

АНОТАЦІЯ

Іванків Я.Т. Структурна організація матки за умов фізіологічної норми та при дії налбуфіну (експериментальне дослідження).

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю – 14.03.01 – Нормальна анатомія (222 Медицина). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

Дисертаційна робота присвячена експериментальному обґрунтуванню дослідження впливу наркотичних середників на структуру репродуктивних органів піддослідних тварин (білих лабораторних щурів), а саме: ангіоархітектоніки, мікро- та ультраструктури матки, для розробки методів профілактики патології жіночої статеві системи зумовленої застосуванням наркотичних середників.

Виявлено закономірності морфологічних змін стінок матки за умов тривалого впливу налбуфіну. Встановлено, що макроанатомічно матка білого лабораторного щура є непарним порожнистим органом, який складається з двох рогів, тіла, шийки та містить порожнину матки. Важливою особливістю структурної організації матки лабораторного білого щура є роги, які зростаються в каудальному напрямку, формуючи при цьому подвійні тіло і шийку, а їхні порожнини відокремлені серединною перегородкою одна від одної. Визначено, що матка кровопостачається за рахунок маткової артерії (a. uterina) та яєчничкової артерії (a. ovarica). Маткова артерія проходить вентрально в брижі яєчника і утворює анастомоз з яєчничковою артерією, віддає гілки до шийки матки (tr. cervicis uteri) та низхідні гілки першого порядку, які поділяються на гілки другого порядку, що в свою чергу, розподіляються в товщі матки на гілки наступних порядків. Встановлені наступні морфометричні показники гемомікроциркуляторного русла стінок матки білого щура в нормі: діаметр артеріоли становить $(37,10 \pm 9,00)$ мкм; венули – $(42,36 \pm 2,44)$ мкм; відповідно артеріоло-венулярний коефіцієнт – $0,88 \pm 0,16$. Діаметр капіляра матки білого лабораторного щура за умов фізіологічної норми

становить $(5,91 \pm 1,40)$ мкм; щільність сітки обмінних судин – $19,6 \pm 4,1$; показник трофічної активності тканини – $(17,08 \pm 0,97)$ мкм.

Гістологічно встановлено, що стінка рогів, тіла та шийки матки утворена чітко сформованими трьома оболонками: слизовою (ендометрієм), м'язовою (міометрієм) та серозною (периметрієм). В ендометрії матки лабораторного білого щура розрізняємо два шари – базальний та функціональний. Під час естрального циклу функціональний шар зазнає глибоких змін, в той час як базальний залишається практично незмінним. Міометрій у рогах і тілі матки утворений трьома шарами гладких міоцитів, що переплетені між собою. У внутрішньому (підслизовому) шарі гладкі міоцити розташовуються косо-повздожньо. Середній (судинний) шар міометрію, добре виражений в тілі матки, окрім циркулярно розташованих пучків гладких міоцитів, містить значну кількість судин різного калібру. У зовнішньому шарі гладкі міоцити розташовуються поздовжньо. Морфометрія шарів стінки матки самки білого щура в нормі показала, що товщина міометрію становила $(392,00 \pm 40,36)$ мкм, ендометрію – $(657,00 \pm 27,74)$ мкм. На мікрофотографіях в'їчасті епітеліоцити містили у центрі ядро з чіткими контурами ядерної оболонки, одним або двома ядерцями, рівномірно розподіленим хроматином, їхня цитоплазма помірної електронної щільності зі стандартним набором органел. Ультраструктурна організація гладких міоцитів міометрію характеризувалася наявністю відростків, тонких актинових і грубих міозинових міофіламентів, піноцитозних пухирців, кавеол, великого паличкоподібного ядра, розміщеного в центрі клітини, мітохондрій, які концентрувалися переважно біля полюсів ядра, а також ліпідних, пігментних та вуглеводних включень. Судини гемомікроциркуляторного русла звичайної будови. Стінка капілярів сформована ендотеліоцитами, які містилися на базальній мембрані.

Через 2 тижні введення налбуфіну в експериментальних тварин виявлено перші зміни ангіоархітектоніки стінки матки. Конттури судин були ще чіткі, проте артеріоли та венули розширені, звивистіші, порівняно з контролем, капіляри ширші та переплетені між собою. Усі вищенаведені зміни підтверджували показники морфометричного аналізу: діаметр артеріол

становив $(45,33 \pm 6,88)$ мкм, $p < 0,05$, діаметр венул становив $(48,89 \pm 3,36)$ мкм, $p < 0,05$, діаметр капілярів – $(8,04 \pm 1,20)$ мкм, $p < 0,05$. Подальше дослідження впродовж 6 тижнів показало зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнту до $0,95 \pm 0,07$ внаслідок розширення венулярного компоненту гемомікроциркуляторного русла, щільність сітки обмінних судин зменшувалася до $14,0 \pm 2,2$, а показник трофічної активності тканини значно зростав і становив $(29,03 \pm 8,18)$ мкм, що підтверджувало руйнування капілярів.

На мікроструктурному рівні перші ознаки порушень помітні через 2 тижні введення налбуфіну білим лабораторним щурам. Виявлено структурні зміни усіх оболонок стінки матки та маткових залоз, а також розлади мікроциркуляції як в рогах, так і в шийці матки. Окремі епітеліоцити маткових залоз зазнавали розвитку вакуольної дистрофії та некротичних змін. Власна пластинка слизової оболонки була інфільтрована переважно нейтрофілами та лімфоцитами. В окремих судинах еритроцити розташовувались у декілька рядів, склеювались, що вказує на розвиток еритростазу. Впродовж наступних 4 тижнів експерименту патологічні зміни наростали і проявлялися альтеративними та гіперпластичними процесами у епітелії слизової оболонки та маткових залозах у поєднанні з наростанням дисциркуляторних змін у судинній системі міометрію. В епітелії слизової оболонки рогів матки реєструвався розвиток вакуольної дистрофії та некротичні зміни. Судини гемомікроциркуляторного русла стінки матки були розширені, переповнені еритроцитами, які нерідко розташовувались у декілька рядів, формували фігури монетного стовпчика, склеювались, що вказує на розвиток стазу крові, формувалися пристінкові та обтуруючі тромби. Через 6 тижнів у залозах рогів матки альтеративні зміни епітелію були більш вираженими, частіше траплялись клітини з вакуолізованою цитоплазмою, некротизовані епітеліальні клітини. Навколо кінцевих відділів залоз та вивідних проток збільшувалась кількість фібробластів та колагенових волокон. Строма власної пластинки слизової оболонки рогів матки була інфільтрована нетрофілами, лімфоцитами та макрофагами. Також розвивались некротичні зміни гладких міоцитів. Навколо гіперемійованих судин розташовувались макрофаги, що містили в цитоплазмі

пігмент золотисто-бурого кольору – гемосидерин.

Протягом 6 тижнів введення налбуфіну відбуваються глибокі зміни ультраструктурної організації усіх оболонок стінки матки білого лабораторного щура. Через 2 тижні експерименту на електронних мікрофотографіях виявлено зміну форми та набряк міоцитів міометрію. Цитоплазма міоцитів просвітлена, комплекс Гольджі деструктурований, мітохондрії в стані набряку, ядерна оболонка з випинами, хроматин мігрував до контурів ядерної оболонки. Ендотеліоцити судин стінки матки теж перебували в стані набряку, з випинами ядерної частини у просвіт мікросудин. Через 4 тижні експерименту збільшувалися ділянки ендометрію, міометрію стінок та шийки матки, які зазнавали дистрофічних (вакуольної дистрофії) та некротичних змін. У міометрії пучки гладких міоцитів розташовувались хаотично, ядра гладких міоцитів зазнавали лізису, ядра інших мали змінену форму та численні випини ядерної оболонки, цитоплазма була різко просвітлена, нерідко лізована, оболонка клітин зазнавала фрагментації та розпаду. Через 6 тижнів експериментального впливу налбуфіну просвіт мікросудин переповнений елементами крові, подекуди виявляли адгезію еритроцитів до ендотелію артеріоли, просвіти капілярів зірчастої форми, характерними є глибокі випини цитоплазми ендотелію, злушення ендотеліюцита або його фрагменту в просвіт мікросудин. Епітеліюцити ендометрію перебували в стані вакуольної дистрофії або з ознаками некрозу. Цитоплазма просвітлена, органели деструктуровані, особливо зруйнований мітохондріальний апарат, мітохондрії втрачали свої гребені, перетворювалися у мікрокісти. При електронномікроскопічному дослідженні власної пластинки слизової оболонки матки білого щура виявляли її розпушення, втрату чітких контурів, а подекуди перервність. Розвивались некротичні зміни гладких міоцитів. Частіше нейтрофіли та макрофаги нагромаджувались поруч з некротизованими гладкими міоцитами. Виявлено розпушення, потовщення, набряк сполучнотканиних прошарків між пучками гладких міоцитів міометрію, потовщення колагенових волокон, збільшення кількості фібробластів, що свідчить про розвиток фіброзу. Описані вище зміни під впливом налбуфіну вказують на розвиток змін стінки матки дегенеративно-

деструктивного характеру, що може призводити до проблем репродуктивного здоров'я. Виявлені порушення є важливими для розробки методів профілактики патології жіночої статеві системи зумовленої застосуванням наркотичних середників.

Ключові слова: матка, структурна організація, опіоїд, експеримент.

ABSTRACT

Ivankiv Ya.T. **Structural organization of the uterus under physiological norms and under the influence of nalbuphine.**

Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the academic degree of the Candidate of Medical Sciences (PhD) in the speciality – 14.03.01 – Normal anatomy (222 Medicine). – Danylo Halyskyy National Medical University of Lviv.

The dissertation work is devoted to the experimental substantiation of research of influence of drugs on structure of reproductive organs of experimental animals (white laboratory rats), namely: angioarchitectonics, micro- and ultrastructure of the uterus, to develop methods for the prevention of pathology of the female reproductive system caused by the use of narcotic drugs.

The regularities of morphological changes of uterine walls under conditions of long - term exposure to nalbuphine have been established. The macroanatomical study established that the uterus of a white laboratory rat is an odd hollow organ, which is created from two horns, a body, a cervix and contains an uterine cavity. An important feature of the structural organization of the uterus of laboratory white rat are the horns that grow together in the caudal direction, forming a double body and neck, and their cavities are separated by a middle partition from each other. It is determined that the uterus is supplied with blood through the uterine artery (a. uterina) and the ovarian artery (a. ovarica). The uterine artery passes ventrally in the mesentery of the ovary and forms an anastomosis with the ovarian artery, gives branches to the cervix (rr. Cervicis uteri) and descending branches of the first order, which are divided into second-order branches, which branch in the uterus into branches of the next orders. The following values of morphometric indices of

hemomicrocirculatory bloodstream of the white rat's uterine under the conditions of physiological norm were established: diameter of arterioles equals $(37,10 \pm 9,00) \mu\text{m}$, diameter of the venules - $(42,36 \pm 2,44) \mu\text{m}$, respectively Arteriolar-to-Venular Ratio - $0,88 \pm 0,16$. Diameter of capillaries of the uterus of the white laboratory rat under the conditions of physiological norm was $(5,91 \pm 1,40) \mu\text{m}$, density of the network of exchange vessels attains $19,6 \pm 4,1 \mu\text{m}$; index of trophic activity of the tissue - $17,08 \pm 0,97 \mu\text{m}$.

Histologically, it has been established that the wall of the horns, body and cervix is formed by three clearly formed membranes: mucous (endometrium), muscular (myometrium) and serous (perimetrium). In the endometrium of the uterus of a laboratory white rat, we distinguish two layers - basal and functional. During the estrous cycle, the functional layer undergoes profound changes, while the basal remains practically unchanged. The myometrium in the horns and body of the uterus is formed by three layers of intertwined smooth myocytes. In the inner (submucosal) layer, smooth myocytes are located obliquely longitudinally. The middle (vascular) layer of the myometrium, well expressed in the body of the uterus, in addition to circularly arranged bundles of smooth myocytes, contains a significant number of vessels of various calibers. In the outer layer, smooth myocytes are located longitudinally. Morphometry of the layers of the uterine wall of the female white rat under the conditions of physiological norm showed that the thickness of the myometrium was $(392,00 \pm 40,36) \mu\text{m}$, endometrium - $(657,00 \pm 27,74) \mu\text{m}$. In microphotographs, ciliated epitheliocytes contained in the center a nucleus with clear contours of the nuclear envelope, one or two nucleoli, uniformly distributed chromatin, their cytoplasm of moderate electron density with a standard set of organelles. Ultrastructural organization of smooth myocytes of myometrium was characterized by the presence of processes, thin actin and coarse myosin myofilaments, pinocytic vesicles, caveolas, large rod-shaped nucleus located in the center of the cell, mitochondria, which were concentrated mainly at the poles of the nucleus, as well as lipid, pigment and carbohydrate inclusions. Vessels of a hemomicrocirculatory channel possess a usual structure. The capillary wall is formed by endotheliocytes, which are located on the basement membrane.

After 2 weeks of injection of nalbuphine in experimental animals, the first changes in the angioarchitectonics of the uterine wall were detected. The contours of the vessels were still clear, but the arterioles and venules were dilated, more tortuous than the control, the capillaries were wider and intertwined. All the above changes confirmed the data of morphometric analysis: : diameter of arterioles equals $(45,33 \pm 6,88)$ μm , diameter of the venules equals $(48,89 \pm 3,36)$ μm , diameter of capillaries – $(8,04 \pm 1,20)$ μm , Further study for 6 weeks showed a decrease in Arteriolar-to-Venular Ratio to 0.95 ± 0.07 due to the expansion of the venular component of the hemomicrocirculatory tract, the density of the network of exchange vessels decreased to 14.0 ± 2.2 , and the index of trophic activity of the tissue increased significantly and amounted to (29.03 ± 8.18) μm , which confirmed the destruction of capillaries.

At the microstructural level, the first signs of abnormalities are visible after 2 weeks of administration of nalbuphine to white laboratory rats. Structural changes of all membranes were revealed of the uterine wall and uterine glands and also frustration of microcirculation were revealed both in horns, and in a cervix of uterus. Some epitheliocytes of uterine glands underwent vacuolar dystrophy and necrotic changes. Lamina propria of the mucous membrane was infiltrated mainly by neutrophils and lymphocytes. In some vessels, erythrocytes were arranged in several rows, glued together, which indicates the development of erythrostatics. During the next 4 weeks of the experiment, pathological changes increased and manifested themselves by alternative and hyperplastic processes in the epithelium of the mucous membrane and uterine glands in combination with an increase in dyscirculatory changes in the vascular system of the myometrium. The development of vacuolar dystrophy and necrotic changes were registered in the epithelium of the mucous membrane of the uterine horns. The vessels of the hemomicrocirculatory tract of the uterine wall were dilated, overflowed with erythrocytes, often located in several rows, forming the figures of a coin column, glued together, which indicates the development of blood stasis, formed parietal (mural) and obstructive thrombi. After 6 weeks in the glands of the uterine horns, alternative changes in the epithelium were more pronounced, cells with vacuolated cytoplasm, necrotized epithelial cells

occurred more common. The number of fibroblasts and collagen fibers increased around the terminal glands and excretory ducts. The stroma of the lamina propria of the mucosal membrane of the uterine horns was infiltrated with neutrophils, lymphocytes and macrophages. Necrotic changes in smooth myocytes also developed. Macrophages containing a golden-brown pigment – hemosiderin – were located around the hyperemic vessels.

During 6 weeks of nalbuphine administration profound changes occur in the ultrastructural organization of all membranes of uterine wall of white laboratory rats. After 2 weeks of the experiment, the electron micrographs revealed a change in the shape and swelling of the myometrial myocytes. The cytoplasm of myocytes have become enlightened, the Golgi complex has been destructured, the mitochondria are in a state of edema, the nuclear envelope with protrusions, chromatin migrated to the contours of the nuclear envelope. Endothelial cells of the vessels of the uterine wall were also in a state of edema, with protrusions of the nuclear part into the lumen of the microvessels. After 4 weeks of the experiment the areas of the endometrium increased, myometrium of the walls and cervix that underwent dystrophic (vacuolar dystrophy) and necrotic changes. In the myometrium, bundles of smooth myocytes were arranged chaotically, the nuclei of smooth myocytes underwent lysis, the nuclei of others had an altered shape and numerous protrusions of the nuclear envelope, the cytoplasm was much enlightened, often lysed, the cells membranes underwent fragmentation and disintegration. After 6 weeks of experimental exposure to nalbuphine, the lumen of the microvessels is full of blood elements, sometimes showing adhesion of erythrocytes to the endothelium of the arterioles, lumens of the capillaries had a star-shaped, there were, characteristically, deep protrusions of the cytoplasm of the endothelium, exfoliation of the endothelial cell or its fragment in the lumen of the microvessels. Endometrial epitheliocytes were in a state of vacuolar dystrophy or with signs of necrosis. The cytoplasm was enlightened, the organelles were destructured, especially the destroyed mitochondrial apparatus, mitochondria lost their ridges, turned into microcysts. Electron microscopic examination of the lamina propria of the mucous membrane of the uterus of a white rat revealed its loosening, loss of clear contours, and sometimes discontinuity. Developed necrotic changes of

smooth myocytes. More often neutrophils and macrophages accumulated near necrotized smooth myocytes. Loosening, thickening, edema of connective tissue layers between bundles of smooth myocytes of the myometrium, thickening of collagen fibers, increase in the number of fibroblasts have been established, which indicates the development of fibrosis. Also, necrotic changes developed in smooth myocytes. More often, neutrophils and macrophages accumulated next to necrotized smooth myocytes. The changes described above under the influence of nalbuphine indicate the development of changes in the uterine wall of degenerative-destructive nature, which may leads to reproductive health problems. The identified disorders are important for the development of methods for the prevention of pathology of the female reproductive system caused by the use of narcotic drugs.

Key words: uterus, structural organization, opioid, experiment.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Матешук-Вацеба Л. Р., **Іванків Я. Т.**, Подольок М. В. Ультраструктурна організація м'язової оболонки шийки матки при тривалому впливі опіюду в експерименті. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020. 1(23):62-66. *(Особистий внесок – провела експериментальне дослідження, підготувала матеріал, здійснила аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*
2. Mateshuk-Vatseba LR, **Ivankiv Ya T**, Ivankiv TM. The influence of opioid on the microstructural organization of the Wall OT the uterus of the white laboratory rat. Clin J Obstet Gynaecol. 2019; 2: 135-137. *(Особистий внесок – провела експериментальне дослідження, підготувала матеріал, здійснила аналіз отриманих результатів, статистичну обробку даних, переклала та підготувала статтю до друку).*
3. **Ivankiv Y**. Structural organization of the links of hemomicrocircular channel of the rat`s uterus under the conditions of 6-week long administration of nalbuphine.

Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2019Jun.24;55(1):111-7.

4. Podolyuk MV, **Ivankiv YaT**, Mateshuk-Vatseba LR. Microstructural changes of the mucous membrane of the fallopian tube during prolonged opioid exposure. Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences, VIII(27): 41-44. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментального дослідження, допомагала в аналізі отриманих результатів та оформленні статті до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. **Ivankiv YaT**. Morphological features of human and white laboratory rat uterus. International scientific and practical conference “Prospects for the development of medicine in EU countries and Ukraine”; 2018 Dec 21-22; Wloclawek, Republic of Poland, 2018: 90-92.
6. Матешук-Вацеба Л.Р., Гірняк І.І., **Іванків Я.Т.**, Подолук М.В., Симівська Р.Р. Особливості структурної організації стінки артеріол порожнистих органів за умов тривалого впливу опію. Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі: зб. матер. наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, м. Чернівці, 13-15 вересня 2018р. Чернівці, 2018:104-107. *(Особистий внесок – підготувала матеріал, який стосувався досліджуваного дисертанткою органу, брала участь в аналізі отриманих результатів та підготовці тез до друку)*
7. **Іванків Я.Т.** Порівняльна анатомія матки людини і лабораторного білого щура. Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології: зб. матер. наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 20-21 вересня 2018р. Тернопіль, 2018:57-59.
8. Матешук-Вацеба Л. Р., Гірняк І. І., **Іванків Я. Т.**, Подолук М. В. Ультраструктурні зміни епітеліальних клітин слизової оболонки порожнистих органів за умов шеститижневого впливу опію в експерименті. Збірник тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України. 2-4 жовтня 2019р. Одеса, 2019: 260-261. *(Особистий внесок – підготувала матеріал,*

який стосувався досліджуваного дисертанткою органу, брала участь в аналізі отриманих результатів та підготовці тез до друку)

9. **Ivankiv YaT.**, Podoliuk M.V. Structural organization of the links of hemomicrocircular channel of the rat's uterus in condition of 6-week long introduction of nalbuphine. International scientific conference "Medicine under the modern conditions of integration development of European countries"; 2019 May 10-11; Lublin, Republic of Poland, 2019: 246-248. *(Особистий внесок – провела експериментальне дослідження, підготувала матеріал, провела аналіз отриманих результатів, переклала та підготувала тези до друку)*
10. **Іванків Я.Т.**, Музиченко О.В. Морфологічні зміни стінки матки білого лабораторного щура при дії налбуфіну. Міжнародний науково-практичний медичний форум «Українська медицина – Європейський вибір», м.Івано-Франківськ, 27-28 лютого 2020р. Івано-Франківськ,2020:5-6. *(Особистий внесок – провела експериментальне дослідження, підготувала матеріал, провела аналіз отриманих результатів, переклала та підготувала тези до друку)*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

11. **Іванків ЯТ**, Матешук-Вацеба ЛР. Морфологічні особливості матки в нормі та при патології. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018 грудень 21; 4(1): 21-28. *(Особистий внесок – виконала пошук, збрала і проаналізувала літературу, оформила статтю).*