

Міністерство охорони здоров'я України  
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

На правах рукопису

Шамрай Наталія Валеріївна

УДК 616.366-091.8-02:616.366-002]-053/.-055

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЖОВЧНОГО МІХУРА В  
НОРМІ ТА ЇХНІ ЗМІНИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ:  
ВІКОВІ ТА СТАТЕВІ АСПЕКТИ

14.03.01 – нормальна анатомія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
доктор медичних наук, професор  
Гнатюк Михайло Степанович

Тернопіль – 2003

## ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	4
Вступ	5
Розділ 1. Огляд літератури	
1.1. Механізми імунного захисту жовчного міхура і жовчовивідних шляхів у людей різного віку та статі.....	11
1.2. Динаміка перебігу запального процесу в жовчному міхурі.....	18
1.3. Інтраорганне мікроциркуляторне русло жовчного міхура в нормі і при хронічному холециститі.....	24
1.4. Структурна вікова перебудова стінки жовчного міхура.....	28
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	
2.1. Матеріали досліджень.....	31
2.2. Методи досліджень.....	33
Розділ 3. Структурно-функціональні особливості неураженого жовчного міхура	
3.1. Морфологічна та морфометрична характеристика жовчного міхура у молодих експериментальних тварин різної статі.....	36
3.2. Морфологічна та морфометрична характеристика жовчного міхура у старих інтактних морських свинок різної статі .....	42
3.3. Морфологічне та морфометричне порівняння характеристик жовчного міхура у молодих і старих морських свинок різної статі.....	47
3.4. Морфологічні, морфометричні та імуногістохімічні особливості структури стінки неураженого жовчного в людей молодшої вікової групи... ..	54
3.5. Морфологічні, морфометричні та імуногістохімічні особливості структури стінки неураженого жовчного міхура в людей старшої вікової групи.....	59

3.6. Морфологічне, морфометричне та імуногістохімічне порівняння характеристик жовчного міхура в людей різного віку та статі.....	64
Розділ 4. Структурно-функціональні особливості жовчного міхура у тварин різної статі та віку при експериментальному хронічному холециститі	
4.1. Морфологічна та морфометрична характеристика жовчного міхура у молодих експериментальних тварин різної статі при хронічному холециститі ..	73
4.2. Морфологічна та морфометрична характеристика жовчного міхура у старих експериментальних тварин різної статі при хронічному холециститі ....	81
4.3. Структурні особливості змін стінки та судин жовчного міхура у морських свинок різного віку та статі при хронічному холециститі .....	88
Розділ 5. Структурно-функціональні особливості жовчного міхура у людей різної статі та віку при хронічному холециститі	
5.1. Морфологічна, імуногістохімічна та морфометрична характеристика стінки жовчного міхура людей різної статі молодшої вікової групи при хронічному калькульозному холециститі.....	101
5.2. Морфологічна, імуногістохімічна та морфометрична характеристика стінки жовчного міхура людей різної статі старшої вікової групи при хронічному калькульозному холециститі.....	116
5.3. Порівняльна характеристика структурних змін стінки жовчного міхура та його судин при хронічному калькульозному холециститі у осіб різного віку та статі.....	125
Розділ 6. Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	134
Висновки .....	154
Список використаних джерел .....	156
Додатки .....	178
А. Деклараційний патент на винахід .....	179
Б. Позитивне рішення на винахід .....	180
В. Акти впровадження .....	181

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВОС – відносний об'єм судин

ВОУЕ – відносний об'єм уражених епітеліоцитів

ГМЦР - гемомікроциркуляторне русло

ДЗ – діаметр зовнішній

ДВ – діаметр внутрішній

ІВ – індекс Вогенворта

ІК - імунні комплекси

ІС – імунна система

ЛНЩ-рецептор – рецептор до ліпопротеїнів низької щільності

МО – м'язова оболонка

МЦР – мікроциркуляторне русло

СО – слизова оболонка

ФАЛ – фагоцитарна активність лейкоцитів

ЦК – циркулюючі імунні комплекси

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЯЦВ – ядерно-цитоплазматичні відношення

IgIg - імуноглобуліни

SIgA – секреторний імуноглобулін А

pIgR – полі-Ig-рецептор

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Запальні ураження жовчного міхура та їхні ускладнення часто зустрічаються в клінічній практиці і в останні роки виявляють тенденцію до зростання. Дана патологія постійно привертає увагу багатьох дослідників внаслідок значного її поширення серед осіб молодого віку, частоти затяжних та рецидивуючих форм, які спричиняють інвалідність хворих, а також не завжди ефективного лікування [1, 2].

Необхідно зазначити, що вивчення функціональної морфології органів травної системи, в тому числі жовчовивідних шляхів, є актуальною проблемою сьогодення. Детально досліджені вікові структурні зміни серцево-судинної, ендокринної, кісткової систем, деяких органів травної системи. В той же час в доступній науковій літературі мало даних про вікові та статеві відмінності структури жовчного міхура, архітекτονіки його судинного русла та особливостей місцевих імунних реакцій.

Згідно даних літератури в економічно розвинених країнах на холецистит хворіють 10 - 20 % дорослого населення [3, 4]. Зростає також захворюваність на жовчнокам'яну хворобу, яка за розповсюдженістю в даний час поступається лише атеросклерозу. З ростом вказаної патології закономірно збільшується число оперативних втручань: щорічно у світі проводиться до 2,5 млн операцій з приводу калькульозного холециститу [5, 6, 7, 8]. Необхідно зазначити, що питання, які стосуються показів, строків виконання, вибору способу, об'єму хірургічного втручання залежать не тільки від форми холециститу та тривалості захворювання, наявності супутніх патологій, але й від статі та віку хворого, що не завжди враховується хірургами.

Високою залишається також післяопераційна летальність. Так, при неускладненому хронічному калькульозному холециститі вона наближається до 0,3 %, при гострому холециститі складає 1 - 15 % і залежить від патоморфологічних змін в органі [9, 10, 11]. При катаральних змінах у жовчному міхурі смертність досягає 1,0 - 1,9 %, при флегмонозних – 2 - 8,9 %, при гангренозному та перфоративному холециститах – 10 - 25 % [12, 13, 14, 15].

Важливу роль в патоморфогенезі уражень жовчного міхура має поліморфізм етіологічних і патогенетичних факторів: застій жовчі в жовчовивідних шляхах, спазм міхурової протоки, стресові впливи, надмірна маса тіла, нераціональне та нерегулярне харчування, часте вживання жирної, гострої та висококалорійної їжі, бідної волокнистою клітковиною, гормональні порушення, вагітність, а також місцеві імунні реакції в ньому та стан мікроциркуляторного русла. Питання взаємозв'язків та взаємозалежностей вказаних факторів із різними формами та стадіями уражень жовчного міхура до кінця не вияснені і вимагають свого вирішення. Не вивчено також вплив вікового та статевих аспектів на структуру і функцію жовчного міхура.

Відсутні високоінформативні діагностичні та морфометричні критерії оцінки ступеня уражень жовчного міхура.

Все це зумовлює актуальність досліджень, спрямованих на вивчення структурно-функціональної організації неураженого жовчного міхура в залежності від віку та статі, а також з'ясування особливостей перебігу хронічного запального процесу в досліджуваному органі чоловіків та жінок різного віку.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Тема дисертації затверджена вченою радою Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України та ПК МОЗ і АМН України "Морфологія людини" (23.03.2001 р., протокол № 37).

Дисертаційна робота виконана в центральній науково-дослідній лабораторії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського (№ атестату акредитації вимірювальної лабораторії 001488) і є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедр онкології з курсом радіології, оперативної хірургії та топографічної анатомії "Патогенетичне обґрунтування профілактики та лікування печінкової недостатності при механічній жовтяниці (клініко-експериментальне дослідження)" (державна реєстрація № 0100U5050). У науковій роботі автором особисто виконано експериментальне та клінічне дослідження структури стінки та судин жовчного міхура в нормі.

### **Мета і задачі дослідження**

Мета роботи: встановити структурно-функціональні особливості жовчного міхура в нормі та закономірності його змін при хронічному холециститі в залежності від віку і статі.

Задачі дослідження:

1. Дослідити вікові та статеві структурно-функціональні особливості неуразеного жовчного міхура у морських свинок.
2. Вивчити структурно-функціональні відмінності неуразеного жовчного міхура у людей різного віку та статі.
3. Встановити вікові та статеві закономірності адаптаційно-компенсаторних процесів у жовчному міхурі дослідних тварин при експериментальному холециститі.
4. З'ясувати особливості структурно-функціональних змін в жовчному міхурі при хронічному холециститі у хворих залежно від віку і статі.

*Об'єкт дослідження:* вікові і статеві особливості будови жовчного міхура в нормі та при хронічному холециститі.

*Предмет дослідження:* структурно-функціональні особливості неуразеного та ураженого жовчного міхура.

**Методи дослідження:** гістологічний – для вивчення закономірностей структурної організації стінки жовчного міхура, його дрібних артерій та мікроциркуляторного русла, а також їхніх змін при холециститі; мофометричний – для дослідження кількісних характеристик оболонок стінки жовчного міхура, його артерій, мікроциркуляторного русла, визначення ступенів вікових і статевих змін в неуразеному та ураженому органі; імуноморфологічний – для оцінки стану місцевих імунних процесів в жовчному міхурі; статистичний - для об'єктивізації отриманих кількісних даних використовували методи варіаційної статистики з визначенням критерію Стьюдента.

## **Наукова новизна одержаних результатів**

У дослідженні вперше:

- вивчені вікові та статеві морфофункціональні особливості стінки неураженого жовчного міхура, архітектоніка його судинного русла в експериментальних тварин і людей, а також закономірності його структурних змін при хронічному холециститі;

- встановлено, що процес старіння супроводжується вираженими атрофічними процесами у слизовій та склеротичними змінами у м'язовій оболонках, погіршенням кровопостачання стінки жовчного міхура, порушенням органного структурного гомеостазу та стабільністю його на клітинному рівні. Виявлено, що домінують вказані вище процеси у самок морських свинок та осіб жіночої статі;

- виявлені особливості місцевих імунних реакцій, взаємозв'язки і залежність їх від віку та статі. З'ясовано, що з віком у слизовій оболонці неураженого жовчного міхура диспропорційно зростає кількість плазматичних клітин з основними класами імуноглобулінів (IgG, A, M, G) та зменшується концентрація секреторного IgA. Вікові зміни місцевих імунних реакцій у жовчному міхурі переважають у жінок;

- встановлено, що атрофічні, склеротичні процеси, судинні розлади та імуноморфологічні зміни у жовчному міхурі при хронічному холециститі залежать від віку та статі.

## **Практичне значення одержаних результатів**

Запропоновано нові морфометричні та імуногістохімічні дані для діагностики уражень жовчного міхура, які об'єктивно оцінюють ступінь ураження даного органа, визначають стадії патологічного процесу, суттєво розширюють можливості клініко-анатомічних співставлень та досліджень і можуть бути використані в практичній діяльності патогістологів, науковцями - в науково-дослідних лабораторіях та впроваджені в навчальний процес вищих медичних закладів.



Результати досліджень впроваджено на кафедрах гістології, цитології та ембріології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, анатомії людини, гістології, цитології та ембріології, патологічної анатомії та судової медицини, патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету, нормальної анатомії Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського.

### **Особистий внесок здобувача**

Автором самостійно здійснено інформаційний пошук, аналіз джерел літератури. На основі встановлення актуальності та ступеня вивчення проблеми сформульовано мету та задачі роботи, обґрунтовано вибір об'єкта і методів дослідження. Здобувачем особисто виконано експериментальне моделювання патології, статистичний аналіз результатів, розроблено основні теоретичні та практичні положення роботи.

Спільно з працівниками центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського здійснено гістологічні, імуноморфологічні та морфометричні дослідження на клінічному та експериментальному матеріалі.

Здобувачем особисто написані всі розділи дисертації. Аналіз та узагальнення одержаних результатів, обґрунтування висновків проведено спільно з науковим керівником. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, використано фактичний матеріал отриманий дисертантом у процесі виконання досліджень.

У тій частині восьми актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено положення, які містяться в дисертаційній роботі автора.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення роботи оприлюднені на 3-му Національному конгресі геронтологів і геріатрів України (Київ, 2000), Всеукраїнській науковій конференції “Актуальні питання морфогенезу” (Чернівці, 2001), 2-й Міжнародній науковій конференції “Мікроциркуляція та її вікові зміни” (Київ, 2002), Міжнародному конгресі “Розвиток в морфологічних, експериментальних та клінічних дослідженнях положень вчення В.М. Шевкуненка про індивідуальну мінливість будови тіла людини” (Полтава, 2003), Саміті нормальних анатомів України та Росії (Тернопіль, 2003), V, VI та VII Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2001, 2002, 2003), підсумкових наукових конференціях Тернопільської державної медичної академії ім.І.Я. Горбачевського (Тернопіль, 2001, 2002),

### **Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць (1 – самостійно), з них 5 статей у фахових наукових виданнях, 1 деклараційний патент України на винахід, 1 позитивне рішення про видачу деклараційного патенту на винахід.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Механізми імунного захисту жовчного міхура у нормі та при патології

Хронічні захворювання жовчовивідних шляхів є однією з найбільш розповсюджених патологій як у загальній захворюваності населення, так і серед хвороб органів травлення. Внаслідок довготривалого перебігу хронічні ураження жовчного міхура та жовчних шляхів характеризуються постійною схильністю до рецидивування, що, природно, знижує працездатність хворих.

Дослідження останніх років свідчать, що хронічні захворювання жовчовивідних шляхів продовжують зростати і залишаються однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини [16, 17]. Так, за даними VI Всесвітнього конгресу гастроентерологів, 10 % населення світу страждає на жовчнокам'яну хворобу, яка по розповсюдженості в даний час поступається лише атеросклерозу [18]. R.C. Fragee et al. (1992) [19] виявили, що в Європі кожен 10 чоловік і кожна 5 жінка є носіями жовчних каменів. У віці понад 60 років кількість хворих на хронічних калькульозний холецистит щороку зростає на 1 % у жінок і на 0,3 % у чоловіків [20]. За останнє десятиліття спостерігається омолодження цього захворювання: 86 % хворих – це особи до 59 років [21]. За даними M. Allgoewer et al. (1984) [22] у 20 % населення розвинутих країн захворювання поширюється за межі жовчного міхура, переходячи в ускладнену форму. Щороку від ускладнень цієї патології в світі помирає до 160 000 хворих [23, 24, 25, 26].

Функціонування людського організму в певній мірі визначається впливом факторів оточуючого середовища. Особливо актуальним при цьому є їх дія на імунологічну реактивність. Екзогенні фактори впливу можна розділити на три основні групи:

- абіотичні – температура, вологість, тривалість світлового дня, хімічний склад води, повітря, ґрунтів;

- біотичні – рослинний та тваринний світ і, особливо, супутня мікрофлора;  
- антропонозні – фізичні (шум, вібрація, ультразвук, іонізуюче випромінювання);  
хімічні (викиди промислових підприємств, транспорту, контакт з хімічними речовинами на виробництві, в побуті і сільському господарстві); біологічні (відходи заводів по виробництву біо- та медпрепаратів, харчової промисловості); соціально-екологічні (урбанізація, зміна характеру харчування і побутових умов, психофізичні та психоемоційні навантаження, медичні маніпуляції і прийом великої кількості медикаментозних засобів).

Чутливість окремих ланок імунної системи до будь-яких з перелічених факторів різна, але в кожному конкретному випадку вона є критичною мішенню до великої кількості еубіотиків та інших екзогенних впливів. Ця обставина зумовлює формування в організмі донозологічних змін імунної реактивності, які, з одного боку, є маркерами несприятливих умов існування, а з другого – забезпечують основу наступного розвитку патології, хронізації та ускладнення перебігу уже наявних захворювань [27, 28, 29].

Хімічні речовини, кількість яких досягає 4 млрд (63 тис використовуються в щоденному житті), потрапляючи в організм, викликають різноманітні порушення, а саме: загальнотоксичну і місцеву подразнюючу дії, десквамацію епітелію, бронхоспазми, підвищення проникності мікроорганізмів через гістологічні бар'єри. При хронічному впливі спостерігається активація Т-супресорів, що призводить до розвитку імунологічної толерантності, пригнічення антитілоутворення та факторів неспецифічної антиінфекційної резистентності.

Вищенаведені фактори ведуть до зміни складу мікрофлори організму [30, 31], в першу чергу – органів травного тракту. Серед факторів, які можуть призводити до посилення запальної реакції в жовчному міхурі при холециститі виділяють активацію інфекційних агентів – *E. coli* та *Streptococcus faecalis*, які, ймовірно, потрапляють в жовчний міхур по лімфатичних судинах [32]. Дослідження стінки жовчного міхура в ряді випадків виявило наявність ентеро- і стафілококів [33]. В.Н. Хворостинка та співавт. (1997) вказують на значення бактерійних алергенів в індукції імунних процесів при

холециститі. Ними встановлено, що мікроорганізми висіваються у 62 % хворих на хронічний холецистит. Більшість з них аеробні мікроорганізми, менша частина – анаеробні. В третині випадків висівається тільки один вид мікроорганізмів, а в 2/3 випадків – 2 – 4 види. Серед анаеробних переважають грамнегативні мікроорганізми і клостридії [34, 35].

Порушення симбіозу, зміна мікрофлори та пошкодження слизової оболонки жовчного міхура обумовлює появу антибактеріальних антитіл, які здатні перехресно реагувати з антигенами тканин жовчного міхура. Встановлено, що антигенними властивостями володіють епітеліальні клітини протоків, деякі компоненти слизової оболонки жовчного міхура, білки жовчі [36, 37, 38, 39, 40, 41].

Природнім еволюційним бар'єром між організмом і зовнішнім середовищем є слизові оболонки внутрішніх органів. На сьогоднішній день відмічається великий прогрес у вивченні імунної системи (ІС) слизових оболонок. За рахунок постійного впливу різноманітних факторів зовнішнього середовища, в т.ч. і патогенних, в слизових оболонках сформувалася автономна, відносно незалежна від системної, місцева імунна система – так званий місцевий імунітет [42, 43, 44, 45]. Епітеліальні клітини слизової оболонки (СО) в цій системі не є імунно-пасивними структурами – вони приймають участь в презентації антигена  $+CD4^{+}$  та  $CD8^{+}$  -лімфоцитам [46, 47, 48].

Захисні механізми на рівні оптимально функціонуючої ІС слизових оболонок перебігають при розвитку мінімальних запальних реакцій і, як правило, не супроводжуються пошкодженням тканин. Це досягається завдяки процесам розпізнавання антигенної чужорідності, розвитку оральної толерантності і превалюючої продукції секреторного імуноглобуліну А (SIgA), які здатні нейтралізувати антиген і руйнувати імунні комплекси без участі комплементу [49]. Головною характерною ознакою всіх структурних утворів ІС, асоційованої з СО, є синтез SIgA – імуноглобуліна, який визначається тільки в секретах СО і в нормі не визначається в периферичній крові. Цей імуноглобулін в

кількісному відношенні переважає в організмі людини. Щоденно синтезується і виділяється на поверхню СО 4-5 г цього білка, що значно більше ніж кількість синтезованих імуноглобулінів G та M [50].

IgA-синтезуючі клітини переважно знаходяться в *Lamina propria* і розміщені безпосередньо під базальною мембраною епітелію. Первинно в В-клітинах цей імуноглобулін утворюється у вигляді димеру, з'єданого J-ланцюгом. Димер взаємодіє зі спеціальним рецептором, який знаходиться на базолатеральній поверхні епітеліальної клітини, - полі-Ig-рецептором (pIgR), і комплекс далі інтерналізується до утворення везикули, в якій молекула IgA за допомогою pIgR приєднана до її мембрани. Взаємодія IgA з pIgR здійснюється за допомогою J-ланцюга. Він приймає також участь у взаємодії IgA з секреторним компонентом. Комплекс IgA – pIgR транспортується у везикулі через всю епітеліальну клітину до її апікальної поверхні, де за допомогою відповідного фермента рецептор pIgR розщеплюється на дві частини: одна залишається зв'язаною з мембраною везикули, а інша – з Fc-фрагментом IgA, і вона є секреторним компонентом. Так утворюється SIgA, принцип формування якого єдиний для всіх слизових оболонок. Унікальність його утворення полягає в тому, що SIgA є продуктом функціональної активності різних типів клітин: сам IgA синтезується В-лімфоцитами, його секреторний компонент – епітеліальними клітинами [42].

Як відмічалось вище, *L. propria* містить переважно IgA-продукуючі клітини. Нерідко зустрічаються клітини, які синтезують IgG. Але цей білок, як і мономерний IgA, не переноситься через епітелій, адже обидва вони не містять у своєму складі молекули J-ланцюга [51]. Можливо, IgG, який синтезується в *L. propria*, залишається в цьому відділі і необхідний для його захисту при пенетрації бактеріями слизової оболонки. Однак пентамерна молекула IgM, з'єднана за допомогою J-ланцюга, може за рахунок взаємодії цього ланцюга з pIgR переноситися через слизові оболонки [52]. Останнім часом накопичуються дані про те, що цей клас імуноглобулінів, як і секреторний IgA, може брати участь у захисті слизових оболонок від інфекції.

SIgA має ряд важливих властивостей, від яких залежить його здатність захищати слизові оболонки від чужорідних агентів антигенної природи, мікробів та алергенів [53]: високу стійкість до протеаз, що робить можливим його функціонування в секретах слизових оболонок; нездатність зв'язувати компоненти комплементу, при цьому відсутня пошкоджуюча дія комплексу антиген-антитіло на слизові; здатність перешкоджати адгезії мікроорганізмів, їх токсинів, харчових та бактеріальних алергенів на епітелій слизових оболонок, що блокує їхню проникність у внутрішнє середовище організму. Антиадгезивні впливи SIgA лежать в основі його антибактеріальних, антивірусних та антиалергенних властивостей.

Переважаючі в слизовій оболонці травного тракту здорового організму імуноцитів, які секретують IgA, над іншими плазматичними клітинами має біологічну доцільність і спадково закріплене природним добром. Справа у тому, що висока щільність заселення власної пластинки слизової травного каналу цими клітинами перешкоджає з'єднанню локально утворюваних IgM та IgG з різними антигенами, що потрапляють на слизову оболонку. Якщо ж така взаємодія відбувається, то виникає загроза лізису антигенів та сумісних тканин, оскільки IgG та IgM є преципітуючими антитілами, комплекси з якими проникають у судинну стінку або випадають в осад поряд з нею, що викликає місцеву ішемію та некроз [54].

Відомо, що імунні комплекси утворюються постійно при імунній відповіді організму, коли антиген реагує з продукованими антитілами. Більша частина їх елімінується з організму системою моно- та полінуклеарних фагоцитів [55, 56, 57]. Основна роль в елімінації циркулюючих імунних комплексів (ЦК) належить полінуклеарам, а також циркулюючим або тканинним макрофагам. Швидкість елімінації залежить від багатьох параметрів, зокрема, велику роль в накопиченні ЦК і тривалій їх персистенції в організмі, що створює небезпеку виникнення імунокомплексних хвороб, відіграє ємність фагоцитарної системи. Високий рівень ЦК, що утворилися і тривалий час циркулюють, перевищуючи “порог ємності” лейкоцитів, визначає в деяких випадках їх

перевантаження і веде до пригнічення фагоцитуючої активності даної системи [58, 59, 60, 61].

Імунна відповідь є складною багатокомпонентною системою явищ, що включає взаємодію декількох субпопуляцій Т-лімфоцитів, їх інтеграцію з макрофагами та В-лімфоцитами, диференціювання останніх в плазматичні клітини-продуценти антитіл [62, 63, 64, 65].

У всій системі імунної відповіді закладена можливість регуляції її інтенсивності і тривалості, в той же час сама по собі багатокомпонентність створює умови для полемок у цій системі, а участь комплементу надає можливість для патологічної відповіді, яка може мати різноманітний характер [66, 67, 68].

Погляди на роль системи комплементу в розвитку імунокомплексного процесу мають ряд суперечностей [69]. ЦіК, активуючи систему комплементу, набувають хемотаксичних властивостей щодо нейтрофілів, викликаючи у них пошкодження, агрегацію і лізис. Великі агреговані молекули з залишків нейтрофілів та імунних комплексів перекривають просвіт капілярів і фіксуються на мембранах їх ендотелію, викликаючи місцеву запальну реакцію за типом феномену Артюса. Цілком протилежними є дані про те, що комплемент сприяє розчиненню навіть фіксованих в тканинах ЦіК [70, 71].

Антигени з просвіту органа потрапляють у власну пластинку і утворюють в ній комплекси IgG-антиген, можливо, при деякому надлишку антигена. Субепітеліально і в глибині запального інфільтрату L. propria відмічається фіксація IgG в складі ІК в стінках дрібних венул. Фіксація ІК в судинній стінці викликає дегрануляцію тромбоцитів, яка призводить до формування великих білкових коагулянтів з тромбоцитів і гемолізованих еритроцитів – “глобулів”, здатних тромбувати мікроциркуляторне русло (МЦР).

Відомо, що проникність епітеліального бар'єру органа транзиторно зростає при загостренні запального процесу і має наступні структурні прояви: послаблення латеральних контактів епітеліоцитів, міжепітеліальний та внутрішньоклітинний



набряки, часті картини апоптозу, клазматозу і відділення ділянок цитоплазми епітеліальних клітин (навіть цілих груп клітин) в просвіт органу і, нарешті, утворення ерозій. Цими змінами структури епітеліального пласта забезпечується широкий доступ у власну пластинку слизової оболонки гетеро- і аутоантигенів. Все вище описане створює умови для реалізації імунокомплексної реакції, де один з її компонентів знаходиться в кровоносному руслі, а другий – місцевий.

М.С. Гнатюк та співавт. (2001) відмічали відкладання ІК, а також IgG M, G в стінці і просвіті кровоносних судин та капілярів жовчного міхура при його гнійному ураженні. В той же час дослідники відмітили значне зниження кількості клітин-продуцентів IgA, та концентрації SIgA в порівнянні з аналогічним показником у здорових людей [72]. Л.В. Синовєрський (1997) спостерігав аналогічні деструктивні процеси в стінці жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі [73].

В розвитку імунокомплексного процесу важливе значення мають розміри імуних комплексів, оскільки найбільш патогенними є ІК середнього і малого розмірів, здатні приєднувати комплемент. Ці ІК взаємодіють з низкою регуляторних систем організму, викликаючи реакцію пошкодження [74, 75].

Аналіз нагромадженого клінічного матеріалу дозволяє виділити дві тісно взаємозв'язані причини, що можуть обумовлювати розвиток неконтрольованого імунокомплексного процесу: 1) якісні особливості ІК, пов'язані з властивостями антигенів та генетично детермінованими особливостями імуної відповіді, і 2) зниження функціональної активності системи фагоцитозу (вроджена недостатність цієї системи, конкурентна блокада клітинних рецепторів, викликана гіперпродукцією ІК, синтезом гуморальних інгібіторів фагоцитозу, фармакологічними впливами) [76, 77, 78]. Література підтверджує зниження фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) у хворих на запальні захворювання ШКТ, в тому числі жовчного міхура та жовчовивідних шляхів [79, 80, 34, 3].

Таким чином, з одного боку, поява у крові і тканинах ЦІК являє собою цілком нормальне явище, що розвивається практично при будь-якому

деструктивному процесі, інфекційному чи іншої природи, тому що і при асептичному тканинному розпаді в кров потрапляють антигени глибоких клітинних структур, з якими імунокомпетентна система раніше не завжди була знайома. З другого боку, якщо ці комплекси не ліквідовуються, розвивається імунокомплексна патологія.

При багатьох інфекційних захворюваннях утворення ІК може обумовлювати генералізацію процесу, його хронізацію, розвиток несприйняття протиінфекційної терапії. Правильне і своєчасне розпізнавання ознак імунопатологічних процесів має велике значення для клінічної практики [81].

В багатьох випадках провідним фактором стає не причина, що призвела до розвитку патологічного процесу, а порушення, викликані зміненими, надлишковими або, навпаки, послабленими імунними процесами [82, 83, 84, 85].

## 1.2. Динаміка перебігу запального процесу в жовчному міхурі

Запалення, імунітет і регенерація – основні реакції, якими організм відповідає на пошкодження. Тому цілком логічною є їхня поєднаність. Зокрема, взаємна обумовленість двох перших реакцій спричинила введення в термінологію загальної патології такого поняття, як “імунне запалення”, або “запалення на імунній основі” [86]. Розробка конкретних питань морфогенезу захворювань, в основі яких лежать запальні, імунопатологічні реакції і порушення регенерації, потребує подальшого уточнення, коли на зміну приблизним, асоціативним уявленням приходять встановлені закономірності клітинної кооперації, медіації і рецепції [87, 88]. Найбільш імовірно, що вирішення цих проблем буде знайдене при всебічному дослідженні хронічних запальних захворювань слизових оболонок, в структурі яких закладені компоненти ІС і яскраво виражені регенераторні процеси – весь вистилаючий їх епітелій належить до клітинної популяції, яка постійно оновлюється [89].

Сполучнотканинна основа СО є ареною, де розгортається запальний процес, який супроводжується виробленням (серед інших медіаторів) ІЛ-1, що стимулює проліферацію та диференціацію фібробластів. З огляду на це стає зрозумілим факт загального зниження вмісту ІЛ-1 в сироватці крові при запаленні СО за рахунок його накопичення в органі-мішені. Остання призводить до глибоких порушень в функції Т-лімфоцитів, зокрема здатності Т-хелперів (в т.ч. специфічних для ІgA) сприймати сигнали через рецептори, експресовані на клітинній поверхні. Як наслідок порушується регуляція місцевого синтезу SІgA.

Реакцію місцевого імунітету, порушення регенерації і диференціації покривного епітелію при хронічному запальному процесі СО можна уявити у вигляді наступної закономірності, що стереотипно реалізується в респіраторному і травному трактах: тривала первинна альтерація епітеліального покриву СО, обумовлена безперервним або рецидивуючим впливом певних етіологічних факторів, призводить до вторинного місцевого (вогнищевого і транзиторного) дефіциту SІgA, який виникає з двох причин. По-перше, внаслідок первинної альтерації і зміни диференціації клітин покривного епітелію (відносна пластична недостатність) порушується утворення SІgA і синтез його секреторного компоненту. По-друге, тривале антигенне подразнення стає пусковим моментом для включення інтенсивного синтезу плазматичними клітинами ІgG при пригніченні проліферації клону ІgA-продукуючих клітин. Гетероантигени, нейтралізація яких не відбулася на поверхні СО внаслідок дефіциту SІgA, потрапляють у власну пластинку, де і реалізуються місцеві імунопатологічні реакції, виявлені рядом дослідників в біоптатах СО шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і бронхів [90, 91].

Імунокомплексні реакції виникають вторинно внаслідок зміненої проникності епітеліального бар'єру, але, викликаючи зміни мікроциркуляції, підтримують запальну реакцію. Наявність реакцій такого типу є несприятливим прогностичним критерієм, що свідчить про прогресування запального процесу, персистенцію дефектів СО, тенденцію до склеротичних змін. Фіналом хронічного запалення є пластична недостатність епітелію та імунокомпетентних клітин

(плазмоцитів), які лежать в основі атрофії СО з мінімізацією її функцій.

Слід зазначити, що описана динаміка імунопатологічних змін достовірно встановлена при хронічних запальних ураженнях шлунка, тонкої та товстої кишок та дихальних шляхів [92].

З огляду на поширеність хронічних запальних уражень органів біліарної системи в останні роки з'явилися роботи, присвячені вивченню структурних, імуноморфологічних змін та дефектів регенерації при хронічних запаленнях жовчного міхура та жовчовивідних шляхів.

Звертає на себе увагу факт однобічного дослідження тих чи інших імовірних механізмів патоморфогенезу запальних уражень органів біліарної системи. Аналіз доступної наукової літератури не дозволяє створити цілісного уявлення про механізми інтеграції ендо- та екзогенних пошкоджуючих факторів, хоча і існує розуміння того, що хронічне запалення проявляється цілим спектром дистрофічних уражень, в т.ч. пошкодженням елементів МЦР, структурно-функціональними змінами стінки органа, дисбалансом місцевих імунних реакцій, порушенням процесів регенерації і, як наслідок, спробою відновлення зруйнованих тканин шляхом заміщення їх сполучною тканиною [93].

Так, одним з механізмів склерозування жовчного міхура, з точки зору морфогенезу, може бути посилений біосинтез колагену. Аналіз морфологічної структури жовчного міхура при хронічному холециститі свідчить про дезорганізацію колагенових структур з поступовим рубцюванням стінки цього органа [94, 95, 96, 97]. Однак склерогенез може мати і компенсаторне значення, якщо розглядати колаген як короткодистантний модулятор диференціювання епітелію [98, 99].

Встановлено, що хронічний запальний процес в жовчному міхурі при калькульозному холециститі супроводжується суттєвим зростанням відносного об'єму стромальних структур та уражених епітеліоцитів і зменшенням відносного об'єму судин. В слизовій оболонці спостерігаються атрофічні процеси (зменшення її товщини та зниження висоти покривних епітеліоцитів), порушення

ядерно-цитоплазматичних співвідношень в епітеліоцитах. Останні корелюють з ступенем вираженості деструктивних процесів та порушенням регенерації в стінці жовчного міхура [100, 101].

О.П. Доценко і співавт. (1990) при дослідженні хронічного холециститу вказують на характерну гіпертрофію м'язового шару, між волокнами якого зазвичай розміщені прошарки волокнистої сполучної тканини і круглоклітинні інфільтрати [33].

Більшість дослідників цілком закономірно припускають, що одним з найбільш вагомих пошкоджуючих факторів є зміни локального імунного статусу слизової оболонки жовчного міхура. Проте, практично відсутні клінічні та експериментальні дослідження, присвячені вивченню особливостей функціонування імунокомпетентних структур стінки жовчного міхура.

Відомо, що в стінці жовчного міхура, як і інших органів травної системи, присутні досить багаточисельні лімфатичні утвори, розміщені в СО на різній віддалі від епітелію. Форма цих утворів на гістологічних зрізах різноманітна: напівсферична, конічна, тощо. Верхівка лімфатичних структур, які знаходяться ближче до епітелію, піднімає останній над підлеглими ділянками СО. Є дані про те, що на фоні склерозування СО жовчного міхура в умовах хронічного запалення лімфатичні утвори поступово атрофуються [102].

О.В. Каленська (2002) виявила подібність морфо-функціональних змін в нейроендокринному та імунному апаратах жовчного міхура при різних формах холециститу та кореляційну залежність між ними і патоморфологічними змінами в стінці жовчного міхура. Однак слід вказати, що аналіз імунної системи стінки жовчного міхура проведений лише на рівні його клітинної організації без диференціації плазматичних клітин на типи в залежності від продукованих ними класів імуноглобулінів (IgIg) [103]. З'ясування субпопуляційних особливостей плазматичних клітин, що продукують основні класи IgIg, є важливим завданням для подальшого дослідження.

Характерною морфологічною ознакою органів ІС, в тому числі ІС слизових,

є ранній розвиток і зрілість їх вже у новонароджених, а також у дитячому та юнацькому віці, тобто в період росту, розвитку організму та формування його захисних систем. В подальшому відбувається вікова інволюція органів імунної системи, яка найбільш виражена в центральних органах імуногенезу [104, 105, 106, 107]. Так, якщо максимальна імунна відповідь реєструється в період статевого дозрівання, то в старості вона складає лише 1 – 2 % від неї.

Сучасна зміна демографічної структури популяції призвела до того, що частка людей похилого віку в суспільстві за декілька останніх десятиліть збільшилася в два рази і має тенденцію до подальшого зростання. Уже зараз більше половини госпіталізованих – люди похилого і старечого віку. І це не дивно, оскільки у віці понад 65 років (похилий вік) захворювання відмічаються у 60 % обстежених, після 80 років (старечий вік) – у 80 %, причому кількість діагнозів на одного хворого досягає 10 – 11 [108, 109, 110, 111, 112].

З віком спостерігається прогресивне пригнічення всіх ланок імунної системи. Не всі імунологічні реакції змінюються в рівній мірі, деякі з них довгий час зберігаються постійними. Найбільше страждає Т-ланка імунітету. Зі слів американського імунолога Т. Макинодана (1980) “з роками в організмі пошкоджується поліцейська функція імунної системи”, що в свою чергу пов’язане, як зазначено вище, з віковою інволюцією тимуса, яка починається з 15 – 20 років і призводить до закономірного прогресуючого пригнічення тимусозалежної ланки імунітету [113]. Вказані процеси також можна пояснити зменшенням кількості стовбурових клітин та в деякій мірі дефективністю їх функціонування (зниження здатності до міграції з кісткового мозку в центральні органи ІС, велика радіочутливість). Одночасно знижується вміст Т-лімфоцитів. Загальмовується також і входження старих клітин у мітотичний цикл. Змінюються співвідношення регуляторних субпопуляцій лімфоцитів. Спостерігається зменшення кількості Т-супресорів (за іншими даними вона дещо підвищується) і нормальна або збільшена кількість Т-хелперів [114]. Всі ці порушення відбуваються на фоні загальної лімфопенії. Загальна кількість лімфоцитів в

периферичній крові різко падає з  $5 \times 10^9 \cdot \text{л}^{-1}$  у ранньому віці до  $2 \times 10^9 \cdot \text{л}^{-1}$  у 20 років. Ці кількісні параметри зберігаються на протязі наступних 30-ти років життя. З кінця четвертого десятиліття число лімфоїдних клітин знижується в середньому до  $1,5 \times 10^9 \cdot \text{л}^{-1}$  у старих людей [31]. Експериментальними дослідженнями встановлено, що взаємодія Т-хелперів і В-лімфоцитів у людей похилого віку відбувається значно гірше, ніж у молодих. Ці дані свідчать про те, що і В-ланка імунітету піддається негативним змінам: у старих людей спостерігається істотне зменшення рівня нормальних антитіл. Хоча деякі автори вказують на вибіркоче зростання рівня IgA у сироватці крові людей похилого віку [114]. В експерименті відмічено збільшення кількості плазматичних клітин в кістковому мозку старих самок мишей, в той же час у самців змін даного показника не відмічено [113].

Цілком закономірне у похилому віці зростання частоти індукції аутоімунних реакцій. В їхній основі лежить посилення соматичних мутацій, послаблення супресорних механізмів, в результаті чого імунокомпетентні клітини стають аутоагресивними. Іноді ці стани мають зв'язок з попередніми патологічними процесами, але часто проявляються і у здорових особин. У старих людей виявлені антитіла проти ДНК, тиреоглобуліну, внутрішнього фактора слизової оболонки шлунка, ядер клітин, мітохондрій, клітинних мембран, лімфоцитів, тканин підшлункової залози, печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів [115, 116]. У жінок рівень аутоантитіл вищий, ніж у чоловіків, але пік їхньої активності припадає на 10 років пізніше [31]. Обтяжуючим фактором розвитку імунологічних розладів є те, що часто вони виникають на фоні вікового гормонального дисбалансу – гіпотиреозу, діабету, порушення функцій гіпофізу, наднирників або яєчок.

Очевидно, вікові імунні розлади призводять до того, що загальний перебіг захворювань у людей похилого і старечого віку характеризується задіянням в патологічний процес цілого ряду систем організму. Це зумовлює прийом великої кількості лікарських засобів. Враховуючи спотворені вікові детоксикуючі можливості старечого організму, можна очікувати непередбачених наслідків

застосованої медикаментозної терапії.

Слід зазначити, що більшість лікарських препаратів (антибіотики, сульфаніламід, та ін.) зумовлюють спрощення аутомікрофлори, що створює благоприємні умови для колонізації макроорганізму новими видами або різновидностями мікроорганізмів, причому ці процеси відбуваються у пацієнтів з формуванням вторинної імунної недостатності. Остання характеризується зниженням клітинної і гуморальної імунної відповіді на екзогенні антигени і збільшенням частоти і вираженості аутоімунних та алергічних реакцій. Описані явища в повному їх спектрі спостерігаються у людей з запальними захворюваннями біліарної системи.

1.3. Інтраорганне мікроциркуляторне русло жовчного міхура в нормі та при хронічному холециститі

Більшість дослідників однак у тому, що одним з основних факторів в підтримці внутрішньоорганного гомеостазу є повноцінне функціонування системи мікросудин. На сучасному етапі розвитку медичної науки без знань про будову і функції мікросудинного русла неможливо зрозуміти патогенез розвитку і перебігу процесів в органах і тканинах при певних захворюваннях [117]. Відсутність чітких уявлень про морфологічні та функціональні зміни в інтраорганному гемоциркуляторному руслі гальмує прогрес об'єктивізації діагностики і лікування хворих з гострими та хронічними запальними захворюваннями, в тому числі з патологіями жовчного міхура та жовчовивідних шляхів. Особливу цікавість викликає з'ясування особливостей морфофункціональної перебудови мікросудинного русла та аналіз його компенсаторно-адаптаційних можливостей. Останні в науковій літературі висвітлені недостатньо. Ряд дослідників вказують, що порушення органної мікроциркуляції сприяє прогресуванню захворювання і є важливим патогенетичним етапом його розвитку [118, 119, 120]. Одним з передбачуваних



наслідків порушення функціонування мікросудин органа є наростання в ньому гіпоксії, яка утруднює репаративні процеси в джерелі запалення, сприяє порушенню міжклітинних відносин, виникненню патологічних міжклітинних зв'язків, зниженню чутливості клітин до медіаторів імунітету. Імунодефіцит і дисбаланс компонентів імунної відповіді, які розвиваються в цих умовах, знижують можливості специфічного і неспецифічного захисту, що зумовлює підтримку патологічного процесу. В імунологічній відповіді, як відомо, важливу роль відіграє вихідний стан імунітету, резервні можливості організму, пов'язані з віком і статтю. Внаслідок деструктивних процесів, які виникають в ураженому органі і з порушенням його трофіки, запалення, як захисна реакція, втрачає свою біологічну доцільність, тобто здатність обмежити пошкоджуючий агент, здійснити його знищення та елімінацію, що забезпечило б репарацію та відновлення гомеостазу [121, 122, 123, 124, 125].

Багато досліджень присвячено порушенню мікроциркуляції при гострих запальних захворюваннях. Автори вказують, що при даних патологічних станах мікроциркуляторні порушення виникають раніше клінічних проявів та зникають пізніше. Іншими словами, патологічний процес починається та закінчується на мікроциркуляторному рівні. Дистонічні явища в судинах гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) супроводжуються сповільненням току крові, появою в просвіті капілярів і посткапілярів агрегатів еритроцитів та тромбоцитів, що свідчить про патологію реологічних властивостей крові. Стаз крові викликає зменшення, а потім і припинення доставки кисню до тканин, що веде до гіпоксії. Деструктивні процеси, які виникають в умовах набряку та фібринозно-геморагічного просочування стінок, супроводжуються накопиченням продуктів розпаду тканин. Артеріоли звужуються, венули – розширюються. Зміни ГМЦР призводять до морфологічних порушень в стінках органа, які більш виражені в слизовій оболонці [126, 127, 128, 129, 130].

Хронізація запального процесу призводить до виражених змін як власне МЦР, так і до поглиблення деструктивних та дегенеративних процесів в стінці ураженого органа. Так, при хронічному холециститі виявляються виражені зміни

в судинах жовчного міхура, в першу чергу в його артеріальному руслі. В артеріях середнього та малого калібру спостерігається потовщення внутрішньої еластичної мембрани. В середній оболонці стінки цих судин виявлені явища гіпертрофії, міоеластофіброзу та периваскулярного склерозу. Поєднання цих змін призводить до значного звуження просвіту судин, особливо на вході та виході МЦР. Зовнішня оболонка судин склерозується [15, 131].

Істотних порушень при хронічному холециститі зазнають судини венозної ланки МЦР. Відмічається склерозування їх стінок, а при загостренні вказаної патології – інфільтрація стінки цих судин сегментоядерними лейкоцитами. Розширення венозної ланки мікроциркуляторного модуля, сповільнення кровообігу в ньому треба розцінювати, як прояв компенсаторних процесів, направлених на покращення кровопостачання в умовах запалення і морфо-структурної перебудови стінки жовчного міхура. Проявом компенсаторної реакції деякі дослідники вважають появу артерій так званого “замикаючого типу”, які виявляються в жовчному міхурі при його різко вираженому склерозі [132, 33].

Визначальна роль в забезпеченні адекватного кровопостачання, а саме - насиченні киснем органів і тканин організму належить системі мікроциркуляції. Саме на рівні судин МЦР проходить транскапілярний обмін кисню, вуглекислого газу, субстратів та продуктів метаболізму, іонів, біологічно активних речовин. Насичення тканин киснем є однією з найбільш важливих функцій системи мікроциркуляції, так як запасів кисню в організмі немає. Тому мікроциркуляція повинна чітко і синхронно доставляти кисень відповідно до потреб у ньому. Можливості вказаного процесу залежать від структури і кількості мікросудин (артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів, венул, артеріовенулярних шунтів), здатності приносних артеріол в достатньому ступені реагувати на зміни у потребах тканин в енергозабезпеченні, реологічних властивостей крові, стану вегетативної і гуморальної регуляції [133].

Зміни МЦР того чи іншого органа, які можуть призводити до його структурних змін, відмічаються не тільки при гострому чи хронічному запальному процесі цього органа. Одним з факторів погіршення кровопостачання

та оксигенації є геріатрична перебудова судинного русла. Змінюється з віком і симпатичний контроль кровообігу. Гладкі м'язові клітини судин (середніх та дрібних артерій) не втрачають своєї  $\alpha$ -адренергічної реактивності з віком, але знижується чутливість  $\beta$ -адренергічних рецепторів. Це викликає дисбаланс:  $\alpha$ -адренорецептори стимулюють вазоконстрикцію, якій не протидіє вазодилаторна активність  $\beta$ -адренорецепторів. Зміни ендотелію також сприяють розвитку патології у похилому віці [134]. Ендотелій, змінений атеросклерозом, продовжує продукувати фактори вазоконстрикції (ендотелін, тромбоксан, ангіотензин II), але вже не здатний адекватно продукувати судиннорозширюючі оксид азоту та простациклін [135].

В експериментах на тваринах (морські свинки) виявлені достовірні зміни в кровопостачанні стінки жовчного міхура у старих тварин. Так, мікроскопічно встановлена наявність нерівномірного просвіту капілярів, потовщення їх стінок, виражена звивистість та локальні розширення, утворення різної форми петель. Місцями спостерігалось істотне зменшення щільності мікросудин. Морфометрія ланок МЦР більш глибоко розкрила особливості цих змін. Так, у старих морських свинок в слизовій та м'язовій оболонках спостерігалось звуження просвіту артеріальної частини МЦР. Зменшення внутрішнього діаметра артеріол та прекапілярів відбувалося за рахунок проліферації та десквамації ендотеліоцитів. Разом з тим венозна система МЦР була розширеною. Ці дилатаційні зміни спостерігалися вже в його перехідній частині і були спрямовані на покращення кровопостачання досліджуваного органа. Варто зазначити, що вени не можуть повністю компенсувати та повноцінно відновити резерви адаптації МЦР. У слизовій оболонці жовчного міхура названих експериментальних тварин його будова сіткоподібна. Характерним для неї є наявність замкнутих пальцеподібних утворів з артеріол, які з'єднуються з кільцеподібними венулярними структурами шляхом розгалуження капілярів, а також за допомогою коротких артеріоловенулярних анастомозів. Ці структури забезпечують в слизовій оболонці великий діапазон кровопостачання при різних ендогенних та екзогенних впливах і спрямовані на збереження її структурного гомеостазу [136, 137, 138, 139].

Невідповідність між необхідністю кровопостачання органа та резервними пропускними можливостями судинної системи призводять до зривів його функціонального та структурного гомеостазів, що супроводжується важкими патологічними процесами (дистрофія, некроз, незворотні судинні розлади) і зниженою регенераторною здатністю. Описані явища найчастіше зустрічаються у осіб похилого та старечого віку [140, 141, 142, 143].

#### 1.4. Структурна вікова перебудова стінки жовчного міхура

В онтогенезі органи зазнають значних функціональних і структурних перебудов, що дозволяє організму пристосовуватися до змінених умов оточуючого середовища на протязі всього життя людини. Так, в процесі фізіологічного старіння органи травної системи зазнають цілого ряду інволютивних структурних змін. Перші функціональні зрушення виявляються уже з віку 40 – 50 років, а інволютивні після 50. Зміни різних ланок в складних біологічних системах (зокрема, в травній) здійснюються нерівномірно. Відбувається не тільки зменшення об'єму адаптаційних можливостей старіючого організму, але і виникають нові пристосувальні механізми, які сприяють адекватній діяльності органів травлення на етапах пізнього онтогенезу [144, 145, 146, 147].

В процесі старіння в різних органах і тканинах розвиваються структурні зміни, які мають органоспецифічні особливості, але в той же час вони містять загальні риси. До останніх відносять: надлишковий розвиток та якісні зміни сполучної тканини, зміни стінки кровоносних капілярів з формуванням волокнистих структур в потовщеному базальному шарі і розширеному перикапілярному просторі. Спостерігаються атрофічні та дистрофічні зміни в окремих клітинах. Кількість паренхіматозних клітин печінки, нирок, підшлункової залози зменшується. Це вважають фундаментальною ознакою старечих змін. Клітини, які залишилися, активно функціонують і не зменшуються

в розмірах, а часто збільшуються, що розцінюють як прояв компенсаторної гіпертрофії. Так, відомі роботи про збільшення об'єму кардіоміоцитів, нейронів, гепатоцитів, епітеліальних клітин різних паренхіматозних органів. Збільшення об'єму клітин відбувається переважно за рахунок цитоплазми, ядро збільшується в меншій мірі, в результаті чого ядерно-цитоплазматичне співвідношення зменшується. Важливою компенсаторною реакцією є збільшення кількості двоядерних та поліплоїдних клітин. Ядра старих клітин також змінюють свою форму. Для них характерна нерівна, торочкувата поверхня (багато інвагінацій мембрани), при цьому збільшується поверхня дотику між ядром і цитоплазмою. Такі зміни форми ядер описані в кардіоміоцитах, нейронах, ендотеліоцитах та епітеліальних клітинах паренхіматозних органів [148].

В експерименті на морських свинках М.С. Гнатюк та співавт. (2003) досліджували вікові особливості структурної перебудови стінки жовчного міхура у здорових тварин [149]. Вони виявили, що в жовчному міхурі експериментальних тварин старшої вікової групи переважали атрофічні процеси, про що свідчило зменшення товщини слизової оболонки досліджуваного органа і висоти покривного епітелію, при цьому ступінь атрофічних процесів у різних ділянках і шарах стінки жовчного міхура неоднаковий: особливо виражена вікова структурна перебудова спостерігалася у м'язовій оболонці. Це проявлялося зменшенням відносного об'єму міоцитів та збільшенням в ній стромальних елементів. Одночасно у експериментальних тварин старшої вікової групи виявлено потовщення адвентиційної оболонки жовчного міхура.

Проведений аналіз літератури показав, що на жаль, дослідження вікової структурної перебудови та особливостей функціонування жовчного міхура і жовчовивідних шляхів у експериментальних тварин та людей вивчені недостатньо. Лише окремі роботи присвячені віковим змінам архітекtonіки МЦР жовчного міхура, а також порушенню реологічних властивостей крові як у здорових осіб, так і у хворих з патологією жовчовивідних шляхів в залежності від віку пацієнтів.

На сьогоднішній день повністю не досліджені вікові та статеві особливості реакцій місцевого імунітету неураженого жовчного міхура. Не вивчені закономірності змін локальних імунних процесів у слизовій оболонці жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі у осіб різної статі та віку.

Морфологи при вивченні вікових та статевих змін ураженого та непошкодженого жовчного міхура широко не застосовували морфометричні методи дослідження, які об'єктивізують отримані результати, дають можливість отримати кількісні характеристики фізіологічних та патологічних процесів і логічно пояснити їх.

Описане свідчить, що вказана проблема є актуальною, а перераховані питання до сьогоднішнього дня повністю не вивчені і потребують свого вирішення.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Матеріали дослідження

Поставлені завдання реалізовано в експериментах на морських свинках та комплексним морфологічним дослідженням жовчних міхурів, видалених при хронічних холециститах, у осіб різного віку чоловічої та жіночої статі.

Використано 122 морських свинки, які були розділені на 8 груп. 1-а група включала 15 практично здорових самців віком 8 місяців з масою тіла ( $614,0 \pm 6,0$ ) г, 2-а група – 15 інтактних самок морських свинок аналогічного віку масою ( $605,0 \pm 7,0$ ) г, 3-я та 4-а групи – експериментальні тварини (самці та самки) віком 32 місяці. Кожна з цих груп складалася з 15 особин масою ( $820,0 \pm 7,5$ ) г та ( $845,0 \pm 8,0$ ) г відповідно. Тварини, у яких моделювали хронічний холецистит, були поділені на 4 групи (5, 6, 7, 8-му). 5-а - 6-а групи – морські свинки – самці та самки віком 8 місяців з хронічним холециститом (по 15 тварин у кожній групі). 7-а – 8-а групи включали по 16 особин (самці та самки) віком 32 місяці з аналогічною патологією (табл. 2.1). Тварини утримувалися в одному приміщенні при постійній температурі ( $19 - 23$  °C) на стандартному раціоні віварію з дотриманням вимог Стразбурзької конвенції (1985) «Про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових робіт».

Таблиця 2.1

#### Перелік груп досліджуваних тварин

Група спостережень	Кількість тварин
1	2
інтактні самці віком 8 місяців	15
інтактні самки віком 8 місяців	15
інтактні самці віком 32 місяці	15
інтактні самки віком 32 місяці	15

## Продовження таблиці 2.1

1	2
самці віком 8 місяців з експериментальним холециститом	15
самки віком 8 місяців з експериментальним холециститом	15
самці віком 32 місяці з експериментальним холециститом	16
самки віком 32 місяці з експериментальним холециститом	16
Всього:	122

Комплексними морфологічними методами вивчено 25 жовчних міхурів практично здорових людей. З них – 6 у чоловіків та 7 – у жінок віком від 30 до 50 років та 5 і 7 непошкоджених вказаних органів чоловіків та жінок віком 60 – 77 років, які загинули внаслідок травм (табл. 2.2). Людей поділяли на вікові групи згідно класифікації, прийнятої на VII конференції по проблемам вікової морфології, фізіології та біохімії [150].

Таблиця 2.2

Перелік груп непошкоджених жовчних міхурів, використаних в досліді

Група спостережень				Кількість жовчних міхурів
зрілий вік (30 – 50 років)		похилий та старечий вік (60 – 77 років)		
чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	
6	7	5	7	
13		12		Всього

Досліджено також 41 жовчний міхур людей. Ці органи були видалені під час операцій з приводу хронічного калькульозного холецистити. Одну групу склали 6 жовчних міхурі чоловіків зрілого віку (30 – 50 р.) з хронічним калькульозним холециститом. У жінок до цієї групи ввійшли 18 жовчних міхурів, видалених при аналогічній патології. Інша досліджувана група нараховувала 5 та 12 жовчних міхурів, видалених у чоловіків і жінок похилого та старечого віку (60 – 77 р.) з хронічним калькульозним холециститом (табл. 2.3).



Перелік груп жовчних міхурів з хронічним калькульозним холециститом,  
використаних в досліді

Група спостережень				Кількість жовчних міхурів
зрілий вік (30 – 50 років)		похилий та старечий вік (60 – 77 років)		
чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	
6	18	5	12	
24		17		Всього

Вказані органи забиралися для гістологічного, морфологічного, гістохімічного та імунофлюоресцентного досліджень.

## 2.2. Методи дослідження

Хронічний холецистит у експериментальних тварин моделювали за способом М.С. Скрипнікова та співавт. (1991) в модифікації М.С. Гнатюка та Н.В. Шамрай (2001) [151, 152]. Морських свинок виводили з досліді на 45 день експерименту. Евтаназію тварин здійснювали швидкою декапітацією в умовах тіопентал-натрієвого наркозу.

Для оцінки стану місцевого імунітету жовчного міхура вивчали активність функціонування плазматичних клітин-продуцентів з імуноглобулінами А, М та G за допомогою методу імунофлюоресценції [153, 154, 155, 156]. Мікротомні зрізи жовчного міхура оброблялися моноспецифічними антисироватками проти IgA, IgM та IgG, кон'югованими з ізоціанатом флюоресцеїна, застосовуючи прямий метод Кунса з відповідними контролями [77]. Зрізи вивчалися при допомозі люмінесцентного мікроскопа “Люмам Р-8”. В люмінесцентному світлі підраховувалися плазматичні клітини, що давали специфічне світіння на 1 мм<sup>2</sup> слизової оболонки. Визначення SIgA в слизовій оболонці проводилося методом радіальної імунодифузії в агарі з допомогою специфічної

сироватки проти SIgA [157].

На даний час в медико – біологічних дослідженнях все ширше використовуються кількісні методи, які дозволяють отримати найбільш адекватні та високоінформативні дані про структуру і функції досліджуваних органів, особливості їхніх перетворень в різних умовах функціонування організму, що виникають при змінах його внутрішнього та зовнішнього середовищ.

Морфометричні методи не тільки розширюють можливості дослідника: об'єктивізують отримані результати, але й дозволяють глибше розкрити закономірності, що лежать в основі уражень досліджуваних структур та їхніх компенсаторних перетворень [158, 159, 160, 104].

Слід вказати, що, не дивлячись на значні успіхи сучасної гастроентерології, деякі питання патоморфогенезу хронічних уражень жовчного міхура не ясні і є предметом чисельних дискусій та досліджень [161, 162, 163, 103, 164, 165, 166]. Виходячи з цього завданням даного дослідження було морфометричне вивчення стінки і судинного русла жовчного міхура в нормі та при хронічному холециститі у людей різного віку і статі, а також у експериментальних тварин аналогічних груп.

Для морфологічного дослідження вирізані шматочки жовчного міхура фіксувалися в 10 % нейтральному формаліні, рідинах Карнуа, Ценкера і після відповідного проведення заливалися в парафін. Мікротомні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, за ван-Гізон, Малорі, Вейгертом.

Морфометричними методами визначали товщину слизової, м'язової та серозної оболонки жовчного міхура, м'язово-слизовий індекс, висоту покривних епітеліоцитів СО, діаметр їхніх ядер, ядерно-цитоплазматичні співвідношення в епітеліоцитах, стромально-міоцитарні відношення в МО, відносний об'єм уражених епітеліоцитів, відносний об'єм судин на одиницю площі слизової та м'язової оболонки .

Особливості структурної організації судин жовчного міхура вивчали шляхом ін'єкції туш – желатиновою сумішшю через черевну аорту з наступним

дослідженням просвітлених препаратів [167], а також після імпрегнації заморожених зрізів азотнокислим сріблом [168].

Кількісну морфологічну оцінку дрібних артерій (діаметр 25-50 мкм) стінки жовчного міхура проводили за С.В. Шормановим (1982) [169]. При цьому визначали діаметр зовнішній (ДЗ) та діаметр внутрішній (ДВ) артерій, індекс Вогенворта (ІВ), товщину медії (ТМ).

Визначали морфометрично діаметри всіх ланок мікроциркуляторного русла: артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів, венул. Враховувалася також щільність МЦР на  $1 \text{ мм}^2$  гістологічного зрізу. При проведенні вимірів дотримувалися методик і принципів Г.Г. Автанділова [170]. Кількісні показники оброблялися статистично. Достовірність відмінностей між порівнюваними цифровими величинами визначали за Стьюдентом.

### РОЗДІЛ 3

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕУРАЖЕНОГО ЖОВЧНОГО МІХУРА

Комплексом морфологічних та морфометричних методів дослідження вивчено 60 жовчних міхурів морських свинок, які були розділені на 4-и групи. 1-а група включала 15 вищевказаних органів самців віком 8 місяців, 2-а – 15 жовчних міхурів самок аналогічного віку. 3-я та 4-а групи склалися кожна з 15 експериментальних тварин (самців і самок) віком 32 місяці.

Аналогічні дослідження проведені у людей – чоловіків та жінок різного віку та статі, які склали 5 – 8 групи спостережень. В 5-у групу ввійшли 6 неуражених жовчних міхурів чоловіків віком 30-50 років, що були забрані при судово-медичних розтинах, а в 6-у – 7 неуражених жовчних міхурів жінок того ж віку. Всі ці особи належали до зрілої вікової групи. 7-а та 8-а групи склалися з 5-и та 7-и непошкоджених жовчних міхурів чоловіків та жінок відповідно. Ці особи належали до групи похилого та старечого віку (60 – 77 років).

#### 3.1. Морфологічна та морфометрична характеристика жовчного міхура у молодих інтактних тварин різної статі

Результати морфометрії гістологічних препаратів неураженого жовчного міхура молодих тварин різної статі показані в таблиці 3.1.

При аналізі морфометричних показників стінки жовчного міхура експериментальних тварин різної статі молодшої вікової групи не виявлено достовірних відмінностей між товщиною слизової, м'язової та серозної оболонок. При цьому м'язово-слизовий індекс у 8-місячних самців зростав порівняно з самками аналогічного віку і становив відповідно  $(0,610 \pm 0,008)$  у самців та  $(0,550 \pm 0,009)$  у самок. Наведені цифрові величини достовірно відрізнялися між собою ( $P < 0,001$ ) і останній показник був меншим від попереднього на 9,8 %.

Морфометрична характеристика стінки жовчного міхура інтактних морських свинок різної статі віком 8 місяців ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин	
	самці 8 міс. (n = 150)	самки 8 міс. (n = 150)
Товщина слизової оболонки, мкм	188,10 ± 3,90	196,60 ± 4,80
Товщина м'язової оболонки, мкм	114,80 ± 2,70	108,20 ± 2,40
Товщина серозної оболонки, мкм	29,70 ± 0,60	31,60 ± 0,69
М'язово-слизовий індекс	0,610 ± 0,008	0,550 ± 0,009 ***
Стромально-міоцитарні відношення в МО	0,158 ± 0,005	0,161 ± 0,004
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	19,10 ± 0,33	22,70 ± 0,48 ***
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	3,05 ± 0,07	3,53 ± 0,08 ***
ЯЦВ в епітеліоцитах	0,0255 ± 0,0006	0,0250 ± 0,0005
ВОС в СО, %	5,28 ± 0,15	5,30 ± 0,12
ВОС в МО, %	5,12 ± 0,13	5,10 ± 0,12
ВОУЕ, %	1,04 ± 0,05	1,02 ± 0,04

Примітка. Тут і в таблицях 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 зірочкою позначені величини, що статистично відрізняються між собою (\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ ).

Не виявлено також достовірних відмінностей у стромально-міоцитарних співвідношеннях в м'язовій оболонці у молодих самців і самок. У останніх даний параметр перевищував попередній лише на 2 %.

Аналізом показаних у таблиці величин виявлена різниця у досліджуваних групах тварин при порівнянні морфометричних характеристик епітеліоцитів. Так, висота покривних епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура у молодих самців становила (19,10 ± 0,33) мкм, а у молодих самок – (22,70 ± 0,48) мкм. Представлені морфометричні параметри статистично значимо відрізнялися між собою ( $P < 0,001$ ) і останній показник перевищував попередній на 18,8 %.

У експериментальних тварин 8-місячного віку виявлено достовірну різницю ( $P < 0,001$ ) при аналізі діаметрів ядер епітеліоцитів. Так, у самців цей показник дорівнював (3,05 ± 0,07) мкм, а у самок – (3,53 ± 0,08) мкм. Слід зазначити, що

наведені величини між собою достовірно відрізнялися і останній цифровий показник перевищував попередній на 15,7 %.

Не знайдено суттєвої різниці між ядерно-цитоплазматичними відношеннями в епітеліоцитах СО у молодих тварин різної статі. У самців даний показник становив  $(0,0255 \pm 0,0006)$ , у самок –  $(0,0250 \pm 0,0005)$ . Приведені дані свідчать, що гомеостаз досліджуваних структур на клітинному рівні характеризується однаковими кількісними величинами і є стабільним.

Проведений морфометричний аналіз відносних об'ємів судин в слизовій та м'язовій оболонках жовчного міхура дослідних тварин молодого віку не виявив істотних відмінностей між цими показниками у особин різної статі. Це свідчило, що стінка жовчного міхура у дослідних групах морських свинок знаходилася в однакових умовах кровопостачання.

Відносний об'єм уражених епітеліоцитів був однаковим у 8-місячних морських свинок самців та самок і становив відповідно  $(1,04 \pm 0,05)$  % та  $(1,02 \pm 0,04)$  %.

Отримані в результаті проведеного дослідження морфометричні параметри дрібних артерій жовчного міхура у молодих тварин різної статі представлені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Морфометрична характеристика дрібних артерій жовчного міхура інтактних морських свинок різної статі віком 8 місяців ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин	
	самці 8 міс. (n = 150)	самки 8 міс. (n = 150)
ДЗ дрібних артерій, мкм	$30,90 \pm 0,24$	$29,80 \pm 0,21^*$
ДВ дрібних артерій, мкм	$10,20 \pm 0,12$	$9,70 \pm 0,15^*$
Товщина медії, мкм	$6,40 \pm 0,06$	$6,58 \pm 0,07$
Індекс Вогенворта	$9,15 \pm 0,09$	$9,44 \pm 0,07^*$

Морфометричними вимірами встановлено, що діаметр зовнішній дрібних артерій жовчного міхура у молодих інтактних морських свинок-самців складав

(30,90 ± 0,24) мкм. Аналогічний показник у такого ж віку самок дорівнював (29,80 ± 0,21) мкм. Слід зазначити, що різниця між вищенаведеними морфометричними показниками виявилася статистично відмінною ( $P < 0,05$ ).

Діаметр внутрішній дрібних артерій жовчного міхура у молодих самок виявився меншим на 4,9 % порівняно з самцями аналогічного віку і складав відповідно (9,70 ± 0,15) мкм та (10,20 ± 0,12) мкм. При цьому встановлена достовірна різниця між приведеними вище даними ( $P < 0,05$ ).

Товщина медії у дрібних артеріях досліджуваного органа самців віком 8 місяців досягала (6,40 ± 0,06) мкм, а у самок аналогічного віку (6,58 ± 0,07) мкм. Представлені величини між собою статистично не відрізнялися. При цьому у молодих самок статистично значимо ( $P < 0,05$ ) зростав індекс Вогенворта. Названий морфометричний показник перевищував аналогічний параметр у самців на 3,2 %.

Вивчення ланок мікроциркуляторного русла (артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів, венул) з допомогою методів кількісної морфології показало, що просторові характеристики перерахованих структур у тварин різної статі та однакового віку дещо відрізнялися між собою (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Морфометрична характеристика мікроциркуляторного русла жовчного міхура інтактних морських свинок різної статі віком 8 місяців ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин	
	самці 8 міс. (n = 150)	самки 8 міс. (n = 150)
Діаметр артеріол, мкм	18,06 ± 0,33	17,20 ± 0,32
Діаметр прекапілярів, мкм	10,20 ± 0,17	9,70 ± 0,16
Діаметр капілярів, мкм	5,90 ± 0,12	5,80 ± 0,11
Діаметр посткапілярів, мкм	12,10 ± 0,18	11,90 ± 0,20
Діаметр венул, мкм	26,10 ± 0,45	26,50 ± 0,42
Щільність судинного русла на 1мм <sup>2</sup>	3950,5 ± 151,2	4080,6 ± 105,6

Так, у молодих самців діаметр артеріол складав  $(18,06 \pm 0,33)$  мкм. Слід зазначити, що аналогічний морфометричний показник у самок дорівнював  $(17,20 \pm 0,32)$  мкм. Виявлені зміни не були достовірними.

Діаметр прекапілярів був меншим за діаметр артеріол в середньому у 1,7 рази. При цьому вказаний морфометричний показник у молодих самців досягав  $(10,20 \pm 0,17)$  мкм, а у самок аналогічного віку –  $(9,70 \pm 0,16)$  мкм. Аналізуючи представлені величини видно, що остання цифрова величина була меншою за попередню, але виявлена відмінність між ними не є достовірною.

Діаметри капілярів у молодих самців і самок були меншими за діаметри прекапілярів майже у 1,65 рази. Так, вказані параметри капілярів у самців досягали  $(5,90 \pm 0,12)$  мкм, а у самок –  $(5,80 \pm 0,15)$  мкм. При цьому дані величини у тварин дослідних груп статистично значимо не відрізнялися і останній морфометричний показник був меншим за аналогічний попередній лише на 1,7 %.

Досліджувані просторові характеристики посткапілярів порівняно з капілярами зростали майже у 2 рази. При цьому діаметр посткапілярів у самців складав  $(12,10 \pm 0,18)$  мкм, а у самок –  $(11,90 \pm 0,20)$  мкм. Статистичної різниці між цими показниками не встановлено.

Також не виявлено достовірно значимої різниці між діаметром венул у тварин різної статі та одного віку (останній у молодих самок був всього на 1,5 % більшим порівняно з аналогічною цифровою величиною у самців). При цьому діаметр венул у самців дорівнював  $(26,10 \pm 0,45)$  мкм, а у самок –  $(26,50 \pm 0,42)$  мкм.

Проведений кількісний морфологічний аналіз не виявив істотних відмінностей в кількості судин на одиницю площі ( $1 \text{ мм}^2$ ) стінки жовчного міхура у молодих самок та самців. Так, щільність судинного русла на  $1 \text{ мм}^2$  гістологічного зрізу стінки жовчного міхура 8-місячних самців була лише на 3,2 % меншою від аналогічного показника у самок.

Порівняльна оцінка морфометричних параметрів стінки жовчного міхура у молодих самок і самців показала, що у них не виявлено суттєвих і достовірних відмінностей у структурі досліджуваного органа. Різницю між м'язово-слизовими



індексами у даних групах тварин можна пояснити тим, що у самців дещо товща м'язова оболонка та менша товщина слизової оболонки порівняно з самками. У морських свинок 2-ї групи (самки) виявилася також більшою висота покривних епітеліоцитів порівняно з аналогічним параметром 1-ї групи спостережень (самці аналогічного віку). Ці відмінності пояснюються гормональними впливами на вищевказані структури [171]. Слід зазначити, що відмінності у дрібних артеріях жовчного міхура у молодих самок і самців істотно не впливали на його кровопостачання. Останнє підтверджувалося стабільністю відносних об'ємів судин у слизовій та м'язовій оболонках, а також просторовими характеристиками ланок мікроциркуляторного русла, щільністю судинного русла у досліджуваних групах спостережень.

При світлооптичному дослідженні жовчного міхура молодих морських свинок (як самців, так і самок) суттєвої різниці у їхній гістологічній структурі не виявлено. У слизовій оболонці досліджуваного органа відмічалися складки (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Стінка неураженого жовчного міхура у 8-місячної морської свинки-самки. Спостереження 3.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.

Епітелій при цьому виявився високим циліндричним. Залозисті структури деколи зустрічалися в шийці жовчного міхура. Епітеліоцити локалізовані на власній пластинці слизової оболонки. Власна пластинка слизової оболонки утворена пухкою сполучною тканиною. В м'язовій оболонці спостерігалися пучки гладких міоцитів, між якими виявлялася сполучна тканина. Серозна оболонка утворена в основному з пухкої сполучної тканини, вкритої мезотеліоцитами.

### 3.2. Морфологічна та морфометрична характеристика жовчного міхура у старих інтактних морських свинок різної статі

Досліджувані морфометричні показники стінки неураженого жовчного міхура у морських свинок різної статі приведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Морфометрична характеристика стінки жовчного міхура інтактних морських свинок різної статі віком 32 місяці ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин	
	самці 32 міс. (n = 150)	самки 32 міс. (n = 150)
Товщина слизової оболонки, мкм	168,30 ± 4,20	175,30 ± 5,40
Товщина м'язової оболонки, мкм	107,90 ± 2,10	101,70 ± 2,40
Товщина серозної оболонки, мкм	35,30 ± 0,90	38,70 ± 1,20*
М'язово-слизовий індекс	0,641 ± 0,010	0,580 ± 0,011**
Стромально-міоцитарні відношення в МО	0,190 ± 0,006	0,210 ± 0,005*
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	14,50 ± 0,30	15,20 ± 0,42
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	2,32 ± 0,08	2,50 ± 0,06
ЯЦВ в епітеліоцитах	0,0257 ± 0,0006	0,0260 ± 0,0007
ВОС в СО, %	4,75 ± 0,14	4,60 ± 0,15
ВОС в МО, %	4,86 ± 0,14	4,75 ± 0,11
ВОУЕ, %	1,09 ± 0,06	1,14 ± 0,05

При морфометричному вивченні товщини слизової та м'язової оболонок у старих тварин різної статі не спостерігалось достовірної різниці між вищевказаними параметрами.

Дослідження товщини серозної оболонки у самок 32-місячного віку показало, що вона була на 9,6 % більшою від аналогічного показника у старих самців і складала відповідно  $(38,70 \pm 1,20)$  мкм та  $(35,30 \pm 0,90)$  мкм. Різниця між представленими морфометричними параметрами виявилася достовірною ( $P < 0,05$ ).

Достовірними були відмінності м'язово-слизового індексу у старих самців та самок ( $P < 0,01$ ), а також стромально-міоцитарні відношення в м'язовій оболонці ( $P < 0,05$ ). Перший вищеприведений параметр майже на 9,5 % був більшим у самців порівняно з самками, а останній – на 10,5 % переважав у самок.

Висота покривних епітеліоцитів в жовчних міхурах старих самців та самок істотно не відрізнялася. У 32-місячних самців вона складала  $(14,50 \pm 0,30)$  мкм, а у самок аналогічного віку –  $(15,20 \pm 0,42)$  мкм. Аналогічна тенденція спостерігалася при дослідженні ядер епітеліоцитів та ядерно-цитоплазматичних співвідношень у названих клітинах. Описані параметри не виявляли істотних відмінностей в залежності від статі експериментальних тварин 32-місячного віку.

Також не встановлено суттєвої різниці при порівнянні відносного об'єму судин в слизовій та м'язовій оболонках жовчного міхура старих тварин різної статі.

Відносний об'єм уражених епітеліоцитів у 32-місячних самців складав  $(1,09 \pm 0,06)$  %, а у самок аналогічного віку -  $(1,14 \pm 0,05)$  %. Різниця між досліджуваними показниками не була статистично значимою ( $P > 0,05$ ).

Характеристика дрібних артерій жовчного міхура у досліджуваній групі тварин представлена в таблиці 3.5.

При морфометричному вивченні діаметрів зовнішніх дрібних артерій жовчного міхура у старих інтактних морських свинок виявлена достовірна різниця ( $P < 0,001$ ) між цими величинами у тварин різної статі. Так, у самок

вищевказаний морфометричний параметр складав ( $35,90 \pm 0,30$ ) мкм, а у самців – ( $34,10 \pm 0,27$ ) мкм. Слід зазначити, що остання цифрова величина виявилася на 5,3 % меншою від попередньої.

Таблиця 3.5

Морфометрична характеристика дрібних артерій жовчного міхура інтактних морських свинок різної статі віком 32 місяці ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин	
	самці 32 міс. (n = 150)	самки 32 міс. (n = 150)
ДЗ дрібних артерій, мкм	$34,10 \pm 0,27$	$35,90 \pm 0,30^{***}$
ДВ дрібних артерій, мкм	$9,50 \pm 0,12$	$9,10 \pm 0,15^*$
Товщина медії, мкм	$6,90 \pm 0,06$	$7,20 \pm 0,08^{**}$
Індекс Вогенворта	$12,90 \pm 0,18$	$15,60 \pm 0,21^{***}$

При вимірюванні діаметрів внутрішніх дрібних артерій досліджуваного органа встановлено, що у старих самців даний показник дорівнював ( $9,50 \pm 0,12$ ) мкм, а у самок аналогічного віку ( $9,10 \pm 0,15$ ) мкм. Останній параметр був меншим від попереднього на 4,2 %. При цьому слід вказати, що дані величини між собою статистично достовірно відрізнялися ( $P < 0,05$ ).

Товщина медії у досліджуваних судинах жовчного міхура старих самців виявилася меншою на 4,4 % порівняно з самками аналогічного віку і складала відповідно ( $6,90 \pm 0,06$ ) мкм та ( $7,20 \pm 0,08$ ) мкм. Дані величини між собою достовірно відрізнялися ( $P < 0,01$ ).

Індекс Вогенворта у досліджуваних судинах старих самок був більшим за аналогічний показник у самців того ж віку на 20,9 %. Даний морфометричний показник відповідно дорівнював ( $15,60 \pm 0,36$ ) і ( $12,90 \pm 0,18$ ). Різниця між приведеними цифровими величинами виявилася значною ( $P < 0,001$ ). Індекс Вогенворта підтверджував те, що у самок переважає звуження просвіту досліджуваних дрібних артерій жовчного міхура і при цьому знижується їхня пропускна здатність. Останнє повинно суттєво впливати на кровопостачання даного органа.

При вивченні ланок мікроциркуляторного русла (артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів, венул) у 32-місячних морських свинок різної статі спостерігалися певні відмінності в залежності від віку тварин. Морфометричні характеристики вказаних ланок мікроциркуляторного русла показані в таблиці 3.6.

Так, у старих самців діаметр артеріол складав  $(17,10 \pm 0,31)$  мкм. Аналогічний параметр у самок того ж віку досягав  $(16,10 \pm 0,30)$  мкм. При аналізі наведених величин між ними знайдено достовірну різницю ( $P < 0,05$ ). При цьому попередня цифрова величина переважала останню на 5,9 %.

Діаметр прекапілярів був меншим за діаметр артеріол в середньому у 1,8 рази. У старих самців цей показник становив  $(9,40 \pm 0,17)$  мкм, а у самок аналогічного віку він складав  $(8,80 \pm 0,18)$  мкм. Слід зазначити, що різниця між вищеприведеними параметрами виявилася достовірною ( $P < 0,05$ ). І остання цифрова величина на 6,4 % виявилася меншою за аналогічний показник у старих самців.

Таблиця 3.6

Морфометрична характеристика мікроциркуляторного русла жовчного міхура інтактних морських свинок різної статі віком 32 місяці ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин	
	самці 32 міс. (n = 150)	самки 32 міс. (n = 150)
Діаметр артеріол, мкм	$17,10 \pm 0,31$	$16,10 \pm 0,30^*$
Діаметр прекапілярів, мкм	$9,40 \pm 0,17$	$8,80 \pm 0,18^*$
Діаметр капілярів, мкм	$5,70 \pm 0,12$	$5,40 \pm 0,13$
Діаметр посткапілярів, мкм	$12,50 \pm 0,21$	$12,60 \pm 0,24$
Діаметр венул, мкм	$27,30 \pm 0,45$	$27,90 \pm 0,48$
Щільність судинного русла на $1\text{мм}^2$	$3740,1 \pm 160,2$	$3750,2 \pm 121,5$

При морфометричному аналізі діаметрів капілярів встановлено, що останні у 1,7 рази були меншими за діаметри прекапілярів. У старих самців діаметр

капілярів дорівнював  $(5,70 \pm 0,12)$  мкм, а у старих самок –  $(5,40 \pm 0,13)$  мкм. Достовірної різниці між порівнюваними величинами не знайдено ( $P > 0,05$ ).

Діаметри посткапілярів у тварин обох дослідних груп були майже у 2 рази більшими порівняно з діаметрами капілярів. При цьому діаметр посткапілярів у старих самців становив  $(12,50 \pm 0,21)$  мкм, у самок аналогічного віку –  $(12,60 \pm 0,24)$  мкм. Слід зазначити, що останній морфометричний показник перевищував попередній всього на 0,8 %. Не виявлено статистично значимої різниці і між діаметрами венул у старих тварин різної статі. Даний параметр у самок лише на 2,2 % перевищував аналогічний у самців.

Не встановлено також достовірної різниці в кількості судин на  $1 \text{ мм}^2$  стінки жовчного міхура у самців та самок віком 32 місяці. Так, щільність судинного русла на  $1 \text{ мм}^2$  гістологічного зрізу у самців становила  $(3740,1 \pm 160,2)$  при  $(3750,2 \pm 121,5)$  у самок аналогічного віку.

При мікроскопічному дослідженні налитих туш-желатиною сумішшю судин МЦР виявлено, що в слизовій оболонці неураженого жовчного міхура вони локалізувалися відповідно складкам, утворюючи різної форми “кущі” (рис. 3.2). досліджувані судини мали рівномірний простір.

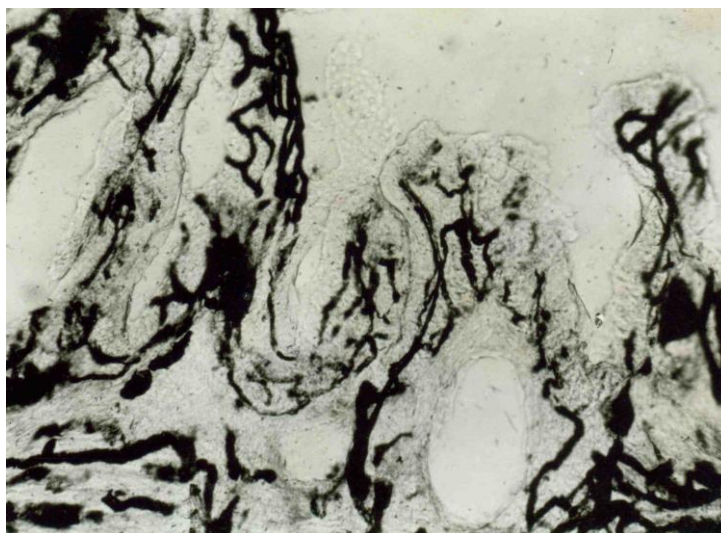


Рис. 3.2. Судини мікроциркуляторного русла слизової оболонки неураженого жовчного міхура у 32-місячної морської свинки-самки. Спостереження 12. Туш-желатинова наливка судин. х 100.

### 3.3. Морфологічне та морфометричне порівняння характеристик жовчного міхура у молодих і старих морських свинок різної статі

Аналіз наведених у таблиці 3.7 морфометричних показників стінки жовчного міхура молодих та старих морських свинок різної статі виявив наявність істотних відмінностей між більшістю проаналізованих параметрів.

Таблиця 3.7

Морфометрична характеристика стінки жовчного міхура інтактних морських свинок різної статі та віку ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	самці 8 міс. (n = 150)	самки 8 міс. (n = 150)	самці 32 міс. (n = 150)	самки 32 міс. (n = 150)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Товщина СО, мкм	188,10 ± 3,90	196,60 ± 4,80	168,30 ± 4,20	175,30 ± 5,40	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01
Товщина МО, мкм	114,80 ± 2,70	108,20 ± 2,40	107,90 ± 2,10	101,70 ± 2,40	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Товщина серозної оболонки, мкм	29,70 ± 0,60	31,60 ± 0,69	35,30 ± 0,90	38,70 ± 1,20	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001
М'язово- слизовий індекс	0,610 ± 0,008	0,550 ± 0,009	0,641 ± 0,010	0,580 ± 0,011	<0,001	<0,01	<0,05	<0,05
Стромально- міоцитарні відношення в МО	0,158 ± 0,005	0,161 ± 0,004	0,190 ± 0,006	0,210 ± 0,005	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001
Висота покровних епітеліоци- тів, мкм	19,10 ± 0,33	22,70 ± 0,48	14,50 ± 0,30	15,20 ± 0,42	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
Діаметр ядер епітеліоци- тів, мкм	3,05 ± 0,07	3,53 ± 0,08	2,32 ± 0,08	2,50 ± 0,06	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
ЯЦВ в епітеліоци- тах	0,0255 ± 0,0006	0,0250 ± 0,0005	0,0257 ± 0,0006	0,0260 ± 0,0007	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ВОС в СО, %	5,28 ± 0,15	5,30 ± 0,12	4,75 ± 0,14	4,60 ± 0,15	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01
ВОС в МО, %	5,12 ± 0,13	5,10 ± 0,12	4,86 ± 0,14	4,75 ± 0,11	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ВОУЕ, %	1,04 ± 0,05	1,02 ± 0,04	1,09 ± 0,06	1,14 ± 0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Тут і в таблицях 3.8, 3.9  $P_1$  – достовірна відмінність між 1-ю та 2-ю групами,  $P_2$  – достовірна відмінність між 3-ю та 4-ю групами,  $P_3$  – достовірна відмінність між 1-ю та 3-ю групами,  $P_4$  – достовірна відмінність між 2-ю та 4-ю групами.

Так, у тварин старшої вікової групи обох статей відмічено статистично достовірне зменшення товщини слизової оболонки жовчного міхура порівняно з аналогічним показником у тварин молодшої групи. У 32-місячних самців цей параметр складав  $(168,30 \pm 4,20)$  мкм (у 8-місячних самців відповідно  $(188,10 \pm 3,90)$  мкм); у 32-місячних самок він становив  $(175,30 \pm 5,40)$  мкм (у молодих самок відповідно  $(196,60 \pm 4,80)$  мкм ( $P < 0,01$ )).

Висота покривних епітеліоцитів у досліджуваних групах тварин суттєво відрізнялася. Так, у старих самців вона складала  $(14,50 \pm 0,30)$  мкм, а у старих самок –  $(15,20 \pm 0,42)$  мкм. Різниця між цими величинами була статистично не значимою. У молодих самців та самок даний показник становив відповідно:  $(19,10 \pm 0,33)$  мкм і  $(22,70 \pm 0,48)$  мкм і виявлена різниця між ними була статистично достовірною

Вищенаведене свідчить на користь того, що з віком у жовчному міхурі зменшується товщина слизової оболонки. При цьому просторові параметри останньої у самців були на 10,5 %, а у самок – на 10,8 % меншими порівняно з тваринами молодого віку ( $P < 0,01$ ).

Результати проведених досліджень дозволили встановити істотне зростання товщини серозної оболонки у тварин різної статі та віку. Так, у старих самців товщина вказаної оболонки переважала над такою у молодих тварин аналогічної



статі на 18,9 % ( $P < 0,001$ ). У старих самок товщина серозної оболонки була більшою порівняно з молодими тваринами на 22,5 % ( $P < 0,001$ ).

Гістологічними та гістохімічними методами у досліджуваному шарі виявлена тенденція до зменшення кількості еластичних волокон та збільшення об'єму колагенових структур.

Вказані методи досліджень дозволили з'ясувати неоднакову вираженість та інтенсивність атрофічних процесів оболонок стінки жовчного міхура. Вищенаведене підтверджується при аналізі м'язово-слизового індексу у стінці названого органа. Виявлено суттєве зростання вказаного показника у самців та самок старших вікових груп порівняно з молодими тваринами різної статі. Так, м'язово-слизовий індекс у жовчному міхурі морських свинок-самців старшої вікової групи зростав з  $(0,610 \pm 0,008)$  до  $(0,641 \pm 0,010)$ . Слід зауважити, що різниця між цими величинами була достовірною ( $P < 0,05$ ). При цьому останній морфометричний параметр виявився більшим за попередній на 5,1 %.

У морських свинок-самок м'язово-слизовий індекс жовчного міхура збільшувався з  $(0,550 \pm 0,009)$  до  $(0,580 \pm 0,011)$ . Різниця між названими морфометричними показниками була статистично відмінною ( $P < 0,05$ ). Остання кількісна величина переважала попередню на 5,4 %. Більша цифрова величина даного показника у самців старшої вікової групи вказувала, що відношення просторових характеристик м'язової оболонки жовчного міхура до аналогічних параметрів слизової оболонки переважало порівняно з самками. Останнє свідчило, що у старих самок м'язова оболонка стінки жовчного міхура була тоншою, а слизова оболонка – вищою, порівняно з самцями аналогічного віку.

Динаміка стромально-міоцитарних відношень у м'язовій оболонці жовчного міхура свідчила про те, що з віком спостерігається тенденція до збільшення у названій структурі стромальних елементів. Виявлено достовірне зростання цього показника у старих тварин різної статі по відношенню до молодих ( $P < 0,001$ ). Також встановлено достовірне збільшення цього параметра у старих самок в порівнянні з самцями аналогічного віку ( $P < 0,05$ ). Описана структурна

перебудова м'язової оболонки повинна негативно впливати на скоротливу функцію жовчного міхура, зменшувати силу його напруження та скорочення.

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок про те, що атрофічні процеси в жовчному міхурі старих тварин різної статі супроводжуються істотним зменшенням просторових характеристик епітеліоцитів названого органа та їхніх ядер. Динаміка зменшення розмірів клітин і ядер була рівномірною та пропорційною. Діаметр ядер епітеліоцитів у старих самців зменшувався до  $(2,32 \pm 0,08)$  мкм (у молодих самців –  $(3,05 \pm 0,07)$  мкм), а у старих самок – до  $(2,50 \pm 0,06)$  мкм (молоді самки –  $(3,53 \pm 0,08)$  мкм). В обох випадках зміни проаналізованого показника були достовірними ( $P < 0,001$ ). При цьому не відмічено статистично значимих відмінностей при аналізі ядерно-цитоплазматичних співвідношень в епітеліоцитах у тварин названих груп.

Стабільність ядерно-цитоплазматичних співвідношень в епітеліоцитах при вікових змінах досліджуваних структур жовчного міхура свідчила на користь того, що клітинний гомеостаз у цьому випадку не порушується. Це підтверджувалося аналізом відносного об'єму уражених епітеліоцитів досліджуваного органа. Даний показник практично не відрізнявся у всіх групах дослідних тварин.

Відносний об'єм судин у слизовій оболонці жовчного міхура у старих тварин різної статі статистично значимо зменшувався в порівнянні з тваринами молодшого віку. Так, у старих самців цей показник становив  $(4,75 \pm 0,14)$  %, а у старих самок –  $(4,60 \pm 0,15)$  % при  $(5,28 \pm 0,15)$  % та  $(5,30 \pm 0,12)$  % у тварин молодшої вікової групи та різної статі відповідно ( $P < 0,01$ ).

В м'язовій оболонці аналогічні достовірні зміни виявлено лише при аналізі відносного об'єму судин у самок старшої вікової групи. У цих тварин описаний показник був меншим за аналогічний у молодих самок на 6,9 % ( $P < 0,05$ ).

Погіршення кровопостачання жовчного міхура з віком істотно знижує його захисну функцію та погіршує трофіку тканин, сприяючи посиленню негативного впливу на даний орган з боку різних пошкоджуючих агентів як ендогенного, так і екзогенного походження.

Про погіршення кровопостачання стінки жовчного міхура свідчила також вікова динаміка морфометричних показників дрібних артерій (табл. 3.8) та мікроциркуляторного русла в цілому (табл. 3.9).

Таблиця 3.8

Морфометрична характеристика дрібних артерій жовчного міхура інтактних морських свинок різної статі та віку ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	самці 8 міс. (n = 150)	самки 8 міс. (n = 150)	самці 32 міс. (n = 150)	самки 32 міс. (n = 150)				
ДЗ дрібних артерій, мкм	30,90 ± 0,24	29,80 ± 0,21	34,10 ± 0,27	35,90 ± 0,30	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
ДВ дрібних артерій, мкм	10,20 ± 0,12	9,70 ± 0,15	9,50 ± 0,12	9,10 ± 0,15	<0,05	<0,05	<0,001	<0,05
Товщина меді, мкм	6,40 ± 0,06	6,58 ± 0,07	6,90 ± 0,06	7,20 ± 0,08	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001
Індекс Вогенворта	9,15 ± 0,09	9,44 ± 0,07	12,90 ± 0,18	15,60 ± 0,21	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001

Аналіз приведених у таблиці даних показав, що у самців старшої вікової групи діаметр зовнішній дрібних артерій жовчного міхура зростав з (30,90 ± 0,24) мкм до (34,10 ± 0,27) мкм. Між цими показниками виявлена статистична відмінність ( $P < 0,001$ ) і остання цифрова величина перевищувала попередню на 10,4 %.

У морських свинок-самок старшої вікової групи досліджуваний морфометричний показник збільшувався з (29,80 ± 0,21) мкм до (35,90 ± 0,30) мкм. Слід зазначити, що ці цифрові величини між собою статистично відрізнялися ( $P < 0,001$ ). При цьому останній морфометричний параметр перевищував попередній на 20,5 %.

Діаметр внутрішній дрібних артерій жовчного міхура у тварин-самців з віком зменшувався з (10,20 ± 0,12) мкм до (9,50 ± 0,12) мкм і ця різниця становила 6,9 %. У самок вищевказаний параметр зменшувався з (9,70 ± 0,15) мкм

до  $(9,10 \pm 0,15)$  мкм. При цьому остання величина була меншою від попередньої на 6,2 %. Різниця між приведеними даними була достовірною ( $P < 0,05$ ).

Також знайдена достовірна відмінність товщини медії у тварин різного віку. Так, у самців вказаний показник зростав з  $(6,40 \pm 0,06)$  мкм у молодих тварин до  $(6,90 \pm 0,06)$  мкм у старих. У самок з віком зростання даного параметра було більш вираженим і також достовірним ( $P < 0,001$ ).

Індекс Вогенворта у досліджуваних судинах старих самців зростав майже на 41,0 %, порівняно з молодими тваринами, а у самок – на 65,3 %. Слід вказати, що різниця між досліджуваними величинами була статистично значимою ( $P < 0,001$ ).

При аналізі ланок мікроциркуляторного русла (артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів, венул), який представлено у таблиці 3.9, виявлено, що з віком у тварин різної статі зменшувалися діаметри артеріол, прекапілярів та капілярів.

Так, діаметр артеріол жовчного міхура у молодих морських свинок-самців становив  $(18,06 \pm 0,33)$  мкм, а у старих тварин –  $(17,10 \pm 0,31)$  мкм. Останній параметр був меншим від попереднього на 5,3 %. Виявлена різниця була достовірною ( $P < 0,05$ ). У самок дана різниця між молодими та старими особинами складала 6,4 % ( $P < 0,05$ ).

Діаметр прекапілярів у самців з віком зменшувався на 7,8 %, а у самок – на 9,3 %. При аналізі даних величин знайдена достовірна відмінність ( $P < 0,01$ ).

Дослідження діаметрів капілярів жовчного міхура виявило зменшення цього показника у старих самців порівняно з молодими з  $(5,90 \pm 0,12)$  мкм до  $(5,70 \pm 0,12)$  мкм. При цьому достовірна відмінність ( $P < 0,05$ ) спостерігалася тільки при порівнянні вищевказаного параметра у молодих та старих самок. У останніх він був на 6,9 % меншим порівняно з 8-місячними тваринами аналогічної статі.

Морфометрична характеристика мікроциркуляторного русла жовчного міхура інтактних морських свинок різної статі та віку ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	самці 8 міс. (n = 150)	самки 8 міс. (n = 150)	самці 32 міс. (n = 150)	самки 32 міс. (n = 150)				
Діаметр артеріол, мкм	18,06 ± 0,33	17,20 ± 0,32	17,10 ± 0,31	16,10 ± 0,30	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Діаметр прекапілярів, мкм	10,20 ± 0,17	9,70 ± 0,16	9,40 ± 0,17	8,80 ± 0,18	>0,05	<0,05	<0,01	<0,01
Діаметр капілярів, мкм	5,90 ± 0,12	5,80 ± 0,11	5,70 ± 0,12	5,40 ± 0,13	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Діаметр посткапілярів, мкм	12,10 ± 0,18	11,90 ± 0,20	12,50 ± 0,21	12,60 ± 0,24	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Діаметр венул, мкм	26,10 ± 0,45	26,50 ± 0,42	27,30 ± 0,45	27,90 ± 0,48	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Щільність судинного русла на 1 мм <sup>2</sup>	3950,5 ± 151,2	4080,6 ± 105,6	3740,1 ± 160,2	3750,2 ± 121,5	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

У старих морських свинок різної статі спостерігалось збільшення діаметрів посткапілярів та венул порівняно з молодими тваринами. Так, у самців різного віку вищенаведені параметри становили (12,10 ± 0,18) мкм і (12,50 ± 0,21) мкм та (26,10 ± 0,45) мкм і (27,30 ± 0,45) мкм відповідно. Різниця між порівнюваними величинами була відповідно 3,3 % та 4,6 %. У самок зростання діаметрів посткапілярів та венул було більш вираженим – на 5,9 % та 5,3 %. Слід вказати, що статистично достовірна відмінність спостерігалася тільки при порівнянні даних показників між молодими та старими самками ( $P < 0,05$ ).

Щільність судинного русла на одиницю площі стінки жовчного міхура у старих самців та самок зменшувалася порівняно з молодими тваринами. Однак, у самок ця різниця була більшою, статистично значимою ( $P < 0,05$ ) і перевищувала досліджуваний показник у самок молодого віку на 8,1 %.

### 3.4. Морфологічні, морфометричні та імуногістохімічні особливості структури стінки неураженого жовчного міхура в людей зрілого віку

Дані морфометрії гістологічних препаратів неураженого жовчного міхура у людей різної статі віком 30 - 50 років показані в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Морфометрична характеристика стінки непошкодженого жовчного міхура у осіб зрілого віку різної статі ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група	
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 105)
Товщина слизової оболонки, мкм	236,92 ± 3,90	251,40 ± 4,50 *
Товщина м'язової оболонки, мкм	123,75 ± 3,60	112,80 ± 3,30 *
Товщина серозної оболонки, мкм	42,72 ± 1,20	45,80 ± 1,50
М'язово-слизовий індекс	0,522 ± 0,015	0,448 ± 0,012 **
Стромально-міоцитарні відношення в МО	0,152 ± 0,006	0,158 ± 0,008
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	24,94 ± 0,81	30,20 ± 0,93 ***
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	4,21 ± 0,12	5,11 ± 0,11 ***
ЯЦВ в епітеліоцитах	0,0284 ± 0,0002	0,0286 ± 0,0003
ВОС в СО, %	5,70 ± 0,24	5,75 ± 0,23
ВОС в МО, %	5,20 ± 0,21	5,17 ± 0,18
ВОУЕ, %	1,06 ± 0,06	1,10 ± 0,09

Примітка. Тут і в таблицях 3.11, 3.12, 3.13 зірочкою позначені величини, що статистично відрізняються між собою (\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ ).

Аналізом представлених у таблиці 3.10 кількісних величин встановлено, що товщина слизової оболонки жовчного міхура у осіб різної статі була неоднаковою. Так, у чоловіків вона дорівнювала (236,92 ± 3,90) мкм, а у жінок – (251,40 ± 4,50) мкм. Слід зазначити, що різниця між приведеними цифровими величинами була достовірною ( $P < 0,05$ ) і останній морфометричний параметр виявився більшим за попередній на 6,1 %.

Отримані морфометричні показники свідчать, що у чоловіків та жінок цієї вікової групи достовірно значимою виявилася також товщина м'язової оболонки

жовчного міхура ( $P < 0,05$ ). У осіб чоловічої статі названий морфометричний показник був на 8,8 % більшим за аналогічний у жінок.

Слід зазначити, що товщина серозної оболонки жовчного міхура у жінок перевищувала аналогічний показник у чоловіків на 7,2 %. Виявлена відмінність не була статистично відмінною.

Неоднакові морфометричні характеристики слизової та м'язової оболонок неураженого жовчного міхура у осіб різної статі призводили до різних співвідношень між вказаними параметрами. Так, м'язово-слизовий індекс жовчного міхура у чоловіків дорівнював ( $0,522 \pm 0,015$ ), а у жінок ( $0,448 \pm 0,012$ ). Різниця між цими цифровими величинами була достовірною ( $P < 0,01$ ) і попередній показник переважав останній майже у 1,2 рази.

Стромально-міоцитарні співвідношення в м'язовій оболонці досліджуваного органа людей різної статі були майже однаковими. У чоловіків названий морфометричний параметр виявився меншим порівняно з аналогічним у жінок лише на 3,9 %.

В той же час висота покривних епітеліоцитів у них виявилася різною. Так, у жінок вона становила ( $30,20 \pm 0,93$ ) мкм при ( $24,94 \pm 0,81$ ) мкм у чоловіків і достовірно переважала останню величину ( $P < 0,001$ ). Неоднаковими виявилися також розміри ядер епітеліоцитів слизової оболонки досліджуваного органа. Даний параметр у осіб чоловічої статі досягав ( $4,21 \pm 0,12$ ) мкм, а у жінок – ( $5,11 \pm 0,11$ ) мкм. Різниця між цими цифровими величинами виявилася статистично відмінною ( $P < 0,001$ ) і останній показник перевищував попередній на 21,3 %.

Ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах слизової оболонки жовчного міхура в чоловіків та жінок були однаковими, тобто стабільними.

Відносний об'єм судин у слизовій оболонці неураженого жовчного міхура у осіб чоловічої та жіночої статі також не відрізнявся. Не знайдено суттєвої різниці при порівнянні вказаного морфометричного параметра м'язової оболонки жовчного міхура у чоловіків та жінок зрілого віку.

Різниця між відносним об'ємом уражених епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура чоловіків та жінок була незначною ( $1,06 \pm 0,06$ ) % і ( $1,10 \pm 0,09$ ) % відповідно.

Таким чином, проведені комплексні морфометричні дослідження структури стінки жовчного міхура свідчать, що різними є товщина слизової та м'язової оболонок неураженого вказаного органа у чоловіків та жінок одного віку (30 – 50 років). Ця різниця просторових характеристик названих оболонок супроводжується суттєвою і достовірною зміною м'язово-слизового індекса ( $P < 0,01$ ).

Дані, отримані при морфометричному вивченні дрібних артерій жовчного міхура людей досліджуваних груп, представлені в таблиці 3.11.

При аналізі діаметрів зовнішніх дрібних артерій жовчного міхура у осіб різної статі даної вікової групи достовірних відмінностей між цими показниками не виявлено.

Таблиця 3.11

Морфометричні показники дрібних артерій неураженого жовчного міхура у осіб зрілого віку різної статі ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група	
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 105)
ДЗ дрібних артерій, мкм	$35,60 \pm 0,66$	$33,80 \pm 0,63$
ДВ дрібних артерій, мкм	$24,30 \pm 0,36$	$22,70 \pm 0,33^{**}$
Товщина медії, мкм	$5,52 \pm 0,18$	$5,60 \pm 0,21$
Індекс Вогенворта	$2,10 \pm 0,09$	$2,20 \pm 0,09$

Діаметрів внутрішній досліджуваних судин у чоловіків на 6,6 % був більшим за аналогічний показник у жінок і ця різниця була достовірною ( $P < 0,01$ ). Товщина медії та індекс Вогенворта в даних групах порівняння достовірно не відрізнялися.

Дещо різними були показники ланок мікроциркуляторного русла у чоловіків і жінок досліджуваної вікової групи (табл. 3.12).



Морфометрична характеристика судин мікроциркуляторного русла  
неураженого жовчного міхура у осіб зрілого віку різної статі (M ± m)

Показник	Досліджувана група	
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 105)
Діаметр артеріол, мкм	21,70 ± 0,27	20,30 ± 0,24 **
Діаметр прекапілярів, мкм	17,50 ± 0,21	16,40 ± 0,18 **
Діаметр капілярів, мкм	8,80 ± 0,15	8,60 ± 0,12
Діаметр посткапілярів, мкм	26,60 ± 0,30	25,90 ± 0,27
Діаметр венул, мкм	44,90 ± 0,60	46,10 ± 0,57
Щільність судинного русла на 1 мм <sup>2</sup>	3956,70 ± 110,40	4140,50 ± 96,60

У чоловіків зрілого віку діаметр артеріол на 6,5 % перевищував аналогічний показник у жінок, що виявилось достовірним (P < 0,01). Також були різними діаметри прекапілярів. Останні у жінок зменшувалися на 6,3 % порівняно з чоловіками того ж віку (P < 0,01). Не знайдено статистичної відмінності при аналізі діаметрів капілярів, посткапілярів і венул у даних групах порівняння.

Щільність судин на одиницю площі гістологічного зрізу жовчного міхура у жінок лише на 4,6 % перевищувала аналогічний показник у чоловіків. Дана відмінність не була статистично значимою.

Дослідження в люмінісцентному світлі мікротомних зрізів з стінки жовчного міхура, оброблених антисироватками, показали, що плазматичні клітини з IgA, IgM, IgG давали специфічне світіння. При цьому вони переважно рівномірно локалізувалися в СО досліджуваного органа (рис. 3.3, 3.4). Найбільше виявлялося плазмоцитів з IgA, дещо менше з IgM і найменше з IgG. Кількісним вивченням клітин-продуцентів з IgA, IgM, IgG на одиницю площі слизової оболонки неураженого жовчного міхура у людей зрілого віку не знайдено достовірної різниці між особами різної статі (табл. 3.13).

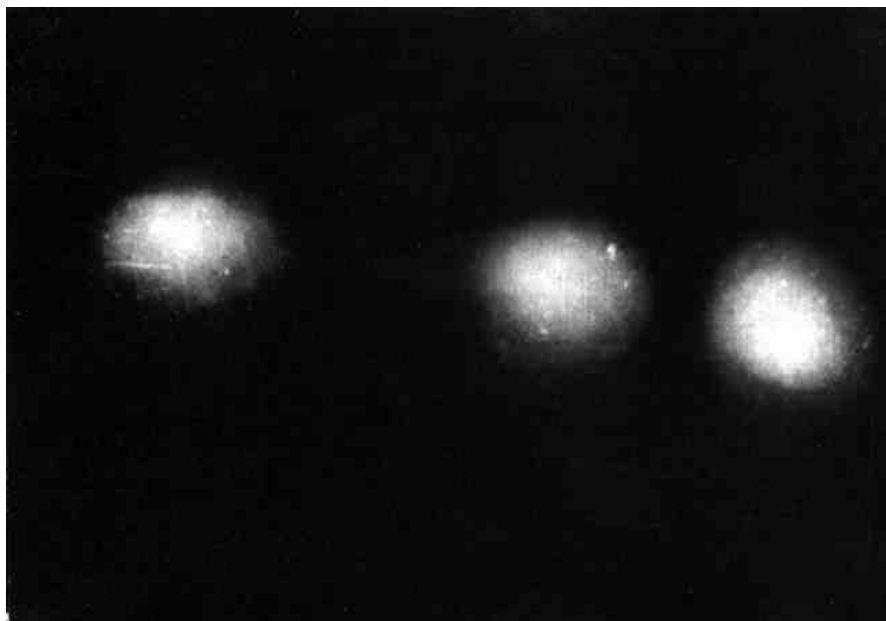


Рис. 3.3. Специфічне світіння плазматичних клітин з IgA у слизовій оболонці неураженого жовчного міхура жінки 38 років (зрілий вік). Спостереження 5. Пряма реакція Кунса, люмінісцентне світло. x 500.



Рис. 3.4. Специфічне світіння плазматичних клітин з IgM у слизовій оболонці неураженого жовчного міхура того ж спостереження. Пряма реакція Кунса, люмінісцентне світло. x 500.

Кількісна характеристика плазматичних клітин з IgIg A, M, G у слизовій оболонці неуразеного жовчного міхура в осіб зрілого віку різної статі ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група	
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 105)
Плазматичні клітини з IgA	194,20 ± 4,80	193,76 ± 4,90
Плазматичні клітини з IgM	103,30 ± 2,70	106,80 ± 3,10
Плазматичні клітини з IgG	60,40 ± 1,50	61,80 ± 1,60
SIgA, г · л <sup>-1</sup>	1,25 ± 0,03	1,23 ± 0,04

Практично однаковим було число плазматичних клітин, які синтезують IgA у чоловіків та жінок даної вікової групи. Кількість плазмоцитів з IgM у жінок зрілого віку лише на 3,4 % була більшою порівняно з чоловіками. Клітин, що синтезують IgG у жінок вказаної групи було більше ніж у чоловіків тільки на 2,3 %. Вміст SIgA у осіб досліджуваних груп був майже однаковим.

Співвідношення між плазматичними клітинами, що синтезують основні класи IgIg A, M, G у слизовій оболонці неуразеного жовчного міхура чоловіків і жінок у віці 30 – 50 років складало 3,2 : 1,7 : 1,0 відповідно. Дане співвідношення можна вважати оптимальним для здійснення повноцінного імунного захисту стінки жовчного міхура від пошкоджуючих чинників різного походження.

3.5. Морфологічні, морфометричні та імуногістохімічні особливості структури стінки неуразеного жовчного міхура в людей похилого та старечого віку

Дані морфометрії гістологічних препаратів неуразеного жовчного міхура у людей 60 – 77 років різної статі показані в таблиці 3.14.

Морфометрична характеристика стінки жовчного міхура у осіб похилого та старечого віку різної статі (M ± m)

Показник	Досліджувана група	
	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 105)
Товщина слизової оболонки, мкм	215,60 ± 4,20	218,70 ± 4,80
Товщина м'язової оболонки, мкм	108,60 ± 2,70	94,90 ± 3,60 *
Товщина серозної оболонки, мкм	47,42 ± 1,30	53,12 ± 1,80 *
М'язово-слизовий індекс	0,503 ± 0,017	0,434 ± 0,010 **
Стромально-міоцитарні відношення в МО	0,175 ± 0,007	0,191 ± 0,009
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	21,45 ± 0,90	24,20 ± 0,96
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	3,60 ± 0,08	4,05 ± 0,10 **
ЯЦВ в епітеліоцитах	0,0278 ± 0,0003	0,0279 ± 0,0004
ВОС в СО, %	5,20 ± 0,21	5,12 ± 0,20
ВОС в МО, %	4,94 ± 0,24	4,65 ± 0,15
ВОУЕ, %	1,80 ± 0,07	1,93 ± 0,09

Примітка. Тут і в таблицях 3.15, 3.16, 3.17 зірочкою позначені величини, що статистично відрізняються між собою (\* - P < 0,05; \*\* - P < 0,01; \*\*\* - P < 0,001).

При морфометричному аналізі товщини слизової оболонки неушкодженого жовчного міхура людей старшого віку не спостерігалось достовірних відмінностей цього показника в залежності від статі.

Проте, товщина м'язової оболонки у чоловіків вказаного віку перевищувала аналогічну у жінок на 12,6 % і дана різниця була достовірною (P < 0,05). Наслідком описаних вище змін стало істотне переважання (P < 0,01) м'язово-слизового індекса у чоловіків старшого віку на 13,7 % порівняно з жінками.

Дослідження товщини серозної оболонки у чоловіків даної вікової групи показало, що вона була на 12,0 % меншою від аналогічного морфометричного показника у жінок того ж віку.

У людей похилого та старечого віку не виявлено різниці в стромально-міоцитарних відношеннях у м'язовій оболонці в осіб різної статі, хоча у жінок

вказаний показник на 9,0 % перевищував аналогічний у чоловіків, однак виявлена різниця не була достовірною.

Подібна динаміка спостерігалася при вивченні висоти покривних епітеліоцитів. Так, у жінок старшого віку цей кількісний параметр на 12,8 % був більшим порівняно з чоловіками. Слід вказати, що різниця між цими показниками виявилася не достовірною.

Аналогічна тенденція простежувалася при дослідженні діаметрів ядер епітеліоцитів слизової оболонки неураженого жовчного міхура у осіб даної вікової групи. У жінок цієї групи спостереження діаметр ядер епітеліоцитів на 12,5 % переважав аналогічний показник порівняно з чоловіками цієї ж вікової групи. Ці дані були статистично відмінними ( $P < 0,01$ ). Майже однаковим при цьому виявилися ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах:  $(0,0278 \pm 0,0003)$  у чоловіків та  $(0,0279 \pm 0,0004)$  у жінок.

Не встановлено суттєвої різниці при порівнянні відносного об'єму судин в слизовій та м'язовій оболонках у людей старшого віку різної статі.

Відносний об'єм уражених епітеліоцитів неушкодженого жовчного міхура в досліджуваній групі у жінок дещо переважав порівняно з чоловіками ( $P > 0,05$ ). Ця різниця складала лише 7,2 %.

Характеристика дрібних артерій жовчного міхура у людей різної статі похилого та старечого віку представлена в таблиці 3.15.

Таблиця 3.15

Морфометричні показники дрібних артерій неураженого жовчного міхура у осіб похилого та старечого віку різної статі ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група	
	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 105)
ДЗ дрібних артерій, мкм	$37,40 \pm 0,54$	$35,90 \pm 0,66$
ДВ дрібних артерій, мкм	$22,10 \pm 0,30$	$20,20 \pm 0,27$ ***
Товщина медії, мкм	$6,10 \pm 0,21$	$6,60 \pm 0,24$
Індекс Вогенворта	$2,86 \pm 0,12$	$3,16 \pm 0,12$

При вимірюванні діаметрів зовнішніх вказаних судин виявлено, що у жінок цей параметр лише на 4,0 % був меншим порівняно з чоловіками того ж віку.

Значні відмінності встановлені при дослідженні діаметрів внутрішніх цих судин ( $P < 0,001$ ). У жінок старшого віку вказаний показник у 1,1 рази виявився меншим за аналогічний у чоловіків.

Товщина медії у досліджуваних судинах жовчного міхура відрізнялася в значній мірі. У чоловіків старшого віку вона становила  $(6,10 \pm 0,21)$  мкм, а у жінок –  $(6,60 \pm 0,24)$  мкм. Індекс Вогенворта також не виявився статистично відмінним в цій групі спостереження.

При вивченні судин мікроциркуляторного русла суттєва різниця ( $P < 0,001$ ) була тільки між діаметрами артеріол та прекапілярів у чоловіків та жінок старшого віку (табл. 3.16).

Так, діаметр артеріол у чоловіків на 7,5 % перевищував аналогічний показник у жінок, а діаметр прекапілярів – на 6,6 % відповідно.

Таблиця 3.16

Морфометрична характеристика судин мікроциркуляторного русла неуразеного жовчного міхура у осіб похилого та старечого віку різної статі ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група	
	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 105)
Діаметр артеріол, мкм	20,10 ± 0,24	18,60 ± 0,21 ***
Діаметр прекапілярів, мкм	16,70 ± 0,21	15,60 ± 0,15 ***
Діаметр капілярів, мкм	8,18 ± 0,15	7,80 ± 0,14
Діаметр посткапілярів, мкм	27,30 ± 0,30	26,70 ± 0,24
Діаметр венул, мкм	45,10 ± 0,63	46,90 ± 0,60
Щільність судинного русла на 1 мм <sup>2</sup>	3960,80 ± 115,20	3860,30 ± 91,20

Діаметри капілярів та посткапілярів у жінок похилого та старечого віку були лише на 4,6 % та 2,2 % меншими порівняно з тими ж показниками у чоловіків.

Діаметр венул жовчного міхура у жінок цієї групи на 4,0 % перевищував аналогічну величину у чоловіків. Дана різниця не була статистично достовірною. Майже не відрізнялася щільність судинного русла на одиницю площі стінки вказаного органа у людей різної статі старшого віку.

При вивченні кількості клітин-продуцентів з IgIg A, M, G у слизовій оболонці неураженого жовчного міхура виявлено суттєву різницю в залежності від статі у осіб старшого віку (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Кількісна характеристика плазматичних клітин з IgIg A, M, G на одиницю площі слизової оболонки неураженого жовчного міхура у осіб похилого та старечого віку різної статі ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група	
	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 105)
Плазматичні клітини з IgA	215,50 ± 6,30	243,10 ± 5,70 **
Плазматичні клітини з IgM	132,20 ± 3,60	170,90 ± 4,20 ***
Плазматичні клітини з IgG	76,80 ± 2,10	87,50 ± 2,40 **
SIgA, г · л <sup>-1</sup>	1,16 ± 0,05	1,04 ± 0,03 *

Так, у жінок віком 60 - 77 років значно більшими виявилися рівні плазматичних клітин, що містять IgIg A, M, G по відношенню до аналогічних показників у чоловіків того ж віку. Останнє вказує на виражену напруженість механізмів місцевого імунного захисту у жовчному міхурі жінок старшого віку.

Звертає на себе увагу факт превалюючого збільшення числа продуцентів IgM ( $P < 0,001$ ) та істотного зменшення концентрації SIgA, що свідчить про втрату слизовою оболонкою жовчного міхура жінок у віці 60 – 77 років первинного бар'єрного механізму захисту, який забезпечувався достатньою кількістю локально синтезованого IgA.

Співвідношення між плазматичними клітинами, що несуть IgIg A, M, G, у цій віковій групі складало 2,8 : 1,7 : 1,0 відповідно і також свідчило про

недостатність первинного місцевого захисту СО жовчного міхура від деструктивних агентів.

3.6. Морфологічне, морфометричне та імуногістохімічне порівняння характеристик жовчного міхура в людей різного віку та статі

Зведені морфометричні показники стінки неураженого жовчного міхура людей різного віку та статі показані в таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

Морфометрична характеристика стінки неураженого жовчного міхура людей різної статі та віку ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	зрілого віку		похилого та старечого віку					
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 105)	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 105)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Товщина СО, мкм	236,92 ± 3,90	251,40 ± 4,50	215,60 ± 4,20	218,70 ± 4,80	<0,05	>0,05	<0,01	<0,001
Товщина МО, мкм	123,75 ± 3,60	112,80 ± 3,30	108,60 ± 2,70	94,90 ± 3,60	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01
Товщина серозної оболонки, мкм	42,72 ± 1,20	45,80 ± 1,50	47,42 ± 1,30	53,12 ± 1,80	>0,05	<0,05	<0,05	<0,01
М'язово-слизовий індекс	0,522 ± 0,015	0,448 ± 0,012	0,503 ± 0,017	0,434 ± 0,010	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
Стромально-міоцитарні відношення в МО	0,152 ± 0,006	0,158 ± 0,008	0,175 ± 0,007	0,191 ± 0,009	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	24,94 ± 0,81	30,20 ± 0,93	21,45 ± 0,90	24,20 ± 0,96	<0,001	>0,05	<0,01	<0,001



1	2	3	4	5	6	7	8	9
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	4,21 ± 0,12	5,11 ± 0,11	3,60 ± 0,08	4,05 ± 0,10	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
ЯЦВ в епітеліоцитах	0,0284 ± 0,0002	0,0286 ± 0,0003	0,0278 ± 0,0003	0,0279 ± 0,0004	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ВОС в СО, %	5,70 ± 0,21	5,75 ± 0,23	5,20 ± 0,21	5,12 ± 0,20	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ВОС в МО, %	5,20 ± 0,27	5,17 ± 0,18	4,94 ± 0,24	4,65 ± 0,15	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ВОУЕ, %	1,06 ± 0,06	1,10 ± 0,09	1,80 ± 0,07	1,93 ± 0,09	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001

Примітка. Тут і в таблицях 3.19, 3.20, 3.21  $P_1$  – достовірна відмінність між 1-ю та 2-ю групами,  $P_2$  – достовірна відмінність між 3-ю та 4-ю групами,  $P_3$  – достовірна відмінність між 1-ю та 3-ю групами,  $P_4$  – достовірна відмінність між 2-ю та 4-ю групами.

Аналіз представлених у вказаній таблиці даних виявив наявність суттєвих відмінностей між більшістю проаналізованих цифрових величин.

З віком у стінці жовчного міхура як жінок, так і чоловіків спостерігалось статистично достовірне зменшення товщини його слизової оболонки. Так, вказаний морфометричний параметр у чоловіків зрілого віку складав  $(236,92 \pm 3,90)$  мкм, а у похилого та старечого –  $(215,60 \pm 4,20)$  мкм. Різниця між приведеними цифровими величинами була достовірною ( $P < 0,01$ ) і останній показник був меншим за попередній майже на 9,0 %. Товщина слизової оболонки неураженого жовчного міхура у жінок зрілого віку дорівнювала  $(251,40 \pm 4,50)$  мкм, а у жінок старшого віку -  $(218,70 \pm 4,80)$  мкм. Ця різниця складала 13,0 % і була статистично відмінною ( $P < 0,001$ ). Вікові атрофічні зміни в слизовій оболонці неураженого досліджуваного органа більш вираженими були у жінок похилого та старечого віку порівняно з особами 30 – 50 років, ніж у чоловіків старшого віку по відношенню до чоловіків зрілого віку.

Товщина м'язової оболонки стінки жовчного міхура з віком як у чоловіків, так і у жінок мала тенденцію до зменшення ( $P < 0,01$ ). У чоловіків з віком

названий морфометричний показник знизився на 12,2 %, а у жінок – на 15,9 %. Виявлені зміни були достовірно різними у всіх групах порівняння ( $P < 0,05$ ) і ( $P < 0,01$ ).

Нерівномірне зменшення товщини слизової та м'язової оболонок досліджуваного органа призводило до змін м'язово-слизового індекса. При цьому даний показник у чоловіків старшого віку зменшувався на 3,6 %, а у жінок - на 3,1 % у порівнянні з особами аналогічної статі зрілого віку відповідно. Проте статистично значимими ці відмінності були лише в залежності від статі людей, але не від їхнього віку.

З віком зростали стромально-міоцитарні відношення у м'язовій оболонці неураженого жовчного міхура. Слід зазначити, що вказаний параметр у чоловіків збільшився на 15,1 %. а у жінок – на 20,9 %.

Серозна оболонка неураженого жовчного міхура з віком потовщувалася. У чоловіків похилого та старечого віку цей показник виявився збільшеним на 11,0 % порівняно з особами зрілого віку, а у жінок – майже на 16,0 %. Виявлені зміни були статистично різними у чоловіків і жінок різного віку ( $P < 0,05$ ) та ( $P < 0,01$ ). Достовірно значимою була відмінність даного показника між чоловіками та жінками старшого віку ( $P < 0,05$ ).

Висота покривних епітеліоцитів слизової оболонки неураженого жовчного міхура з віком знижувалася. Так, у чоловіків старшого віку даний морфометричний параметр зменшився з  $(24,94 \pm 0,81)$  мкм до  $(21,45 \pm 0,90)$  мкм, тобто на 14,0 %, а у жінок – з  $(30,20 \pm 0,93)$  мкм до  $(24,20 \pm 0,96)$  мкм, що становило 19,9 % порівняно з особами зрілого віку.

Достовірно ( $P < 0,001$ ) зменшилися діаметри ядер епітеліоцитів з віком в людей різної статі, але ядерно-цитоплазматичні відношення виявилися майже не зміненими хоча мали незначну тенденцію до зниження. Описане свідчило про стабільність співвідношень між ядром і цитоплазмою при старінні. Так, у чоловіків 60 –77 років даний параметр зменшився на 2,1 %, а у жінок того ж віку – на 2,4 %.

Відносний об'єм судин в слизовій оболонці досліджуваного органа у чоловіків з віком зменшився на 8,8 %, а у жінок – майже на 11,0 %. Аналогічний морфометричний показник в м'язовій оболонці непошкодженого жовчного міхура з віком також знижувався. У чоловіків старшого віку він виявився меншим на 5,0 % порівняно з особами зрілого віку, а у жінок – на 10,0 %. У останніх дана різниця була достовірною ( $P < 0,05$ ).

Морфометричними дослідженнями встановлено, що з віком зростає відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура. Так, у жінок зрілого віку вказаний показник досягав  $(1,10 \pm 0,09)$  %, а у жінок старшого віку –  $(1,93 \pm 0,09)$  %. Різниця між приведеними цифровими величинами виявилася статистично достовірною ( $P < 0,001$ ) і останній параметр переважав попередній майже у 1,8 рази. Слід зазначити, що аналогічна динаміка даного показника спостерігалася у чоловіків: він зріс у 1,69 рази ( $P < 0,01$ ).

Отримані в результаті проведених досліджень кількісні характеристики дрібних артерій жовчного міхура людей представлені в таблиці 3.19.

Таблиця 3.19

Морфометрична характеристика дрібних артерій неуразеного жовчного міхура людей різної статі та віку ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	зрілого віку		похилого та старечого віку					
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 105)	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 105)				
ДЗ дрібних артерій, мкм	35,60 ± 0,66	33,80 ± 0,63	37,40 ± 0,54	35,90 ± 0,66	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ДВ дрібних артерій, мкм	24,30 ± 0,36	22,70 ± 0,33	22,10 ± 0,30	20,20 ± 0,27	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Товщина медії, мкм	5,52 ± 0,18	5,60 ± 0,21	6,10 ± 0,21	6,60 ± 0,24	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Індекс Вогенворта	2,10 ± 0,09	2,20 ± 0,09	2,86 ± 0,12	3,16 ± 0,12	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001

Порівняльний аналіз морфометричних параметрів дрібних артерій жовчного міхура у осіб різної статі та віку виявив, що з віком зростав діаметр зовнішній досліджуваних судин як у чоловіків, так і у жінок. При цьому у чоловіків вказаний морфометричний показник збільшився на 5,0 %, а у жінок – на 6,2 %. Тобто, у останніх знайдене потовщення артерій переважало порівняно з особами чоловічої статі і було достовірним ( $P < 0,05$ ).

Більш зміненим при старінні виявився просвіт дрібних артерій жовчного міхура. У чоловіків похилого та старечого віку він зменшився з  $(24,30 \pm 0,36)$  мкм до  $(22,10 \pm 0,30)$  мкм. Різниця між приведеними морфометричними параметрами була статистично відмінною ( $P < 0,001$ ) і остання цифрова величина виявилася меншою за попередню на 9,0 %. В той же час у осіб жіночої статі з віком досліджуваний показник змінювався у більшому ступені порівняно з чоловіками. Слід вказати, що названа різниця між просвітом дрібних артерій жовчного міхура у жінок зрілого та похилого віку складала 11,0 % і також була статистично значимою ( $P < 0,001$ ).

При старінні організму відмічалось зростання товщини медії досліджуваних судин. У чоловіків з віком вона збільшилася на 10,5 %, а у жінок – майже на 17,9 % і статистична відмінність була тільки у останніх ( $P < 0,05$ ).

Індекс Вогенворта з віком також зазнавав суттєвих змін. Так, у чоловіків вказаний морфометричний параметр при цьому зріс на 36,2 %, а у жінок – на 43,6 %. Зміни досліджуваного показника в обох випадках порівняння були достовірними ( $P < 0,001$ ).

Приведені та проаналізовані цифрові величини свідчать, що з віком дрібні артерії жовчного міхура зазнають значних структурних змін. При цьому зростають їхній діаметр зовнішній, товщина медії та індекс Вогенворта, а їх просвіт зменшується. З віком у жінок вказані процеси переважають порівняно з чоловіками.

Отримані кількісні характеристики ланок мікроциркуляторного русла показані в таблиці 3.20.

Морфометричні показники судин мікроциркуляторного русла неуразеного жовчного міхура у людей різної статі та віку ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	зрілого віку		похилого та старечого віку					
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 105)	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 105)				
Діаметр артеріол, мкм	21,70 ± 0,27	20,30 ± 0,24	20,10 ± 0,24	18,60 ± 0,21	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
Діаметр прекапілярів, мкм	17,50 ± 0,21	16,40 ± 0,18	16,70 ± 0,21	15,60 ± 0,15	<0,01	<0,001	<0,05	<0,01
Діаметр капілярів, мкм	8,80 ± 0,15	8,60 ± 0,12	8,18 ± 0,15	7,80 ± 0,14	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001
Діаметр посткапілярів, мкм	26,60 ± 0,30	25,90 ± 0,27	27,30 ± 0,30	26,70 ± 0,24	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Діаметр венул, мкм	44,90 ± 0,60	46,10 ± 0,57	45,10 ± 0,63	46,90 ± 0,60	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Щільність судинного русла на 1 мм <sup>2</sup>	3956,70 ± 110,40	4140,50 ± 96,60	3960,80 ± 115,20	3860,30 ± 91,20	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Аналізом представлених морфометричних параметрів артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів, венул жовчного міхура виявлено, що з віком артеріальна частина мікроциркуляторного русла мала тенденцію до звуження, а венозна – до розширення.

Так, діаметр артеріол нешкодженого жовчного міхура у чоловіків 60 – 77 років виявився меншим на 7,4 % порівняно з особами зрілого віку (P < 0,001). У жінок при аналогічному порівнянні ця різниця становила 8,4 % і також була достовірною (P < 0,001).

Діаметр прекапілярів досліджуваного органа у чоловіків з віком зменшувався з (17,50 ± 0,21) мкм до (16,70 ± 0,21) мкм, тобто на 4,6 % і ця різниця була достовірною (P < 0,05), а у жінок старшого віку знайдена різниця складала 4,9 % (P < 0,01).

Аналізом отриманих морфометричних показників виявлено також вікові зміни діаметрів капілярів жовчного міхура. Так, вказаний показник у чоловіків похилого та старечого віку дорівнював  $(8,18 \pm 0,15)$  мкм. Слід вказати, дана величина була меншою за аналогічну у осіб 30 – 50 років  $(8,80 \pm 0,15)$  мкм на 7,0 %. У жінок з віком вказана різниця між досліджуваними морфометричними параметрами жовчного міхура склала 9,3 %. Обидві різниці були статистично зміненими ( $P < 0,05$ ;  $P < 0,001$ ).

Порівнянням діаметрів посткапілярів жовчного міхура у осіб різної статі та віку виявлено, що дані структури у групах старшого віку розширювалися. Так, названий вище показник у чоловіків з віком збільшився на 2,6 % ( $P > 0,05$ ), а у жінок – на 3,1 % ( $P < 0,05$ ).

Виявлена тенденція змін спостерігалася також при аналізі діаметрів венул жовчного міхура у осіб різної статі та віку. Хоча, вказані відмінності були незначними і статистично не достовірними.

Проведені морфометричні дослідження показали, що з віком по-різному знижується щільність судинного русла на одиницю площі стінки жовчного міхура. Так, у чоловіків старшого віку названий параметр виявився зменшеним лише на 1,0 % порівняно з особами зрілого віку цієї ж статі, а у жінок – на 6,8 % і остання зміна була достовірною ( $P < 0,05$ ).

Комплексно оцінюючи вікові зміни судин мікроциркуляторного русла неураженого жовчного міхура, можна зробити висновок, що у людей 60 – 77 років артеріоли, прекапіляри та капіляри звужувалися, а посткапіляри та венули мали тенденцію до розширення. Щільність судинного русла на одиницю площі стінки жовчного міхура при цьому зменшувалася по-різному. Описані вікові зміни судин мікроциркуляторного русла переважали у жінок порівняно з чоловіками аналогічного віку.

Імуногістохімічний аналіз стану місцевих імунних механізмів у стінці неураженого жовчного міхура показав, що з віком і у чоловіків, і у жінок виявляються елементи напруженості та незбалансованості з боку локальної продукції IgG A, M, G та вмісту SIgA (табл. 3.21).

Кількісна характеристика плазматичних клітин з IgIg A, M, G на одиницю площі слизової оболонки неуразеного жовчного міхура у людей різної статі та віку ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	зрілого віку		похилого та старечого віку					
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 105)	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 105)				
Плазматичні клітини з IgA	194,20 ± 4,80	193,76 ± 4,90	215,50 ± 6,30	243,10 ± 5,70	>0,05	<0,01	<0,01	<0,001
Плазматичні клітини з IgM	103,30 ± 2,70	106,80 ± 3,10	132,20 ± 3,60	170,90 ± 4,20	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Плазматичні клітини з IgG	60,40 ± 1,50	61,80 ± 1,60	76,80 ± 2,10	87,50 ± 2,40	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001
SIgA, г · л <sup>-1</sup>	1,25 ± 0,03	1,23 ± 0,04	1,16 ± 0,05	1,04 ± 0,03	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01

Слід зазначити, що достовірні зміни виявлені як в межах групи осіб старшого віку різної статі, так і при їх порівнянні з особами зрілого віку.

Незбалансоване зростання кількості плазмоцитів, що містять IgIg класів A, M, G було найсуттєвішим у групі жінок похилого та старечого віку по відношенню до аналогічних показників у всіх досліджуваних групах ( $P < 0,001$ ). У цій же групі спостережень (жінки у віці 60 – 77 років) найістотнішим було зниження рівня основного елемента місцевого імунного захисту – вмісту SIgA ( $P < 0,01$ ).

Висновки.

1. Процес старіння організму супроводжується атрофічними процесами в слизовій оболонці жовчного міхура, що підтверджувалося зменшенням її товщини, висоти покривних епітеліоцитів та їхніх ядер, зростанням кількості сполучнотканинних структур у м'язовій оболонці досліджуваного органа.

2. З віком спостерігається погіршення кровопостачання жовчного міхура, що підтверджувалося зменшенням відносного об'єму судин в його стінці, зростанням діаметру зовнішнього дрібних артерій, товщини медії, індексу Вогенворта, звуженням їхнього просвіту, зменшенням діаметру артеріол, прекапілярів, капілярів, щільності судинного русла на одиницю площі гістологічного зрізу.
3. Процес старіння призводить до зміни місцевих імунних реакцій у слизовій оболонці жовчного міхура, про що свідчило нерівномірне, диспропорційне зростання кількості плазматичних клітин з імуноглобулінами класів А, М, G та суттєвим зниженням концентрації секреторного IgA.
4. Описані структурні зміни жовчного міхура з віком були подібними як в експериментальних тварин, так і в людей. При цьому вони домінували у старих дослідних тварин-самок у в жінок похилого та старечого віку.

Підсумовуючи описане вище можна зробити висновок, що при старінні організму виникають атрофічні процеси в слизовій оболонці жовчного міхура, в м'язовій – склеротичні, погіршується його кровопостачання, змінюються місцеві імунні реакції.

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях [172, 139, 100, 149].



## РОЗДІЛ 4

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЖОВЧНОГО МІХУРА У  
ТВАРИН РІЗНОЇ СТАТІ ТА ВІКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ  
ХРОНІЧНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ

Комплексом морфологічних та морфометричних методів дослідження вивчено 62 жовчних міхурі морських свинок, які були розділені на 4-и групи. 1-а група включала 15 вищевказаних органів тварин-самців віком 8 місяців, яким було змодельовано хронічний холецистит, 2-а – 15 жовчних міхурів самок аналогічного віку з експериментальним хронічним холециститом. 3-я та 4-а групи склалися з експериментальних тварин (самців і самок) віком 32 місяці (кожна по 16 особин) з вказаною змодельованою патологією.

При спостереженні за експериментальними тваринами з хронічним холециститом встановлено, що вони втрачають апетит, в'ялі, малорухомі, шерстяний покрив втрачає природній блиск, збурений, тонус м'язів понижений.

4.1. Морфологічна та морфометрична характеристика жовчного міхура у молодих експериментальних тварин різної статі при хронічному холециститі

Морфометричні показники, отримані при дослідженні гістологічних препаратів жовчних міхурів молодих тварин різної статі при експериментальному хронічному холециститі, представлені в таблиці 4.1.

Морфометричне дослідження стінки жовчного міхура 8-місячних морських свинок з експериментальним холециститом показало, що товщина слизової оболонки у тварин-самців зменшувалася з  $(188,10 \pm 3,90)$  мкм до  $(167,40 \pm 3,30)$  мкм. Встановлено, що різниця між цими величинами була достовірною ( $P < 0,001$ ). При цьому остання величина виявилася меншою за попередню на 11,0 %. У самок при хронічному холециститі досліджуваний

параметр зменшувався з  $(196,60 \pm 4,80)$  мкм до  $(169,10 \pm 3,60)$  мкм ( $P < 0,001$ ). Слід зазначити, що в цих патологічних умовах попередній морфометричний показник перевищував останній на 14,0 %, тобто у молодих самок він виявився зміненим в більшому ступені порівняно з самцями.

Таблиця 4.1

Морфометрична характеристика стінки жовчного міхура молодих морських свинок різної статі при експериментальному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин		P
	самці 8 міс. (n = 150)	самки 8 міс. (n = 150)	
Товщина СО, мкм	$167,40 \pm 3,30$ ***	$169,10 \pm 3,60$ ***	> 0,05
Товщина МО, мкм	$137,80 \pm 3,12$ ***	$119,90 \pm 2,91$ **	< 0,001
Товщина серозної оболонки, мкм	$33,20 \pm 0,60$ ***	$35,30 \pm 0,63$ ***	< 0,05
М'язово-слизовий індекс	$0,823 \pm 0,009$ ***	$0,710 \pm 0,007$ ***	< 0,001
Стромально-міоцитарні відношення в МО	$0,199 \pm 0,006$ ***	$0,212 \pm 0,005$ ***	< 0,05
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	$15,70 \pm 0,30$ ***	$17,80 \pm 0,36$ ***	< 0,001
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	$2,16 \pm 0,12$ ***	$2,60 \pm 0,15$ ***	< 0,05
ЯЦВ в епітеліоцитах	$0,0190 \pm 0,0006$ ***	$0,0201 \pm 0,0005$ ***	> 0,05
ВОС в СО, %	$4,43 \pm 0,15$ **	$4,25 \pm 0,12$ ***	> 0,05
ВОС в МО, %	$4,50 \pm 0,14$ **	$4,38 \pm 0,13$ ***	> 0,05
ВОУЕ, %	$38,30 \pm 1,20$ ***	$46,70 \pm 1,08$ ***	< 0,001

Примітка. Тут і в таблицях 4.2, 4.3 зірочкою позначені величини, що статистично відрізняються від контрольних (\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ ). P – достовірна відмінність між представленими групами спостереження.

У молодих самців при експериментальному холециститі товщина м'язової оболонки зростала з  $(114,80 \pm 2,70)$  мкм до  $(137,80 \pm 3,12)$  мкм. Методами математичної статистики виявлено, що приведені вище морфометричні параметри достовірно ( $P < 0,001$ ) між собою відрізнялися. Слід також вказати, що в даних експериментальних умовах остання цифрова величина виявилася більшою за попередню на 20,0 %. У молодих самок при змодельованій патології ступінь змін

досліджуваного параметра дещо відрізнявся від аналогічного у самців. При цьому товщина м'язової оболонки зростала з  $(108,20 \pm 2,40)$  мкм до  $(119,90 \pm 2,91)$  мкм. Дані величини також статистично відрізнялися між собою ( $P < 0,01$ ), і ця різниця складала майже 11,0 %.

В змодельованих патологічних умовах змінювалася також товщина серозної оболонки жовчного міхура. При хронічному холециститі цей показник зростав як у самців, так і у самок. У тварин першої групи вказана цифрова величина збільшувалася на 11,8 %, а у 2-ї – на 11,7 %. Встановлена відмінність між досліджуваними показниками була достовірною ( $P < 0,001$ ).

Різна направленість перебудови слизової і м'язової оболонок жовчного міхура в досліджуваних експериментальних умовах призводила до істотної зміни м'язово-слизового індекса. Останній при хронічному холециститі у морських свинок-самців зростав з  $(0,610 \pm 0,008)$  до  $(0,823 \pm 0,009)$ . Слід вказати, що приведені морфометричні показники статистично відрізнялися між собою ( $P < 0,001$ ) і остання цифрова величина перевищувала попередню на 34,9 %. Майже аналогічна динаміка описаного показника спостерігалася у молодих морських свинок-самок при експериментальному холециститі. При цьому м'язово-слизовий індекс зростав з  $(0,550 \pm 0,009)$  до  $(0,710 \pm 0,007)$ . Встановлено, що відмінність між цими цифровими величинами також була достовірною ( $P < 0,001$ ), а останній показник перевищував попередній на 29,1 %.

При хронічному холециститі в м'язовій оболонці жовчного міхура спостерігалася зростання стромально-міоцитарних відношень. У молодих самців вищеназваний морфометричний параметр збільшувався з  $(0,158 \pm 0,005)$  до  $(0,199 \pm 0,006)$ . Останній показник виявився більшим за попередній у 1,26 рази ( $P < 0,001$ ). У морських свинок-самок 8-місячного віку стромально-міоцитарні відношення в м'язовій оболонці жовчного міхура при даній патології змінювалися майже аналогічно. При цьому вищеназваний показник зростав з  $(0,161 \pm 0,004)$  до  $(0,212 \pm 0,005)$ . Проведені дослідження показали, що різниця між цими цифровими величинами була достовірною ( $P < 0,001$ ) і останній морфометричний параметр перевищував попередній у 1,32 рази. Отримані

величини свідчать, що розростання сполучної тканини в м'язовій оболонці жовчного міхура при хронічному холециститі істотно переважало у самок в порівнянні з самцями того ж віку.

Висота покривних епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура при експериментальному холециститі в досліджуваних групах тварин зменшувалася. Так, у морських свинок-самців при даній патології названий морфометричний показник знижувався з  $(19,10 \pm 0,33)$  мкм до  $(15,70 \pm 0,30)$  мкм. Знайдене зменшення складало 17,8 % порівняно з інтактними тваринами ( $P < 0,001$ ). У самок з експериментальним хронічним холециститом досліджуваний показник змінювався аналогічно – з  $(22,70 \pm 0,48)$  мкм до  $(17,80 \pm 0,36)$  мкм. Різниця між приведеними величинами була статистично відмінною ( $P < 0,001$ ) і описане зниження останнього показника складало 21,5 % порівняно з інтактними тваринами.

Тенденція до зниження виявлена також при каріометричних дослідженнях. Діаметр ядер покривних епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура при хронічному холециститі у 8-місячних самців зменшувався з  $(3,05 \pm 0,07)$  мкм до  $(2,16 \pm 0,12)$  мкм. Різниця між приведеними цифровими величинами була значною ( $P < 0,001$ ) і становила 29,2 %. В умовах змодельованої патології діаметр ядер покривних епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура у молодих самок знизився з  $(3,59 \pm 0,08)$  мкм до  $(2,60 \pm 0,15)$  мкм, тобто на 27,6 % ( $P < 0,001$ ). Нерівномірні зміни просторових характеристик покривних епітеліоцитів слизової оболонки досліджуваного органа при хронічному холециститі призводять до порушень співвідношень між параметрами ядер та цитоплазми.

Так, ядерно-цитоплазматичні відношення в покривних епітеліоцитах слизової оболонки жовчного міхура у молодих свинок-самців при хронічному холециститі знижувалися з  $(0,0255 \pm 0,0006)$  до  $(0,0190 \pm 0,0006)$ . Встановлено, що різниця між приведеними величинами була достовірною ( $P < 0,001$ ). При цьому перший морфометричний показник перевищував останній у 1,3 рази.

У самок того ж віку при змодельованій патології вищеописаний параметр мав аналогічну динаміку, тобто він теж зменшувався і різниця становила 19,6 % ( $P < 0,001$ ).

Морфометричними дослідженнями виявлено, що при хронічному холециститі у молодих самців і самок в слизовій та м'язовій оболонках жовчного міхура зменшувався відносний об'єм судин. Так, названий параметр слизової оболонки у 8-місячних самців зменшився з  $(5,28 \pm 0,15)$  % до  $(4,43 \pm 0,15)$  %, тобто на 16,1 %. Різниця біла статистично значимою ( $P < 0,01$ ). У молодих самок досліджуваний параметр при вказаній патології знизився на 17,4 % ( $P < 0,001$ ).

Майже така ж динаміка відмічалася при аналізі змін відносного об'єму судин в м'язовій оболонці ураженого жовчного міхура у молодих тварин різної статі. Так, у самців вказаний показник при хронічному холециститі зменшився на 12,1 % порівняно з інтактними тваринами, а у самок – на 14,0 %. Різниця була достовірною ( $P < 0,01$ ;  $P < 0,001$  відповідно).

Аналіз змін відносного об'єму судин в слизовій та м'язовій оболонках жовчного міхура при експериментальному хронічному холециститі показав, що даний морфометричний параметр у тварин різної статі істотно знижувався. При цьому його зменшення переважало у слизовій оболонці вказаного органа порівняно з м'язовою, а також було більш вираженим у самок. Слід вказати, що встановлене зниження досліджуваного параметра свідчило про погіршення кровопостачання стінки жовчного міхура при хронічному запальному процесі в ньому.

Відносний об'єм уражених епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура при змодельованій патології значно зростав. Так, у молодих морських свинок-самців він збільшився з  $(1,04 \pm 0,05)$  % до  $(38,30 \pm 1,20)$  %, тобто у 36,8 рази, а у 8-місячних самок – у 45,8 рази. Приведені цифрові величини свідчать, що альтеративні процеси в стінці жовчного міхура в однакових умовах експериментальної патології переважали у самок порівняно з самцями і є статистично значимими ( $P < 0,01$ ).

При змодельованому холециститі істотно змінювалися морфометричні параметри дрібних артерій жовчного міхура у експериментальних тварин 8-місячного віку (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Морфометрична характеристика дрібних артерій жовчного міхура молодих морських свинок різної статі при експериментальному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин		P
	самці 8 міс. (n = 150)	самки 8 міс. (n = 150)	
ДЗ дрібних артерій, мкм	33,70 ± 0,27 ***	34,12 ± 0,30 ***	> 0,05
ДВ дрібних артерій, мкм	9,10 ± 0,14 ***	8,24 ± 0,12 ***	< 0,01
Товщина медії, мкм	6,93 ± 0,09 ***	7,62 ± 0,06 ***	< 0,001
Індекс Вогенворта	13,70 ± 0,10 ***	17,15 ± 0,12 ***	< 0,001

Діаметр зовнішній вказаних судин досліджуваного органа у молодих самців зростав з (30,90 ± 0,24) мкм у інтактних тварин аналогічного віку та статі до (33,70 ± 0,27) мкм. Слід зазначити, що приведені величини статистично відрізнялися між собою ( $P < 0,001$ ) і останній морфометричний показник перевищував попередній майже на 9,1 %.

При змодельованій патології діаметр внутрішній дрібних артерій жовчного міхура самців зменшився з (10,20 ± 0,12) мкм у інтактних тварин до (9,10 ± 0,14) мкм, тобто їхній просвіт звузився на 10,8 %. Товщина медії досліджуваних судин при хронічному холециститі збільшилася на 8,3 % і ця різниця була достовірною ( $P < 0,001$ ). Слід вказати, що в змодельованих патологічних умовах істотно змінювався індекс Вогенворта. При цьому він зростав з (9,15 ± 0,09) до (13,70 ± 0,10). Необхідно зазначити, що різниця між цими цифровими величинами була статистично значимою ( $P < 0,001$ ) і останній показник перевищував попередній на 49,7 %. Таке зростання індекса Вогенворта свідчить про значне зниження пропускної здатності дрібних артерій жовчного міхура у молодих самців з хронічним холециститом в порівнянні з інтактними тваринами аналогічної статі та віку.

У 8-місячних самок в даних умовах патології діаметр зовнішній дрібних артерій жовчного міхура зростав на 14,5 %. Дане зростання відрізнялося від аналогічного у самців на 5,4 %. Таким чином ступінь змін досліджуваного показника у морських свинок-самок при експериментальному холециститі був більш вираженим порівняно з самцями.

Діаметр внутрішній вищевказаних судин у молодих самок при хронічному холециститі зменшувався на 15,0 %. Слід зазначити, що звуження просвіту цих судин у самок переважало аналогічні зміни даного морфометричного параметра у самців ( $P < 0,01$ ). У морських свинок-самок при досліджуваній патології в більшому ступені зростала також товщина медії дрібних артерій жовчного міхура. Так, вказаний показник у цих тварин збільшувався з  $(6,58 \pm 0,07)$  мкм у інтактних самок до  $(7,62 \pm 0,06)$  мкм. Різниця між приведеними цифровими параметрами була достовірною ( $P < 0,001$ ) і становила 15,8 %. Зміна цієї величини відрізнялася від аналогічної у самців на 7,5 %.

Індекс Вогенворта у змодельованих патологічних умовах суттєво і достовірно збільшувався ( $P < 0,001$ ). При цьому даний показник у молодих самок при хронічному холециститі відрізнявся від аналогічного в контрольній групі в 1,8 рази.

У молодих морських свинок (як самців, так і самок) в умовах хронічного холецистититу змінювалися також морфометричні показники ланок мікроциркуляторного русла жовчного міхура (табл. 4.3).

Так, у самців при змодельованій патології діаметр артеріол жовчного міхура зменшився з  $(18,06 \pm 0,33)$  мкм до  $(17,05 \pm 0,27)$  мкм. При цьому останній показник виявився меншим від попереднього на 5,6 % ( $P < 0,05$ ). У морських свинок-самок даний морфометричний параметр при хронічному холециститі знизився на 6,9 % ( $P < 0,05$ ).

Аналогічна динаміка змін виявлена при аналізі морфометричних параметрів прекапілярів у 8-місячних морських свинок різної статі в умовах тривалого запалення жовчного міхура. Цей показник у самців знизився на 8,8 % у порівнянні з інтактними тваринами ( $P < 0,01$ ). У самок діаметр прекапілярів при хронічному

холециститі зменшувався з  $(9,70 \pm 0,16)$  мкм до  $(8,40 \pm 0,11)$  мкм. Різниця між даними цифровими величинами була суттєвою і складала 13,4 % ( $P < 0,001$ ).

Таблиця 4.3

Морфометрична характеристика мікроциркуляторного русла жовчного міхура молодих морських свинок різної статі при експериментальному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин		P
	самці 8 міс. (n = 150)	самки 8 міс. (n = 150)	
Діаметр артеріол, мкм	$17,05 \pm 0,27$ *	$16,02 \pm 0,24$ *	$< 0,05$
Діаметр прекапілярів, мкм	$9,30 \pm 0,12$ **	$8,40 \pm 0,11$ ***	$< 0,001$
Діаметр капілярів, мкм	$5,54 \pm 0,09$ *	$5,22 \pm 0,09$ **	$< 0,05$
Діаметр посткапілярів, мкм	$13,30 \pm 0,21$ **	$13,70 \pm 0,23$ ***	$> 0,05$
Діаметр венул, мкм	$29,60 \pm 0,42$ ***	$30,90 \pm 0,45$ ***	$< 0,05$
Щільність судинного русла на $1 \text{ мм}^2$	$3430,40 \pm 103,80$ *	$3386,80 \pm 109,20$ ***	$> 0,05$

Порівнянням діаметрів прекапілярів ураженого жовчного міхура виявлено, що більш виражена їх перебудова відмічалася у самок порівняно з самцями.

Діаметри капілярів у тварин-самців віком 8 місяців при досліджуваній патології зменшувалися порівняно з інтактною групою аналогічного віку на 6,1 %. Різниця між порівнюваними величинами була достовірною ( $P < 0,05$ ). У молодих самок вказаний параметр при експериментальному холециститі зменшувався на 10,0 % ( $P < 0,01$ ). З отриманих даних видно, що у самок ураження капілярів жовчного міхура при хронічному запальному процесі в ньому переважали по відношенню до аналогічних змін жовчного міхура у самців із змодельованим хронічним холециститом.

Протилежна динаміка знайдена при дослідженні посткапілярів та венул жовчного міхура при хронічному холециститі у молодих тварин різної статі. Так, діаметри посткапілярів жовчного міхура у самців при вказаній патології зростали на 9,9 %, а у самок – на 15,0 %. Приведені дані статистично відрізнялися



( $P < 0,01$  та  $P < 0,001$  відповідно). При цьому діаметри венул у молодих самців та самок достовірно збільшувалися на 13,4 % і на 16,6 % відповідно ( $P < 0,001$ ).

Проведений кількісний морфологічний аналіз щільності судин на одиницю площі ( $1 \text{ мм}^2$ ) стінки жовчного міхура виявив, що у самців і самок 8-місячного віку вказаний параметр при хронічному холециститі зменшився майже однаково – у 1,15 рази ( $P < 0,05$ ) та у 1,2 рази відповідно ( $P < 0,001$ ).

#### 4.2. Морфологічна та морфометрична характеристика жовчного міхура у старих експериментальних тварин різної статі при хронічному холециститі

Спостереження за тваринами старшої вікової групи з експериментальним холециститом показали, що їхній загальний стан був важчим порівняно з молодими дослідними морськими свинками. Описане підтверджувалося більш вираженою малорухомістю тварин, млявістю, значним пониженням м'язового тону, втратою апетиту.

Морфометричні показники стінки жовчного міхура у старих морських свинок самців та самок при змодельованому холециститі показані у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Морфометрична характеристика стінки жовчного міхура морських свинок різної статі старшої вікової групи при експериментальному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин		P
	самці 32 міс. (n = 160)	самки 32 міс. (n = 160)	
1	2	3	4
Товщина СО, мкм	141,40 ± 3,46 ***	140,20 ± 3,50 ***	> 0,05
Товщина МО, мкм	126,30 ± 3,10 ***	109,80 ± 3,07 **	< 0,01
Товщина серозної оболонки, мкм	40,20 ± 0,83 **	44,90 ± 0,90 **	< 0,01
М'язово-слизовий індекс	0,890 ± 0,008 ***	0,783 ± 0,010 ***	< 0,001

1	2	3	4
Стромально-міоцитарні відношення в МО	0,245 ± 0,004 ***	0,284 ± 0,006 ***	< 0,01
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	11,60 ± 0,42 ***	11,16 ± 0,50 ***	> 0,05
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	1,56 ± 0,11 ***	1,48 ± 0,13 ***	> 0,05
ЯЦВ в епітеліоцитах	0,0180 ± 0,0006 ***	0,0175 ± 0,0006 ***	> 0,05
ВОС в СО, %	3,75 ± 0,13 ***	3,50 ± 0,15 ***	> 0,05
ВОС в МО, %	4,08 ± 0,13 ***	3,94 ± 0,12 ***	> 0,05
ВОУЕ, %	47,20 ± 1,10 ***	54,60 ± 1,15 ***	< 0,001

Примітка. Тут і в таблицях 4.5, 4.6 зірочкою позначені величини, що статистично відрізняються від контрольних (\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ ).  $P$  – достовірна відмінність між представленими групами спостереження.

Аналізом представлених у приведеній вище таблиці даних виявлено, що в умовах змодельованої патології товщина слизової оболонки жовчного міхура у 32-місячних самців знижувалася. При цьому вищевказаний морфометричний параметр зменшився з  $(168,30 \pm 4,20)$  мкм до  $(141,40 \pm 3,46)$  мкм. Різниця між приведеними кількісними величинами виявилася достовірною ( $P < 0,001$ ). Останній морфометричний параметр був меншим за попередній майже на 16,0 %.

Аналогічно змінювався даний показник при хронічному холециститі у старих самок. Так, у інтактних тварин такої ж статі та віку він дорівнював  $(175,30 \pm 5,40)$  мкм, а у експериментальних –  $(140,20 \pm 3,50)$  мкм, тобто він зменшувався на 20,0 % ( $P < 0,001$ ). Описані вище цифрові величини показують, що ступінь структурних змін слизової оболонки жовчного міхура у морських свинок-самок старшої вікової групи переважав порівняно з аналогічними у самців цього ж віку.

Динаміка змін м'язової оболонки у 32-місячних самок і самців при хронічному холециститі була протилежною. Виявлено, що товщина м'язової оболонки у морських свинок-самців старшої вікової групи при вказаній патології зростала з  $(107,90 \pm 2,10)$  мкм до  $(126,30 \pm 3,10)$  мкм. Різниця була достовірною і

складала 17,0 % ( $P < 0,001$ ). У старих самок даний морфометричний показник ураженого жовчного міхура зростав на 8,0 % - з  $(101,70 \pm 2,40)$  мкм у інтактних особин до  $(109,80 \pm 3,07)$  мкм ( $P < 0,01$ ).

Приведені вище цифрові величини свідчать, що при змодельованому холециститі у експериментальних тварин-самців старшої вікової групи зміни м'язової оболонки є більш вираженими порівняно з відповідними показниками у самок аналогічного віку.

При експериментальному холециститі як у старих морських свинок-самців, так і у самок товщина серозної оболонки жовчного міхура зростала. У самців це збільшення складало 13,9 %, а у самок – 16,0 %. Отримані дані були статистично значимі ( $P < 0,01$ ).

Морфометричними дослідженнями виявлено також зміни м'язово-слизового індекса у експериментальних тварин. Так, у 32-місячних морських свинок-самців названий показник жовчного міхура при хронічному холециститі збільшувався з  $(0,641 \pm 0,010)$  до  $(0,890 \pm 0,008)$ . Різниця між цими морфометричними показниками виявилася достовірною ( $P < 0,001$ ). При цьому остання цифрова величина перевищувала попередню на 38,8 %. Аналогічно змінювався досліджуваний морфометричний параметр жовчного міхура у старих морських свинок-самок і це збільшення становило 35,0 % ( $P < 0,001$ ).

Стромально-міоцитарні відношення в м'язовій оболонці ураженого жовчного міхура як у самців, так і у самок старшої вікової групи виявилися збільшеними порівняно з інтактними тваринами аналогічного віку. При цьому у старих самців з хронічним холециститом дане зростання вказаного показника складало 28,9 %, а у самок – 35,2 %. Описане свідчить, що ступінь розростання стромальних елементів у м'язовій оболонці ураженого жовчного міхура у 32-місячних морських свинок-самок був більшим порівняно з самцями аналогічного віку. Слід також відмітити, що різниця між стромально-міоцитарними відношеннями м'язової оболонки жовчного міхура в порівнюваних групах була статистично відмінною ( $P < 0,001$ ).

Висота покривних епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура при хронічному холециститі у 32-місячних морських свинок-самців знижувалася на 20,0 %, а у старих самок з аналогічною патологією – на 26,6 %. Різниця між досліджуваними показниками була достовірною по відношенню до цього ж параметра у інтактних тварин різної статі аналогічного віку ( $P < 0,001$ ).

Діаметр ядер покривних епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура при хронічному холециститі у старих тварин різної статі також зменшувався. Так, у 32-місячних свинок-самців вказане зниження показника відбулося майже у 1,5 рази, а у самок аналогічного віку – у 1,7 рази. Дана різниця була достовірно значимою ( $P < 0,001$ ).

Нерівномірне зниження морфометричних характеристик ядра та цитоплазми покривних епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура в умовах досліджуваної патології призводило до зміни ядерно-цитоплазматичних відношень. У старих самців цей показник при хронічному холециститі зменшувався майже на 30,0 % у порівнянні з інтактними тваринами аналогічного віку, а у 32-місячних самок – на 32,7 %. Описані зміни були статистично різними ( $P < 0,001$ ).

Приведені та описані вище кількісні дані, що характеризують динаміку змін в ядрі та цитоплазмі покривних епітеліоцитів, свідчать про більш виражену їхню структурну перебудову в змодельованих патологічних умовах у самок старшої вікової групи.

Відносний об'єм судин в слизовій та м'язовій оболонках жовчного міхура при хронічному холециститі у старих морських свинок – (самців і самок) також знижувався. Так, у 32-місячних самців відносний об'єм судин слизової оболонки досліджуваного органа при вказаній патології зменшився з  $(4,75 \pm 0,14) \%$  до  $(3,75 \pm 0,13) \%$ , тобто на 21,0 % ( $P < 0,001$ ). У старих морських свинок-самок даний показник слизової оболонки при хронічному холециститі знизився з  $(4,60 \pm 0,15) \%$  до  $(3,50 \pm 0,15) \%$  і ця різниця складала 24,0 % ( $P < 0,001$ ).

У тварин-самців досліджуваної групи відносний об'єм судин м'язової оболонки ураженого жовчного міхура знижувався на 16,0 %. При порівнянні

даного параметра між інтактними та експериментальними старими самками виявлено його зменшення на 17,0 %. Різниця між приведеними морфометричними параметрами жовчного міхура порівнюваних груп спостережень була значною ( $P < 0,001$ ).

Відносний об'єм уражених покривних епітеліоцитів у старих морських свинок-самців при хронічному холециститі збільшився з  $(1,09 \pm 0,06)$  % до  $(47,20 \pm 1,10)$  %, тобто у 43,3 рази ( $P < 0,001$ ), а у самок – у 47,9 рази ( $P < 0,001$ ).

Проведеним аналізом морфометричних параметрів стінки жовчного міхура при змодельованій патології виявлено, що більш виражені структурні зміни досліджуваного органа встановлені у 32-місячних морських свинок-самок порівняно з самцями аналогічного віку.

Результати, отримані внаслідок морфометричного дослідження дрібних артерій ураженого жовчного міхура тварин старшої вікової групи, показані в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Морфометрична характеристика дрібних артерій жовчного міхура старих морських свинок різної статі при експериментальному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин		P
	самці 32 міс. (n = 160)	самки 32 міс. (n = 160)	
ДЗ дрібних артерій, мкм	$36,80 \pm 0,60$ ***	$41,90 \pm 0,78$ ***	$< 0,001$
ДВ дрібних артерій, мкм	$8,20 \pm 0,15$ ***	$7,60 \pm 0,12$ ***	$< 0,01$
Товщина медії, мкм	$8,60 \pm 0,18$ ***	$9,30 \pm 0,21$ ***	$< 0,05$
Індекс Вогенворта	$20,10 \pm 0,24$ ***	$28,90 \pm 0,30$ ***	$< 0,001$

Аналіз даних морфометричних параметрів показав, що при змодельованій патології діаметр зовнішній дрібних артерій досліджуваного органа у морських свинок-самців складав  $(36,80 \pm 0,60)$  мкм. Даний показник статистично відрізнявся від такого ж контрольного параметра ( $P < 0,001$ ), який становив  $(34,10 \pm 0,27)$  мкм. При цьому слід зазначити, що остання цифрова величина була меншою за попередню на 7,9 %. У морських свинок-самок досліджуваний

морфометричний показник досягав ( $41,90 \pm 0,78$ ) мкм і перевищував аналогічний контрольний параметр на 16,7 % ( $P < 0,001$ ).

Достовірно зменшувався діаметр внутрішній дрібних артерій жовчного міхура у самців та самок старшої вікової групи з експериментальним холециститом порівняно з контролем. У самців зменшення цього параметра становило 13,7 %, а у самок – 16,5 % ( $P < 0,001$ ).

Товщина медії вказаних судин в обох дослідних групах зростала порівняно з інтактними тваринами. Так, у 32-місячних морських свинок-самців вона збільшилася з ( $6,90 \pm 0,06$ ) мкм до ( $8,60 \pm 0,18$ ) мкм, тобто в 1,2 рази ( $P < 0,001$ ). У старих тварин-самок дане зростання було у 1,3 рази ( $P < 0,001$ ).

Все описане вище призводило до значного зростання індекса Вогенворта. Так, у старих самців з хронічним холециститом даний показник збільшився майже у 1,6 рази порівняно з контрольними, а у 32-місячних самок – майже у 1,9 рази. Виявлені зміни були статистично відмінними ( $P < 0,001$ ).

При змодельованому експериментальному холециститі змінювалися також морфометричні параметри ланок мікроциркуляторного русла у дослідних тварин старшої вікової групи (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Морфометрична характеристика мікроциркуляторного русла жовчного міхура старих морських свинок різної статі при хронічному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин		P
	самці 32 міс. (n = 160)	самки 32 міс. (n = 160)	
Діаметр артеріол, мкм	$16,03 \pm 0,21$ *	$14,60 \pm 0,18$ ***	$< 0,001$
Діаметр прекапілярів, мкм	$8,50 \pm 0,12$ ***	$7,40 \pm 0,10$ ***	$< 0,001$
Діаметр капілярів, мкм	$5,01 \pm 0,08$ ***	$4,68 \pm 0,07$ ***	$< 0,01$
Діаметр посткапілярів, мкм	$14,10 \pm 0,18$ ***	$14,60 \pm 0,15$ ***	$< 0,01$
Діаметр венул, мкм	$31,50 \pm 0,30$ ***	$32,70 \pm 0,33$ ***	$< 0,05$
Щільність судинного русла на $1 \text{ мм}^2$	$3114,40 \pm 99,30$ **	$3030,04 \pm 101,40$ ***	$> 0,05$

Так, діаметр артеріол жовчного міхура у морських свинок-самців даної групи був меншим за аналогічний показник у контрольній групі на 6,2 %. Ця різниця була достовірною ( $P < 0,05$ ). У морських свинок-самок в даних патологічних умовах діаметр артеріол статистично значимо ( $P < 0,01$ ) відрізнявся від контрольного: його зменшення становило майже 9,3 %.

Зменшувалися також діаметри прекапілярів і капілярів у старих тварин з експериментальним холециститом. У 32-місячних самців вони звужувалися відповідно на 9,6 % та 12,1 %. Отримані величини статистично відрізнялися від контрольних ( $P < 0,001$ ). У старих морських свинок-самок діаметр прекапілярів жовчного міхура при вказаній патології зменшився на 15,9 %, а діаметр капілярів – на 13,3 % ( $P < 0,001$ ).

В даних експериментальних умовах спостерігалася протилежна динаміка при дослідженні діаметрів посткапілярів та венул жовчного міхура. Слід вказати, що у самців старшої вікової групи діаметр посткапілярів зростав з  $(12,50 \pm 0,21)$  мкм до  $(14,10 \pm 0,18)$  мкм і дана відмінність становила 12,8 % ( $P < 0,001$ ). У старих тварин-самок цей показник збільшувався з  $(12,60 \pm 0,24)$  мкм до  $(14,60 \pm 0,15)$  мкм, тобто на 15,9 % у порівнянні з інтактною групою ( $P < 0,001$ ).

Діаметр венул ураженого жовчного міхура у старих тварин різної статі також зростав: у самців – на 15,4 %, а самок – на 17,2 %. Різниця між приведеними параметрами виявилася достовірною ( $P < 0,001$ ).

Значно зменшилася щільність судин на одиницю площі стінки жовчного міхура у старих тварин з експериментальним холециститом. Даний показник у 32-місячних самців знизився на 16,7 % ( $P < 0,01$ ), а у самок аналогічного віку – на 19,2 % ( $P < 0,001$ ).

#### 4.3. Структурні особливості змін стінки та судин жовчного міхура у морських свинок різного віку та статі при хронічному холециститі

Морфометрична характеристика стінки жовчного міхура, його судин при експериментальному холециститі у дослідних тварин різного віку та статі представлені в таблицях 4.7, 4.8, 4.9.

Згідно отриманих морфометричних параметрів структура стінки жовчного міхура при змодельованому холециститі істотно змінювалася. Слід зазначити, що виявлені при цьому структурні зміни переважали у самок порівняно з самцями (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Морфометрична характеристика стінки жовчного міхура морських свинок різної статі та віку при експериментальному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	самці 8 міс. (n = 150)	самки 8 міс. (n = 150)	самці 32 міс. (n = 160)	самки 32 міс. (n = 160)				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Товщина СО, мкм	167,40 ± 3,30	169,10 ± 3,60	141,40 ± 3,46	140,20 ± 3,50	> 0,05	> 0,05	<0,001	<0,001
Товщина МО, мкм	137,80 ± 3,12	119,90 ± 2,91	126,30 ± 3,10	109,80 ± 3,07	<0,001	<0,01	<0,05	<0,05
Товщина серозної оболонки, мкм	33,20 ± 0,60	35,30 ± 0,63	40,20 ± 0,83	44,90 ± 0,90	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001
М'язово- слизовий індекс	0,823 ± 0,009	0,710 ± 0,007	0,890 ± 0,008	0,783 ± 0,010	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Стромально- міоцитарні відношення в МО	0,199 ± 0,006	0,212 ± 0,005	0,245 ± 0,004	0,284 ± 0,006	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001
Висота покровних епітеліоци- тів, мкм	15,70 ± 0,30	17,80 ± 0,36	11,60 ± 0,42	11,16 ± 0,50	<0,001	> 0,05	<0,001	<0,001
Діаметр ядер епітеліоци- тів, мкм	2,16 ± 0,12	2,60 ± 0,15	1,56 ± 0,11	1,48 ± 0,13	<0,05	> 0,05	<0,01	<0,001



1	2	3	4	5	6	7	8	9
ЯЦВ в епітеліютах	0,0190 ± 0,0006	0,0201 ± 0,0005	0,0180 ± 0,0006	0,0175 ± 0,0006	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
ВОС в СО, %	4,43 ± 0,15	4,25 ± 0,12	3,75 ± 0,13	3,50 ± 0,15	> 0,05	> 0,05	<0,01	< 0,01
ВОС в МО, %	4,50 ± 0,14	4,38 ± 0,13	4,08 ± 0,13	3,94 ± 0,12	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05
ВОУЕ, %	38,30 ± 1,20	46,70 ± 1,08	47,20 ± 1,10	54,60 ± 1,15	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка. Тут і в таблицях 4.8, 4.9  $P_1$  – достовірна відмінність між 1-ю та 2-ю групами,  $P_2$  – достовірна відмінність між 3-ю та 4-ю групами,  $P_3$  – достовірна відмінність між 1-ю та 3-ю групами,  $P_4$  – достовірна відмінність між 2-ю та 4-ю групами.

У морських свинок-самців молодшої вікової групи товщина слизової оболонки жовчного міхура при тривалому експериментальному холециститі зменшувалася на 11,0 % у порівнянні з інтактною групою, а у самок аналогічного віку – майже на 14,0 % ( $P < 0,001$ ). У експериментальних тварин старшої вікової групи досліджуваний морфометричний параметр жовчного міхура у самців знизився майже на 16,0 % ( $P < 0,001$ ), а у самок – на 20,0 % ( $P < 0,001$ ).

Товщина м'язової оболонки жовчного міхура в змодельованих патологічних умовах мала тенденцію до збільшення. Слід вказати, що при цьому у молодих морських свинок-самців названий вище морфометричний показник зріс на 20,0 %, а у самок – на 10,8 %. У дослідних тварин 32-місячного віку досліджувані морфометричні параметри відповідно збільшувалися – на 17,0 % і 8,0 %.

При хронічному експериментальному холециститі змінювалася також товщина серозної оболонки жовчного міхура. Так, у самців 8-місячного віку вказаний параметр зріс на 11,8 %, а у самок аналогічного віку – на 11,7 %. Слід зазначити, що у старих експериментальних тварин дані кількісні величини були дещо іншими і відповідно збільшувалися на 13,9 % та 16,0 %. Всі виявлені структурні зміни були достовірними.

Неоднозначні зміни просторових характеристик слизової та м'язової оболонки ураженого жовчного міхура призводили до істотних змін м'язово-слизового індекса, який найбільш адекватно відображає ступінь порушень гомеостазу на органному рівні структурної організації систем. При цьому в змодельованих патологічних умовах м'язово-слизовий індекс жовчного міхура у молодих тварин-самців зростав на 34,9 %, а у самок – на 29,1 %. У старшій віковій групі вказаний морфометричний параметр збільшувався відповідно на 38,8 % і 35,0 %.

Проаналізовані та приведені вище цифрові величини свідчать про те, що просторові характеристики досліджуваних оболонки (слизової, м'язової, серозної) ураженого жовчного міхура найбільше були змінені у експериментальних морських свинок-самок старшої вікової групи.

Стромально-міоцитарні відношення в м'язовій оболонці жовчного міхура при змодельованому ураженні останнього мали тенденцію до зростання. При цьому у самців віком 8 місяців даний показник виявився збільшеним майже на 26,0 %, а у самок того ж віку – на 31,7 %. У експериментальних тварин старшої вікової групи збільшення вказаного параметра м'язової оболонки відбулося на 28,9 % у самців і на 35,2 % у самок.

Морфометричними вимірами встановлено, що при хронічному експериментальному холециститі істотно знижувалася висота покривних епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура. При цьому у молодих морських свинок-самців даний морфометричний параметр знизився на 17,8 %, а у 8-місячних самок – на 21,5 %. З віком досліджуваний показник відповідно зменшувався на 20,0 % і 26,6 %.

В змодельованих експериментальних умовах змінювалися також просторові характеристики ядер покривних епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура. Найбільш змінені ядра епітеліоцитів виявилися у самок старшої вікової групи. Нерівномірні та диспропорційні зміни просторових характеристик ядра та цитоплазми покривних епітеліоцитів слизової оболонки ураженого жовчного міхура призводили до порушення ядерно-цитоплазматичних відношень в

досліджуваних структурах. Необхідно вказати, що ядерно-цитоплазматичні відношення виявилися найбільше зміненими в епітеліоцитах слизової оболонки жовчного міхура дослідних морських свинок-самок віком 32 місяці.

Змодельований патологічний процес в жовчному міхурі супроводжувався зменшенням відносного об'єму судин в його слизовій та м'язовій оболонках. Так, при хронічному холециститі відносний об'єм судин в слизовій оболонці вказаного органа у 8-місячних самців зменшився на 16,1 %, а у самок – на 17,4 %. При цьому у старшій віковій групі він знизився відповідно на 21,0 % і 24,0 %. Майже аналогічна динаміка виявлена при вивченні кровопостачання м'язової оболонки ураженого жовчного міхура.

При експериментальному хронічному холециститі спостерігалось істотне зростання відносного об'єму уражених епітеліоцитів жовчного міхура у дослідних тварин різної статі та віку. При цьому деструктивні процеси суттєво переважали у старих експериментальних морських свинок-самок порівняно з самцями того ж віку.

Таким чином, комплексним морфометричним дослідженням стінки жовчного міхура при змодельованому експериментальному холециститі встановлено, що структурні зміни у вказаному пошкодженному органі залежать від віку та статі дослідних тварин і найбільш глибокими вони виявилися у морських свинок-самок старшої вікової групи.

Оцінка отриманих морфометричних параметрів дрібних артерій жовчного міхура при хронічному холециститі показала, що їхня структура в змодельованих патологічних умовах суттєво змінювалася (табл. 4.8).

Так, в ураженому жовчному міхурі молодих морських свинок-самців діаметр зовнішній дрібних артерій зростав майже на 9,1 %, а у самок аналогічного віку – на 14,5 %. У дослідних тварин старшої вікової групи ступінь описаних змін був дещо іншим. У самців віком 32 місяці досліджуваний морфометричний параметр збільшувався на 7,9 %, а у старих самок – на 16,7 %.

Морфометрична характеристика дрібних артерій жовчного міхура морських свинок різної статі та віку при експериментальному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	самці 8 міс. (n=150)	самки 8 міс. (n = 150)	самці 32 міс. (n = 160)	самки 32 міс. (n = 160)				
ДЗ дрібних артерій, мкм	33,70 ± 0,27	34,12 ± 0,30	36,80 ± 0,60	41,90 ± 0,78	> 0,05	<0,001	<0,001	<0,001
ДВ дрібних артерій, мкм	9,10 ± 0,14	8,24 ± 0,12	8,20 ± 0,15	7,60 ± 0,12	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Товщина медії, мкм	6,93 ± 0,09	7,62 ± 0,06	8,60 ± 0,18	9,30 ± 0,21	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001
Індекс Вогенворта	13,70 ± 0,10	17,15 ± 0,12	20,10 ± 0,24	28,90 ± 0,30	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Діаметр внутрішній (просвіт) дрібних артерій жовчного міхура в даних експериментальних умовах мав тенденцію до звуження. При цьому у 8-місячних тварин-самців діаметр внутрішній дрібних артерій вказаного органа зменшився на 10,8 %, а у самок того ж віку – на 15,0 %. У експериментальних тварин старшої вікової групи зниження цього параметра відбулося відповідно на 13,7 % і 16,5 %.

Товщина медії дрібних артерій жовчного міхура при хронічному холециститі суттєво збільшувалася (у молодих самців на 8,3 %, у старих – на 24,6 %, а у самок - відповідно на 15,8 % та 29,2 %).

Все описане вище призводило до змін індекса Вогенворта у вказаних судинах при експериментальному холециститі. У молодих самців та самок він зростав на 49,6 % і 81,7 %, а у старих тварин – на 55,8 % та 85,3 % відповідно.

Приведені та проаналізовані структурні зміни дрібних артерій ураженого жовчного міхура вказують, що при хронічному холециститі вони були більш вираженими у морських свинок-самок (як молодшої, так і старшої вікових груп) порівняно з самцями.

Аналіз змін кількісних характеристик артеріол жовчного міхура показав, що в умовах експериментального холециститу вони істотно змінювалися (табл. 4.9).

При вказаній патології у молодих морських свинок-самців діаметр артеріол жовчного міхура зменшувався на 5,6 %, у самок аналогічного віку – на 6,9 %. У дослідних тварин віком 32 місяці – на 6,2 % і 9,3 % відповідно.

Аналогічна динаміка змін виявлена при аналізі морфометричних параметрів прекапілярів. При експериментальному холециститі у тварин 8-місячного віку діаметр прекапілярів жовчного міхура зменшувався у самців на 8,8 %, а у самок того ж віку - на 13,4 %. У старих тварин дана різниця становила 9,6 % і 16,0 %.

Капіляри ураженого жовчного міхура також звужувалися і найбільші патологічні зміни спостерігалися у старих самців і самок.

Таблиця 4.9

Морфометрична характеристика мікроциркуляторного русла жовчного міхура морських свинок різної статі та віку при експериментальному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	самці 8 міс. (n=150)	самки 8 міс. (n = 150)	самці 32 міс. (n = 160)	самки 32 міс. (n = 160)				
Діаметр артеріол, мкм	17,05 ± 0,27	16,02 ± 0,24	16,03 ± 0,21	14,60 ± 0,18	<0,05	<0,001	<0,01	<0,001
Діаметр прекапілярів, мкм	9,30 ± 0,12	8,40 ± 0,11	8,50 ± 0,12	7,40 ± 0,10	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Діаметр капілярів, мкм	5,54 ± 0,09	5,22 ± 0,09	5,01 ± 0,08	4,68 ± 0,07	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001
Діаметр посткапілярів, мкм	13,30 ± 0,21	13,70 ± 0,23	14,10 ± 0,18	14,60 ± 0,15	> 0,05	<0,01	<0,05	<0,01
Діаметр венул, мкм	29,60 ± 0,42	30,90 ± 0,45	31,50 ± 0,30	32,70 ± 0,33	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01
Щільність судинного русла на 1 мм <sup>2</sup>	3430,40 ± 103,80	3386,80 ± 109,20	3114,40 ± 99,30	3030,40 ± 101,40	> 0,05	> 0,05	<0,05	<0,05

Слід зазначити, що аналіз морфометричних показників посткапілярів та венул жовчного міхура при експериментальному холециститі виявив їхнє

розширення. Діаметр посткапілярів у молодих самців зростав на 9,9 %, а у самок аналогічного віку – на 15,0 %. У старшої вікової групи вказаний параметр зріс відповідно на 12,8 % і 15,9 %.

Діаметр венул більш виражено зростав у старих тварин з хронічним холециститом. Але у самок це збільшення майже на 2,0 % переважало аналогічне у самців.

Щільність судин на одиницю площі жовчного міхура в даних експериментальних умовах також змінювалася. Так, при змодельованому холециститі у молодих свинок-самців вказаний морфометричний параметр виявився зниженим на 13,1 % порівняно з контролем, а у самок – на 17,0 %. У самців та самок віком 32 місяці дане зменшення було більш істотним і становило 16,7 % і 19,2 % відповідно.

Оцінюючи приведені цифрові величини, що характеризують зміни ланок мікроциркуляторного русла жовчного міхура в умовах змодельованої експериментальної патології можна зробити висновок, що при тривалому запальному ураженні досліджуваного органа артеріальна частина вказаних судин звужується, а венозна – розширюється.

Слід зазначити, що при хронічному холециститі як у молодих дослідних тварин, так і у морських свинок старшої вікової групи в більшому ступені змінюються судини жовчного міхура самок порівняно з самцями.

При світлооптичному дослідженні гістологічних препаратів жовчного міхура експериментальних тварин спостерігався виражений набряк строми у слизовій та м'язовій оболонках досліджуваного органа, також мав місце перивазальний набряк.

Епітеліоцити слизової оболонки досліджуваного органа з явищами набряку, в цитоплазмі деяких з них спостерігається підвищена вакуолізація. Ядра деяких епітеліоцитів інтенсивно забарвлені. Межі між досліджуваними клітинами нечіткі. Місцями спостерігається десквамація епітеліоцитів.

Відмічалася також вогнищева та дифузна інфільтрація строми м'язової та слизової оболонок жовчного міхура клітинними елементами (рис. 4.1, 4.2), серед яких переважали клітини лімфоцитарного ряду.

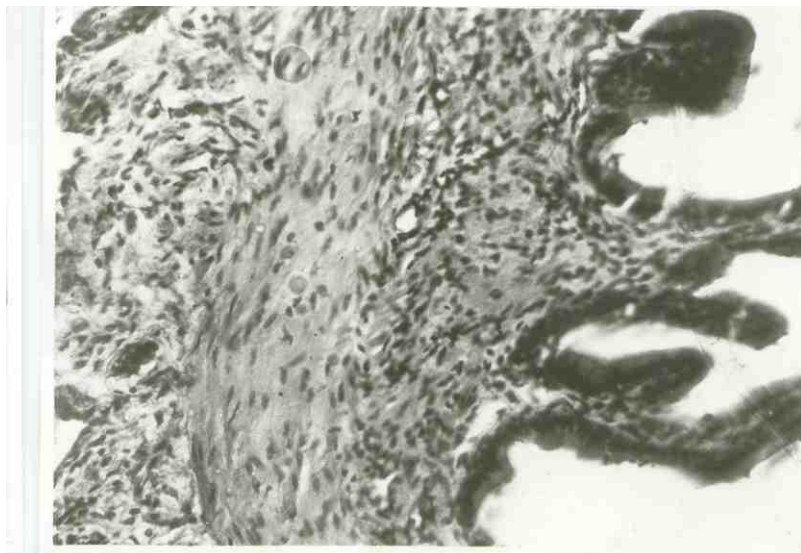


Рис. 4.1. Деструктивні та інфільтративні процеси в стінці жовчного міхура 8-місячної морської свинки-самця при хронічному експериментальному холециститі. Спостереження 69.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.

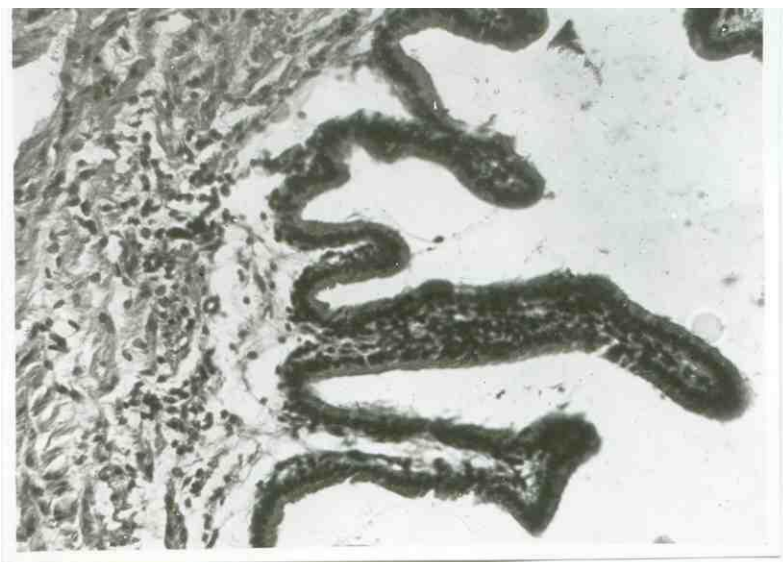


Рис. 4.2. Виразений набряк, деструктивні та інфільтративні процеси в стінці жовчного міхура 8-місячної морської свинки-самки при хронічному експериментальному холециститі. Спостереження 81.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.

У м'язовій оболонці досліджуваного органа спостерігалось розростання сполучної тканини. При цьому виявлявся набряк, розволокнення та дезорганізація елементів досліджуваної тканини (рис. 4.3, 4.4). Остання розросталась перивазально, деформуючи та звужуючи при цьому просвіт судин, а також між пластами м'язових волокон та невеликих груп міоцитів.

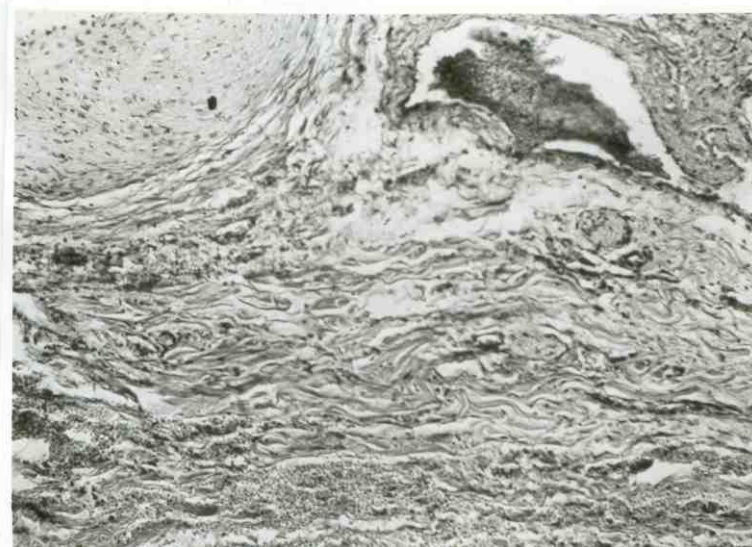


Рис. 4.3. Набряк, деструктивні та інфільтративні процеси і судинні розлади у м'язовій оболонці жовчного міхура 32-місячної морської свинки-самця з експериментальним хронічним холециститом. Спостереження 18. Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.

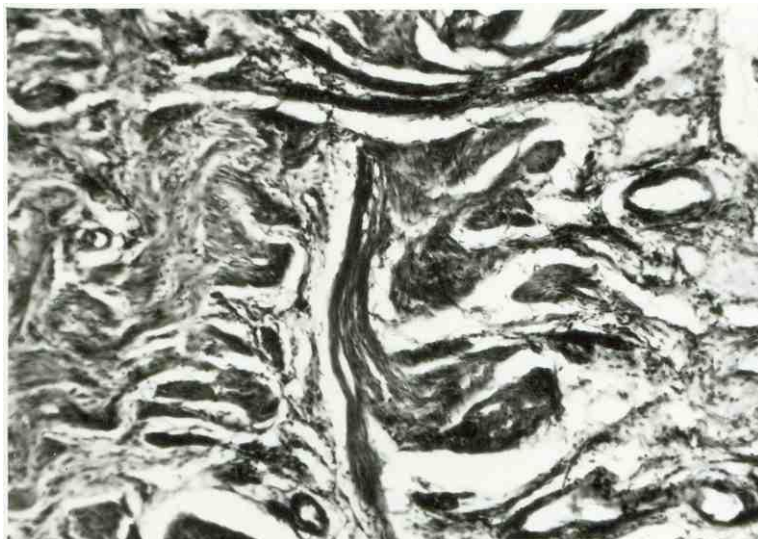


Рис. 4.4. Виражений набряк, деструктивні та інфільтративні процеси і судинні розлади у м'язовій оболонці жовчного міхура 32-місячної морської свинки-самки з експериментальним хронічним холециститом. Спостереження 23. Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.



Спостерігалось також потовщення стінок артеріальних судин внаслідок набряку та міоеластофіброзу, звуження їх просвіту, відмічалися проліферація ендотеліоцитів та десквамація окремих ендотеліальних клітин. Деякі судини були облітеровані.

Вени, а також венозні судини мікроциркуляторного русла розширені, повнокровні. Відмічалася виражена звивистість судин, саккуляція їх, обмуровані сліпі закінчення, безсудинні зони (рис. 4.5 - 4.8).

Місцями спостерігалися явища стазу, а також дрібновогнищеві перивазальні крововиливи.



Рис. 4.5. Нерівномірність просвіту, звивистість, саккуляція судин мікроциркуляторного русла, безсудинні зони в м'язовій оболонці жовчного міхура 8-місячної морської свинки-самця при хронічному експериментальному холециститі. Спостереження 76.

Туш-желатинова наливка судин. x 100.



Рис. 4.6. Нерівномірність просвіту, звивистість, саккуляція судин мікроциркуляторного русла, безсудинні зони в м'язовій оболонці жовчного міхура 8-місячної морської свинки-самки при хронічному експериментальному холециститі. Спостереження 79.

Туш-желатинова наливка судин. х 100.



Рис. 4.7. Нерівномірність просвіту, звивистість, саккуляція судин мікроциркуляторного русла, виражені безсудинні зони в стінці жовчного міхура 32-місячної морської свинки-самця при хронічному експериментальному холециститі. Спостереження 101.

Туш-желатинова наливка судин. х 100.

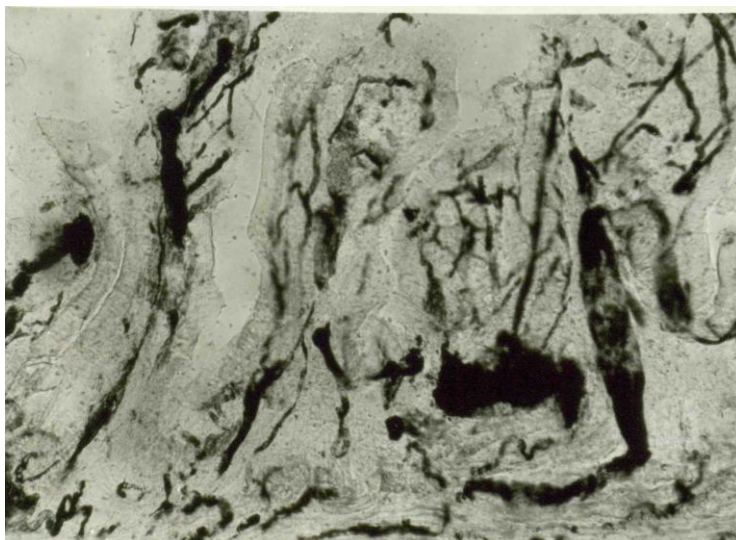


Рис. 4.8. Нерівномірність просвіту, звивистість, саккуляція судин мікроциркуляторного русла, виражені безсудинні зони в стінці жовчного міхура 32-місячної морської свинки-самки при хронічному експериментальному холециститі. Спостереження 100.

Туш-желатинова наливка судин. х 100.

Дані, отримані в результаті проведеного експериментального дослідження свідчать, що у пошкодженому жовчному міхурі 8-місячних морських свинок-самців при тривалому експериментальному холециститі товщина слизової оболонки знижувалася на 11,0 %, висота покривних епітеліоцитів – на 17,8 %, діаметри їхніх ядер зменшувалися на 29,2 %, а у самок аналогічного віку – на 14,0 %, 21,5 % і 27,6 % відповідно. При цьому встановлено порушення співвідношень між просторовими характеристиками слизової та м'язової оболонок жовчного міхура, стромально-міоцитарних відношень в останній, ядерно-цитоплазматичних відношень в епітеліоцитах, суттєво порушувалося кровопостачання даного органа, зростав відносний об'єм уражених епітеліоцитів. Описані процеси корелювали з віком і переважали у морських свинок-самок.

Висновки.

1. Експериментальний хронічний холецистит у дослідних тварин супроводжується вираженими альтеративними, інфільтративними, склеротичними, атрофічними процесами та судинними розладами.

2. У морських свинок-самців при змодельованій патології товщина слизової оболонки жовчного міхура зменшувалася на 11,0 %, висота покривних епітеліоцитів – на 17,8 %, ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах – у 1,3 рази, відносний об'єм судин у слизовій оболонці – на 16,1 %, товщина серозної оболонки зростала на 11,8 %, стромально-міоцитарні відношення – у 1,26 рази, відносний об'єм уражених епітеліоцитів – у 36,8 рази, просвіт дрібних артерій звужувався на 10,8 %, артеріальна ланка мікроциркуляторного русла також звужувалася, а венозна – розширювалася. У самок (молодих та старих) вказані патологічні процеси були більш вираженими порівняно з самцями.

Результати наукових досліджень, представлені в цьому розділі, опубліковані в роботах [152, 173, 149, 174].

## РОЗДІЛ 5

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ЖОВЧНОГО МІХУРА У ЛЮДЕЙ РІЗНОЇ СТАТІ ТА ВІКУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ КАЛЬКУЛЬОЗНОМУ ХОЛЕЦИСТИТИ

Комплексом гістологічних, морфологічних, імуногістохімічних та морфометричних методів дослідження вивчено 41 жовчний міхур людей, які були поділені на 4-и групи. 1-у групу складала 6 вказаних органів чоловіків зрілого віку (30 – 50 років) з хронічним калькульозним холециститом, 2-у – 18 жовчних міхурів, що були видалені у жінок того ж віку з аналогічною патологією. 3-я та 4-а групи нараховували відповідно 5 і 12 жовчних міхурів, видалених у чоловіків та жінок похилого та старечого віку (60 - 77 років) з хронічним калькульозним холециститом.

Планові холецистектомії проведено на базі Тернопільської центральної районної лікарні.

5.1. Морфологічна, імуногістохімічна та морфометрична характеристика стінки жовчного міхура людей різної статі зрілого віку при хронічному калькульозному холециститі

Кількісна морфологічна характеристика стінки ураженого жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі у чоловіків та жінок зрілого віку показана в таблиці 5.1.

Аналізом морфометричних параметрів стінки жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі встановлено, що при даній патології вони істотно змінювалися порівняно з контролем. Так, товщина слизової оболонки ураженого досліджуваного органа у чоловіків вказаної вікової групи зменшувалася з  $(236,92 \pm 3,90)$  мкм до  $(191,30 \pm 4,80)$  мкм. Слід вказати, що дані цифрові величини достовірно відрізнялися між собою ( $P < 0,001$ ). При цьому

останній морфометричний параметр був меншим за попередній на 19,2 %. У жінок даної вікової групи досліджуваний показник мав аналогічну динаміку, тобто він зменшувався з  $(251,40 \pm 4,50)$  мкм до  $(202,50 \pm 4,74)$  мкм і ця різниця становила 19,5 % ( $P < 0,001$ ).

Таблиця 5.1

Морфометричні показники стінки жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі у осіб різної статі зрілого віку ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група		P
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 108)	
Товщина СО, мкм	$191,30 \pm 4,80$ ***	$202,50 \pm 4,74$ ***	> 0,05
Товщина МО, мкм	$126,50 \pm 1,80$	$117,80 \pm 1,92$	< 0,01
Товщина серозної оболонки, мкм	$33,70 \pm 1,20$ ***	$34,20 \pm 1,32$ ***	> 0,05
М'язово-слизовий індекс	$0,661 \pm 0,016$ ***	$0,582 \pm 0,015$ ***	< 0,01
Стромально-міоцитарні відношення в МО	$0,195 \pm 0,007$ ***	$0,210 \pm 0,009$ ***	> 0,05
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	$16,06 \pm 0,42$ ***	$19,10 \pm 0,45$ ***	< 0,001
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	$2,23 \pm 0,03$ ***	$2,64 \pm 0,05$ ***	< 0,001
ЯЦВ в епітеліоцитах	$0,0193 \pm 0,0003$ ***	$0,0191 \pm 0,0004$ ***	> 0,05
ВОС в СО, %	$5,10 \pm 0,15$ *	$5,05 \pm 0,12$ *	> 0,05
ВОС в МО, %	$4,70 \pm 0,09$ *	$4,60 \pm 0,15$ *	> 0,05
ВОУЕ, %	$43,20 \pm 0,81$ ***	$55,60 \pm 0,93$ **	< 0,001

Примітка. Тут і в таблицях 5.2, 5.3, 5.4 зірочкою позначені величини, що статистично відрізняються від контрольних (\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ ). P – достовірна відмінність між представленими групами спостереження.

Товщина м'язової оболонки жовчного міхура в даних патологічних умовах у чоловіків цієї групи спостереження збільшилася з  $(123,75 \pm 3,60)$  мкм до  $(126,50 \pm 1,80)$  мкм. Різниця між приведеними цифровими величинами виявилася статистично не значимою. Товщина м'язової оболонки жовчного міхура у жінок

досліджуваної вікової групи зросла з  $(112,80 \pm 3,30)$  мкм до  $(117,80 \pm 1,92)$  мкм і різниця становила 4,4 % порівняно з контролем, тобто теж не була достовірною.

При хронічному калькульозному холециститі в обох групах спостереження була тоншою серозна оболонка. У здорових чоловіків зрілого віку вона складала  $(42,72 \pm 1,20)$  мкм, а при вказаній патології –  $(33,70 \pm 1,20)$  мкм. Різниця була суттєвою і останній показник виявився меншим за попередній на 21,1 % ( $P < 0,001$ ). У жінок аналогічної групи досліджуваний морфометричний параметр зменшувався з  $(45,80 \pm 1,50)$  мкм до  $(34,20 \pm 1,32)$  мкм, тобто на 25,3 % ( $P < 0,001$ ).

В досліджуваних патологічних умовах істотно змінювалися також м'язово-слизові індекси як у чоловіків, так і у жінок віком 30 – 50 років. У перших даний морфометричний параметр збільшився на 26,6 %, а у жінок різниця складала 29,9 % ( $P < 0,001$ ).

Встановлено також, що у осіб чоловічої та жіночої статі зрілого віку змінювалися стромально-міоцитарні співвідношення в м'язовій оболонці ураженого жовчного міхура. У перших даний показник збільшився з  $(0,152 \pm 0,006)$  до  $(0,195 \pm 0,007)$ . Різниця виявилася суттєвою і становила 28,3 % ( $P < 0,001$ ). Аналогічна динаміка досліджуваного морфометричного показника жовчного міхура виявлена у жінок. Слід зазначити, що у останніх він зріс на 32,9 % ( $P < 0,001$ ). Істотне збільшення стромально-міоцитарних відношень у м'язовій оболонці жовчного міхура в умовах досліджуваної патології вказувало на те, що при хронічному калькульозному холециститі в м'язовій оболонці зростає кількість сполучної тканини порівняно з міоцитами.

При хронічному холециститі в жовчному міхурі чоловіків досліджуваної вікової групи висота покривних епітеліоцитів знижувалася з  $(24,94 \pm 0,81)$  мкм до  $(16,06 \pm 0,42)$  мкм. Приведені цифрові величини статистично відрізнялися між собою ( $P < 0,001$ ). При цьому останній морфометричний параметр ураженого жовчного міхура виявився меншим за контрольний на 35,6 %. Така ж динаміка

вказаного показника спостерігалася у жінок досліджуваної групи. Він виявився зменшеним на 36,8 % ( $P < 0,001$ ).

Слід зазначити, що в обох групах спостережень статистично значимо зменшувалися розміри ядер покривних епітеліоцитів слизової оболонки ураженого жовчного міхура, при цьому суттєво змінювалися ядерно-цитоплазматичні відношення у досліджуваних структурах ( $P < 0,001$ ). У чоловіків знайдена різниця порівняно з контрольною величиною становила 32,0 %, а у жінок – 33,2 % ( $P < 0,001$ ).

Відносний об'єм судин на одиницю площі слизової оболонки ураженого жовчного міхура чоловіків зрілого віку зменшився на 10,5 %, а у жінок – на 12,2 % порівняно з контролем. Дана різниця відносних об'ємів судин в м'язовій оболонці ураженого досліджуваного органа склала відповідно 9,6 % і 11,0 % і була достовірною ( $P < 0,05$ ).

В цих патологічних умовах помітно зростав відносний об'єм уражених епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура як у чоловіків, так і у жінок віком 30 – 50 років. У чоловіків названий вище морфометричний параметр зріс у 40,7 рази, а у жінок – у 50,5 рази ( $P < 0,001$ ).

Приведені та проаналізовані вище цифрові величини свідчать, що у досліджуваних осіб жіночої статі морфологічна структура жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі була змінена в більшому ступені порівняно з чоловіками.

При дослідженні гістологічних препаратів ураженого жовчного міхура у світлооптичному мікроскопі спостерігалися виражені судинні розлади у стінці досліджуваного органа, які характеризувалися їхнім розширенням та повнокров'ям, явищами стазу у судинах МЦР, вираженим набряком строми слизової та м'язової оболонок, деструктивними та інфільтративними процесами в них (рис. 5.1, 5.2, 5.3, 5.4).

Наявність інфільтратів з плазматичних та лімфоїдних клітин свідчила про хронічне запалення (рис. 5.3, 5.4).



В деяких мікропрепаратах ураженого жовчного міхура спостерігалися некротичні процеси в слизовій та м'язовій оболонках (рис. 5.2, 5.3). Серед некротичних мас виявлялися в основному нейтрофільні лейкоцити та лімфоїдно-гістіоїдні елементи.

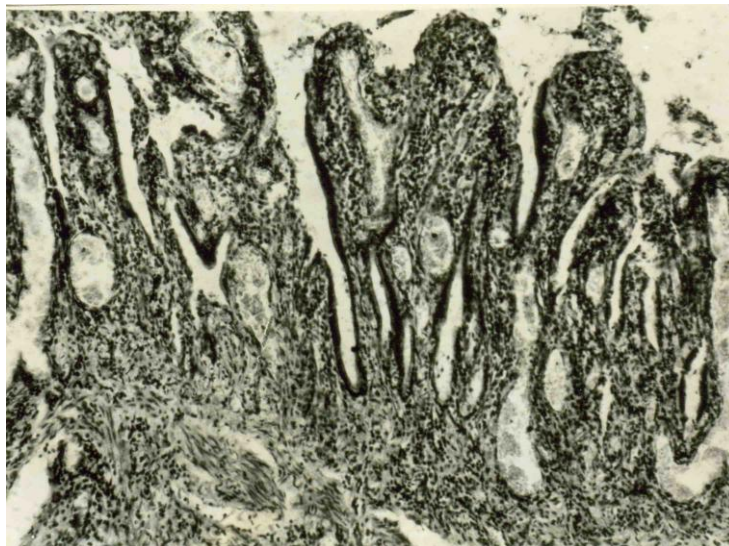


Рис. 5.1. Судинні розлади, набряк, деструктивні та інфільтративні процеси в слизовій та м'язовій оболонках жовчного міхура при хронічному холециститі у чоловіка зрілого віку. Спостереження 26.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.

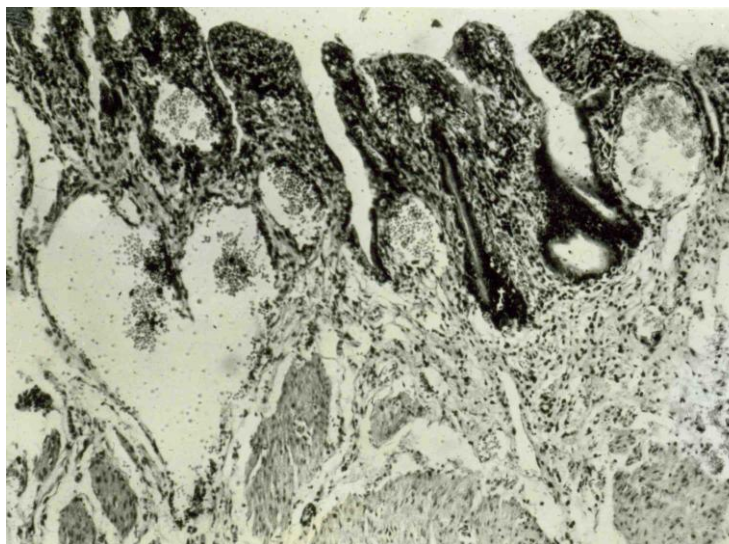


Рис. 5.2. Судинні розлади, набряк, деструктивні та інфільтративні процеси в слизовій та м'язовій оболонках жовчного міхура при хронічному холециститі у жінки зрілого віку. Спостереження 40.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.

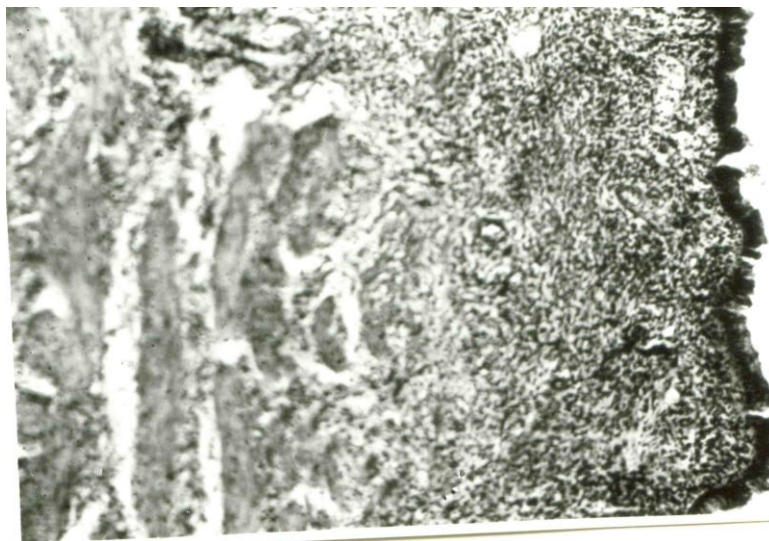


Рис. 5.3. набряк, деструктивні та інфільтративні процеси у слизовій та м'язовій оболонках жовчного міхура при хронічному холециститі у чоловіка зрілого віку. Спостереження 37.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.



Рис. 5.4. набряк, деструктивні, інфільтративні процеси, десквамація покривних епітеліоцитів у слизовій оболонці жовчного міхура при хронічному холециститі у жінки зрілого віку. Спостереження 29.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.

У м'язовій оболонці досліджуваного органа, крім набряку, деструктивних та інфільтративних явищ, відмічалися також склеротичні процеси (рис. 5.5, 5.6, 5.9, 5.10).

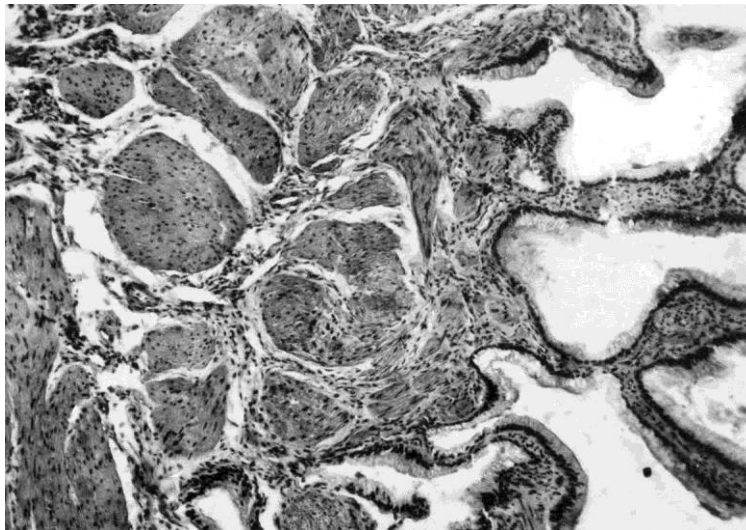


Рис. 5.5. набряк строми, інфільтративні, деструктивні та склеротичні явища у слизовій та м'язовій оболонках жовчного міхура при хронічному холециститі у чоловіка зрілого віку. Спостереження 42.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.

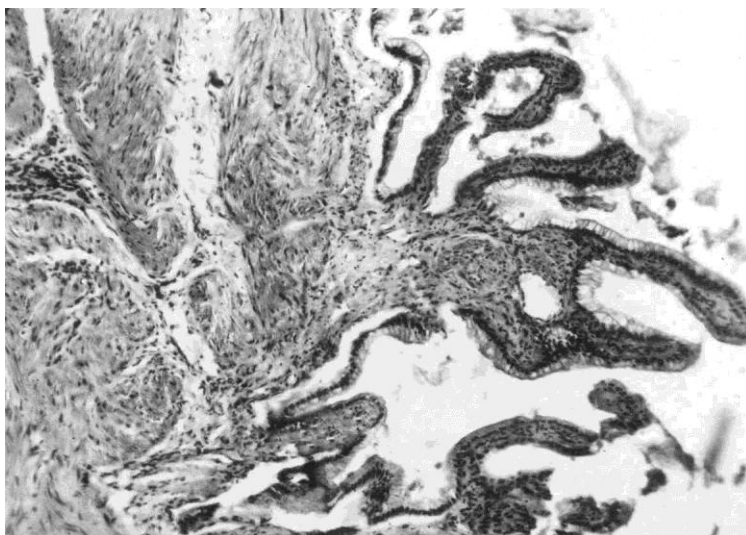


Рис. 5.6. набряк строми, деструктивні, інфільтративні та склеротичні процеси у слизовій і м'язовій оболонках жовчного міхура при хронічному холециститі у жінки зрілого віку. Спостереження 44.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.



Гістологічно структурні зміни також виявлені в судинах ураженого жовчного міхура (рис. 5.7, 5.8). Вони характеризувалися перивазальним набряком та склерозом, потовщенням стінки судин, звуженням їхнього просвіту і навіть облітерацією. Останнє призводило до порушення кровопостачання стінки досліджуваного органа і погіршення функціонування її структурних елементів.

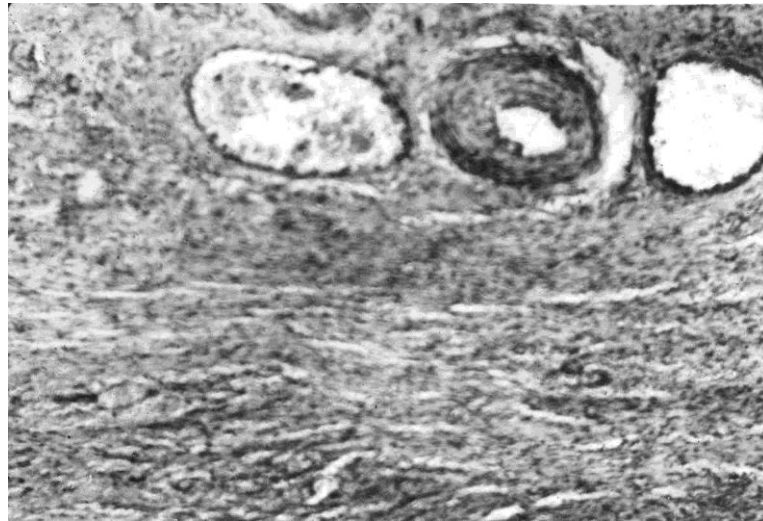


Рис. 5.7. Потовщення стінки та дилатовані судини, набряк, помірні деструктивні та інфільтративні процеси у м'язовій оболонці жовчного міхура при хронічному холециститі у жінки зрілого віку. Спостереження 18.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.

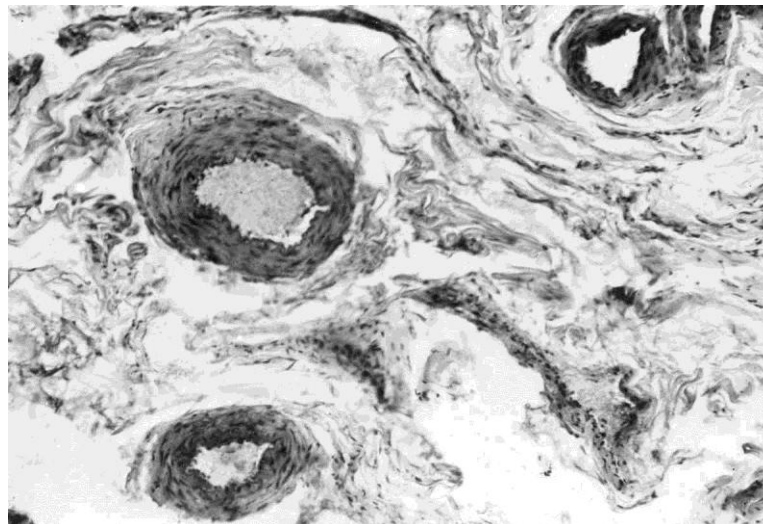


Рис. 5.8. Потовщення стінки, явища перивазального та стромального набряку, деструктивні процеси в м'язовій оболонці жовчного міхура при хронічному холециститі у жінки похилого віку. Спостереження 31.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 100.

В багатьох мікропрепаратах відмічалася вогнищева десквамація покривних епітеліоцитів СО (рис. 5.4). Описані патогістологічні зміни переважали у спостереженнях групи старшого віку та осіб жіночої статі.

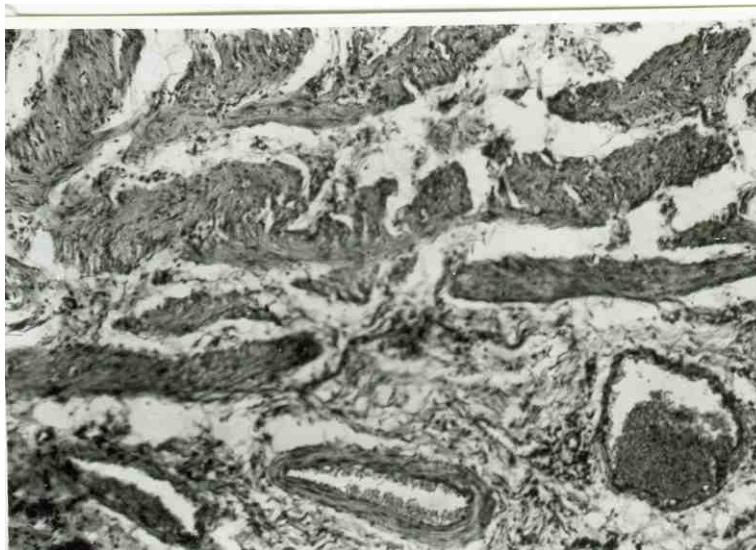


Рис. 5.9. набряк, судинні розлади, деструктивні, інфільтративні процеси у м'язовій оболонці жовчного міхура при хронічному холециститі у чоловіка зрілого віку. Спостереження 17.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.



Рис. 5.10. Виражені судинні розлади, набряк, деструктивні та інфільтративні процеси у м'язовій оболонці жовчного міхура при хронічному холециститі у жінки зрілого віку. Спостереження 22.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 100.

Кількісні морфометричні показники дрібних артерій жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі у чоловіків та жінок зрілого віку показані у таблиці 5.2.

Всесторонньою оцінкою цифрових величин, представлених в названій вище таблиці, встановлено, що хронічне запальне ураження жовчного міхура супроводжується істотною структурною перебудовою його дрібних артерій.

Таблиця 5.2

Морфометрична характеристика дрібних артерій жовчного міхура у осіб зрілого віку різної статі при хронічному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група		P
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 108)	
ДЗ дрібних артерій, мкм	44,10 ± 0,69 ***	43,40 ± 0,75 ***	> 0,05
ДВ дрібних артерій, мкм	19,40 ± 0,39 ***	17,01 ± 0,24 ***	< 0,001
Товщина медії, мкм	10,50 ± 0,24 ***	12,50 ± 0,21 ***	< 0,001
Індекс Вогенворта	5,20 ± 0,12 ***	6,44 ± 0,15 ***	< 0,001

Діаметр зовнішній досліджуваних судин жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі у чоловіків віком 30 – 50 років зростав з (35,60 ± 0,66) мкм до (44,10 ± 0,69) мкм. Приведені цифрові величини між собою достовірно відрізнялися і останній морфометричний показник перевищував попередній на 23,9 % (P < 0,001). У жінок цей параметр був більшим за аналогічний у неураженому жовчному міхурі на 28,4 % (P < 0,001).

Діаметр внутрішній дрібних артерій ураженого жовчного міхура зменшувався, тобто звужувався їхній просвіт. Так, у чоловіків даної групи зниження вказаного параметра становило 20,2 %, а у жінок – 25,1 %. Знайдені відмінності були достовірними (P < 0,001).

Товщина медії дрібних артерій жовчного міхура при хронічній запальній патології у осіб зрілого віку як чоловічої, так і жіночої статі зростала. У чоловіків вона збільшилася у 1,9 рази - з (5,52 ± 0,18) мкм до (10,50 ± 0,24) мкм, а у жінок

зміни були більш вираженими – з  $(5,60 \pm 0,21)$  мкм до  $(12,50 \pm 0,21)$  мкм, тобто у 2,2 рази. Описана різниця в обох випадках була статистично значимою ( $P < 0,001$ ).

Знайдені та описані зміни морфометричних характеристик дрібних артерій ушкодженого жовчного міхура супроводжувалися істотним та статистично достовірним зростанням індекса Вогенворта. Так, зазначений показник у осіб чоловічої статі при досліджуваній патології збільшився майже у 2,5 рази, а у жінок – у 2,9 рази ( $P < 0,001$ ).

Кількісна морфологія судин мікроциркуляторного русла пошкодженого жовчного міхура у чоловіків та жінок віком 30 – 50 років показана в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Морфометричні показники судин мікроциркуляторного русла жовчного міхура у осіб зрілого віку різної статі при хронічному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група		P
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 108)	
Діаметр артеріол, мкм	$20,60 \pm 0,26$ *	$19,10 \pm 0,21$ **	$< 0,001$
Діаметр прекапілярів, мкм	$16,50 \pm 0,24$ **	$15,20 \pm 0,17$ ***	$< 0,001$
Діаметр капілярів, мкм	$7,96 \pm 0,15$ ***	$7,50 \pm 0,12$ ***	$< 0,05$
Діаметр посткапілярів, мкм	$27,90 \pm 0,31$ *	$27,60 \pm 0,27$ ***	$> 0,05$
Діаметр венул, мкм	$47,05 \pm 0,63$ *	$49,30 \pm 0,54$ ***	$< 0,05$
Щільність судинного русла на $1 \text{ мм}^2$	$3632,30 \pm 105,60$ *	$3560,80 \pm 110,50$ **	$> 0,05$

Аналізом представлених у зазначеній вище таблиці морфометричних параметрів судин мікроциркуляторного русла жовчного міхура при досліджуваній патології виявлено тенденцію до звуження артеріол, прекапілярів і капілярів та розширення посткапілярів і венул.

Так, у осіб вказаної вікової групи чоловічої статі діаметр артеріол жовчного міхура при хронічному його ураженні зменшувався з  $(21,70 \pm 0,27)$  мкм до  $(20,60 \pm 0,26)$  мкм. Дані цифрові величини статистично достовірно відрізнялися

між собою і останній морфометричний показник був меншим за попередній на 5,1 % ( $P < 0,05$ ). У жінок вказані зміни були більш вираженими і склали майже 6,0 % ( $P < 0,01$ ).

Аналогічна тенденція змін виявлена при порівняльній оцінці діаметрів прекапілярів жовчного міхура в умовах досліджуваної патології. Вказаний показник ураженого жовчного міхура у чоловіків зменшився на 5,7 %, а у жінок – на 7,3 %. Описана різниця була статистично значимою ( $P < 0,01$  та  $P < 0,001$  відповідно).

Діаметр капілярів жовчного міхура при його хронічному ураженні у чоловіків зрілого віку став меншим з  $(8,80 \pm 0,13)$  мкм до  $(7,96 \pm 0,15)$  мкм. Різниця між приведеними цифровими величинами була достовірною ( $P < 0,001$ ). Слід зазначити, що в даних патологічних умовах останній морфометричний показник виявився на 9,5 % порівняно з таким же кількісним параметром в неураженому органі. У осіб досліджуваної вікової групи жіночої статі при хронічному холециститі вказана різниця склала 12,8 % ( $P < 0,001$ ).

Діаметр посткапілярів ураженого жовчного міхура у осіб зрілого віку чоловічої статі зріс з  $(26,60 \pm 0,30)$  мкм до  $(27,90 \pm 0,31)$  мкм. Відмінність була достовірною ( $P < 0,05$ ) і становила 4,9 %. У досліджуваній групі жінок аналогічна різниця була більшою і складала 6,6 % ( $P < 0,001$ ).

Оцінюючи представлені у таблиці 5.3 морфометричні характеристики судин мікроциркуляторного русла, виявлено, що діаметри венул змінювалися аналогічно попереднім структурам, тобто - прекапілярам. При цьому в умовах досліджуваної патології у чоловіків вони розширилися на 4,8 %, а у жінок – на 6,9 % ( $P < 0,05$  та  $P < 0,001$  відповідно).

Щільність судин на  $1 \text{ мм}^2$  гістологічного зрізу жовчного міхура при досліджуваній патології як у чоловіків, так і у жінок зрілого віку зменшувалася. У перших – на 8,2 %, а в останніх – на 14,0 %. Описані відмінності були статистично значимими ( $P < 0,05$  та  $P < 0,01$  відповідно).



Кількісний морфологічний аналіз змін дрібних артерій жовчного міхура та судин його мікроциркуляторного русла у чоловіків та жінок віком 30 – 50 років при хронічному калькульозному холециститі показав, що вони зазнають істотних структурних змін. Діаметр зовнішній дрібних артерій жовчного міхура в даних умовах патології збільшувався, а їхній просвіт звужувався. Діаметри артеріол, прекапілярів і капілярів також зменшувалися, а посткапіляри та венули – розширювалися. Зменшувалася також щільність судинного русла на одиницю площі стінки жовчного міхура. Слід вказати, що описані зміни судин ураженого жовчного міхура переважали у осіб жіночої статі.

Кількісна характеристика плазматичних клітин з IgG, A, M слизової оболонки пошкодженого жовчного міхура у людей різної статі зрілого віку представлена в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Кількісна характеристика плазматичних клітин з IgG, A, M слизової оболонки жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі у людей різної статі зрілого віку (M ± m)

Показник	Досліджувана група		P
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 108)	
Плазматичні клітини з IgA	211,40 ± 6,30 *	209,26 ± 5,70 *	> 0,05
Плазматичні клітини з IgM	280,20 ± 5,10 ***	363,12 ± 7,40 ***	<0,001
Плазматичні клітини з IgG	430,70 ± 4,20 ***	624,18 ± 4,30 ***	<0,001
SIgA, г · л <sup>-1</sup>	0,95 ± 0,08 **	0,80 ± 0,09 ***	> 0,05

Оцінка представлених у зазначеній вище таблиці цифрових величин показала, що хронічний запальний процес в жовчному міхурі суттєво впливає на локальні імунні реакції. Так, у чоловіків в слизовій оболонці досліджуваного органа спостерігалось підвищення кількості плазматичних клітин, що продукують IgA, на 8,8 % порівняно з контролем (P < 0,05). У жінок дана різниця була аналогічною і складала майже 8,0 % (P < 0,05).

В досліджуваних патологічних умовах зміна кількості плазмоцитів з IgM була більш вираженою і достовірною порівняно з попередніми величинами. У чоловіків цей показник зріс у 2,7 рази ( $P < 0,001$ ), а у жінок – в 3,4 рази ( $P < 0,001$ ).

Аналогічна динаміка спостерігалася при аналізі змін кількості плазматичних клітин-продуцентів IgG в слизовій оболонці ураженого жовчного міхура. У чоловіків зрілого віку даний показник збільшився у 7,1 рази ( $P < 0,001$ ). Слід вказати, що жінок описані зміни були більш вираженими і досліджувана величина перевищувала контрольну у 10,1 рази ( $P < 0,001$ ).

З приведених даних видно, що кількість плазматичних клітин з IgG A, M, G у слизовій оболонці жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі зростала незбалансовано та диспропорційно, що вказувало на напруженість місцевих імунних процесів.

Протилежними виявилися в даних патологічних умовах зміни кількості SIgA в слизовій оболонці жовчного міхура. У чоловіків віком 30 – 50 років вказаний показник зменшувався з  $(1,25 \pm 0,03) \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$  до  $(0,95 \pm 0,08) \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ . Ця різниця складала 24,0 % ( $P < 0,01$ ). У жінок остання була більш вираженою і становила майже 35,0 % ( $P < 0,001$ ).

Представлені та проаналізовані кількісні показники, що характеризують локальні імунні процеси у слизовій оболонці жовчного міхура свідчать, що при хронічному запаленні вони істотно змінюються. Необхідно вказати, що виявлені зміни переважали у жінок порівняно з чоловіками.

При виражених ураженнях жовчного міхура в люмінесцентному світлі в СО жовчного міхура виявлялося збільшення плазматичних клітин з IgM та IgG. Відкладання їх спостерігалось у стромі СО (рис. 5.11, 5.12), а також дрібних судинах та судинах МЦР.



Рис. 5.11. Специфічне світіння плазматичних клітин з IgG та відкладання IgG в стромі слизової оболонки жовчного міхура при хронічному холециститі у чоловіка зрілого віку.

Пряма реакція Кунса, люмінісцентне світло. x 500.



Рис. 5.12. Специфічне світіння плазматичних клітин з IgG та відкладання IgG в стромі слизової оболонки жовчного міхура при хронічному холециститі у жінки зрілого віку.

Пряма реакція Кунса, люмінісцентне світло. x 500.

5.2. Морфологічна, імуногістохімічна та морфометрична характеристика стінки жовчного міхура людей різної статі похилого та старечого віку при хронічному калькульозному холециститі

Кількісні морфологічні характеристики стінки жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі у осіб різної статі старшого віку показані в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Морфометричні показники стінки жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі у осіб різної статі похилого та старечого віку  
( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група		P
	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 120)	
Товщина СО, мкм	164,50 ± 4,77 ***	157,40 ± 4,92 ***	> 0,05
Товщина МО, мкм	76,10 ± 2,73 ***	63,60 ± 3,30 ***	< 0,05
Товщина серозної оболонки, мкм	33,10 ± 1,20 ***	39,30 ± 1,50 ***	< 0,01
М'язово-слизовий індекс	0,462 ± 0,011 *	0,404 ± 0,012	< 0,05
Стромально-міоцитарні відношення в МО	0,234 ± 0,006 ***	0,263 ± 0,009 ***	< 0,05
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	16,90 ± 0,81 **	17,10 ± 0,84 ***	> 0,05
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	2,25 ± 0,03 ***	2,26 ± 0,04 ***	> 0,05
ЯЦВ в епітеліоцитах	0,0178 ± 0,0006 ***	0,0174 ± 0,0005 ***	> 0,05
ВОС в СО, %	4,01 ± 0,18 ***	3,73 ± 0,21 ***	> 0,05
ВОС в МО, %	4,05 ± 0,21 *	3,62 ± 0,18 ***	> 0,05
ВОУЕ, %	58,10 ± 1,02 ***	63,40 ± 1,05 ***	< 0,01

Примітка. Тут і в таблицях 5.6, 5.7, 5.8 зірочкою позначені величини, що статистично відрізняються від контрольних (\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ ). P – достовірна відмінність між представленими групами спостереження.

Детальним аналізом представлених цифрових величин встановлено, що при хронічному калькульозному холециститі товщина слизової оболонки жовчного міхура у чоловіків старшого віку зменшувалася у порівнянні з контролем з  $(215,60 \pm 4,20)$  мкм до  $(164,50 \pm 4,77)$  мкм. Виявлено, що відмінність між представленими морфометричними параметрами достовірна, а останній показник був меншим за попередній на 23,7 % ( $P < 0,001$ ). Досліджуваний параметр у жінок старшого віку досягав  $(157,40 \pm 4,92)$  мкм. Він суттєво відрізнявся від аналогічної контрольної  $(218,70 \pm 4,80)$  мкм величини і виявився достовірно меншим за останню на 28,0 % ( $P < 0,001$ ).

Така ж тенденція змін спостерігалася при вивченні товщини м'язової оболонки ураженого жовчного міхура. Встановлено, що в досліджуваних патологічних умовах у осіб чоловічої статі похилого та старечого віку вона зменшувалася на 29,9 % ( $P < 0,001$ ), а у жінок – на 33,0 % порівняно з контрольними величинами ( $P < 0,001$ ).

При хронічному калькульозному холециститі товщина серозної оболонки жовчного міхура також мала тенденцію до зменшення. Так, у чоловіків цієї групи спостереження вказаний вище показник знизився на 30,2 %, а у жінок того ж віку він виявився меншим від контрольного на 26,0 %. Описані зміни в обох групах спостереження були достовірними ( $P < 0,001$ ).

Комплексним морфометричним дослідженням встановлено зміну м'язово-слизового індекса у осіб різної статі віком 60-77 років. Слід зазначити, що у чоловіків він знизився на 8,1 %, а осіб жіночої статі – на 6,9 %. При цьому описана зміна у осіб чоловічої статі була статистично значимою ( $P < 0,05$ ) на відміну від жінок аналогічного віку.

У осіб старшого віку при хронічному калькульозному холециститі збільшувалися стромально-міоцитарні відношення в м'язовій оболонці ураженого жовчного міхура. У чоловіків досліджуваної групи названий вище показник статистично зростав на 33,7 % порівняно з контрольним ( $P < 0,001$ ), а у жінок вказана різниця становила 37,6 % ( $P < 0,001$ ).

В умовах досліджуваної патології знайдено суттєве зниження висоти покривних епітеліоцитів слизової оболонки ураженого жовчного міхура у людей старшого віку. При цьому у чоловіків даний морфометричний показник зменшився з  $(21,45 \pm 0,90)$  мкм до  $(16,90 \pm 0,81)$  мкм. Різниця між цими величинами була суттєвою і складала 21,2 % ( $P < 0,01$ ). У жінок старшої вікової групи досліджуваний параметр зменшився на 29,3 % у порівнянні з контролем ( $P < 0,001$ ).

В цих патологічних умовах виявилися зменшеними ядра покривних епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура. Так, у чоловіків даний морфометричний параметр став меншим на 37,5 % ( $P < 0,001$ ), а у жінок – на 44,2 % ( $P < 0,001$ ). Знайдене нерівномірне зменшення розмірів ядра та цитоплазми досліджуваних структур при даній патології супроводжувалося суттєвою зміною ядерно-цитоплазматичних відношень. Так, у осіб похилого та старечого віку чоловічої статі вказаний показник знизився на 35,9 %, а у жінок вказана різниця становила 37,6 %. Описані зміни в обох дослідних групах статистично значимими ( $P < 0,001$ ).

При хронічному калькульозному холециститі у осіб різної статі старшого віку зменшилися відносні об'єми судин на одиницю площі СО жовчного міхура: у чоловіків на 22,9 % ( $P < 0,001$ ), у жінок – на 27,1 % ( $P < 0,001$ ), а в м'язовій оболонці на 18,0 % і 22,0 % відповідно ( $P < 0,05$  та  $P < 0,001$ ).

При досліджуваній патології значно зростала кількість пошкоджених епітеліоцитів. У чоловіків віком 60 – 77 років вона збільшилася з  $(1,80 \pm 0,07)$  % до  $(58,10 \pm 1,02)$  %, тобто у 32,2 рази, а в жінок у 32,8 рази – з  $(1,93 \pm 0,09)$  % до  $(63,40 \pm 1,05)$  %. Описані зміни були статистично значимими в порівнянні з аналогічними показниками у здорових осіб старшого віку ( $P < 0,001$ ).

В стінці ураженого жовчного міхура осіб досліджуваної вікової групи, крім альтеративних, інфільтративних явищ та судинних розладів, спостерігалися виражені атрофічні та склеротичні процеси у слизовій та м'язовій оболонках досліджуваного органа (рис. 5.13, 5.14, 5.15, 5.16).



Рис. 5.13. Атрофічні, деструктивні, інфільтративні процеси, набряк строми в слизовій та м'язовій оболонках жовчного міхура при хронічному холециститі у чоловіка похилого віку. Спостереження 56.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.

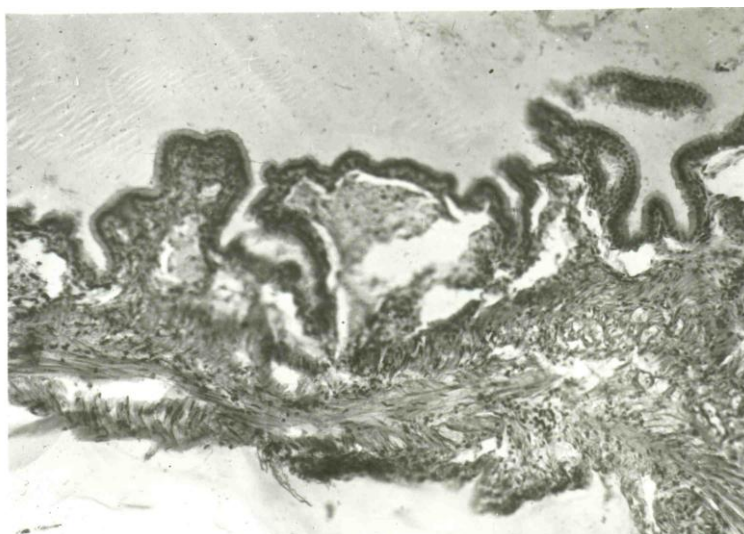


Рис. 5.14. Атрофічні, деструктивні, інфільтративні процеси, набряк строми в слизовій та м'язовій оболонках жовчного міхура при хронічному холециститі у жінки похилого віку. Спостереження 45.

Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.



Рис. 5.15. набряк, деструктивні, склеротичні та інфільтративні явища в м'язовій оболонці жовчного міхура при хронічному холециститі у чоловіка похилого віку. Спостереження 30.

Забарвлення гематоксилін-еозином. х 80.



Рис. 5.16. набряк, деструктивні, склеротичні та інфільтративні процеси в м'язовій оболонці жовчного міхура при хронічному холециститі у жінки похилого віку. Спостереження 33.

Забарвлення гематоксилін-еозином. х 80.



У деяких мікропрепаратах жовчного міхура відмічалось розростання жирової тканини в м'язовій оболонці (рис. 5.17, 5.18).

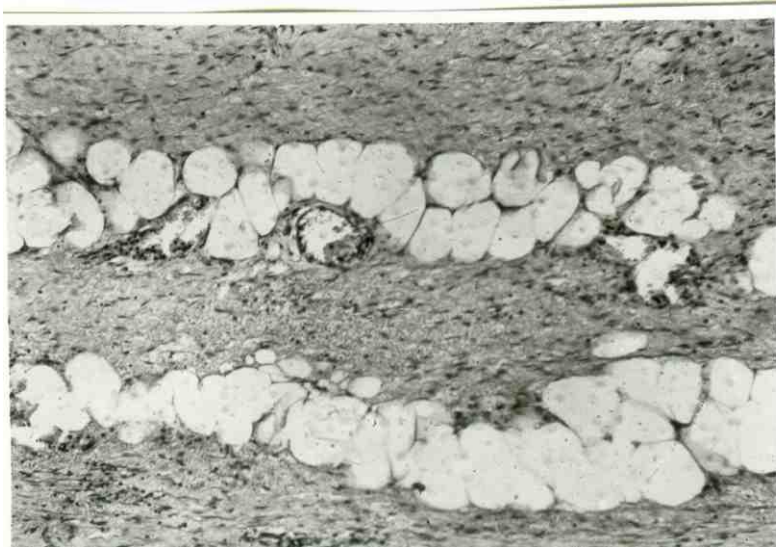


Рис. 5.17. Розростання жирової тканини у м'язовій оболонці жовчного міхура при хронічному холециститі у чоловіка похилого віку. Спостереження 11. Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.

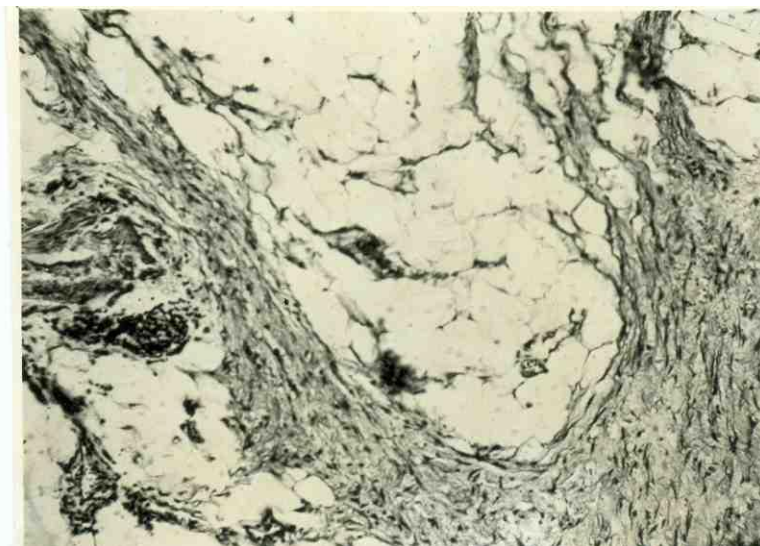


Рис. 5.18. Аналогічні процеси у м'язовій оболонці жовчного міхура при хронічному холециститі у жінки похилого віку. Спостереження 14. Забарвлення гематоксилін-еозином. x 80.

Морфометричні показники досліджених дрібних артерій жовчного міхура чоловіків та жінок похилого та старечого віку при хронічному калькульозному холециститі показані в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Морфометрична характеристика дрібних артерій жовчного міхура у осіб похилого та старечого віку різної статі при хронічному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група		P
	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 120)	
ДЗ дрібних артерій, мкм	46,90 ± 0,63 ***	47,50 ± 0,78 ***	> 0,05
ДВ дрібних артерій, мкм	17,60 ± 0,24 ***	15,50 ± 0,21 ***	< 0,001
Товщина медії, мкм	12,30 ± 0,25 ***	14,70 ± 0,24 ***	< 0,001
Індекс Вогенворта	7,10 ± 0,15 ***	9,40 ± 0,18 ***	< 0,001

Всестороннім аналізом представлених у названій таблиці даних встановлено, що діаметр зовнішній досліджуваних судин при вказаній патології як у чоловіків, так і у жінок збільшувався. Вказаний морфометричний параметр ураженого жовчного міхура у осіб чоловічої статі зростав порівняно з контролем з (37,40 ± 0,54) мкм до (46,90 ± 0,63) мкм і різниця становила 25,4 % (P < 0,001). Слід зазначити, що у жінок старшого віку досліджуваний показник в умовах даної патології зріс на 32,3 % (P < 0,001).

Діаметр внутрішній дрібних артерій при хронічному холециститі у осіб віком 60 – 77 років різної статі статистично достовірно зменшувався. При цьому просвіт даних судин у чоловіків знизився на 20,4 %, а у жінок – на 23,3 % (P < 0,001).

Товщина медії дрібних артерій пошкодженого жовчного міхура в обох групах спостереження зростала. Так, вказаний морфометричний параметр у чоловіків збільшився порівняно з контролем з (6,10 ± 0,21) мкм до (12,30 ± 0,25) мкм. Ці зміни були статистично достовірні, а остання цифрова величина перевищувала попередню в 2 рази (P < 0,001). У жінок старшого віку

даний показник збільшився з  $(6,60 \pm 0,24)$  мкм до  $(14,70 \pm 0,24)$  мкм, тобто у 2,2 рази ( $P < 0,001$ ).

Необхідно також вказати, що при хронічному калькульозному холециститі як у чоловіків, так і у жінок вказаної вікової групи істотно зростає індекс Вогенворта. У осіб чоловічої статі він збільшився в 2,5 рази, а у жінок того ж віку – майже у 3 рази ( $P < 0,001$  в обох групах спостереження). Описана динаміка вказаного морфометричного показника узгоджувалася з літературними даними про те, що при хронічному калькульозному холециститі відмічається істотне зниження пропускної здатності дрібних артерій ураженого жовчного міхура [58].

Морфометричні показники мікроциркуляторного русла жовчного міхура при досліджуваній патології у людей старшого віку показані в таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Морфометричні показники судин мікроциркуляторного русла жовчного міхура у осіб похилого та старечого віку різної статі при хронічному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група		P
	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 120)	
Діаметр артеріол, мкм	$18,80 \pm 0,21$ ***	$17,20 \pm 0,18$ ***	$< 0,001$
Діаметр прекапілярів, мкм	$15,40 \pm 0,18$ ***	$14,10 \pm 0,15$ ***	$< 0,001$
Діаметр капілярів, мкм	$7,10 \pm 0,12$ ***	$6,30 \pm 0,11$ ***	$< 0,001$
Діаметр посткапілярів, мкм	$28,90 \pm 0,27$ ***	$29,20 \pm 0,30$ ***	$> 0,05$
Діаметр венул, мкм	$48,30 \pm 0,54$ **	$50,80 \pm 0,60$ ***	$< 0,01$
Щільність судинного русла на $1 \text{ мм}^2$	$3490,50 \pm 92,40$ **	$3180,90 \pm 120,60$ ***	$< 0,05$

Оцінка представлених у вказаній вище таблиці параметрів досліджуваних судин показала, що діаметр артеріол жовчного міхура при хронічному його ураженні у чоловіків та жінок віком 60 – 77 років зменшувався. Так, у чоловіків він став меншим порівняно з контролем на 6,5 %, а у жінок – на 7,5 % ( $P < 0,001$ ).

Аналогічна тенденція виявлена при аналізі діаметрів прекапілярів та капілярів пошкодженого жовчного міхура. При цьому перший вказаний показник

у чоловіків зменшився на 7,8 %, а у жінок – на 9,6 %, останній – відповідно – на 13,2 % та 19,2 %. Описані зміни були статистично достовірними ( $P < 0,001$ ).

Інша динаміка спостерігалася при вивченні діаметрів посткапілярів і венул ураженого жовчного міхура. У чоловіків та жінок діаметр посткапілярів при хронічному холециститі збільшився відповідно на 5,9 % і 9,4 % ( $P < 0,001$ ). Діаметр венул зростав у осіб чоловічої статі старшого віку порівняно з контролем на 7,1 %, а у жінок того ж віку – на 8,3 % ( $P < 0,01$  та  $P < 0,001$  відповідно).

При хронічному калькульозному холециститі змінювалася також кількість функціонуючих судин на одиницю площі ураженого жовчного міхура у людей старшого віку. У чоловіків дана величина стала меншою відносно контролю в 1,1 рази, а у жінок – у 1,2 рази ( $P < 0,01$  та  $P < 0,001$  відповідно).

При хронічному калькульозному холециститі в слизовій оболонці жовчного міхура змінювалася кількість плазматичних клітин, що синтезують IgG A, M, G (табл. 5.8).

В обох досліджуваних групах у слизовій оболонці жовчного міхура зменшувалася кількість клітин, що продукують IgA. у чоловіків ця величина зменшилася майже в 1,2 рази ( $P < 0,001$ ), а у жінок - в 1,4 рази ( $P < 0,001$ ).

Таблиця 5.8

Кількісна характеристика плазматичних клітин з IgG A, M, G у слизовій оболонці жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі у людей різної статі похилого та старечого віку ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група		P
	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 120)	
Плазматичні клітини з IgA	183,20 ± 3,90 ***	172,10 ± 3,30 ***	< 0,05
Плазматичні клітини з IgM	409,80 ± 4,20 ***	650,30 ± 4,50 ***	< 0,001
Плазматичні клітини з IgG	783,40 ± 5,70 ***	994,60 ± 6,30 ***	< 0,001
SIgA, г · л <sup>-1</sup>	0,74 ± 0,05 ***	0,55 ± 0,06 ***	< 0,05

Протилежні зміни виявлені при підрахунках кількості плазматичних клітин з IgG M та G в слизовій оболонці ураженого жовчного міхура. У чоловіків старшого віку кількість продуцентів з IgM збільшилася у 3,1 рази ( $P < 0,001$ ), а у жінок того ж віку – у 3,8 рази ( $P < 0,001$ ).

Число клітин з IgG у досліджуваних вікових групах чоловіків та жінок зростало відповідно в 10,2 рази і 11,4 рази. Одночасно знижувався вміст SIgA у осіб старшого віку: на 36,2 % у чоловіків та 47,1 % у жінок ( $P < 0,001$ ).

5.3. Порівняльна характеристика структурних змін стінки жовчного міхура та його судин при хронічному калькульозному холециститі у осіб різного віку та статі

Зміни, які виникали в стінці жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі у чоловіків і жінок різного віку, показані в таблиці 5.9.

При вказаній патології товщина слизової оболонки жовчного міхура зменшувалася у чоловіків та жінок зрілого віку на 19,2 % і 19,5 % відповідно. З віком дані зміни були більш вираженими: у чоловіків старшого віку товщина СО пошкодженого органа зменшилася на 23,7 %, а у жінок того ж віку – на 28,0 %. У всіх групах спостережень описані зміни були статистично достовірними.

Інша динаміка змін простежується при вивченні товщини м'язової оболонки у осіб різної статі та віку при хронічному калькульозному холециститі. У віковій групі 30 – 50 років вона збільшилася на 2,2 % у чоловіків та на 4,4 % у жінок. У людей віком 60 – 77 років досліджуваний морфометричний параметр відповідно став меншим на 29,9 % і 33,0 % порівняно з контрольними величинами. При цьому достовірно відмінною була товщина м'язової оболонки ураженого жовчного міхура в залежності від статі в обох вікових групах. У жінок

зрілого віку вона була на 6,9 % меншою порівняно з чоловіками того ж віку, а у віковій групі 60 – 77 років дана різниця становила 16,4 %.

Таблиця 5.9

Морфометрична характеристика стінки жовчного міхура осіб різної статі та віку при хронічному калькульозному холециститі ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	зрілого віку		похилого та старечого віку					
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 108)	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 120)				
Товщина СО, мкм	191,30 ± 4,80	202,50 ± 4,74	164,50 ± 4,77	157,40 ± 4,92	>0,05	>0,05	<0,01	<0,001
Товщина МО, мкм	126,50 ± 1,80	117,80 ± 1,92	76,10 ± 2,73	63,60 ± 3,30	<0,01	<0,05	<0,001	<0,001
Товщина серозної оболонки, мкм	33,70 ± 1,20	34,20 ± 1,32	33,10 ± 1,20	39,30 ± 1,50	>0,05	<0,01	>0,05	<0,05
М'язово-слизовий індекс	0,661 ± 0,016	0,582 ± 0,015	0,462 ± 0,011	0,404 ± 0,012	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Стромально-міоцитарні відношення в МО	0,195 ± 0,007	0,210 ± 0,009	0,234 ± 0,006	0,263 ± 0,009	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	16,06 ± 0,42	19,10 ± 0,45	16,90 ± 0,81	17,10 ± 0,84	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	2,23 ± 0,03	2,64 ± 0,05	2,25 ± 0,03	2,26 ± 0,04	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001
ЯЦВ в епітеліоцитах	0,0193 ± 0,0003	0,0191 ± 0,0004	0,0178 ± 0,0006	0,0174 ± 0,0005	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01
ВОС в СО, %	5,10 ± 0,15	5,05 ± 0,12	4,01 ± 0,18	3,73 ± 0,21	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001
ВОС в МО, %	4,70 ± 0,09	4,60 ± 0,15	4,05 ± 0,21	3,62 ± 0,18	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01
ВОУЕ, %	43,20 ± 0,81	55,60 ± 0,93	58,10 ± 1,02	63,40 ± 1,05	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001

Примітка. Тут і в таблицях 5.10, 5.11, 5.12 P<sub>1</sub> – достовірна відмінність між 1-ю та 2-ю групами, P<sub>2</sub> – достовірна відмінність між 3-ю та 4-ю групами, P<sub>3</sub> – достовірна відмінність між 1-ю та 3-ю групами, P<sub>4</sub> – достовірна відмінність між 2-ю та 4-ю групами.

При хронічному калькульозному холециститі товщина серозної оболонки мала тенденцію до зменшення. У чоловіків зрілого віку вона стала тоншою на 21,1 %, а у жінок – на 25,3 %. Слід зазначити, що у людей старшої вікової групи аналогічні зміни були більш істотними і дані показники відповідно зменшилися відносно контрольних на 30,2 % і 26,0 %. Якщо порівнювати товщину серозної оболонки у чоловіків і жінок, то статистично значима різниця ( $P < 0,01$ ) виявлена тільки у жінок зрілого і старшого віку в порівнянні з аналогічним показником у чоловіків обох вікових груп.

Описані вище процеси в слизовій та м'язовій оболонках жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі призводили до змін м'язово-слизового індекса. У чоловіків 30 – 50 років останній зріс на 26,6 %, а у жінок – на 29,9 % в порівнянні з контролем. У похилому та старечому віці вказаний морфометричний параметр став меншим від контролю на 8,2 % та 6,9 % відповідно.

При хронічному запальному процесі в стінці жовчного міхура суттєво зростала кількість стромальних елементів в його м'язовій оболонці. У осіб старшого віку достовірно більшими були стромально-міоцитарні співвідношення у жінок порівняно з чоловіками ( $P < 0,05$ ). Особливо слід вказати на зростання даного показника при хронічному холециститі з віком: у чоловіків на 33,7 % і у жінок – на 37,6 %.

При хронічному калькульозному холециститі значно зменшувалася висота покривних епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура як у чоловіків, так і у жінок в обох вікових групах порівняно з контролем. Проте, у жінок зрілого віку при вказаній патології висота покривних епітеліоцитів СО жовчного міхура була майже на 19,0 % більшою порівняно з чоловіками аналогічного віку ( $P < 0,001$ ). У осіб віком 60 – 77 років дана різниця виявилася значно меншою і складала всього 1,2 %. При хронічному калькульозному холециститі у жінок старшого віку спостерігалось зменшення даного параметра на 10,5 % ( $P < 0,05$ ) в порівнянні з віковою групою 30 – 50 років, а у чоловіків старшого віку він став меншим майже

на 5,0 % порівняно зі зрілими особами. Описана відмінність не була статистично достовірною.

У всіх дослідних групах при вказаній патології зменшувалися діаметри ядер покривних епітеліоцитів СО. У чоловіків та жінок зрілого віку знайдена різниця порівняно з контролем складала 47,0 % і 48,3 %, а в віковій групі 60 – 77 років відповідно – 37,5 % та 44,2 %. При цьому, вказаний параметр ураженого жовчного міхура у жінок віком 30 – 50 років на 18,4 % перевищував аналогічний у чоловіків ( $P < 0,001$ ). В осіб старшого віку дана динаміка також простежувалася, але в значно меншому ступені і була статистично недостовірною. Вікові зміни вказаного показника при хронічному калькульозному холециститі найбільше вираженими були при порівнянні жінок зрілого та похилого і старечого віку.

Все описане вище призводило до зменшення ядерно-цитоплазматичних відношень в епітеліоцитах СО при хронічному калькульозному холециститі. Більш істотними ці зміни були у осіб старшого віку, особливо у жінок.

Досліджуваний хронічний патологічний процес в жовчному міхурі супроводжувався зменшенням відносного об'єму судин в його слизовій та м'язовій оболонках. Так, у чоловіків 30 – 50 років ВОС в СО знизився на 10,5 %, а у жінок тієї ж вікової групи – на 12,2 % порівняно з контролем. А в віковій групі 60 – 77 років він зменшився відповідно на 22,9 % і 27,1 %. Подібна динаміка виявлена при аналізі цього показника в м'язовій оболонці ураженого жовчного міхура.

Довготривале хронічне запалення та порушення кровопостачання привело до суттєвого збільшення відносного об'єму уражених епітеліоцитів СО вказаного органа у осіб різного віку та статі. Найбільш вираженими ці зміни були у жінок старшого віку.

Істотно змінювалися дрібні артерії жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі (табл. 5.10).

Так, в ураженому жовчному міхурі діаметр зовнішній дрібних артерій у осіб чоловічої статі віком 30 – 50 років переважав такий самий показник у контрольній групі на 23,9 %, у жінок цей параметр перевищував аналогічний у



неураженому жовчному міхурі на 28,4 %. У людей 60 – 77 років ступінь описаних змін був більшим і становив відповідно 25,4 % і 32,3 %.

Таблиця 5.10

Морфометрична характеристика дрібних артерій ураженого жовчного міхура людей різної статі та віку ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	зрілого віку		похилого та старечого віку					
	чоловіки (n = 90)	жінки (n=108)	чоловіки (n =100)	жінки (n=120)				
ДЗ дрібних артерій, мкм	44,10 ± 0,69	43,40 ± 0,75	46,90 ± 0,63	47,50 ± 0,78	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01
ДВ дрібних артерій, мкм	19,40 ± 0,39	17,01 ± 0,24	17,60 ± 0,24	15,50 ± 0,21	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
Товщина медії, мкм	10,50 ± 0,24	12,50 ± 0,21	12,30 ± 0,25	14,70 ± 0,24	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Індекс Вогенворта	5,20 ± 0,12	6,44 ± 0,15	7,10 ± 0,15	9,40 ± 0,18	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

У всіх досліджуваних групах значно зменшувався просвіт дрібних артерій пошкодженого жовчного міхура. Особливо вираженими вказані зміни були у жінок обох вікових груп порівняно з чоловіками ( $P < 0,001$ ).

Товщина медії досліджуваних судин при хронічному холециститі зростала у чоловіків у 1,9 рази та в 2 рази (зрілого та похилого і старечого віку), а у жінок майже у 2,2 рази в різних вікових групах.

Як у чоловіків, так і у жінок обох вікових груп при хронічному калькульозному холециститі зростав індекс Вогенворта. Найбільша його зміна відмічена у осіб жіночої статі, особливо старшого віку.

Як змінювалися судини мікроциркуляторного рісла ураженого жовчного міхура у осіб різної статі та віку показано в таблиці 5.11.

Хронічний запальний процес в жовчному міхурі викликав звуження артеріальної ланки його мікроциркуляторного русла. У осіб чоловічої статі зрілого та похилого і старечого віку діаметри артерій зменшилися на 5,1 % і

6,5 %, а у жінок аналогічних вікових груп відповідно на 5,9 % та 7,5 % порівняно з контрольними величинами.

Така ж динаміка змін простежувалася при аналізі діаметрів прекапілярів і капілярів ураженого жовчного міхура. Більше вираженими в обох вікових групах зміни були у жінок порівняно з чоловіками.

Таблиця 5.11

Морфометричні показники судин мікроциркуляторного русла ураженого жовчного міхура у людей різної статі та віку ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	зрілого віку		похилого та старечого віку					
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 108)	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 120)				
Діаметр артеріол, мкм	20,60 ± 0,26	19,10 ± 0,21	18,80 ± 0,21	17,20 ± 0,18	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Діаметр прекапілярів, мкм	16,50 ± 0,24	15,20 ± 0,17	15,40 ± 0,18	14,10 ± 0,15	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
Діаметр капілярів, мкм	7,96 ± 0,15	7,50 ± 0,12	7,10 ± 0,12	6,30 ± 0,11	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Діаметр посткапілярів, мкм	27,90 ± 0,31	27,60 ± 0,27	28,90 ± 0,27	29,20 ± 0,30	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01
Діаметр венул, мкм	47,05 ± 0,63	49,30 ± 0,54	48,30 ± 0,54	50,80 ± 0,60	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05
Щільність судинного русла на 1 мм <sup>2</sup>	3632,30 ± 105,60	3560,80 ± 110,50	3490,50 ± 92,40	3180,90 ± 120,60	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Дослідження посткапілярів та венул пошкодженого жовчного міхура виявило збільшення їхніх діаметрів у людей різного віку та статі. Так, у чоловіків зрілого віку діаметр посткапілярів при хронічному холециститі зріс на 4,9 %, а у жінок цієї ж вікової групи – на 6,6 %. У осіб старшого віку ці зміни були більш суттєвими (5,9 % і 9,4 % відповідно).

Просвіт венул ураженого жовчного міхура у жінок різного віку переважав аналогічний показник у чоловіків в обох вікових групах.

Хронічний калькульозний холецистит супроводжувався порушенням кровопостачання стінки жовчного міхура. Найменша щільність судин на одиницю площі гістологічного зрізу пошкодженого жовчного міхура виявлена у осіб старшого віку порівняно зі зрілого. Вказані зміни були більшими у жінок 60 – 77 років порівняно з чоловіками того ж віку.

Імуногістохімічним методом досліджено кількісний розподіл клітин, що містять основні класи IgIg A, M, G в слизовій оболонці жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі у осіб різної статі та віку, а також вміст SIgA в названій структурі (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Кількісна характеристика плазматичних клітин з IgIg A, M, G у слизовій оболонці ураженого жовчного міхура у людей різної статі та віку ( $M \pm m$ )

Показник	Досліджувана група				P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
	зрілого віку		похилого та старечого віку					
	чоловіки (n = 90)	жінки (n = 108)	чоловіки (n = 100)	жінки (n = 120)				
Плазматичні клітини з IgA	211,40 ± 6,30	209,26 ± 5,70	183,20 ± 3,90	172,10 ± 3,30	>0,05	<0,05	<0,01	<0,001
Плазматичні клітини з IgM	280,20 ± 5,10	363,12 ± 7,40	409,80 ± 4,20	650,30 ± 4,50	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Плазматичні клітини з IgG	430,70 ± 4,20	624,18 ± 4,30	783,40 ± 5,70	994,60 ± 6,30	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SIgA, г · л <sup>-1</sup>	0,95 ± 0,08	0,80 ± 0,09	0,74 ± 0,05	0,55 ± 0,06	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Проведені дослідження свідчать, що при хронічному запальному ураженні стінки жовчного міхура як у чоловіків, так і у жінок істотно послаблюється так званий «первинний бар'єрний механізм» СО, а саме – кількість плазматичних клітин з IgA. Нами встановлена статистично достовірна відмінність даного показника у групах чоловіків та жінок різного віку. Найбільш істотною втратою цієї субпопуляції плазматичних клітин виявлена у жінок старшого віку ( $172,1 \pm 3,30$ ) при ( $209,26 \pm 5,70$ ) у жінок віком 30 – 50 років.

Втрата первинних захисних механізмів слизових оболонок призводить до активації вторинного імунного бар'єру – в останніх значно зростає кількість плазматичних клітин, які містять IgIg M та G.

Збільшення кількості плазматичних клітин з IgIg M та G корелює зі ступенем деструктивних змін в стінці досліджуваного органа і є одним з передбачуваних механізмів порушення його кровопостачання, оскільки саме ці класи IgIg, активуючи систему комплементу, утворюють імунні комплекси. Останнім, як відомо, притаманна здатність до часткової або повної облітерації судин ГМЦР.

В умовах хронічного запалення жовчного міхура в його слизовій оболонці істотно зменшується вміст SIgA. Найбільш вираженими ці зміни були у хворих на хронічний калькульозний холецистит осіб старшого віку.

Проаналізувавши описане, можна зробити висновок, що хронічний калькульозний холецистит супроводжується вираженими альтеративними, інфільтративними, склеротичними, атрофічними процесами та судинними розладами у жовчному міхурі, які залежать від вікових та статевих відмінностей організму. При даній патології виявлені нерівномірні та диспропорційні зміни кількості плазматичних клітин з IgIg A, M, G у слизовій оболонці жовчного міхура, порушення співвідношень між ними та зниження концентрації SIgA. Дані зміни локальних імунних реакцій у дослідному органі домінують у осіб жіночої статі.

Висновки.

1. Хронічний калькульозний холецистит у осіб різної статі та віку супроводжувався вираженими альтеративними, інфільтративними, склеротичними, атрофічними процесами та судинними розладами.
2. При хронічному калькульозному холециститі у чоловіків зрілого віку товщина слизової оболонки жовчного міхура зменшувалася на 19,2 %, висота покривних епітеліоцитів – на 35,6 %, відносний об'єм судин – на 10,5 %, просвіт дрібних артерій – на 23,9 %, м'язово-слизовий індекс зріс на 26,6 %, стромально-міоцитарні відношення – на 28,3 %, відносний

об'єм уражених епітеліоцитів – у 50,2 рази, артеріальні судини мікроциркуляторного русла звужувалися, а венозні – розширювалися. У жінок зрілого віку описані процеси були більш вираженими порівняно з чоловіками. У людей похилого та старечого віку вказані патологічні явища переважали порівняно з особами 30 – 50 років і домінували у жінок.

3. При хронічному калькульозному холециститі у слизовій оболонці жовчного міхура істотно порушуються місцеві імунні реакції, які при цьому характеризуються нерівномірними та диспропорційними змінами кількості плазматичних клітин з основними класами імуноглобулінів (IgG, A, M, G) та істотним зниженням концентрації секреторного IgA. Порушення місцевих імунних реакцій у досліджуваному органі домінують у осіб жіночої статі та з віком.

Основні наукові результати розділу опубліковано в працях [72, 175, 176, 177, 100, 178, 179, 180].

## РОЗДІЛ 6

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Комплексне морфологічне дослідження (гістологічними, імуногістохімічними, морфометричними, математичними методами) експериментального та клінічного матеріалу дозволило отримати адекватну та об'єктивну всесторонню інформацію про особливості морфогенезу стінки жовчного міхура при хронічному холециститі, а також виявити нові дані про механізми патологічних процесів при цьому із врахуванням статевих та вікових відмінностей.

Дослідженнями експериментального та клінічного матеріалу встановлено, що товщина слизової оболонки неураженого жовчного міхура у жінок і у морських свинок-самок суттєво переважали порівняно з тваринами та особами чоловічої статі. Більшість дослідників цю різницю пояснюють гормональними впливами на вказану структуру жовчного міхура. Відомо, що у жінок продукція естрогенних гормонів істотно переважає порівняно з чоловіками. Ця різниця в гормональному балансі організму осіб різної статі призводить до структурних змін різних органів і систем. Деякі дослідники вказують, що жіночі статеві гормони істотно впливають на структуру органів травної системи. При цьому більшість вчених у вказаних умовах спостерігали збільшення товщини слизової оболонки [181, 182].

Дані, отримані в результаті проведеного морфометричного вивчення слизової оболонки неураженого міхура у молодих морських свинок – самців і самок, а також у осіб різної статі зрілого віку, підтверджують думку вказаних вище авторів. Так, у 8-місячних морських свинок-самців товщина СО неураженого досліджуваного органа складала  $(188,10 \pm 3,90)$  мкм, а у самок –  $(196,60 \pm 4,80)$  мкм. У чоловіків молодшої вікової групи досліджуваний морфометричний показник дорівнював  $(236,92 \pm 3,90)$  мкм, а у жінок цієї ж групи –  $(251,40 \pm 4,50)$  мкм. Слід зазначити, що різниця між даними параметрами складала 6,1 % ( $P < 0,05$ ).

Збільшення товщини та складчатості поверхні слизової оболонки досліджуваного органа супроводжується збільшенням всмоктувальної поверхні і підвищенням функціональної активності органа і його структур. Описане свідчить, що функція жовчного міхура, його слизової оболонки і епітеліоцитів у осіб жіночої статі підвищена, тобто вони гіперфункціонують. Гіперфункція також суттєво впливає на просторові характеристики досліджуваних структур. В той же час більшість дослідників [84] вважають, що гіперфункція, яка виникає у фізіологічних умовах є тимчасовою, минущою. При цьому, вона існує до тих пір, поки має місце вказаний підвищений гормональний статус організму.

Досліджуючи відмінності в структурі неураженого і пошкодженого жовчного міхура осіб чоловічої та жіночої статі необхідно врахувати інші складові його стінки: м'язову і серозну оболонки, судини, мікроциркуляторне русло. Слід також зазначити, що найбільш повну інформацію про зміни вказаних структур, взаємовідношень між ними в різних фізіологічних і патологічних умовах можна отримати лише при допомозі кількісного морфометричного аналізу, який не тільки об'єктивізує морфологічне дослідження, але й дає можливість отримати нові дані про просторову організацію структур в динаміці досліджуваного процесу.

Товщина м'язової оболонки жовчного міхура у 8-місячних морських свинок-самців дорівнювала  $(114,80 \pm 2,70)$  мкм, а у самок –  $(108,20 \pm 2,40)$  мкм. При цьому остання цифрова величина була меншою за попередню на 5,8 %. У чоловіків віком 30 – 50 років товщина МО неураженого досліджуваного органа досягала  $(123,75 \pm 3,60)$  мкм, а у жінок цієї ж групи –  $(112,80 \pm 3,30)$  мкм. Різниця між даними цифровими величинами склала 8,8 % ( $P < 0,05$ ).

Описані та приведені вище кількісні показники свідчать, що товщина м'язової оболонки неураженого жовчного міхура у осіб чоловічої статі більша порівняно з жінками. В.Б. Розен і співвавт. [183] вказують, що існують статеві відмінності в силі скорочення жовчного міхура у чоловіків і жінок з перевагою цього процесу у осіб чоловічої статі. Підвищена скоротливість органа і посилення його моторно-евакуаторної функції супроводжується зростанням

функціонального навантаження, яке в жовчному міхурі виконують в основному м'язові структури [184].

З описаного логічно випливає, що функціональний стан досліджуваного органа у морських свинок-самців та осіб чоловічої статі обумовлює фізіологічну гіперфункцію та гіпертрофію гладком'язових клітин м'язової оболонки. Цими процесами можна пояснити її переважаючу товщину у чоловіків.

Неоднакові розмірні характеристики слизової та м'язової оболонок неуразеного жовчного міхура у морських свинок самців і самок, а також у осіб чоловічої та жіночої статі супроводжувалися зміною співвідношень між ними, які визначалися м'язово-слизовим індексом. Необхідно зазначити, що при вичисленні останнього ми використовували рекомендації Г.Г. Автанділова [170], тобто визначали його відношенням меншого показника до більшого.

В досліджуваних фізіологічних умовах м'язово-слизовий індекс у морських свинок-самців дорівнював  $(0,610 \pm 0,008)$ , а у самок –  $(0,550 \pm 0,009)$ . У останніх даний показник виявився меншим на 9,8 % ( $P < 0,001$ ). Аналогічна різниця виявлена при порівнянні морфометричних параметрів неуразеного жовчного міхура у чоловіків та жінок зрілого віку. При цьому вона складала 14,2 % ( $P < 0,01$ ).

Описане вказує на те, що існують структурні відмінності стінки неуразеного жовчного міхура у морських свинок - самців і самок, а також у чоловіків і жінок. При цьому ці особливості структури досліджуваного органа більш вираженими виявилися у людей порівняно з експериментальними тваринами.

Висота покривних епітеліоцитів та діаметри їхніх ядер СО неуразеного жовчного міхура виявилися значно більшими у морських свинок-самок порівняно з самцями ( $P < 0,001$ ). Аналогічне явище спостерігалось у осіб жіночої статі ( $P < 0,001$ ). Аналізуючи все описане вище та дані літератури, можна вважати, що розмірні характеристики вищезгаданих структур закономірно відображають функціональний стан слизової оболонки досліджуваного органа в даних фізіологічних умовах [181].



Слід відмітити, що ядерно-цитоплазматичні відношення у епітеліоцитах слизової оболонки досліджуваного органа у експериментальних тварин - самок і самців, а також у осіб жіночої та чоловічої статі були однаковими. Останнє свідчить, що повноцінне функціонування клітин забезпечується стабільністю просторових співвідношень між її ядром і цитоплазмою [185, 170, 186].

Стабільними виявилися також співвідношення між стромальними структурами та міоцитами у м'язовій оболонці неураженого жовчного міхура у морських свинок різної статі, а також у чоловіків та жінок віком 30 – 50 років. Аналогічне явище спостерігалось при вивченні відносного об'єму судин у слизовій та м'язовій оболонках вказаного органа у даних фізіологічних умовах. Отримані результати дослідження майже повністю співпадають з думкою Д.С. Саркісова [187], що у повноцінному функціонуванні органа важливу роль відіграє в першу чергу стабільність структурного гомеостазу на тканинному та клітинному рівнях структурної організації.

Морфометричне вивчення дрібних артерій неураженого жовчного міхура показало, що у морських свинок-самців їхній діаметр зовнішній дорівнював  $(30,90 \pm 0,24)$  мкм, а у самок –  $(29,80 \pm 0,21)$  мкм ( $P < 0,05$ ). Діаметр внутрішній цих судин у експериментальних тварин-самців також був більшим майже на 5,0 % порівняно з самками ( $P < 0,05$ ). Ці особливості структури досліджуваних судин підтверджував індекс Вогенворта, який виявився більшим у морських свинок-самок ( $P < 0,05$ ) порівняно з самцями, вказуючи на те, що пропускна здатність дрібних артерій неураженого жовчного міхура у морських свинок-самців переважає аналогічну у самок. Закономірно, що знайдене співпадає з підвищеною скоротливістю жовчного міхура у самців [183]. Необхідно вказати, що майже такі ж відмінності у структурі досліджуваних судин неураженого жовчного міхура були виявлені у чоловіків та жінок зрілого віку. При цьому слід зазначити, що деякі автори [169, 187, 170, 168] стверджують, що дрібним артеріям органа належить основна роль у його повноцінному забезпеченні кров'ю, тому при вивченні особливостей кровопостачання необхідно звертати увагу на відмінності їхньої структури та їхні зміни.

Морфометричним дослідженням ланок мікроциркуляторного русла неураженого жовчного міхура встановлено, що у молодих експериментальних тварин самок і самців, а також у осіб жіночої та чоловічої статі діаметри артеріол і прекапілярів були різними. Так, у морських свинок-самців діаметр артеріол жовчного міхура становив  $(18,06 \pm 0,33)$  мкм, а у самок –  $(17,20 \pm 0,32)$  мкм. У чоловіків та жінок молодшого віку дана різниця дорівнювала 6,5 % ( $P < 0,01$ ).

Діаметр прекапілярів досліджуваного органа у морських свинок-самців виявився дещо більшим порівняно з самками, а у чоловіків ця відмінність складала 6,3 % порівняно з жінками ( $P < 0,01$ ).

Різниці в розмірних характеристиках капілярів, посткапілярів, венул і щільності судинного русла жовчного міхура у експериментальних тварин різної статі, а також у чоловіків і жінок зрілого віку не знайдено. Постійність морфометричних параметрів капілярів неураженого жовчного міхура у молодих морських свинок – самців і самок, а також у людей різної статі віком 30 – 50 років можна пояснити тим, що вони є найбільш важливим компонентом мікроциркуляторного русла, а також, напевно, відсутністю в стінках цих обмінних мікросудин гладком'язових клітин, завдяки яким звужуються або розширюються судини [130, 188].

Морфометричним вивченням стінки неураженого жовчного міхура було встановлено, що в процесі старіння товщина слизової оболонки зменшується. Так, у старих морських свинок-самців даний морфометричний параметр виявився зниженим на 10,5 %, а у самок того ж віку – на 10,8 % ( $P < 0,01$ ). Слід також зазначити, що в даних умовах товщина слизової оболонки досліджуваного органа у самок  $(175,30 \pm 5,40)$  мкм переважала аналогічну величину у самців  $(168,30 \pm 4,20)$  мкм. Знайдене вказує, що незважаючи на виражені атрофічні явища, які виникають з віком, деяка структурна різниця, пов'язана із статевими відмінностями, тобто з гормональним статусом організму, зберігається.

Такі ж зміни виявилися при аналізі морфометричних показників м'язової оболонки жовчного міхура в процесі старіння. При цьому товщина м'язової оболонки як у самців, так і у самок стала меншою. Зменшення товщини слизової

та м'язової оболонки досліджуваного органа з віком пов'язано з атрофічними процесами в них, що узгоджується з аналогічною думкою інших вчених [189, 190, 191, 144, 148].

Нерівномірність атрофічних процесів у названих вище оболонках жовчного міхура (слизовій та м'язовій) призводила до змін м'язово-слизового індекса, який у морських свинок-самців зростав на 5,1 %, а у самок – на 5,4 % ( $P < 0,05$ ).

Про атрофічні процеси в слизовій оболонці жовчного міхура свідчило також зниження висоти покривних епітеліоцитів. Даний морфометричний параметр у старих тварин-самців виявився меншим на 24,1 %, а у самок – на 33,0 % ( $P < 0,001$ ).

В процесі старіння змінювалися також морфометричні характеристики ядер епітеліоцитів слизової оболонки жовчного міхура, проте, ядерно-цитоплазматичні відношення при цьому були постійними, що свідчило про стабільність структурно-функціонального стану досліджуваних структур в даних умовах експерименту [185, 192].

З віком у м'язовій оболонці жовчного міхура спостерігалось суттєве зростання стромально-міоцитарних відношень. Так, у морських свинок-самців даний показник виявився збільшеним на 20,2 %, а у самок – на 30,4 % порівняно з молодими тваринами ( $P < 0,001$ ). Описана динаміка даного морфометричного параметра вказувала, що в процесі старіння істотно збільшується кількість сполучнотканинних елементів в м'язовій оболонці жовчного міхура, що закономірно супроводжується суттєвим зниженням скоротливості та порушенням його моторно-евакуаторної функції [144, 193, 194].

Результати проведеного дослідження також свідчать про те, що з віком істотно знижується кровопостачання слизової та м'язової оболонок жовчного міхура, це підтверджувалося зменшенням відносного об'єму судин у названих структурах ( $P < 0,05$ ). При цьому зазначений вище процес переважав у СО досліджуваного органа тварин-самок порівняно з самцями ( $P < 0,01$ ).

Морфометричні дослідження показали, що процес старіння супроводжується структурною перебудовою дрібних артерій жовчного міхура.

Характерним при цьому було збільшення зовнішнього діаметру та медії вказаних судин і звуження їхнього просвіту ( $P < 0,001$ ). Істотно зростав при цьому індекс Вогенворта ( $P < 0,001$ ). Останній у морських свинок-самців віком 32 міс. збільшився майже на 41,0 % порівняно з молодими тваринами, а у самок – на 65,3 %. Описане свідчить, що з віком знижується пропускна здатність досліджуваних судин, а в її стінці виникають гіпертрофічні зміни, що співпадає з думкою С.В. Шорманова [169] та Г.Л. Дермана і співавт. [195]. Гіпертрофічні процеси в досліджуваних структурах пояснюються тим, що для повноцінного кровопостачання атрофічно та склеротично зміненої стінки жовчного міхура м'язова оболонка артерії виконує більші навантаження, що закономірно супроводжується потовщенням її стінки та звуженням просвіту.

Морфометричними дослідженнями встановлено, що в процесі старіння структурні зміни виникають також в судинах мікроциркуляторного русла. При цьому просвіт артеріол жовчного міхура у морських свинок-самців з віком звужувався на 5,3 %, а у самок – на 6,4 % ( $P < 0,05$ ). Діаметр прекапілярів в даних фізіологічних умовах виявився зменшеним у самців на 7,8 %, а у самок – на 9,3 % ( $P < 0,01$ ). У останніх в процесі старіння виявлено звуження капілярів на 6,9 % ( $P < 0,05$ ). Описані зміни можна пов'язати з віковою перебудовою ендотеліоцитів, а також ущільненням базального шару даних судин [196, 130].

Посткапіляри та венули жовчного міхура в процесі старіння мали тенденцію до розширення. Слід зазначити, що вказані зміни у самок складали відповідно 5,9 % і 5,3 % порівняно з молодими тваринами ( $P < 0,05$ ). Щільність судинного русла жовчного міхура з віком знижувалася. При цьому вказаний морфометричний параметр у морських свинок-самців виявився меншим на 5,3 % ( $P > 0,05$ ), а у самок – на 8,1 % ( $P < 0,05$ ).

Комплексом морфологічних та морфометричних досліджень статевих та вікових структурних змін у стінці неураженого жовчного міхура, дрібних артерій та судин мікроциркуляторного русла у людей показали, що вони були аналогічні вищеописаним у тварин. В процесі старіння в слизовій та м'язовій оболонках досліджуваного органа мали місце атрофічні процеси, збільшення кількості в них

сполучнотканинних структур. Вікова перебудова дрібних артерій та судин МЦР призводила до погіршення кровопостачання жовчного міхура. При цьому описані явища переважали у стінці досліджуваного органа жінок.

Відомо, що локальні імунні процеси в слизових оболонках травної та дихальної систем відіграють важливу роль у захисті вказаних структур. Підкреслюючи вагомість названих імунних реакцій при їхньому дослідженні в різних фізіологічних та патологічних умовах, їхню ведучу роль в патоморфогенезі уражень порожнистих органів дихальної та травної систем, автори користуються терміном “місцевий імунітет” [43, 197]. Останній – це складний комплекс пристосувань організму різноманітної природи, що сформувався еволюційно і забезпечує захист покривів, які безпосередньо контактують з довкіллям. Він є також невід’ємною частиною загального імунітету – однієї з систем гомеостазу організму, котра забезпечує його захист від чужорідних біологічних агентів, власних клітин із зміненою генетичною інформацією і аутоантигенів.

Лімфоїдна тканина жовчного міхура представлена окремими лімфоцитами, їх скупченнями і організованими структурами – лімфатичними вузликами [102]. В них локалізовані Т-лімфоцити та В-лімфоцити. Останні, що розміщені в слизовій оболонці, дозрівають в антитілосинтезуючі клітини, які називають плазматичними клітинами. В нормальній слизовій оболонці кишок є біля 80 % плазмоцитів з IgA, 15 % - з IgM і біля 5 % - з IgG [157].

Слід зазначити, що особливості функціонування антитілосинтезуючих клітин (плазмоцитів) в слизовій оболонці неураженого та пошкодженого жовчного міхура вивчені недостатньо [198].

Результати проведеного дослідження показали, що у СО неураженого жовчного міхура чоловіків та жінок зрілого віку число плазматичних клітин з IgA на 1 мм<sup>2</sup> зрізу було майже однаковим і складало відповідно (194,20 ± 4,80) і (193,76 ± 4,90). Аналогічне явище виявлено при визначенні плазмоцитів з IgM та IgG. При цьому плазматичних клітин з IgM було майже у 2 рази менше порівняно з IgA. Плазмоцитів з IgG було ще менше. Встановлено, що співвідношення між плазматичними клітинами з IgA, M, G на одиницю площі слизової оболонки

досліджуваного органа складало 3,2 : 1,7 : 1,0 відповідно. Слід вказати, що дане співвідношення відрізняється від аналогічного у кишечнику.

В цих фізіологічних умовах у гомогенатах слизової оболонки неураженого жовчного міхура визначалася помірна кількість SIgA (у чоловіків –  $(1,25 \pm 0,03) \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ , а у жінок –  $(1,23 \pm 0,04) \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$ ).

В процесі старіння кількість плазматичних клітин з IgA в СО жовчного міхура як чоловіків, так і жінок зростала відповідно на 11,0 % ( $P < 0,01$ ) і 25,5 % ( $P < 0,001$ ). Число плазмоцитів з IgM також підвищувалося у слизовій оболонці досліджуваного органа у чоловіків похилого та старечого віку майже на 28,0 % ( $P < 0,001$ ), а у жінок – на 60,0 % ( $P < 0,001$ ). Аналогічна тенденція спостерігалася при визначенні плазматичних клітин з IgG. Так, у СО неураженого жовчного міхура осіб чоловічої статі віком 60 – 77 років їхня кількість збільшилася на 27,1 %, а у жінок того ж віку – на 41,6 % порівняно з чоловіками та жінками зрілого віку ( $P < 0,001$ ). Знайдене свідчило, що локальні імунні реакції в СО жовчного міхура істотно змінюються.

Вказана вище думка підтверджувалася зменшенням в СО жовчного міхура рівня SIgA [43]. Необхідно зазначити, що концентрація SIgA у чоловіків похилого та старечого віку знизилася на 7,2 % ( $P < 0,05$ ), а у жінок – на 15,5 % ( $P < 0,01$ ).

Відомо, що зростання числа плазматичних клітин з імуноглобулінами основних класів (IgG A, M, G) направлено на захист СО досліджуваного органа від мікроорганізмів, які можуть попадати в дану структуру, різних антигенів та змінених клітин слизової оболонки, вони також знижують їхню антигенну активність [157]. Нерівномірне та диспропорційне зростання кількості клітин з IgG A, M, G супроводжується порушенням їхніх співвідношень, що є ознакою напруження та нестабільності місцевих імунних реакцій [198, 199, 200, 201, 77, 202, 203, 204, 205].

Відомо, що більшість імунокомпетентних клітин локалізуються в поверхневих шарах СО травного каналу. Серед них зустрічаються Т-лімфоцити, які забезпечують специфічну антигенну стимуляцію і беруть участь у реакціях підвищеної чутливості сповільненого типу, посилюють чутливість макрофагів,

взаємодіючи з попередниками антитілоутворюючих клітин [206]. Тут же локалізовані плазмоцити, які утворюються з В-лімфоцитів і приймають активну участь в реакціях імунітету завдяки своїй здатності синтезувати специфічні білки – імуноглобуліни. Більшість дослідників вважають, що основна роль у захисті СО належить SIgA, джерелом якого є в основному IgA [206, 44, 157, 207].

Описане вище свідчить, що процес старіння супроводжується напруженням, нестабільністю та порушенням локальних імунних захисних реакцій у СО жовчного міхура, які більш вираженими є у осіб жіночої статі.

Слід зазначити, що вказана диспропорційність у співвідношеннях між клітинами з IgG, A, M, G у слизовій оболонці жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі була ще більш вираженою. Так у СО жовчного міхура чоловіків зрілого віку при вказаній патології число плазматичних клітин з IgA зросло на 8,8 % порівняно з контролем ( $P < 0,05$ ), а у жінок – майже на 8,0 % ( $P < 0,05$ ). В той же час кількість плазмоцитів з IgM збільшувалася відповідно у 2,7 рази ( $P < 0,001$ ) та 3,4 рази ( $P < 0,001$ ), а вказані структури з IgG – у 7,1 рази і 10,1 рази ( $P < 0,001$ ).

В досліджуваних патологічних умовах рівень SIgA в СО ураженого органа знизився у чоловіків віком 30 – 50 років на 24,0 %, а у жінок – на 34,9 % порівняно з контрольною групою ( $P < 0,001$ ).

Виявлені імуноморфологічні процеси в слизовій оболонці жовчного міхура при хронічному холециститі були ще більш вираженими у осіб похилого та старечого віку. Так, у СО жовчного міхура чоловіків старшого віку число клітин з IgA зменшилося майже на 15,0 % ( $P < 0,001$ ), а у жінок – на 29,2 % ( $P < 0,001$ ). При цьому кількість плазмоцитів з IgM та IgG у СО досліджуваного органа зростала у більшому ступені порівняно з молодими особами. Так, число плазматичних клітин з IgM в цих патологічних умовах у чоловіків віком 60 – 77 років зросло у 3,1 рази ( $P < 0,001$ ), а у жінок того ж віку – у 3,8 рази ( $P < 0,001$ ), а названих структур з IgG стало більше у 10,2 рази та в 11,4 рази відповідно ( $P < 0,001$ ).

Рівень SIgA в СО ураженого органа у осіб чоловічої статі даної групи зменшився на 36,2 %, а у жінок аналогічного віку – на 47,1 % порівняно з контролем ( $P < 0,001$ ).

Описане свідчить, що з віком при хронічному калькульозному холециститі захисні імунні процеси суттєво порушуються і значно вираженими знайдені зміни відмічалися у СО жовчного міхура осіб жіночої статі.

Слід також зазначити, що в стромі слизової оболонки ураженого жовчного міхура у осіб похилого та старечого віку з'являлися імунні комплекси, а також дегранульовані мастоцити. При цьому ІК і IgM та IgG виявлялися в стінках дрібних кровоносних судин, капілярів та периваскулярній стромі. В цих випадках спостерігалось потовщення стінки кровоносних судин з явищами плазморагії, звуження та нерівномірність їхнього просвіту, виражений периваскулярний склероз. В судинах мікроциркуляторного русла виявлялися стази, тромбози, периваскулярні діapedезні крововиливи. Останнє вказувало на збільшення проникності судинної стінки для формених елементів крові. Ці явища більш вираженими були у осіб жіночої статі старшої вікової групи.

Описане вище підтверджує думку, що порушені місцеві імунні реакції відіграють важливу роль у пошкодженні СО жовчного міхура та його патоморфогенезі при хронічному холециститі. При цьому важливою ланкою місцевого імунного гомеостазу є SIgA, який забезпечує першу лінію захисту СО від агресивної дії мікроорганізмів та різних антигенів [43, 157]. Істотне зниження рівня SIgA при хронічному калькульозному холециститі, кореляція його концентрації з ступенем патогістологічних змін стінки жовчного міхура, адекватно підтверджують сказане. Відомо, що SIgA фізико-хімічно є гетерогенним і складається з димерних підкласів SIgA1 (25 – 35 %), SIgA2 (60 – 70 %) і мономеру SIgA (до 5 %). Ці кількісні співвідношення забезпечують високу стабільність SIgA [206].

Крім вказаної стабільності, SIgA є добре придатним для функції місцевої імунної елімінації. Відповідь SIgA на антиген виявляє ширшу антитіло-опосередковану специфічність, ніж “адресна” системна імунна відповідь. Ця



особливість є вирішальною у боротьбі з антигенним наступом мікроорганізмів. Слід також зазначити, що антитіла з SIgA ефективні також до перехресних антигенів. Він виявляє кращі аглютинаційні властивості від мономерних антитіл і блокує та нейтралізує віруси. SIgA може також виявляти і блокувати антигени мукофільних бактерій [206].

Враховуючи сказане вище, можна зробити висновок, що SIgA є найбільш важливим, а, можливо, й головним компонентом захисту СО від різних антигенів, інфекційних агентів, присутніх у просвіті жовчного міхура.

SIgA може також пригнічувати епітеліальну бактеріальну колонізацію шляхом їх покривання та аглютинації, що попереджає утворення високої локальної концентрації вивільнених токсинів та мікробну інвазію на СО. Отже, зниження рівня SIgA є суттєвим маркером порушення “першого” захисного бар’єру СО досліджуваного органа.

Більшість дослідників стверджують, що плазматичні клітини з IgG формують “другу” лінію локального імунного бар’єру СО. Необхідно також вказати, що згідно сучасної концепції імунітету слизовим оболонкам ШКТ та дихальних шляхів відводиться важлива роль у забезпеченні загального та місцевого імунного гомеостазу [200].

Результати наших досліджень вказують, що такою захисною властивістю володіє також СО жовчного міхура.

З врахуванням описаного та отриманих результатів дослідження можна зробити висновок, що при хронічному холециститі місцеві імунні процеси у його слизовій оболонці суттєво змінені: значно ослаблена перша лінія захисту та істотно порушена друга. При цьому відмічається не тільки напруження та активація імунних механізмів, але й наявні ознаки зриву і поломки місцевого імунного гомеостазу СО ураженого жовчного міхура. Останнє підтверджувалося зниженням рівнів SIgA, числа плазматичних клітин з IgA, вираженим порушенням співвідношень між клітинами-продуцентами основних класів імуноглобулінів (IgG, A, M, G), появою імунних комплексів, а також IgM та IgG у стінці судин, капілярів і стромі СО досліджуваного органа. Вираженість

порушень локальних імунних реакцій та глибини, розповсюдженості деструктивних, інфільтративних, склеротичних процесів і судинних розладів у стінці ураженого жовчного міхура при хронічному холециститі свідчило про правильність вказаної думки, що у розвитку досліджуваної патології важлива роль надається місцевим імунним реакціям. Виявлений в цих патологічних умовах імунодефіцит, нестабільність і дисбаланс імунної відповіді при наступній чи повторній антигенній або бактеріальній інвазії ще більш посилюють ступінь ураження досліджуваного органа.

Відомо також, що у механізмах жовчокаменеутворення важливу роль відіграє печінкова гіперсекреція холестерину і виділення його у жовч, що пов'язане з підвищеним його біосинтезом в гепатоцитах внаслідок збільшеної активності HMG – CoA – редуктази і пригніченням 7 альфа – гідроксилази, а також надлишковим поступленням холестерину в печінку з плазми крові.

Перенасичення жовчі холестерином стимулює секрецію муцину слизовою оболонкою жовчного міхура, що є одним із основних компонентів жовчоміхурового складу і, як наслідок, майбутньої основи холестеринових каменів [208, 209, 210, 211, 212].

Необхідно вказати, що секреція холестерину у жінок переважає порівняно з чоловіками і можливо це один із факторів більш частого поразення їхнього жовчного міхура. Естрогени підвищують вміст холестерину в жовчі через дію на ЛНЩ–рецептори і стимулюють зворотнє поглинання холестерину гепатоцитами. Отже, описане майже повністю пояснює чому головними факторами ризику утворення холестеринових каменів є жіноча стать, вагітність та терапія естрогенами [213, 214, 215, 216, 217, 218, 219].

Слід зазначити, що ожиріння, яке супроводжується підвищеним синтезом холестерину, також веде до його збільшеної секреції і є важливим фактором ризику [220, 221, 222, 223].

Комплексом морфологічних та морфометричних досліджень жовчного міхура встановлено, що хронічний запальний процес істотно впливає на його структуру. Всестороннім аналізом отриманих даних виявлено, що при

експериментальному довготривалому холециститі товщина слизової оболонки досліджуваного органа у молодих морських свинок-самців зменшувалася на 11,0 % ( $P < 0,001$ ), а у самок аналогічного віку – на 14,0 % ( $P < 0,001$ ).

Необхідно відмітити, що старіння суттєво впливає на вказані атрофічні зміни СО жовчного міхура під впливом хронічного запального процесу. Так, у морських свинок-самців віком 32 міс. даний морфометричний параметр знижувався на 16,0 % ( $P < 0,001$ ), а у старих самок - на 20,0 % ( $P < 0,001$ ).

Наявність атрофічних процесів у слизовій оболонці жовчного міхура під впливом довготривалого запального процесу підтверджувалася динамікою змін морфометричних параметрів епітеліоцитів. Так, висота епітеліоцитів СО ураженого жовчного міхура у 8-місячних морських свинок-самців зменшувалася на 17,8 % ( $P < 0,001$ ), а у самок – на 21,5 % ( $P < 0,001$ ). Слід підкреслити, що атрофічні процеси в СО досліджуваного органа при хронічному холециститі у тварин старшого віку були більш вираженими.

Дані, отримані в результаті проведених експериментальних досліджень, підтверджували сказане. Так, висота епітеліоцитів СО жовчного міхура при довготривалому запальному процесі у старих експериментальних тварин-самців знижувалася на 20,0 %, а у самок того ж віку – на 26,6 % ( $P < 0,001$ ).

Описане свідчить, що з віком атрофічні явища під впливом змодельованого хронічного запального процесу у стінці жовчного міхура є більш вираженими порівняно з молодими експериментальними тваринами. Слід також підкреслити, що домінували описані зміни у старих морських свинок-самок.

Встановлені закономірності змін кількісних параметрів СО ураженого жовчного міхура у старих та молодих експериментальних тварин під впливом хронічного запального процесу підтверджувалися також аналогічною структурною перебудовою досліджуваної оболонки вказаного органа у людей. Так, в умовах хронічного холециститу товщина слизової оболонки жовчного міхура у осіб чоловічої статі зрілого віку знизилася на 19,2 %, а у жінок того ж віку – на 19,5 % ( $P < 0,001$ ). В процесі старіння і під впливом хронічного

пошкоджуючого фактору у стінці жовчного міхура вказані зміни були більш вираженими і становили 23,7 % та 28,0 % відповідно ( $P < 0,001$ ).

Знайдені та описані явища у експериментальних тварин закономірно підтверджувалися динамікою морфометричних характеристик епітеліоцитів пошкодженого жовчного міхура у людей. В досліджуваних патологічних умовах висота покривних епітеліоцитів СО жовчного міхура відповідно зменшувалася на 35,6 % і 36,8 % у чоловіків і жінок зрілого віку ( $P < 0,001$ ) та на 21,2 % ( $P < 0,01$ ) і 29,3 % ( $P < 0,001$ ) - у людей похилого та старечого віку. Представлені та описані кількісні морфометричні параметри епітеліоцитів СО жовчного міхура при хронічному калькульозному холециститі свідчать, що атрофічні процеси більш виражені у осіб жіночої статі і залежать вони від віку. Останнє підтверджується аналогічною думкою L. Keith and P. Moor [224].

На наш погляд необхідно показати різні зміни морфометричних характеристик м'язової оболонки при хронічному калькульозному холециститі в процесі старіння. Так, у осіб зрілого віку вона змінювалася незначно і мала навіть тенденцію до зростання (табл. 5.1). У людей похилого та старечого віку в досліджуваних патологічних умовах виявлено значне зниження товщини м'язової оболонки жовчного міхура ( $P < 0,001$ ). При цьому у жінок даної групи вказаний морфометричний параметр виявився зменшеним на 33,0 %, а у чоловіків – на 29,9 % порівняно з аналогічними контрольними величинами. Таку виражену перебудову м'язової оболонки ураженого досліджуваного органа у осіб старшого віку можна пов'язати з атрофічними явищами, якими супроводжується процес старіння. Крім цього деякі дослідники вказують, що при довготривалому калькульозному холециститі, який частіше спостерігається у людей похилого віку, зменшення товщини м'язової оболонки пояснюється частим перерозтягненням жовчного міхура при виникненнях механічної перешкоди відтоку жовчі [225, 226, 179, 227]. Сказане вище свідчить, що названі фактори (атрофічні процеси при старінні та перерозтягнення жовчного міхура) можуть суттєво зменшувати товщину його м'язової оболонки.

Характерними змінами у м'язовій оболонці при хронічному калькульозному холециститі було зростання в ній стромально-міоцитарних співвідношень. Даний морфометричний показник збільшувався у молодих та старих тварин при експериментальному хронічному холециститі, а також у осіб різних вікових груп. Так, у чоловіків зрілого віку при хронічному калькульозному холециститі даний показник зростав на 28,3 % ( $P < 0,001$ ), а у жінок аналогічного віку – на 32,9 % ( $P < 0,001$ ). У старшій віковій групі він змінювався на 33,7 % та 37,6 % відповідно ( $P < 0,001$ ). Зростання вказаного морфометричного параметра ураженого жовчного міхура вказувало на те, що у м'язовій оболонці істотно порушуються співвідношення між сполучнотканинними елементами та гладкими міоцитами. При цьому кількість сполучнотканинних структур значно переважає порівняно з м'язовими клітинами.

Встановлене зменшення товщини м'язової оболонки при досліджуваній патології, а також розростання в ній сполучної тканини негативно впливає на скоротливість жовчного міхура, тобто при тривалому хронічному запаленні суттєво страждає моторно-евакуаторна функція даного органа [144, 193]. Описане супроводжується не тільки застоєм жовчі, а також є важливим фактором, що сприяє поширенню інфекції в жовчний міхур.

Результати морфометричних досліджень свідчать, що описані явища в ураженому жовчному міхурі переважають з віком (особливо у жінок). Відомо, що у останніх частіше зустрічається досліджувана патологія та її ускладнення і, можливо, описані структурні зміни у м'язовій оболонці ураженого досліджуваного органа відіграють не останню роль у цих процесах.

Морфометричними вимірами встановлено неоднакову ступінь структурної перебудови в умовах досліджуваної патології слизової та м'язової оболонок жовчного міхура. Нерівномірність та диспропорційність змін вказаних оболонок призводили до порушень співвідношень між їхніми морфометричними характеристиками, що адекватно відображав м'язово-слизовий індекс. Зміни співвідношень між просторовими характеристиками цих оболонок свідчать про порушення структурного гомеостазу, який на органному рівні структурної

організації жовчного міхура можна виявити визначенням м'язово-слизового індексу [187].

В той же час необхідно зауважити, що існують інші погляди на патогенез уражень порожнистих органів травної системи. Так, Е.В. Мокрецова і співавт. [228] стверджують, що при запальних ураженнях названих органів зміненою виявляється лише структура слизової оболонки.

При морфометричному вивченні дрібних артерій жовчного міхура встановлено, що у морських свинок при змодельованій патології, а також у осіб різного віку та статі при хронічному калькульозному холециститі збільшується зовнішній діаметр, звужується просвіт та потовщується стінка досліджуваних судин ( $P < 0,001$ ). Слід зазначити, що дані артерії відіграють основну роль у кровопостачанні органів [169]. Знайдені зміни в цих судинах закономірно призводять до погіршення кровопостачання жовчного міхура і виникнення гіпоксії. Останнє підтверджується проліферацією ендотелію в судинах, яка найчастіше виникає при гіпоксичних станах [187, 169].

Необхідно відмітити, що в мікроциркуляторному руслі жовчного міхура експериментальних тварин в змодельованих патологічних умовах і у осіб різної статі та віку при хронічному калькульозному холециститі відмічалось звуження атреріальної частини МЦР та розширення його венозних ланок. Останнє супроводжувалося тривалим верозним повнокров'ям, що обумовлювало розвиток набряку та посилення тканинної гіпоксії [168]. Ці явища вели до дистрофічних та некробіотичних змін клітин і тканин, посилення запального процесу із поширенням на структури МЦР та перивазальні тканини. Описане призводило до блокування капілярів і виключення їх з системи кровотоку, що супроводжувалося набуханням та деструкцією ендотеліоцитів.

Таким чином, результати, отримані внаслідок проведеного дослідження, свідчать, що судинні розлади відіграють важливу роль в патогенезі хронічних запальних уражень жовчного міхура. Сказане підтверджувалося знайденою зміною судин і поширеністю та глибиною патологічного процесу в ураженому

органі. Структурні зміни в судинах при хронічному калькульозному холециститі залежали від процесу старіння та статі, тобто вони домінували з віком і у жінок.

Значне зростання стромально-міоцитарних відношень в МО ураженого жовчного міхура, зменшення відносного об'єму судин в його слизовій та м'язовій оболонках вказували на істотне порушення структурного гомеостазу досліджуваного органа на тканинному рівні його організації [187]. Виявлені порушення тканинного гомеостазу ураженого жовчного міхура переважали у старих морських свинок (більше у самок), а також у осіб чоловічої та жіночої статі похилого та старечого віку, особливо у жінок. Знайдене свідчить, що вік і стать відіграють не останню роль у поломці та зриві структурного гомеостазу органа або системи [148]. Це адекватно підтверджувалося динамікою відносного об'єму уражених епітеліоцитів при досліджуваній патології. Так, названий морфометричний параметр при хронічному калькульозному холециститі у чоловіків зрілого віку зріс у 40,7 рази, а у жінок аналогічного віку – у 50,5 рази ( $P < 0,001$ ) порівняно з контрольними величинами. У осіб старшого віку чоловічої та жіночої статі – у 32,2 рази та 32,8 рази відповідно ( $P < 0,001$ ).

Слід зазначити, що при старінні ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах СО жовчного міхура мали тенденцію до зниження. Це вказувало на те, що в даних фізіологічних умовах просторові характеристики цитоплазми дещо домінували порівняно з аналогічними змінами морфометричних параметрів ядра. Таку ж думку знаходимо у роботах В.В. Фролькіса [148].

Відомо, що ядро і цитоплазма представляють різні за функцією та будовою складові частини клітини, які в деякій мірі відмежовані між собою. В той же час вказані структури клітини тісно інтегровані і складають разом єдину структурно-функціональну систему. Ізольоване вивчення морфометричних показників лише ядра або тільки цитоплазми є одностороннім уявленням та представленням про ці структури. Описане свідчить, що дослідження ядерно-цитоплазматичних відношень в нормі, в процесі старіння, а також при ураженнях жовчного міхура можуть дати більш глибокий аналіз взаємозв'язків між ядром та цитоплазмою клітини.

Необхідно вказати, що між розмірами ядра і цитоплазми клітини існує тісний позитивний кореляційний зв'язок [159, 170, 185, 192]. Вказаний взаємозв'язок може порушуватися в різних фізіологічних та патологічних умовах [185, 186]. Представлене вище вказує, що ядерно-цитоплазматичні відношення є надійним та об'єктивним показником оцінки прижиттєвого стану клітини [185, 229, 230].

Морфологічне та морфометричне вивчення експериментального та клінічного матеріалу показало, що в умовах досліджуваної патології кількісні показники ядра та цитоплазми епітеліоцитів СО жовчного міхура змінювалися нерівномірно та диспропорційно. Описана вище структурна перебудова ядра та цитоплазми вказаних клітин призводила до суттєвих змін ядерно-цитоплазматичних відношень. При цьому слід вказати, що описані зміни даного морфометричного показника різні дослідники трактують неоднозначно. Більшість авторів стверджують, що підвищення ядерно-цитоплазматичних відношень зустрічається в основному при дедиференціюванні клітин, а при диференціюванні вони знижуються. Остання динаміка названого параметра характерна для клітин з переважаючим підвищенням функціональної активності [231].

Комплексне вивчення експериментального та клінічного матеріалу в умовах досліджуваної патології показало, що ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах СО ураженого жовчного міхура знижувалися ( $P < 0,001$ ). Напевно, незважаючи на атрофічні процеси, що виникають при довготривалому пошкодженні жовчного міхура, епітеліоцити, які збереглися в цих патологічних умовах повинні гіперфункціонувати. Це пояснюється тим, що вони виконують свою функцію та ще й функцію тих клітин, які загинули. Останніх при цьому немало, їхній відносний об'єм складав від 38,3 до 63,4 %. Таким чином, виявлені зміни ядерно-цитоплазматичних відношень при хронічному калькульозному холециститі адекватно та об'єктивно підтверджують написане вище.

Сучасні літературні дані та результати, отримані нами при експериментальних і клінічних дослідженнях, стверджують, що ядерно-цитоплазматичні відношення є важливими морфометричними параметрами, які



відображають не тільки взаємовідношення між ядром і цитоплазмою в різних клітинах, але вони також дозволяють об'єктивно судити про особливості соматичного цитогенезу на різних стадіях онтогенезу і структурно-функціональний стан клітин.

Дані, отримані в результаті проведеного дослідження свідчать, що застосування морфометрії при вивченні морфогенезу хронічного холециститу, дозволяє істотно покращити діагностичні та інформаційні можливості морфологічних методів, отримати нові кількісні параметри досліджуваного органа, що найбільш адекватно відображають патологічні процеси, які виникають при його тривалому пошкодженні, суттєво розширити сучасні уявлення про них та логічно їх пояснити, що доцільно враховувати при профілактиці та корекції.

Результати проведеного морфологічного дослідження експериментального та клінічного матеріалу вказують, що при хронічному калькульозному холециститі в стінці жовчного міхура виникають глибокі морфофункціональні зміни патологічного характеру. При цьому закономірності поломок та зривів структурного гомеостазу в ураженому органі суттєво залежать від статевих та вікових відмінностей організму.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені теоретичні узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає у встановленні морфофункціональних відмінностей жовчного міхура в осіб різної статі та віку в нормі та за умов розвитку хронічного холециститу.

Це завдання вирішене комплексом морфологічних, гістологічних, імуноморфологічних, морфометричних досліджень і призначене для прикладної анатомії.

1. У процесі старіння зменшується товщина слизової оболонки жовчного міхура та висота її покривних епітеліоцитів, зростає в ній кількість сполучнотканинних. Описані зміни переважають у самок морських свинок та жінок.
2. З віком погіршується кровопостачання жовчного міхура, що підтверджується зниженням відносних об'ємів судин у його слизовій та м'язовій оболонках, звуженням просвіту дрібних артерій та артеріальних структур мікроциркуляторного русла, розширенням його венозної частини. Домінують описані процеси у самок експериментальних тварин та жінок.
3. При старінні в слизовій оболонці жовчного міхура людей нерівномірно зростає кількість плазматичних клітин з основними класами імуноглобулінів (IgG, A, M, G) і знижується концентрація секреторного IgA (SIgA). Вікові зміни локальних імунних реакцій у досліджуваному органі переважають у жінок.
4. У жовчному міхурі 8-місячних морських свинок-самців при тривалому експериментальному холециститі товщина слизової оболонки знижується на 11,0 %, висота покривних епітеліоцитів – на 17,8 %, діаметри їхніх ядер зменшуються на 29,2 %, у самок аналогічного віку відповідно – на 14,0 %, 21,5 %, 27,6 %. При цьому порушуються співвідношення між просторовими характеристиками слизової та м'язової оболонок жовчного міхура, стромально-міоцитарні відношення в останній, ядерно-цитоплазматичні

відношення в епітеліоцитах, суттєво погіршується кровопостачання пошкодженого органа, значно зростає відносний об'єм уражених епітеліоцитів. Вираженість описаних явищ посилюється з віком і переважає у морських свинок-самок.

5. При хронічному калькульозному холециститі у чоловіків зрілого віку товщина слизової оболонки жовчного міхура зменшується на 19,2 %, висота покривних епітеліоцитів – на 35,6 %, відносний об'єм судин – на 10,5 %, просвіт дрібних артерій – на 23,9 %, м'язово-слизовий індекс зростає на 26,6 %, стромально-міоцитарні відношення – на 28,3 %, відносний об'єм уражених епітеліоцитів – у 50,2 рази, артеріальні судини мікроциркуляторного русла звужуються, а венозні – розширюються. У жінок зрілого віку описані процеси більш виражені порівняно з чоловіками. У людей похилого та старечого віку вказані патологічні явища переважають порівняно з особами 30 – 50 років і домінують у жінок.
6. Хронічний калькульозний холецистит у людей супроводжується диспропорційними змінами кількості плазматичних клітин з IgG A, M, G у слизовій оболонці жовчного міхура, порушенням співвідношень між ними та зниженням концентрації SIgA. Дані зміни локальних імунних реакцій у жовчному міхурі домінують у осіб жіночої статі та з віком.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Porcelli P., Leonardo G., Carne M. Functional gastrointestinal disorders and eating disorders. Relevance of the associations in clinical management // Scandinavian J. of Gastroenterology.- 1998.- Vol.33 (6).- P. 577-582.
2. Стереометрические константы желчного дерева человека в норме и при внепеченочном холестазах / Г.Я. Костюк, А.А. Охромьяк, С.П. Жученко, П.П. Ковальчук // Вісник морфології.- 1997.- Т.3, №1.- С. 42-43.
3. Питання етіології, патогенезу і лікування хронічних запальних захворювань біліарної системи / А.В. Єпішин, П.Я. Шерстюк, Н.А. Хабарова, А.К. Пінчук // Лік. справа.- 1998.- № 5.- С.11-17.
4. Leung J., Ling T., Chan R. Antibiotics, biliary sepsis and bile duct stones // Gastrointest. Endosc.- 1994.- Vol.40, № 6.- P. 716-721.
5. Гришин И.Н. Холецистэктомия.- Минск: Высш.школа, 1989.- 198 с.
6. Копчак С.К., Зачатко Т.М., Копчак В.М. Реабилитация больных после удаления желчного пузыря // Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих: Матер.симпоз.- Чернівці, 1996.- С. 172-174.
7. Way L.W. Current Surgical Diagnosis and Treatment.- Los Altos: Lange Medical Publication.- 1995.- P. 513.
8. Ковальчук Л.А., Максимлюк В.И. К вопросу о патогенезе желчнокаменной болезни // Анналы хирург. гепатологии.- 1998, Т.3.- № 3.- С. 70-71.
9. Титов В.Н. Патофизиологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени // Клини. лабор. диагностика.- 1996.- № 1.- С. 3-9.
10. Дзюбановський І.Я., Синовєрський Л.В., Семків А.Л. Хірургічне лікування хворих на гострий холецистит із супровідним цукровим діабетом // Шпит. хірургія.- 2001.- № 3 (додаток).- С. 30-32.
11. Coulier B., Coppens J., Broze B. Computed tomographic diagnosis of biliary ileus // J. Belge de Radiologie.- 1998.- Vol.81 (2).- P. 75-78.

12. Батвинков Н.И., Нефедов Л.И., Фомин К.А. Функциональное состояние печени при воспалительных заболеваниях желчного пузыря и желчнокаменной болезни // Клин. хирургия.- 1993.- № 5.- С. 53-60.
13. Магдиев Т.Ш., Кузнецов В.Д. Вопросы лечения острого холецистита // Хирургия.- 1988.- № 8.- С. 44-50.
14. Малиновский Н.И., Решетников Е.А., Кононенко С.Н. Клиника и лечение желчнокаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия.- 1993.- № 6.- С. 7-14.
15. Стан загортальної системи крові та особливості структурної перебудови стінки жовчного міхура у хворих на гострий та хронічний холецистит / О.М. Кіт, М.С. Гнатюк, І.С. Вардинець та ін. // Шпит. хірургія.- 2001.- № 2.- С. 58-60.
16. Ивашкин В.Т., Комаров Ф.И. Состояние и перспективы развития гастроэнтерологии // Тер. архив.- 2002.- № 2.- С. 5-8.
17. Лукашевич І.В., Черновська Н.В., Шварковська А.А. Зміни імунологічного статусу хворих на хронічний некаменеий холецистит із супутнім гастродуоденітом під впливом лікування препаратами чистотілу великого // Буков. медичний вісник.- 1999.- Т.3, № 1.- С. 68-72.
18. Хирургический стресс при различных вариантах холецистэктомии / П.С. Ветшев, К.Е. Чилингарида, Л.И. Ипполитов, В.В. Сафронов // Хирургия.- 2002.- № 3.- С. 4-10.
19. What are the contraindication for laparoscopic cholecystectomy / Fragee R.C., Roberts I.W., Symmonds R. et al.// Amer. J. Surg.- 1992.- Vol.164.- P. 491-495.
20. Состояние иммунологической реактивности организма при разлитом перитоните / Ерюхин И.А., Зубницкий Ю.Н., Белый В.Я., Ханевич М.Д. и др. // Вестник хирургии.- 1982.- Т.128, № 5.- С. 11-15.
21. Скрипниченко Д.Ф., Мамчич В.И. Калькулезный холецистит.- К.: Здоров'я, 1985.- 136 с.
22. Chirurgische Gastroenterology / Allgoewer M., Haider F., Hollender H.J. et al. // Berlin, New York: Springer-Verlag.- 1984.- P. 336-339.

23. Carter H.R., Cox R.L., Polk H.C. Operative therapy for cholecystitis and cholelithiasis: Trends over three decades // Amer. J. Surg.- 1987.- Vol.53.- № 10.- P. 565-568.
24. Климов В.И. Экстренная и срочная холецистэктомия // Хирургия.- 1988.- № 1.- С. 12-15.
25. Доманский Б.В., Уманец В.С., Литвиненко Г.И. Анализ послеоперационной летальности при остром холецистите // Клин. хирургия.- 1990.- № 11.- С. 35-37.
26. Максимов В.А., Чернышев А.Л., Тарасов К.М. Дуоденальное исследование.- М.: Медицина, 1998.- 193 с.
27. Панфилов Б.К. Роль терапевта в хирургии холецистита // Хирургия.- 1995.- № 1.- С. 34-36.
28. Гребенюк В.І., Іфтодій А.Г. Сучасні підходи до лікування гнійного холангіту (огляд літератури) // Буков. мед. вісник.- 1998, Т.2.- № 4.- С. 199-204.
29. Шаповальянц С.Г., Цкаев А.Ю., Иванова Т.В. Поляризационная микроскопия желчи в диагностике микрохоledохолитиаза // Хирургия.- 1999.- № 5.- С. 15-17.
30. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология.- М.: Изд-во ВНИРО, 1995.- 219 с.
31. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / Под ред. А.В. Караулова.- М.: Мед. информ. агенство, 2002.- 651 с.
32. Пальцев М.А. Патогенез болезней с позиции молекулярной патологии // Мед. курьер.- 1999.- № 2.- С. 8-10.
33. Доценко А.П., Чинченко Е.И., Клевашвили Д.В. Бескаменный холецистит.- К.: Здоровье, 1990.- 112 с.
34. Хворостинка В.Н., Шапкин В.Е. Современные представления о состоянии физико-химических свойств желчи и иммунного статуса при хроническом холецистите // Лік. справа.- 1997.- № 4.- С. 14-21.

35. Sirakov M., Trichkov V., Megdanski Kh. Spontaneous internal biliary fistulae // Bulgarian. Source Khirurgiia.- 1997.- Vol.50 (6).- P. 16-24.
36. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Иммунная система и болезни органов пищеварения.- М.: Медицина, 1986.- 256 с.
37. Kahng K.U., Roslyn J.J. Surgical issues for the elderly patients with hepatobiliary diseases.- Surg. Clin. North Am.- 2002.- Vol.74.- P. 345-373.
38. Баскаков И.Н. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных // Лаб. дело.- 1989.- № 6.- С. 71-72.
39. Фролов В.И., Бойченко П.К., Пересадин Н.А. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачебное дело.- 1990.- № 6.- С. 116-118.
40. Фролов В.И., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных // Лаб. дело.- 1989.- № 1.- С. 59-61.
41. Ничитайло М.Е. Холедохолитиаз. Прошлые и настоящие проблемы // Анналы хирург. гепатологии.- 1998.- № 3.- С. 89-95.
42. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Новые данные о строении и функционировании иммунной системы желудочно-кишечного тракта (Сообщение 1) // Анналы хирург. гепатологии.- 2002.- Т.7, № 2.- С. 105-110.
43. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет.- М.: Медицина, 1978.- 223 с.
44. Lebman D.A., Coffman R.L. Handbook of Mucosal Immunology / Eds. P. Ogra et al.- San Diego, 1994.- P. 243-250.
45. Шахламов В.А. Основные направления развития исследований по экспериментальной гистологии и цитологии в третьем тысячелетии // Морфология.- 2002.- Т.122, № 5.- С. 15-18.
46. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит.- Амстердам, 1993.- 362 с.
47. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // Иммунология.- 1997.- № 2.- С. 7-13.

48. Стасенко А.А., Скумс А.В. Вміст лімфоцитів у жовчі хворих на обтураційну жовтяницю доброякісної етіології // Лаб. діагностика.- 2000.- № 4.- С. 25-28.
49. Гнойный холангит / А.А. Машинский, А.Н. Лотов, С.С. Харнас, О.С. Шкроб // Хирургия.- 2002.- № 3.- С. 58-65.
50. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие.- Одесса: Астропринт, 1999.- 604 с.
51. Петров Р.В. Иммунология.- М.: Медицина, 1982.- 368 с.
52. Virella G., Dekker M. Medical Immunology.- Marcel Dekker Inc., 1998.- 651 p.
53. Изучение местного иммунитета у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и влияние на него некоторых иммуномодуляторов / Шульженко А.Е., Борисова А.М., Еремина О.Ф. и др. // Иммунология.- 1991.- № 6.- С. 63-65.
54. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1989.- 279 с.
55. Злотник Т.Е., Левин В.И., Буглова С.Е. Информативность определения циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов в условиях иммунизации // Лаб. дело.- 1990.- № 12.- С. 69-72.
56. Иммунологические нарушения при заболеваниях органов пищеварения / Под ред. А.М. Ногаллера.- Сборник научн.трудов, т.74.- Рязань, 1981.- 120 с.
57. Островский А.Б., Николаева О.В., Исакова В.Н. Секреторный иммуноглобулин желудка у больных хроническим гастритом // Тер. архив.- 1988.- № 12.- С. 70-71.
58. Взаимосвязь между уровнем циркулирующих иммунных комплексов и функциональным состоянием фагоцитирующей системы / Т.В. Виноградова, М.А. Капелько, Ю.Е. Вельтищев, Д.В. Стефани // Иммунология.- 1986.- № 5.- С. 63-65.



59. Значение механизмов местного иммунитета в формировании и поддержании воспалительного очага в бронхолегочной системе / Лавор З.В., Борткевич Л.Г., Кириллова В.Е. и др. // Труды Московского НИИ туберкулеза.- 1989.- Т.117.- С. 66-71.
60. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лаб. дело.- 1989.- № 11.- С. 62-65.
61. Verspaget H.W., Pena A.S., Weterman J.T. Disordered regulation of the in vitro immunoglobulin synthesis by intestinal mononuclear cells in Crohn's disease // Gut.- 1988.- Vol.29, № 4.- P. 503-510.
62. Вейсман И.Л., Худ Л.Е., Вуд У.Б. Введение в иммунологию.- М.: Высш. школа, 1983.- 160 с.
63. Жамсаранова С.Д., Миронова Э.С., Сергеева З.Д. Использование показателей иммунной системы организма животных при оценке пороговых доз пестицидов // Гигиена и санитария.- 1990.- № 2.- С. 75-76.
64. Петров Р.В. Иммунология и иммуногенетика.- М.: Медицина, 1986.- 242 с.
65. Hällström O. Comparison of IgA-class reticulins and anidomysium antibodies in coeliac disease and dermatitis herpetiformis // Gut.- 1989.- Vol.30, № 9.- P.1225-1232.
66. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д., Андреева Н.Е. Патология иммунных комплексов // Тер. архив.- 1979.- № 9.- С. 3-11.
67. Воспаление, иммунитет и гиперчувствительность / Под ред. Г.З. Мовэта.- М.: Медицина, 1975.- 560 с.
68. Rosemeyer D. Chronisch entzündliche darmerkrankungen // Ernähr. Umschau.- 1990.- Vol.37, № 1.- P. 8-15.
69. Verhuis R. The role of complement and complement receptors in the elimination and degradation of immune complexes // Diss.- Leiden: S.U., 1987.- 198 p.
70. Непомнящих Л.М. Патологическая анатомия и ультраструктура сердца.- Новосибирск: Наука, 1981.- 324 с.

71. Тараховский М.Л., Цынкун А.Г., Сергеев В.П. Эффективность энтеросорбентов и механизмы детоксикации при моделированном гепатите у неполовозрелых крыс // Физиол. журнал.-1991.- Т.37, № 6.- С. 48-55.
72. Гнатюк М.С., Шамрай Н.В., Лісничук Н.Є. Особливості локальних імунних реакцій при холециститі // Буков. медичний вісник.- 2001.- № 1-2.- С. 211-213.
73. Синовецький Л.В. Функціонально-структурні зміни імунних реакцій в стінці жовчного міхура при калькульозному холециститі // Вестн. проблем биологии и медицины.- 1997.- № 8.- С. 102-104.
74. Сырцов В.К., Громоковская Т.С., Койгушская Г.П. Возрастные изменения некоторых лимфоидных органов белых крыс // Труды Крымского мед. ин-та.- 1988.- Т.120.- С. 157-160.
75. Investigation on lymphocyte subpopulations in the intestinal lamina propria in inflammatory bowel disease / Ju. Shi-Zhen, Foster L.P., W. Ning-Sheng, Kraft S.C. // Clin. Med. J.- 1992.- Vol.105, № 1.- P. 18-24.
76. Вельбри С.К., Лиллеорг А.Л., Линдстрем С.А. Одновременная оценка уровня иммунных комплексов и иммуноглобулинов для характеристики патологического процесса // Лаб. дело.- 1988.- № 5.- С. 7-11.
77. Coons A.H., Kaplan M.H. Localization of antigen in tissue cells. Improvement in a method for the defect of antigen by means of fluorescent antibody // J. Exp. Med.- 1950.- Vol.91, № 1.- P. 1-13.
78. Costantino A.M., Borenous G., Barzola F. The role of the intestine in the pathogenesis of multiple organ failure // Riv. Ital. Nutr. Parenter. Ed enter.- 1990.- Vol.8, № 1.- P. 1-5.
79. Губергриц Н.Б., Губергриц Е.А., Линевский Ю.В. Прогностическое значение некоторых иммунологических показателей при хроническом панкреатите // Лаб. дело.- 1990.- № 5.- С. 48-51.
80. Immunoregulatory function of lamina propria T-cells in Crohn's disease / James S.P., Fiocchi C., Craeff A.C. et al. // Gastroenterol.- 1985.- Vol.88, № 5.- P. 1143-1150.

81. Насонов Е.Л., Сура В.В. Современные подходы к иммунологической диагностике аутоиммунных и иммунокомплексных болезней // Тер. архив.- 1988.- Т.LX, № 6.- С. 144-150.
82. Генетический контроль иммунного ответа: связь с предрасположенностью к болезням / Под ред. Х. Макдевитта, М. Лэнди.- М.: Мир, 1977.- 206 с.
83. Погорельская Л.В., Вульфович Ю.В., Плотникова Ю.К. Применение иммунофлюоресцентного метода в диагностике и изучении патогенеза острой дизентерии // Сов. медицина.- 1991.- № 6.- С. 84-86.
84. Саркисов Д.С. Очерки по структурным основам гомеостаза.- М.: Медицина, 1977.- 352 с.
85. Fuhrmann-Selter T. Phagozyten – die strabenkehrer des Körpers // МТА.- 1993.- Vol.8, № 5.- P. 466-469.
86. Серов В.В., Зайратьянц О.В. Воспаление / Под ред. В.В.Серова, В.С. Паукова.- М.: Медицина, 1995.- С. 241-250.
87. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия.- М.: Медицина, 1995.- 324 с.
88. Фомин К.А., Страпко В.П., Нефедов Л.Н. Аминокислотный состав желчи при воспалительных заболеваниях желчного пузыря // Клін. хірургія.- 1999.- № 3.- С. 52-53.
89. Зиновьев А.С., Кононов А.В. Хроническое воспаление слизистых оболочек: интеграция иммунитета и регенерации // Арх. патологии.- 1997.- Т.59, № 3.- С. 18-24.
90. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.- М.: «Триада-Х», 1995.- 496 с.
91. Apoptosis in chronic gastritis: evaluation of the gastric mucosa by DNA flow cytometry and the expression of the high molecular weight cytokeratin // Hepatogastroenterol.- 1996.- Vol.43.- P. 1305-12.
92. Зиновьев А.С., Кононов А.В. Эпителиальный барьер слизистых оболочек в динамике хронического воспаления // Арх. патологии.- 1994.- Т.56, № 6.- С. 32-37.

93. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия: Учебник. В 2-х т.- Т.2 Ч.1.- М.: Медицина, 2001.- 680 с.
94. Галкин В.А. Хронический калькулезный холецистит.- М.: Медицина, 1986.- 314 с.
95. Шапошников А.В. Холецистит. Патогенез, диагностика и хирургическое лечение.- Ростов, 1984.- 410 с.
96. Bouchier A.D. The formation of gallstones // *Reio. J. Med.*- 1992.- Vol.41, № 1.- P. 1-5.
97. Осадчук М.А., Коньков А.В, Липатова Т.Е., Конькова Л.А. Изменения литогенности желчи и метаболизма соединительной ткани при хроническом холецистите // *Клин. мед.*- 2001.- № 12.- С. 42-45.
98. Серов В.В., Юшков П.В. Особенности экстрацеллюлярного матрикса различных форм изъязвленного рака желудка, их дифференциальная диагностика и морфогенез // *Арх. патологии.*- 1993.- Т.55, № 4.- С. 56-61.
99. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) // *Арх. патологии.*- 1991.- Т.53, № 7.- С. 7-14.
100. Шамрай Н.В., Гнатюк М.С., Вардинець І.С. Морфометрична оцінка структурних змін стінки жовчного міхура при хронічному калькулезному холециститі // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Збірник наукових праць LXV підсумк. наук. конфер. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- С. 158.*
101. Jessurun J., Bolio-Solis A., Manivel J. Diffuse lymphoplasmacytic acalculous cholecystitis: a distinctive form of chronic cholecystitis associated with primary sclerosing cholangitis // *Human Pathology.*- 1998.- Vol.29 (5).- P. 512-517.
102. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека.- М.: Медицина, 1996.- 304 с.
103. Каленська О.В. Патоморфологія елементів APUD та імунної систем жовчного міхура при різних формах холециститу // *Галицьк. лік. вісн.*- 2002.- Т.9, № 1.- С.50-51.

104. Костицын А.С. Лимфоидные образования толстой кишки белой крысы // Клинические аспекты морфогенеза лимфатической и кровеносной системы в норме, патологии и эксперименте.- Пермь, 1988.- С. 55-59.
105. Пархоменко Ю.Г. Функциональная морфология кишечника при эшерихиозе // Арх. патологии.- 1991.- Т.53, № 8.- С. 36-40.
106. Тарковская И.И. Сто профессий угля.- Киев: Наук. думка, 1990.- 198 с.
107. Gowans J.L., Steer H.W. The function and pathways of lymphocyte recirculation // Blood Cells and Vessel Walls: Functional Interactions.- Amsterdam e.a.- 1980.- P. 113-126.
108. Кузин М.И., Адамян А.А. Проблемы хирургии в гериатрии // Клин. мед.- 1984.- № 12.- С. 3-8.
109. Факторы операционного риска у больных холедохолитиазом пожилого и старческого возраста / Сотниченко Б.А., Гончаров К.В., Перерва О.В., Макаров В.И. и др. // Анналы хирург. гепатологии.- 2002.- Т.7, № 2.- С. 64-69.
110. Бородач В.А., Бородач А.В. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия.- 2002.- № 11.- С. 38-41.
111. Панфилов Б.К. Сердечно-сосудистые факторы риска в хирургии холецистита // Хирургия.- 1996.- № 3.- С. 41-45.
112. Shinagawa N., Mashita K., Yura J. The Operative Risk Factors of Cholelithiasis in the Elderly. Surgery Today // The Japanese J. of Surg.- 1992.- Vol.22.- P. 29-34.
113. Иммунология и старение / Под ред. Т. Макинодана, Е. Юниса.- М.: Мир, 1980.- 278 с.
114. Мастернак Ю.А., Лусс Л.В. Влияние полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста // Иммунология.- 2002.- № 6.- С. 343-346.

115. Циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови больных с патологией печени и желчных путей, проявляющейся синдромом желтухи / Подильчак М.Д., Терлецкая Л.М., Подильчак Э.М., Мацькив К.А. и др. // Клиническая хирургия.- 1988.- № 9.- С. 28-29.
116. Инфекционные болезни и иммунитет в пожилом возрасте / Под ред. Р.А. Фоке.- М.: Медицина, 1987.- 448 с.
117. Милуков В.Е. Изменения гемомикроциркуляторного русла при разных видах кишечной непроходимости // Морфология.- 2001.- Т.120, № 5.- С. 31-34.
118. Горчаков В.Н., Позднякова О.В. Структурная организация микрососудистого русла: норма, патология, коррекция.- Новосибирск. Сиб.отд-ние, 1989.- 112 с.
119. Низкоинтенсивная лазеротерапия в профилактике расстройств микроциркуляции в послеоперационном периоде / С.Г. Агабекян, Р.А. Ованесян, З.А. Тер-Аветикян, Ю.Т. Овакимян // Мікроциркуляція та її вікові зміни: Матеріали 2-ої міжнародної конференції.- Київ: ІВЦ "Алкон", 2002.- С. 7-8.
120. Бахадыров Ф.Н., Шевердин В.А., Ходжаев С.Д. Трехмерное строение микроциркуляторного русла печени в норме и после перевязки общего желчного протока // Мікроциркуляція та її вікові зміни: Матеріали 2-ої міжнародної конференції.- Київ: ІВЦ "Алкон", 2002.- С. 29-30.
121. Подымова С.Д. Болезни печени.- М.: Медицина, 1993.- 480 с.
122. Ерюхин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость.- СПб., Питер, 1999.- 315 с.
123. Курыгин А.А., Потоцкий Ю.Е., Ханевич М.Д. Структурные изменения слизистой оболочки тонкой кишки при экспериментальном разлитом перитоните // Материалы тез научн. конференции «Реактивность и регенерация тканей».- Л., 1990.- С. 37.

124. Прокофьева М.С., Журавлева Н.Н. Мембранодеструктивные процессы при кишечной непроходимости // Рос. журнал гастроэнт., гепатол., колопрокт.- 1996.- № 4.- С. 119.
125. Тараненко А.Д., Бондарев В.И., Шлонов В.Г. Морфобиологические параллели динамики синдрома кишечной недостаточности при экспериментальном перитоните // Клин. хирургия.- 1985.- № 1.- С. 52-53.
126. Банин В.В., Сытникова Н.В. Механизм образования отека стенки тонкой кишки при перитоните // Эффективная терапия.- 1995.- № 3.- С. 46-52.
127. Высоцкий Ю.А. К вопросу об изменениях в тонкой кишке при экспериментальных нарушениях кровотока в системе передних брыжеечных сосудов. В кн.: Кровоснабжение ишемизированных органов.- Барнаул, 1994.- С. 90-93.
128. Куприянов В.В. Морфология микроциркуляторного русла. В кн.: Вопросы физиологии и патологии кровообращения.- Ставрополь, 1977.- С. 87-94.
129. Куприянов В.В. Морфологические изменения в системе микроциркуляции как проявление адаптации // Успехи совр.биологии.- 1979.- Т.88, № 2.- С. 241-250.
130. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция.- М.: Медицина, 1984.- 432 с.
131. Каленська О.В. Мікроциркуляторне русло жовчного міхура при жовчокам'яній хворобі // Мікроциркуляція та її вікові зміни: Матеріали 2-ої міжнародної конференції.- Київ: ІВЦ "Алкон", 2002.- С. 132.
132. Петруня А.М., Ененко Ю.А. Эффективность иммуномоделирующей терапии больных с хроническими холестатическими заболеваниями печени // Лік. справа.- 1996.- № 3-4.- С. 125-127.
133. Микроциркуляция и возраст / Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Лишнева В.Ю. и др. // Мікроциркуляція та її вікові зміни: Матеріали 2-ої міжнародної конференції.- Київ: ІВЦ "Алкон", 2002.- С. 153-164.

134. Квитницкая-Рыжова Т.Ю., Клименко П.П. Возрастные особенности активности ряда ферментов в капиллярах бульбарной конъюнктивы морских свинок (ультрацитохимическое исследование) // Пробл. старения и долголетия.- 2002.- Т.11, № 4.- С. 388-397.
135. Кириченко А.А. Артериальная гипертензия у пожилых // Рос. мед. журнал.- 2002.- № 2.- С. 49-51.
136. Вікові особливості структурної перебудови стінки жовчного міхура в експериментальних тварин / Гнатюк М.С., Кіт О.М., Вардинець І.С. та ін. // Шпит. хірургія.- 1999.- № 2.- С. 91-94.
137. Кривова Н.А., Селиванова Т.И., Лаптева Т.А. Структурно-функциональная организация защитного слизистого барьера пищеварительного тракта // Рос. журнал гастроэнт., гепатол., колопрот.- 1996.- Т.6, № 3.- С. 21-26.
138. Henbi J. Pediatric hepatobiliary disease // Curr. Opin. Gastroent.- 1995.- Vol.11.- P. 463-466.
139. Гнатюк М.С., Шамрай Н.В. Морфометрична оцінка вікових структурно-функціональних змін судин жовчного міхура // Мікроциркуляція та її вікові зміни: Матеріали 2-ої міжнародної конференції.- Київ: ІВЦ "Алкон", 2002.- С. 58-60.
140. Беляк Л.М. Лечение больных пожилого и старческого возраста методом объемного пневмопрессинга // Мікроциркуляція та її вікові зміни: Матеріали 2-ої міжнародної конференції.- Київ: ІВЦ "Алкон", 2002.- С. 32-34.
141. Попик М.П. Роль ендогенної інтоксикації при механічній жовтяниці, шляхи її розрешення // Науков. вісник Ужгородського ун-ту, серія "Медицина".- 1999, Вип.10.- С. 156-157.
142. Воевідка О.С., Коломоєць М.Ю. Патогенетичне обґрунтування протиоксидантної терапії в комплексному лікуванні хронічних холециститів // Лік. справа.- 1997.- № 5.- С. 63-66.



143. Лікування гострого холециститу у хворих на цукровий діабет похилого і старечого віку / М.П. Павловський, М.П. Попик, Ю.О. Маркевич, І.Я. Гавриш // Клін. хірургія.- 2001.- № 8.- С. 35-37.
144. Валенкевич Л.Н. Гастроентерология в гериатрии.- Л.: Медицина, 1987.- 240 с.
145. Кустрьо В.І. Хірургічне лікування гострого холециститу у хворих похилого та старечого віку // Клін. хірургія.- 2001.- № 9.- С. 34-36.
146. Бутенко Г.М., Терешина О.П. Стресс и иммунитет // Междунар. мед. журнал.- 2001.- № 3.- С. 91-94.
147. Manner M., Stickel W. ultrasound criteria of gallstone ileus // Chirurg.- Vol.69 (3).- P. 270-273.
148. Фролькис В.В. Биология старения.- Л.: Наука, 1982.- 616 с.
149. Гнатюк М.С., Шамрай Н.В. Морфометричний аналіз структурно-функціональних змін судин ураженого жовчного міхура у експериментальних тварин різної статі // Галицькій лікарській вісник.- 2003.- № 2.- С. 62-65.
150. Сапин М.Р., Брыскина З.Г. Анатомия и физиология детей и подростков.- М.: Из-во «Академия», 2000.- 456 с.
151. Скрипников Н.С., Шевченко В.С., Дубинин С.И. Экспериментальный холецистит.- Полтава. Из-во Полтава, 1991.- 52 с.
152. Патент UA 47613 A, G 09B23/28. Спосіб моделювання холециститу / Гнатюк М.С., Шамрай Н.В. (Україна).- № 2001031737; Заявл. 15.03.2001; Опубл. 15.07.2002; Бюл. № 7.
153. Иммунолюминисценция в медицине / Под ред. Е.Н. Левиной.- М.: Медицина, 1977.- 240 с.
154. Иммунофлюоресценция / Под ред. Ю.Ф. Кубицы.- М.: Медицина, 1967.- 256 с.
155. Cooper K.M., Moore M. Critical aspects of immune complex assays employing polyethyleneglycol // J. Immunol. Meth.- 1983.- Vol.60, № 3.- P. 289-303.

156. Costantino A.M., Finocchiaro C., Pezzana A. Brevi note sulle IgA con particolare riferimento alle "secretory" IgA intestinali // *Minerva dietol. Gastroenterol.*- 1989.- Vol.35, № 3.- P. 158.
157. Дударь Л.В., Бачкова Н.Г., Оценка состояния местной иммунной реакции оболочки толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом // *Лік. справа.*- 1994.- № 1.- С. 81-83.
158. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию.- М.: Медицина, 1980.- 215 с.
159. Автандилов Г.Г., Яблучанский Н.И., Губенко В.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса.- М.: Медицина, 1981.- 192 с.
160. Автандилов Г.Г., Яблучанский Н.И., Салбиев К.Д. Количественная морфология и математическое моделирование инфаркта миокарда.- Новосибирск: Наука, 1984.- 287 с.
161. Родионов В.В., Филимонов М.И., Могучев В.М. Калькулезный холецистит. М.: Медицина, 1991.- 320 с.
162. Тимошин А.Д., Шестаков А.Д., Юрасов А.В. Хирургическое лечение заболеваний желчных путей // *Анналы хирург. гепатологии.*- 1990.- № 2.- С. 23-31.
163. Шалимов А.А. Хирургия желчных путей.- Киев, 1992.- 274 с.
164. Попик М.П. Алгоритми лікування гострого холециститу та холедохолітіазу у хворих похилого та старечого віку // *Практична медицина.*- 2002.- № 2.- С. 140-144.
165. Демида Е.П. Клініко-біохімічні особливості перебігу холестерозу жовчного міхура // *Лік. справа.*- 2003.- № 1.- С. 49-52.
166. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Локальные характеристики и взаимоотношения желез с лимфоцитными скоплениями в стенке пищевода // *Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.*- 1990.- № 8.- С. 58-64.
167. Джавахишвили Н.А., Комахидзе М.Э., Цагарели З.Г. Сосуды сердца в норме и эксперименте.- Тбилиси: Мецниереба, 1992.- 350 с.

168. Куприянов В.В., Кагарнов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло.- М.: Медицина,1985.- 306 с.
169. Шорманов С.В. Морфологические изменения коронарных артерий при экспериментальной коарктации аорты и после ее удаления // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.- 1982.- Т. 82, № 1.- С. 98-107.
170. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия.- М.: Медицина, 1990.- 318 с.
171. Саркисов Д.С., Ремезов П.И. Воспроизведение болезней человека в эксперименте.- М.: Медицина, 1960.- 780 с.
172. Вікові зміни локального імунного гомеостазу / Л.Т. Виклюк, М.С. Гнатюк, Н.В. Шамрай, Л.Н. Рибіцька // Матеріали 3-го національного Конгресу геронтологів і геріатрів України.- 2000.- С. 87.
173. Куліковський Я.А., Лісничук Н.Є., Шамрай Н.В. Зміни мікроциркуляторного русла частин дванадцятипалої кишки при експериментальному холециститі // Матеріали V Міжнародного медичного Конгресу студентів і молодих вчених.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2001.- С. 162-163.
174. Захаров Б., Шамрай Н., Меленчук Л. Морфометрична оцінка змін мікроциркуляторного русла ураженого жовчного міхура у експериментальних тварин різної статі // Матеріали VII Міжнародного медичного Конгресу студентів і молодих вчених.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2003.- С. 228.
175. Гнатюк М.С., Шамрай Н.В., Вардинець І.С. Локальні імунні реакції в патоморфогенезі уражень жовчного міхура // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Збірник наук. праць XLIV підсумк. науков. конференції.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2001.- С.82.
176. Особливості структурно-функціональної перебудови судин жовчного міхура при цукровому діабеті / Гнатюк М.С., Вардинець І.С., Кіт О.М., Шамрай Н.В. та ін. // Шпит. хірургія.- 2001.- № 3 (додаток).- С. 21-22.

177. Шамрай Н.В. Особливості вікових змін артерій жовчного міхура при хронічному холециститі // Матеріали VI Міжнародного медичного Конгресу студентів і молодих вчених.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- С. 288.
178. Гнатюк М.С., Шамрай Н.В. Локальні імунні реакції в жовчному міхурі при хронічних холециститах // Вісник проблем біології і медицини.- 2003.- Вип.4.- С. 72-73.
179. Гнатюк М.С., Шамрай Н.В. Кількісна оцінка структурної перебудови жовчного міхура при його ураженні // Саміт нормальних анатомів України та Росії: Збірник статей міжнародної конференції.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2003.- С. 33-38.
180. Гнатюк М.С., Шамрай Н.В., Гнатюк Р.М. Структурно-функціональна перебудова судин ураженого жовчного міхура у осіб різного віку // Вісник морфології.- 2003.- Т.9, № 2.- С. 187-189.
181. Шамирзаев Н.Х., Назарова Д.Э. Морфофункциональные изменения в слизистой оболочке тонкой кишки в динамике физиологической беременности и лактации // Морфология.- 2001.- Т. 120, № 5.- С. 77-79.
182. Prieti R.M., Ferrer M., Fe J.M. Morphological adaptive changes of small intestinal tract regions due to pregnancy and lactation in rats // Ann. Nutr. Metab.- 1994.- № 38.- P. 295-300.
183. Розен В.Б., Матарадзе Г.Д., Смирнова О.В. Половая дифференцировка функций печени.- М.: Медицина, 1991.- 336 с.
184. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / С.И. Рапопорт, Н.Т. Райхлин, Н.К. Малиновская, А.А. Лакшин // Терап. архив.- 2003.- № 2.- С. 10-14.
185. Хесин Е.Я. Размеры ядер и функциональное состояние клеток.- М.: Медицина, 1967.- 423 с.
186. Черкасов В.В. Ядерно-плазматическое отношение в клетках тканей позвоночных дисков человека и животных в связи с возрастом // Проблемы старения и долголетия.- 1993.- Т. 3, № 2.- С. 112-119.

187. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Под ред. Д.С. Саркисова.- М.: Медицина, 1987.- 448 с.
188. Петрушева Л.Д. Нарушение микроциркуляции и реологических свойств крови у больных острым панкреатитом // Клин. хирургия.- 1988.- № 12.- С. 29-31.
189. Критерии морфо-функциональной оценки выраженности деструктивных и адаптационных изменений в тканях при старении / А.С. Ступина, Н.А. Межиборская, Т.Ю. Квитницкая-Рыжова, О.А. Давиденко // Геронтология и гериатрия. Ежегожник.- Киев: Ин-т геронтологии АМН СССР, 1990.- С. 71-76.
190. Ступина А.С., Квитницкая-Рыжова Т.Ю, Межиборская Н.А. Комплексная морфо-функциональная оценка структурных проявлений старения. Принципы и метод // Проблемы старения и долголетия.- 1993.- Т. 3, № 1.- С. 29-37.
191. Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце.- Новосибирск: Наука, 1991.- 350 с.
192. Збарский Н.В. Организация клеточного ядра.- М.: Медицина, 1988.- 367 с.
193. Морфология человека: Учебн. пособие.- 2-е издание перераб. доп. / Под ред. Б.А. Никитюка, В.П. Чтецова.- М.: Изд-во МГУ, 1990.- 344 с.
194. Возрастные особенности функционирования желчевыводящей системы в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта / Голофеевский В.Ю., Новицкий В.А., Педь В.И. и др.// Клин. геронтология.- 2002.- № 12.- С. 25-28.
195. Дерман Г.Л., Садчиков В.Д. О гемодинамических перестройках кровеносных сосудов сердца при ревматических пороках // Архив патологии.- 1983.- № 7.- С. 21-28.
196. Козлов В.И., Мельман Е.П., Нейко Е.М., Шутка Б.В. Гистофизиология капилляров.- С.-Петербург: Наука, 1994.- 230 с.

197. Гнатюк М.С., Сорока Н.Є. Вплив ентеросорбції на місцеві імунні процеси при токсичному ураженні товстої кишки // Фізіологічний журнал.- 1999.- Т.45, № 5.- С. 85-90.
198. Гнатюк М.С. Местные иммунные реакции при холецистите // Вестник хирургии.- 1997.- Т. 156, № 6.- С. 19-22.
199. Кривченя Д.Ю., Хурсін В.М., Притула В.П. Ентероколіт при хворобі Гіршпрунга. Імуногістологічні особливості, патогенез, клініка, лікування // Український медичний часопис.- 2001.- № 5.- С.28-31.
200. Сильманович Н.Е., Ткачев В.К., Каадзе М.К. Хирургические методы иммунокорекции в клинической практике // Вопросы клинической морфологии.- Андишли: Б.И., 1993.- С. 214-215.
201. Nadal D., Odra P. Development of local immunity // Lung.- 1990.- Vol. 168.- P. 379-387.
202. Avall A., Hyllner M., Bengtson J.P. Postoperative inflammatory response after autologous and allogeneic blood transfusion // Anesthesiology.- 1997.- Vol.87.- P. 511-516.
203. Ayala A., De Maso C.M., Chaudry I.H. Trauma-hemorrhage causes prolonged depression in cellular immunity.- Shock.- 1995.- Vol.4.- P. 149-153.
204. Faist E., Schinkel C., Zimmer S. Update in the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation // World J. Surg.- 1996.- Vol.20.- P. 454-459.
205. Lin M.T., Saito H., Fukushima R. Route of nutritional supply influences local, systemic, and remote organ responses to intraperitoneal bacterial challenge // Ann. Surg.- 1996.- Vol.223.- P. 84-93.
206. Кімакович В.Й, Чоп'як В.В., Бродик О.В. Імунна система шлунково-кишкового тракту в нормі та патології.- Тернопіль: Укрмедкнига, 1999.- 100 с.
207. Sarsfield P., Rinne A., Jones D. Accessory cells in physiological lymphoid tissue from intestine: on immunohistochemical study // Histopathology.- 1996.- Vol. 28 (3).- P. 205-211.

208. Каримов Ш.И., Ким В.Л., Алимухамедова Д.К. Механизмы желчекамнеобразования // Матер. научно-практической конфер. «Вопросы гомеостаза в патологии органов пищеварительной системы».- Ташкент, 2001.- С. 14-15.
209. Галкин В.А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основа принципов профилактики билиарной патологии // Терап. архив.- 2003.- № 1.- С. 6-9.
210. Hopman W., Jansen J., Rosenbush G. Role of cholecystikinin and the cholenergetic system in intestinal stimulation of gallbladder contraction in man // Hepatology.- 1990.- Vol.11.- P. 261-265.
211. Barkun J.S., Meakins J.L. Laparoscopic and mini-cholecystectomy // J. Surg.- 1993.- Vol.165.- P. 455-458.
212. Инюткина Н.В., Шатохина С.Н., Шаболин В.Н. Особенности структурообразования желчи в оценке риска развития желчнокаменной болезни // Клин. лаборат. диагностика.- 2000.- № 9.- С. 10-11.
213. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2003.- № 1.- С.81-92.
214. Berger M.Y., van der Velden J.J., Lijmer J.G. Abdominal symptoms: do they predict gall-stones? A systematic review // Scand. J. Gastroenterol.- 2000.- Vol. 35.- P. 70-76.
215. Nunes D.P., Afdhal N.H., Offiier G.D. A recombinant bovine gallbladder mucin polypeptide binds biliary lipids and accelerates cholesterol crystal appearance time // Gastroenterology.- 1999.- Vol. 16.- P. 936-942.
216. Грубник В.В., Золотарева Т.А., Андреев В.О., Пустовойт П.И. Биохимические параметры желчи в оценке эффективности лазерной терапии у больных с механической желтухой // Науков. вісник Ужгородського ун-ту, серія “Медицина”.- 1999.- Вип.10.- С.44-45.

217. Коцюбняк Л.А. Біохімічний склад жовчі у хворих на хронічний некам'яний холецистит з різними типами дискінезії жовчовивідних шляхів та його зміни під впливом лікування засобами природнього походження // Науков. вісник Ужгородського ун-ту, серія "Медицина".- 2001.- Вип.15.- С.64-67.
218. Желчнокаменная болезнь и беременность: причинно-следственные взаимосвязи / Петухов В.А., Кузнецов М.Р., Лисин С.В. и др. // Анналы хирургии.- 1998.- № 2.- С. 14-20.
219. Burroughs A. Pregnancy and liver disease // Forum-Trends in Experimental and Clin. Med.- 1998.- Vol.8 (1).- P. 42-58.
220. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В., Озерова И.Н. Липопротеиды высокой плотности при холестерозе желчного пузыря // Клини. мед.- 2000.- № 4.- С. 27-31.
221. Sunami Y., Tasuma S., Ochi H. Is e role of phospholipase A2 in cholesterol gall-stone formation phospholipid species-dependent ?.- Gut.- 2001.- Vol. 49.- P. 445-453.
222. Акжигитов Г.Н., Петренюк В.С., Перепелкин А.И. Желчнокаменная болезнь у детей // Хирургия.- 1996.- № 4.- С. 18-21.
223. Белоусов Ю.В., Шутова О.В., Волошина Л.Г. Біофізичні критерії діагностики "докам'яної" стадії холелітіазу у дітей // Педіатрія, акушерство і гінекологія.- 1999.- № 4.- С. 113-114.
224. Keith L., Moor P. The developing human.- Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company, 1987.- 412 p.
225. Виноградов В.В., Мазаев П.Н. Диагностика холецистита.- М.: Медицина, 1976.- 156 с.
226. Григорова І.В. Хронічний калькульозний холецистит: співвідношення слизової та м'язової оболонок жовчного міхура // Клін. хірургія.- 2001.- № 5-6.- С. 36.



227. Изменения литогенности и метаболизма соединительной ткани при хроническом холецистите / М.А. Осадчук, А.В. Коньков, Т.Е. Липатова, Л.А. Конькова // Клин. медицина.- 2002.- № 12.- С. 42-45.
228. Мокрецова Е.В., Боровская Т.Ф., Тимошин С.С. Характеристика процессов пролиферации эпителия слизистой оболочки толстой кишки в остром периоде сальмонеллеза // Архив патологии.- 2001.- Т.63, № 1.- С. 15-18.
229. Ташке К. Введение в количественную цито-гистологическую морфологию.- Бухарест: Из-во акад.ССР, 1980.- 192 с.
230. Eschwind R., Umbricht C., Torhorst Y. Evolution of shape descriptors for morphometric analysis of cell nuclei // Pathol. Res. and Pract.- 1996.- Vol.181, № 2.- P. 213-222.
231. Chilian W., Marcus M. Coronary vascular adaptations to myocardial hypertrophy // Ann. Rev. Physiol.- 1997.- Vol.49.- P. 477-487.

## ДОДАТКИ

## Додаток А



УКРАЇНА

(11) 47613 А

(19) (UA)

(51) 7 G09B23/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І  
НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## Деклараційний патент на винахід

видано відповідно до Закону України  
"Про охорону прав на винаходи і корисні моделі"

Голова Державного Департаменту  
інтелектуальної власності



(21) 2001031737  
(22) 15.03.2001  
(24) 15.07.2002  
(46) 15.07.2002. Бюл. № 7

(72) Гнатюк Михайло Степанович, Шамрай Наталія Валеріївна  
(73) Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

(54) СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ХОЛЕЦИСТИТУ

## ДОДАТОК Б

В.

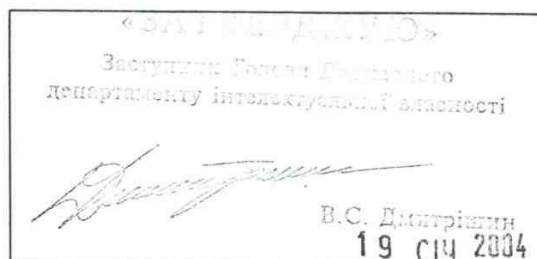
**ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ ПРОМИСЛОВОЇ ВЛАСНОСТІ (УКРПАТЕНТ)**

Україна, 04119, м. Київ-119, вул. Сім'ї Хохлових, 15, тел./факс 458-06-11, тел. бухгалтерія (044) 458-06-18

Висновок, затверджений Державним департаментом інтелектуальної власності, набув статусу **рішення про видачу деклараційного патенту на винахід**

Адреса для листування  
Науковий відділ, Медична академія, Майда Воля, 1, м. Тернопіль, 46001

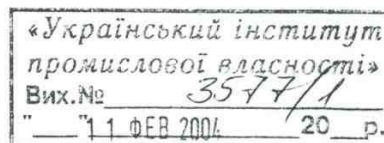
Стосується заявки № 2003076945  
/ при листуванні просимо посилатися на цей № /



**Висновок**

**про видачу деклараційного патенту на винахід  
за результатами експертизи на локальну новизну**

- (21) Номер заявки 2003076945  
 (22) Дата подання заявки 23.07.2003  
 (71) Заявник(и)  
 ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО  
 (72) Винахідник(и)  
 Шамрай Наталія Валеріївна, Гнатюк Михайло Степанович  
 (73) Власник(и) патенту  
 ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ІМ. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО  
 (UA)  
 (74) Представник у справах інтелектуальної власності  
 (51) МПК  
 7 A61K35/12  
 (54) Назва винаходу  
 СПОСІБ МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ



За результатами експертизи на локальну новизну, проведеної відділом 9.10 Укрпатенту відповідно до ч.10 ст.16 Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі" (далі - Закон), встановлено, що заявка **відповідає** локальній новизні.

Обсяг правової охорони визначається формулою винаходу, що додається на 1 арк.

Державна реєстрація деклараційного патенту України на винахід відповідно до ч.2 ст.22 Закону буде здійснена за умови сплати державного мита за його видачу.

Додаток В



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Ректор РГМУ, професор  
Габриїл Бабанич

Директор по чледи

Кабачук М.Н.

керівник закладу, в якому

протокол № 4

проведено впровадження

"22" октєбє 2003 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі.

2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна, ЦНДЛ, молодший науковий співробітник Шамрай Наталія Валеріївна.

3. **Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації

4. **Впроваджено:** на кафедрі нормальної анатомії Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського  
назва кафедри і навчального закладу

5. **Термін впровадження:** березень 2003 - травень 2003 року.

6. **Загальна кількість спостережень:** 42

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** у матеріали лекцій, практичних занять з курсу нормальної анатомії.

**Показники ефективності:** нові дані про вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі.

8. **Зауваження, пропозиції:** \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження

підпис

асистент кафедр анатомії та фізіології Губок О.Г.

посада, прізвище, ім'я, по батькові

"22" октєбє 2003 р.



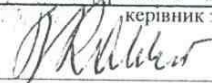
## Додаток Г

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з наукової роботи  
НМУ

проф. Коляденко В.Г.

керівник закладу, в якому



проведено впровадження

" 27 " ЖОВТНЯ 2003 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі.

2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна, ЦНДЛ, молодший науковий співробітник Шамрай Наталія Валеріївна.

3. Джерела інформації: матеріали кандидатської дисертації.

4. Впроваджено: на кафедрі гістології, цитології та ембріології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

назва кафедри і навчального закладу

5. Термін впровадження: березень 2003 - травень 2003 року.

6. Загальна кількість спостережень: 46

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: у матеріали лекцій, практичних занять з курсу гістології, цитології та ембріології.

Показники ефективності: нові дані про вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі.

8. Зауваження, пропозиції:

Зідповідальний за впровадження



зав. каф. гістології, проф. Чайковський Ю.Б.

посада, прізвище, ім'я, по батькові

27 " ЖОВТНЯ 2003 р.

## Додаток Д

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Проректор з навчальної роботи  
Львівського національного медичного  
університету ім. Данила Галицького

проф. Мір. Гжегоцький

керівник закладу, в якому  
проведено впровадження

" 2 " червня 2003 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі.
2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів: Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна, ЦНДЛ, молодший науковий співробітник Памрай Наталія Валеріївна.
3. Джерела інформації: матеріали кандидатської дисертації
4. Впроваджено: на кафедрі нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.  
назва кафедри і навчального закладу
5. Термін впровадження: березень 2003 - травень 2003 року.
6. Загальна кількість спостережень: 53
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації: у матеріали лекцій, практичних занять з курсу нормальної анатомії.

**Показники ефективності:** нові дані про вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі та морфофункціональні зміни при хронічному холециститі.

8. Зауваження, пропозиції: \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

підпис

зав. к-ри *Наталія Памрай* *Кришто Ю.С.*

посада, прізвище, ім'я, по батькові

" 2 " червня 2003 р.

## Додаток Е

**"ЗАТВЕРДЖУЮ"**

М.І. Пирогов 2003 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі та зміни її при хронічному холециститі.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна, ЦНДЛ, молодший науковий співробітник Шамрай Наталія Валеріївна.
3. **Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації
4. **Впроваджено:** на кафедрі анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова  
назва кафедри і навчального закладу
5. **Термін впровадження:** вересень 2003 - листопад 2003 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 50
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** у матеріали лекцій, практичних занять з курсу анатомії людини.  
**Показники ефективності:** нові дані про вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі та при хронічному холециститі.
8. **Зауваження, пропозиції:** \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

П.П. Шапаренко  
підпис

Завідувач кафедри анатомії людини, д.мед.н., професор, П.П. Шапаренко

\_\_\_\_\_ посада, прізвище, ім'я, по батькові

« 11 » листопада 2003 р.



## Додаток Ж

**"ЗАТВЕРДЖУЮ"**

Проректор з навчальної роботи

Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова

Керівник кафедри, в якому проведено впровадження

*М.С. Пушкар* 2003 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі та зміни її при хронічному холециститі.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна, ЦНДЛ, молодший науковий співробітник Шамрай Наталія Валеріївна.
3. **Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації
4. **Впроваджено:** на кафедрі гістології, цитології та ембріології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова  
назва кафедри і навчального закладу
5. **Термін впровадження:** вересень 2003 - листопад 2003 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 50
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** у матеріали лекцій, практичних занять з курсу гістології, цитології та ембріології.
- Показники ефективності:** нові дані про вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі та при хронічному холециститі.
8. **Зауваження, пропозиції:** \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження

*М.С. Пушкар*

підпис

Завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології, д.мед.н., професор,  
М.С. Пушкар

\_\_\_\_\_ посада, прізвище, ім'я, по батькові

«10» листопада 2003 р.

## Додаток 3

**"ЗАТВЕРДЖУЮ"**

Проректор з навчальної роботи  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова



закладу, в якому проведено впровадження  
 \_\_\_\_\_  
 2003 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі та зміни її при хронічному холециститі.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна, ЦНДЛ, молодший науковий співробітник Шамрай Наталія Валеріївна.
3. **Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова  
 назва кафедри і навчального закладу
5. **Термін впровадження:** вересень 2003 - листопад 2003 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 50
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** у матеріали лекцій, практичних занять з курсу патологічної фізіології.
- Показники ефективності:** нові дані про вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі та при хронічному холециститі.
8. **Зауваження, пропозиції:** \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

підпис

Завідувач кафедри патологічної фізіології, к.мед.н., доцент, Т.М. Слободянюк

« 10 » листопада 2003 р.

## Додаток I

**"ЗАТВЕРДЖУЮ"**

Проректор з навчальної роботи  
 Вінницького національного медичного  
 університету ім. М.І. Пирогова



Джерівник закладу, в якому проведено впровадження

*Шибанага* 2003 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі та зміни її при хронічному холециститі.
2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна, ЦНДЛ, молодший науковий співробітник Шамрай Наталія Валеріївна.
3. **Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації
4. **Впроваджено:** на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова  
назва кафедри і навчального закладу
5. **Термін впровадження:** вересень 2003 - листопад 2003 року.
6. **Загальна кількість спостережень:** 50
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** у матеріали лекцій, практичних занять з курсу патологічної анатомії та судової медицини.
- Показники ефективності:** нові дані про вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі та при хронічному холециститі.
8. **Зауваження, пропозиції:** \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

підпис

Завідувач кафедри патологічної анатомії та судової медицини, д.мед.н.  
 професор, В.В. Біктіміров

« 10 » *листопада* 2003 р.



## Додаток К

**"ЗАТВЕРДЖУЮ"**  
 Перший проректор з навчальної роботи  
 Запорізького державного  
 медичного університету  
 доцент ..... Нерянов Ю.М.  
 14.11.2003 р.


**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. Найменування пропозиції для впровадження: "Вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі".
2. Установа, автор: Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського, ЦНДЛ, молодший науковий співробітник Шамрай Наталія Валеріївна.
3. Джерело інформації: матеріали кандидатської дисертації.
4. Де і коли впроваджено: На кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету у лекційному курсі та проведенні практичних занять за темами: "Топографічна анатомія черевної порожнини", "Топографічна анатомія органів верхнього поверху черевної порожнини".
5. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Н.В.Шамрай у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів про вікові та статеві особливості структури жовчного міхура в нормі.
6. Термін впровадження: квітень 2003- червень 2003 навчального року.
7. Базова установа, яка проводить впровадження: ЦНДЛ Тернопільської державної медичної академії ім.І.Я.Горбачевського.
8. Зауваження та пропозиції: не вносились.

Відповідальний за впровадження:

в.о. завідувача кафедри оперативної хірургії  
та топографічної анатомії, доцент

Власовський  
14.11.2003



Е.Р. Скаковський