

ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРА ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ВПЛИВУ ІНАКТИВОВАНОЇ АНТИВІРУСНОЇ ВАКЦИНИ

Матвейшина Т.М., Таланова О.С., Грінівецька Н.В.

Запорізький державний медичний університет

Матвейшина Т.М., Таланова О.С., Грінівецька Н.В. Особливості морфогенезу внутрішніх органів щура після внутрішньоутробного впливу інактивованої антивірусної вакцини // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 180-182.

Внутрішньоутробне введення антигена, незалежно від шляху його введення, впливає на процеси морфогенезу глотки, легень, підшлункової залози та селезінки, що проявляється розвитком симптомокомплекса висперомегалії, що призводить до змін морфофункціонального стану органів.

Ключові слова: селезінка, глотка, легень, підшлункова залоза, антиген, морфогенез.

Матвейшина Т.Н., Таланова О.С., Гринивецкая Н.В. Особенности морфогенеза внутренних органов крысы после внутриутробного введения инактивированной антивирусной вакцины // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 180-182.

Внутриутробное введение антигена, вне зависимости от пути его введения, влияет на процессы морфогенеза глотки, легких, поджелудочной железы и селезенки, что проявляется развитием симптомокомплекса висперомегалии, что приводит к изменению морфофункционального состояния органов.

Ключевые слова: селезенка, глотка, легкие, поджелудочная железа, антиген, морфогенез.

Matveyshina T.M., Talanova O.S., Grinivetskaya N.V. Features of morphogenesis of rat's visceral organs after antenatal introduction of inactivated anti-virion vaccine // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 180-182.

Antenatal introduction of antigen, regardless of way of his introduction, influences on the processes of morphogenesis of pharynx, lungs, pancreatic glandule and spleen, that shows up development of visceromegalia development, that results in the changes of the morpho-funkcional state of the organs.

Key words: spleen, pharynx, lungs, pancreatic glandule, antigen, morphogenesis.

Вступ. Роль імунних механізмів, що здійснюють контроль за диференціюванням та дозріванням клітин всього організму в умовах внутрішньоутробного антигенного навантаження вивчена недостатньо [5]. Останнім часом окрім факторів зовнішнього середовища, все більше значення набувають внутрішньоутробні інфекції, кількість яких зростає останнім часом. Інфікування плода під час вагітності у випадку виникнення порушень у системі мати-плацента-плід відбуваються висхідним або низхідним шляхами [4]. Антенатальне інфікування будь-яким агентом викликає слабкість первинної імунної відповіді, що сприяє розвитку патологічних станів, пов'язаних з вторинним інфікуванням [2, 3].

Вплив вірусу грипу на морфогенез слизової оболонки дихального тракту, селезінки, підшлункової залози залишається вивченим недостатньо. Саме цей факт зумовлює необхідність вибору в якості антигену інактивованої грипозної вакцини. Останнім часом в зв'язку з частими епідеміями грипу забезпечується проведення вакцинації вагітних жінок для профілактики пандемічного грипу за наявності необхідної кількості вакцини, тому дослідження змін стану імунної системи плода в умовах підвищеного антигенного навантаження на материнський організм є актуальним питанням.

Мета роботи. встановити особливості формування внутрішніх органів та систем організму після внутрішньоутробного введення інактивованої антивірусної вакцини різними шляхами.

Матеріали і методи дослідження. Протягом близько 30 років співробітники кафедри анатомії людини Запорізького державного медичного університету вивчали вплив внутрішньоутробного введен-

ня імуноглобуліну людського на особливості морфогенезу імунних та внутрішніх органів щурів. На основі вищезазначеного методу було розроблено методи введення інактивованої антивірусної вакцини плодам у внутрішньоутробному періоді, з метою встановлення закономірностей формування внутрішніх органів та систем плода та новонародженого під впливом більш токсичного за імуноглобулін агента, а також шляху його введення. Введення антигену плодам щурів першої групи здійснювали на 18 добу датованої вагітності кризьматково, кризьоболонково, підшкірно в міжлопаткову область за методом Волошина М.А. (2010) [7]. Тваринам другої групи антиген вводили кризьматково, кризьоболонково в навколоплідні води за методом Волошина М.А. (2011). В якості контролю були представлені інтактні новонароджені та тварини, яким на 18 добу датованої вагітності внутрішньоутробно введено фізіологічний розчин. У тварин експериментальних груп не спостерігалися випадки канібалізму. Рівень смертності серед новонароджених щурів, яким введено антиген в антенатальному періоді, не перевищував припустимого рівня 30%. В якості антигену використовували спліт-вакцину для профілактики грипу інактивовану рідку Ваксігріп. Вибір антигену зумовлений тріпотністю вірусу грипу до слизової оболонки глотки, гортані, трахеї, бронхів та легень. Забій тварин здійснювали на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту, 21-шу, 45-ту та 90-ту добу постнатального життя шляхом деканітації. При роботі з експериментальними тваринами керувалися «Європейською конвенцією з захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 18.03.1986 р.). Для дослідження брали глотку, легень, селезінку та під-

підпунктову залозу. На нефіксованому матеріалі визначали абсолютну масу селезінки, підпунктової залози, легень (г), об'єм органів (мл), довжину глотки, голови (мм). Вираховували відносну масу органів. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6.0 та вважали достовірними, якщо $p \leq 0,05$.

Результати дослідження. Тварини експериментальної та контрольної груп народжувалися на 22-23 добу після запліднення від здорових самок-щурів лінії Wistar з датованим терміном вагітності.

Встановлено, що внутрішньоутробне введення антигенів викликає прискорення темпів формування довжини голови щурів протягом перших 7 днів життя, однак протягом наступних двох тижнів спостереження, до 21 доби включно темпи формування довжини голови щурів сповільнюються. Подальше прискорення темпів формування органу спостерігається з 45 доби аж до 90 доби включно. Причому на ранніх строках до 21 доби спостереження включно вказані зміни більш виражені у тварин, яким антиген введено в навколоплідні води, а починаючи з 45 доби життя перевагу мають тварини, що отримали антиген внутрішньоплідно.

Між темпами формування довжини голови та носової частини глотки експериментальних тварин існує певний дисбаланс. У тварин, які отримали антиген внутрішньоплідно, спостерігається сповільнення темпів формування довжини носової частини глотки протягом перших трьох днів життя. Однак протягом 7-14 доби життя темпи формування описуваної частини органа прискорюються у порівнянні з інтактними тваринами, сповільнюючись на 21 добу життя, та знову прискорюються до 90 доби життя. Після введення антигена в навколоплідні води спостерігається стійке зниження темпів формування приросту довжини носової частини глотки починаючи з 3 доби та до 45 доби життя включно. Однак у новонароджених тварин другої експериментальної групи та на 90 добу життя довжини цієї частини органа перевищує аналогічний показник контрольних тварин. У тварин, яким антиген введено внутрішньоплідно, спостерігається прискорення темпів формування довжини ротової частини глотки протягом всіх термінів спостереження, окрім 7 та 21 доби життя, коли спостерігається сповільнення. Після введення антигена в навколоплідні води до 7 доби життя темпи приросту довжини ротової частини глотки прискорюються, а починаючи з 14 доби та до 90 доби включно – сповільнюються. Введення антигена внутрішньоплідно викликає сповільнення темпів формування довжини гортанної частини глотки протягом перших 14 днів життя з подальшим їх прискоренням. Навпроти, введення антигена в навколоплідні води викликає прискорення формування довжини гортанної частини глотки протягом всіх термінів спостереження, окрім 3 доби життя, коли відмічається дещо сповільнення.

Внутрішньоутробне антигенне навантаження призводить до збільшення маси та об'єму легень протягом всіх термінів спостереження. Порівнюючи між собою показники тварин, яким антиген введено різними шляхами, необхідно зазначити, що маса легень збільшена у тварин, які отримали антиген внутрішньоплідно, а при введенні антигена в навколоплідні води, збільшується об'єм легень.

У щурів, яким внутрішньоплідно вводили спліт-вакцину абсолютна маса селезінки на 7 добу життя складає - $58 \pm 7,48$ мг, у тварин, яким вводили спліт-вакцину в навколоплідні води абсолютна маса селезінки становить $53 \pm 22,83$ мг, що значно більше, ніж у тварин інтактною і контрольної груп ($33 \pm 0,65$ мг та $35,1 \pm 0,8$ мг відповідно). Подібні дані були отримані раніше М.В. Карзовим (1991), який проводив внутрішньочеревне введення сальмонел черевного тифу. На 14 добу життя у щурів лінії Wistar першої групи відмічається прогресивне збільшення абсолютної маси селезінки до $53 \pm 2,4$ мг, у експериментальних тварин другої групи спостерігається також збільшення абсолютної маси селезінки - $61 \pm 14,08$ мг, у щурів третьої групи відмічається значне збільшення абсолютної маси селезінки - $85,3 \pm 6,79$ мг. Аналогічну тенденцію раніше виявила О.А. Новосолова (1996), яка описала спленомегалію у новонароджених тварин, яким була введена вакцина паротиту, яка зберігається до 14-ї доби життя тварин включно. На 21 добу життя абсолютна маса селезінки у інтактних щурів - $96,5 \pm 6,77$ мг, у тварин, яким внутрішньоплідно вводили спліт-вакцину Ваксігрип абсолютна маса селезінки $128 \pm 7,21$ мг, тварини яким вводили спліт-вакцину Ваксігрип в навколоплідні води абсолютна маса селезінки $132,7 \pm 6,38$ мг. На 45 добу життя відмічається значне збільшення абсолютної маси селезінки у щурів, яким внутрішньоплідно вводили спліт-вакцину Ваксігрип ($465,5 \pm 2,56$ мг), ніж у тварини яким вводили спліт-вакцину Ваксігрип в навколоплідні води ($236,7 \pm 2,68$ мг), у щурів першої групи абсолютна маса значно менше ($135,6 \pm 1,25$ мг). До 90 доби післянатального життя у інтактних, контрольних та тварин, яким вводили спліт-вакцину Ваксігрип в навколоплідні води, різниця абсолютної маси селезінки нівелюється, а щурам, яким внутрішньоплідно вводили спліт-вакцину Ваксігрип, спостерігається стійке збільшення абсолютної маси селезінки відносно інших груп.

При порівнянні між собою показників абсолютної маси селезінки тварин, яким антиген введено різними шляхами, виявлено, що маса селезінки збільшена у тварин, яким антиген вводили в навколоплідні води. Після внутрішньоутробної антигенної дії на плід відмічається збільшення довжини селезінки у порівнянні з інтактними тваринами. Необхідно зазначити, що на 45-90 добу спостереження динаміка приросту довжини селезінки прискорюється у тварин, які отримали антиген внутрішньоплідно, у порівнянні з тваринами, яким антиген введено в навколоплідні води.

У новонароджених щурів інтактною і контрольної групи на 1-шу добу постнатального періоду значення абсолютної маси підпунктової залози суттєво не відрізняються та становлять $10,33 \pm 2,94$ мг та $8,2 \pm 0,42$ мг відповідно. Абсолютна маса підпунктової залози у експериментальних груп тварин достовірно підвищена у порівнянні з інтактною та контрольною групами. У антигенпремійованих тварин, яким антиген введено внутрішньоплідно, описуваний показник становить $17,3 \pm 1,5$ мг, а при введенні антигену в навколоплідні води маса підпунктової залози збільшується до $13,2 \pm 0,36$ мг. На 3 добу у інтактних тварин спостерігається зниження маси підпунктової залози, що відсутнє у контрольної та експериментальних груп, це вірогідно пов'язано з фізіологічною втратою

маси у новонароджених. З 3 до 7 доби спостерігається поступове збільшення абсолютної маси підшлункової залози, як в інтактній ($9,33 \pm 1,8$ мг на № добу життя та $21,2 \pm 1,26$ мг на 7 добу життя) так і в експериментальних групах тварин. За описуваний період маса підшлункової залози у тварин, яким антиген введено внутрішньоплідно, збільшується з $19,33 \pm 1,53$ мг на 3 добу спостереження до $28,17 \pm 2,04$ мг на 7 добу спостереження. Після введення антигену в навколоплідні води, маса підшлункової залози на 3 добу спостереження становить $15,5 \pm 0,56$ мг, а на 7 добу спостереження зростає до $28,2 \pm 0,87$ мг. Відносна маса підшлункової залози з 1 по 7 добу зростає у всіх групах спостереження. З 14 доби у зв'язку з переходом на природний тип харчування відмічається значне збільшення абсолютної маси підшлункової залози що зберігається до 90 доби у експериментальних тварин по відношенню до інтактних. В інтактній та контрольній групах маса підшлункової залози знаходиться на одному рівні, у експериментальних тварин маса підшлункової залози майже вдвічі більше. Ця тенденція зберігається у всі наступні вікові терміни - 21, 45, 90 добу. З переходом на природний тип харчування значення абсолютної маси в інтактній та контрольній групах значно не відрізняються ($60,4 \pm 8,19$ мг та $49,6 \pm 2,1$ мг відповідно на 21 добу спостереження, $258,5 \pm 13,6$ мг та $241,8 \pm 18,06$ мг відповідно на 45 добу спостереження), в експериментальних групах абсолютна маса на 21 та 45 добу в 2 рази більше. У тварин, яким антиген введено внутрішньо плідно, маса підшлункової залози в описуваному періоді збільшується від $112,3 \pm 2,72$ мг до $513,3 \pm 3,55$ мг (відповідно на 21 та 45 добу спостереження). Введення антигену в навколоплідні води призводить до збільшення маси підшлункової залози від $107,83 \pm 10,57$ мг на 21 добу спостереження до $312,7 \pm 15,43$ мг на 45 добу спостереження відповідно. На 90 добу в експериментальних групах значення абсолютної маси підшлункової залози ($721,43 \pm 43,87$ мг у тварин, яким антиген введено внутрішньо плідно, та $604 \pm 38,79$ мг у тварин, яким антиген введено в навколоплідні води) перевищують такий показник в інтактній та контрольній групах ($626,6 \pm 20,4$ та $588,3 \pm 34,0$ відповідно). Протягом всіх строків спостереження у тварин, яким антиген було введено внутрішньо плідно, спостерігається прискорення темпів приросту маси підшлункової залози не тільки у порівнянні з інтактною та контрольною групами, але й у порівнянні з тваринами, яким антиген введено в навколоплідні води.

Отримані дані відносно паренхіматозних органів підтверджують концепцію про висцеромегалію, яка є реакцією організму плода на внутрішньоутробне введення антигену і зумовлена морфогенетичною роллю лімфоцитів згідно концепції «Лімфоцит – фактор морфогенезу» [6].

Виявлені зміни в організмі новонароджених після внутрішньоутробного введення антигена, незалежно від шляху введення, відображають дисбаланс в строках та темпах становлення паренхіми та строми, а також сполучнотканинного компоненту органів [6]. Внутрішньоутробне антигенне навантаження призводить до масового виходу з тимусу імунологічно зрілих PNA⁻, а також незрілих PNA⁺-лімфоцитів, які надходять до лімфоїдних та нелімфоїдних органів: стінки глотки, селезінки, підшлункової залози, легень

[1]. Це призводить до зміни темпів та строків формування місцевої імунної системи. Кооперація імунологічно незрілих лімфоцитів призводить до зміни функціональної активності клітин сполучної тканини. В результаті виникають гіперпластичні процеси, що протікають у внутрішніх органах, що випереджають їх якісне функціональне становлення, що раніше було показано в роботах Іванова М.Е., Новосолової О.А., Світлицького А.О., Чугіна С.В., Карзова М.В. [2, 3, 4].

Висновки: Внутрішньоутробне введення антигена, незалежно від шляху його введення, впливає на процеси морфогенезу глотки, легень, підшлункової залози та селезінки, що проявляється розвитком симптомокомплексу висцеромегалії, що призводить до змін морфофункціонального стану органів.

Перспективи подальших досліджень. Подальше в роботі планується вивчити динаміку змін клітинного та лімфоцитарного складу глотки, селезінки, підшлункової залози, що дозволить описати реакцію місцевої лімфоїдної системи на внутрішньоутробне антигенне навантаження, та зробити висновки про зміни в залежності від способу введення антигена. Отримані дані дозволять удосконалити графік вакцинації дітей раннього віку.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Волошин Н.А. Внутриутробная антигенная стимуляция как модель для изучения симптомокомплекса висцеромегалии / Н. А. Волошин, Е. А. Григорьева, М. С. Щербаков [и др.] // Таврический медицинский вестник. -2006. - Т.9, № 4. - С. 57-59.
2. Волошин М.А. Внутрішньоутробне введення антигенів – модель для вивчення ролі лімфоцитів в процесах морфогенезу внутрішніх органів / М.А. Волошин, О.А. Григор'єва, О.Г. Куц, М.Б. Вовченко, А.О. Світлицький, С.В. Чугин // Запорозький медичинський журнал.– 2005. - №3 (30). – С. 25.
3. Волошин Н.А. Лимфоциты как фактор морфогенеза органов. / Н.А. Волошин, М.Е. Иванов, О.А. Новосолова [и др.] // Актуальні питання морфогенезу. – Матеріали наук. конф.– Чернівці, 1996 – С. 77-78.
4. Волошин М.А. Внутрішньоутробна антигенна стимуляція – фактор морфогенезу органів імунної системи / М.А. Волошин, М.В. Карзов М.В., М.Е. Иванов, О.А. Новосолова // Морфология (Арх. АГЭ). -1993- Т. 105, вып. 9-10. – С. 60-61.
5. Кравець О.В. Динаміка морфологічних та морфометричних змін підшлункової залози за умов техногенних мікроелементозів / О.В. Кравець // Вісник морфології.– 2009. –Т. 15, №1. – С. 4-7.
6. Волошин Н.А. Лимфоцит – фактор морфогенеза / Н.А. Волошин // Запорозький медичинський журнал.- №3 (30).- С. 122.
7. Пат. 49377 України, МПК (2009) А61Р 37/00. Спосіб моделювання внутрішньоплідної дії антигенів / Волошин М.А., Федотченко А.В., Матвейшина Т.М.; заявник та патентовласник Запорізьк. державн. медичн. ун-т.-№ у 2009 11825; заявл. 19.11.2009; опубл. 26.04.2010, Бюл. №8.

Надійшла 20.09.2011 р.

Рецензент: проф. В.І.Лузін