН-дегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, кислой фосфатазы, щелочной фосфатазы и содержание рибонуклеопротеинов.

Холестаз, экспериментально моделируемый на 17-е сутки беременности крыс, вызывает выраженные структурные и цитохимические изменения во всех отделах тонкой кишки потомства в разные сроки после рождения. Установлено, что эти изменения сразу после рождения более отчётливы в двенадцатиперстной кишке и с возрастом уменьшаются, а в тощей и подвздошной, наоборот, несколько увеличиваются.

Ежедневное введение беременным самкам с момента моделирования у них холестаза до родов и в течение 7-ми суток после них урсодезоксихолевой кислоты в значительной мере нивелирует негативное воздействие данной патологии на развитие тонкой кишки и становление структурно-цитохимических свойств её эпителиоцитов у их потомства в разные сроки постнатального развития.

**Рекомендации по использованию:** полученные данные могут быть использованы при проведении дальнейших научных исследований тонкой кишки, а также для расширения фундаментальных знаний студентов вузов медико-биологического профиля.

**Область применения:** гистология, цитология, клеточная биология, акушерство и гинекология, патологическая анатомия, энтерология.

## SUMMARY

**Chernyshevich Yulia Nikolaevna**

### **Structural and cytochemical parameters of rats small intestine having been developed in terms of mother's experimental cholestasis**

**Key words:** cholestasis, pregnancy, small intestine, offspring, ursodeoxycholic acid.

**The aim of the research:** to study structural and cytochemical properties of the small intestine during in postnatal ontogenesis in the rat offspring with subhepatic, obstructive cholestasis, that was experimentally simulated on the 17<sup>th</sup> day of pregnancy.

**Methods of research:** morphological, cytochemical, cytophotometry, electron microscopy and statistics.

**The obtained results and their novelty.** On the 15<sup>th</sup> day of postnatal development the structural components of all parts of small intestine in infant rats of the control group have been formed but they have not reached their final development. Up to 45 days after the birth, the thickness of the wall and the development of the structure of its membranes increases rapidly and by the 90<sup>th</sup> day they reach their definitive status. During all stages of the research in caudal direction the height of microvillous epithelial cells and the size of their nuclei decrease, brush border becomes thinner, in their cytoplasm the activity of succinate dehydrogenase, NADH-dehydrogenase, lactate dehydrogenase, acid phosphatase, alkaline phosphatase and the content of ribonucleoproteins decrease.

Cholestasis, experimentally simulated on the 17<sup>th</sup> day of pregnancy, causes severe structural and cytochemical changes of all parts of small intestine in offspring at different periods of life after birth. It was established that these changes immediately after birth are more noticeable in duodenum and decrease with age, but in jejunum and ileum they slightly increase.

Daily administration of ursodeoxycholic acid for pregnant females, starting with the time of cholestasis simulation and up to the parturition and 7 days after it, considerably levels down the negative impact of this malformation on the development of the small intestine and formation of structural and cytochemical properties of the epithelial cells in offspring at different periods of postnatal development.

**Extent of use:** The obtained data can be used in further scientific studies of the small intestine, as well as for developing of fundamental knowledge of University students of medical and biological specialization.

**The sphere of application:** histology, cytology, cellular biology, obstetrics and gynecology, pathological anatomy, enterology.

Научное издание

**Чернышевич Юлия Николаевна**

**СТРУКТУРНЫЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТОНКОЙ  
КИШКИ У КРЫС, РАЗВИВАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ХОЛЕСТАЗА МАТЕРИ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Подписано в печать 05.05.2016.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл.-печ. л. **1,40**. Уч.-изд. л. **1,47**. Тираж **80** экз. Заказ **130**.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.



