

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна  
наукова праця на  
правах рукопису

Мартиненко Роман Віталійович

УДК 611.018.46:612.08:599.323.4

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
МОНОЦИТАРНОГО ПАРОСТКА ТА КЛІТИН ОТОЧЕННЯ ЧЕРВОНОГО  
КІСТКОВОГО МОЗКУ ПРИ ВВЕДЕНІ ТРИПТОРЕЛІНУ У ЩУРІВ

Спеціальність 222 – «Медицина»

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

Р. В. Мартиненко

---

(підпис)

Науковий керівник: Шепітько Володимир Іванович, доктор медичних  
наук, професор

Полтава – 2023

## АНОТАЦІЯ

Мартиненко Р.В. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОЦИТАРНОГО ПАРОСТКА ТА КЛІТИН ОТОЧЕННЯ ЧЕРВОНОГО КІСТКОВОГО МОЗКУ ПРИ ВВЕДЕННІ ТРИПТОРЕЛІНУ У ЩУРІВ. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, 2023.

На сьогоднішній день морфофункціональні особливості червоного кісткового мозку (ЧКМ) викликають неабияке зацікавлення з боку світової наукової спільноти, так як він виконує роль центрального органу гемопоезу та імунопоезу. Як відомо, своє функціонування ЧКМ починає ще під час пренатального періоду розвитку людини, а після народження слугує єдиним джерелом регенерації формених елементів крові. При вивченні наукових літературних джерел нашу увагу привернули особливості перебігу моноцитопоезу. Відомо, що цикл дозрівання клітин даного ряду завершується в інших тканинах, де моноцити перетворюються на макрофаги. Мікрооточення кісткового мозку складається з безлічі типів клітин, і відносний внесок кожної з цих клітин в підтримку гематопоетичного клону залишається в значному ступені нез'ясованим.

Рак передміхурової залози є найпоширенішим онкологічним захворюванням чоловіків, більш ніж 160 000 нових випадків щороку в Сполучених Штатах. Хаггінс і Ходжес продемонстрували терапевтичний ефект дефіциту тестостерону в статевих залозах у 1940-х роках і таким чином підтвердили концепцію, що рак передміхурової залози є андрогензалежним захворюванням. Андрогендеприваційна терапія є основним методом лікування розповсюдженого раку передміхурової залози і в останні роки в основному включає використання агоністів гонадотропін-рилізінг гормону.

У сучасній урологічній практиці для андрогендеприваційної терапії, згідно рекомендаціям Європейської асоціації урологів, широко

використовується препарат «Диферелін», який був розроблений у 80-х роках минулого століття лабораторією французької компанії «Beaufour Ipsen». Даний препарат є синтетичним аналогом гонадотропін-релізінг гормону, а за хімічним складом - поліпептидом.

Заслуговує на увагу з'ясування впливу флавоноїду кверцетину на тканину ЧКМ та регуляцію гемопоезу. Кверцетин міститься у фруктах і овочах та володіє унікальними біологічними властивостями. До його спектру дії можна віднести антиканцерогенний, протизапальний та противірусний вплив, послаблення перекисного окислення ліпідів, агрегації тромбоцитів і проникності капілярів, стимулює мітохондріальний біогенез. Також підвищує фізичну та розумову активність, активує резервні сили організму. Досить великий інтерес науковців викликає така властивість кверцетину, як здатність вибірково знешкоджувати клітини, які старіють. Як відомо, в організмі існують клітини стійкі до апоптозу та регуляцію антиапоптотичних шляхів, що дає їм можливість виживати. У результаті цього вони стають причиною виникнення ряду хронічних захворювань. Кверцетин, як сенолітик, здатен тимчасово пригнічувати секреторний фенотип, пов'язаний зі старінням і викликати апоптоз старіючих клітин.

Слід зазначити, що досить мало інформації представлено у наукових літературних джерелах щодо впливу триптореліну та кверцетину на клітини моноцитарного паростку та клітини мікрооточення ЧКМ.

Мета дослідження – вивчити морфофункціональну характеристику моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну та корекції цього стану кверцетином у щурів.

Для досягнення поставленої мети нами були визначені 7 відповідних завдань:

1. Вивчити морфологічні та морфометричні особливості моноцитарного паростка червоного кісткового мозку та клітин оточення у контрольної групи щурів;

2. Визначити цитоморфологічні зміни моноцитарного паростка червоного кісткового мозку при введенні триптореліну;

3. Оцінити цитоморфологічні зміни клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну;

4. Дослідити зміни моноцитарного паростку червоного кісткового мозку при введенні триптореліну з кверцетином;

5. Вивчити морфологічні та морфометричні характеристики клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну з кверцетином;

6. Встановити характер компенсаторно-відновних процесів моноцитарного паростку червоного кісткового мозку та клітин оточення при введенні кверцетину.

7. Дослідити експресію Ki67 та CD68 клітин моноцитарного паростку червоного кісткового мозку при введенні триптореліну в експерименті.

Об'єкт дослідження: структурна перебудова моноцитарного паростка та клітин оточення червоного кісткового мозку у контрольній групі щурів, та у групах при введенні триптореліну, а також при введенні триптореліну з кверцетином.

Предмет дослідження: морфофункціональні зміни структурних компонентів моноцитарного паростку та клітини оточення червоного кісткового мозку у контрольній групі щурів, та у групах при введенні триптореліну, а також при введенні триптореліну з кверцетином.

Для вирішення поставлених завдань у роботу було включено 60 дорослих самців білих щурів масою (180-250)г. При відборі тварин, ми враховували те, що білі щури є найбільш вірогідним об'єктом для групового експерименту, на яких можливо отримати однотипні зміни. Вони були розподілені на три групи:

I група – контроль, яким вводили фізіологічний розчин (n=10);

II група – тварини, яким вводився розчин триптореліну (n=25);



III група – тварини, яким на тлі введеного триптореліну, вводився кверцетин (n=25).

При проведенні досліджень дотримувались міжнародних правил та принципів Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та Закону України №3447 “Про захист тварин від жорстокого поводження” IV від 21.02.2006 р.

Тварин усіх груп утримували на загальноприйнятому раціоні віварію Полтавського державного медичного університету. При щоденному огляді контролювали загальний стан, ступінь прояву місцевих змін, масу тіла і летальність білих щурів.

Експеримент та відбір тварин проводили поетапно. Спочатку тварини були оглянуті: враховували стан шкіри, рухову активність та витримували тиждень в карантині до початку експерименту. Далі визначали інтактні рівні досліджуваних показників та вибраковували тварин з показниками, що різко відрізнялись.

Для виключення впливу на експеримент добових та сезонних ритмів біологічної активності, досліди проводились демісезонно, завжди в ранковий час через 16 годин після останнього годування.

Перелік методів дослідження:

- експериментальний метод - дослідження проводилися у штучно створених умовах;
- гістологічний метод - дослідження червоного кісткового мозку білих щурів;
- морфометричний метод - дослідження препаратів червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів;
- імуно-гістохімічний метод - дослідження препаратів червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів;

- статистичне опрацювання результатів дослідження за допомогою пакета прикладних програм на комп'ютері.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та шляхи вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у дослідженні реакції структурних компонентів МП та КО ЧКМ у щурів на введення триптореліну, що викликає депривацію синтезу гормонів, а саме ЛГ та ФСГ, з наступною корекцією цього стану введенням вуглеводмодифікованого препарату «Кверцетин».

Структурні компоненти МП та КО ЧКМ у контрольній групі щурів на світлооптичному рівні відповідають загальним принципам будови та структурно-функціональної організації органу. ЧКМ складався із стромального (кісткові балки та ретикулярна тканина), судинного (капіляри соматичного і синусоїдного типу) та клітинного компонентів. Клітинний компонент МП кількісно представлений монобластами -  $10,84 \pm 0,222$ , промоноцитами -  $10,74 \pm 0,184$  та моноцитами -  $5,65 \pm 0,175$ . КО ЧКМ у контрольній групі представлені адипоцитами -  $4,69 \pm 0,171$ , ретикулярними клітинами -  $4,86 \pm 0,147$  та макрофагами -  $1,91 \pm 0,076$ .

Досліджувані нами морфометричні параметри (площа клітин, площа ядер клітин та ЯЦС) МП та КО у контрольній групі становили: монобласти -  $212,69 \pm 14,219$ ,  $129,22 \pm 9,216$ ,  $0,608 \pm 0,023$  відповідно; промоноцити -  $146,91 \pm 8,551$ ,  $93,44 \pm 6,571$ ,  $0,636 \pm 0,023$  відповідно; моноцити -  $212,42 \pm 13,362$ ,  $121,09 \pm 8,632$ ,  $0,571 \pm 0,019$  відповідно; адипоцити -  $521,65 \pm 23,218$ ,  $18,64 \pm 1,542$ ,  $0,0503 \pm 0,0086$  відповідно; ретикулярні клітини -  $172,63 \pm 7,835$ ,  $49,39 \pm 2,698$ ,  $0,312 \pm 0,0163$  відповідно; макрофаги -  $764,21 \pm 27,564$ ,  $126,94 \pm 9,146$ ,  $0,183 \pm 0,0166$  відповідно.

Кількісний показник клітин МП при введенні триптореліну збільшувався, з максимумом на 3-ій місяць (монобласти - на 29,2%, промоноцити - на 26,1%, моноцити - на 129,4%) та 6-ий місяць (монобласти - на 17,4%, промоноцити - на 11,5%, моноцити - на 99,8%). 1-ий місяць спостереження відзначився

суттєвим зменшенням кількості клітин в МП (монобласти - на 22,4%, промоноцити - на 16,9%). На 9-й місяць дослідження визначалось зниження кількісного показника МП (монобласти - на 14,4%, промоноцити - на 20,6%), з відновленням до рівня показників контрольної групи на 12-ий місяць дослідження (монобласти знизились на 3,1%, промоноцити - на 8,6%, моноцити зросли на 49,9%). Морфометричні дані площі клітин, площі ядер досліджених клітин та ЯЦС МП при порівнянні цих параметрів у групі контролю з групами на різних термінах дослідження при введенні триптореліну, показали відсутність будь-яких суттєво достовірних змін.

Введення триптореліну призводить до структурних змін в КО, а саме кількість адипоцитів максимально зросла на 12-ий місяць експерименту (53,9%) Відмічалися синхронні зміни кількісних та якісних показників площі адипоцитів, які зросли на 12,5%, площа ядер також збільшилася на 78,4%, ЯЦС було максимально виражено на 3-ий місяць (28,1%).

Ретикулярні клітини не мали будь-яких достовірних змін, у порівнянні з групою контролю як в кількісних, так і в якісних показниках. Кількість та площа макрофагів при введенні триптореліну достовірно не змінювалась на всіх термінах спостереження. У свою чергу, площа ядер клітин максимально зменшувалась на 9-ий місяць (35,5%) та ЯЦС максимально зменшувалось на 1-ий місяць (40,4%).

Кількісний показник клітин МП при введенні триптореліну з кверцетином максимально збільшувався на 3-ій місяць (монобласти - на 17,1%, промоноцити - на 14,8%, моноцити - на 115,1%) та 6-ий місяць (монобласти - на 9,7%, промоноцити - на 3,7%, моноцити - на 86,4%). На 1-ий місяць спостереження визначалось суттєве зменшення кількісного показника МП (монобласти - на 18,5%, промоноцити - на 13,1%, моноцити зросли на 10,6%). На 9-й місяць дослідження визначалось зниження кількісного показника МП (монобласти - на 12,1%, промоноцити - на 16,9%, моноцити зросли на 30,1%). Оцінюючи морфометричні зміни, а саме площу клітин, площу ядер клітин та ЯЦС ми не спостерігали значних та достовірних коливань показників.

Аналізуючи КО при введенні триптореліну з кверцетином жодних візуальних змін морфологічної структури клітин не спостерігалось. Визначалися значні структурні зміни адипоцитів, а саме збільшення кількісного показника та площі клітин з піком на 12-ий місяць експерименту, кількісний показник - на 45,4%, площа клітин на 9,3%. Площа ядер адипоцитів та ЯЦС зросли на всіх термінах експерименту, максимально на 3-ий місяць: площа ядер - на 83,4%, ЯЦС - на 45,9%. Ретикулярні клітини реагували нерівномірно та нечітко в усіх досліджуваних параметрах, та не мали достовірних змін. У свою чергу кількість та площа макрофагів значно не змінювались у порівнянні з контрольною групою, на відміну від площі ядер, що максимально зменшилось на 9-ий місяць (33,1%) та ЯЦС, яке максимально зменшилось на 1-ий місяць (32,2%).

Введення триптореліну викликає порушення гормональної регуляції за системою гіпоталамус-гіпофіз-яєчко-ЧКМ, що призводить до кількісних та якісних змін в клітинах МП ЧКМ, та підтверджується проліферативною активністю за Кі67. Його максимальний вплив визначається на 3-й місяць спостереження і характеризується підвищенням інтенсивності синтезу білка в клітинах з активним клітинним циклом, а власне клітинами-попередниками моноцитопоезу. При введенні триптореліну виникає розширення пулу клітин з високим рівнем мітотичної активності, а саме моноцитів, що в свою чергу дозволяє адаптуватися до потреб гомеостазу в різних органах та системах організму.

Збільшення кількості клітин із експресією CD68 в структурі ЧКМ підтверджує скорочення часу перетворення стовбурових клітин у високодиференційовані клітини крові, а саме в моноцити. Максимальна цитоплазматична експресія CD68 проявлялась з 3-го по 6-й місяці в двох експериментальних групах, що свідчило про реалізацію імунореактивних клітин після виходу з компартменту-попередника та входу в компартмент-диференціювання. Але повного відновлення показників на 12-ий місяць

спостереження не визначалось, що може свідчити про патологічний вплив триптореліну на організм в цілому.

При порівнянні даних, отриманих при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином, ми спостерігали спільні тенденції та синхронні закономірності змін кількісних та якісних показників на всіх термінах дослідження. На підставі аналізу статистичних даних показників в групі при введенні триптореліну з кверцетином, ми можемо стверджувати, що вони були достовірно нижчі ніж у групі при введенні триптореліну. Це вказує, що введення препарату кверцетин зумовлює позитивний вплив на клітини МП та КО ЧКМ на тлі депривації ЛГ та ФСГ, який характеризується зменшенням патологічної дії гормонального дисбалансу в регуляції моноцитопоезу за рахунок протизапальної, мембрано-стабілізуючої та оксидантної дії природних рибофлавоноїдів, що входять до його складу.

Наукова новизна отриманих результатів. За допомогою морфологічних методів досліджень одержано комплексну анатомічну, гістологічну і морфометричну характеристику стану моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку. у контрольній групі щурів, при введенні триптореліну, та при введенні триптореліну з кверцетином.

Доповнено і розширено уявлення про морфофункціональні відмінності кількісного та якісного клітинного складу моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку, що дає змогу аналізувати та порівнювати зміни, які відбуваються в червоному кістковому мозку при експериментальних дослідженнях.

Доведено, що підшкірне введення триптореліну ацетату викликають різнонаправлені зміни клітин моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку, що підтверджується результатами нашого дослідження. Встановлено, що реакція моноцитарного паростку червоного кісткового мозку на введення триптореліну має однонаправлене спрямування та синхронні зміни як кількісних так і якісних показників. Виявлено

корегуючий ефект введення кверцетину, що підтверджується значними змінами структурної організації та кількісного складу клітин.

Практичне значення отриманих результатів. У роботі представлені основні структурні ознаки та морфометричні показники, які можуть слугувати в якості критеріїв при оцінці морфофункціонального стану червоного кісткового мозку, з метою поглибленого розуміння відомих в клінічній практиці захворювань і синдромів, що супроводжуються його дисфункцією.

Отримані результати обґрунтовують доцільність введення триптореліну та кверцетину та їх вплив на МП та КО ЧКМ і можуть слугувати у якості матеріалу доклінічних досліджень у комплексному лікуванні захворювань.

Дані нашого дослідження можуть бути використанні для подальшого спостереження комплексних змін гомеостазу, та окремо структури та клітинної будови червоного кісткового мозку при введенні триптореліну.

Отримані в дисертаційній роботі результати впроваджені в науково-дослідну роботу та навчальний процес: кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету.

Ключові слова: червоний кістковий мозок, мієлоїдний паросток, моноцитарний паросток, моноцит, макрофаг, клітини оточення, оксидативний стрес, трипторелін, кверцетин, гормон, тестостерон, гормональна дизрегуляція, Ki-67, CD-68, щури.

## ANNOTATION

Martynenko R.V. MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF MONOCYTIC SPROUT AND CELLS OF THE RED BONE MARROW AFTER TRIPTORELIN ADMINISTRATION IN RATS.

Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in speciality 222 - Medicine - Poltava State Medical University, Poltava, 2023.

Currently, the morphological and functional features of red bone marrow (BM) are of great interest to the world scientific community, as it acts as a central organ of hematopoiesis and immunopoiesis. It is known, that the red bone marrow begins its functioning during the prenatal period of human development, and after the birth it serves as the only source of regeneration of blood cells. In the course of studying scientific literature, our attention was drawn to the peculiarities of the course of monocytogenesis. It is known that the maturation cycle of cells of this lineage is completed in other tissues, where monocytes turn into macrophages. The bone marrow microenvironment consists of many cell types, and the relative contribution of each of these cells to the haematopoietic clone support is still highly unclear.

Prostate cancer is the most common cancer diagnosis for men, with more than 160,000 new cases each year in the United States. Huggins and Hodges demonstrated the therapeutic effect of deficiency testosterone in the gonads in the 1940s and thus confirmed the concept that prostate cancer is an androgen-dependent disease. Androgen deprivation therapy is the main method of treatment for extensive prostate cancer and in recent years has mainly involved the use of gonadotropin-releasing hormone agonists.

In modern urological practice for androgen deprivation therapy, according to the recommendations of the European Association of urologists, the drug

«Dipherelin», which was developed in the 80s of the last centuries by the laboratory of the French company "Beaufour Ipsen", is widely used. This drug is a synthetic analogue of gonadotropin-releasing hormone and a polypeptide in terms of its chemical composition.

The impact of the flavonoid quercetin on RBM tissue and hematopoiesis regulation is deserving of scrutiny. The flavonoid quercetin is found in fruits and vegetables and has unique biological characteristics. The spectrum of action includes anti-carcinogenic, anti-inflammatory and antiviral effects, weakening of lipid peroxidation, platelet aggregation and capillary permeability, stimulates mitochondrial biogenesis. It also increases physical and mental activity, as well as activates the body's reserve strength. Quite a lot of interest of scientists is caused by such a property of quercetin as ability to selectively neutralize senescent cells. As it is known, there are cells resistant to apoptosis and the regulation of antiapoptotic pathways, which enables them to survive. As a result, they become the cause of a number of chronic diseases. Quercetin, as a senolytic, is able temporarily inhibit the secretory phenotype related to ageing and induce apoptosis of senescent cells.

As far as we know, there is quite limited information available in the scientific literature on the effect of triptorelin and quercetin on monocyte sprout cells and cells of the red bone marrow microenvironment.

The aim of the study was to investigate the morphological and functional characteristics of monocyte sprout and red bone marrow surrounding cells after administration of triptorelin and correction of this condition with quercetin in rats.

To achieve this objective, we have identified 7 relevant tasks:

1. To study the morphological and morphometric features of the red bone marrow monocyte sprout and surrounding cells in the control group of rats;
2. To determine the cytomorphological changes in the monocytic sprout of the red bone marrow after administration of triptorelin;
3. To evaluate the cytomorphological changes in the cells of the red bone marrow after administration of triptorelin;



4. To investigate changes in the monocytic sprout of red bone marrow after administration of triptorelin with quercetin;

5. To study the morphological and morphometric characteristics of red bone marrow environment cells after administration of triptorelin with quercetin;

6. To determine the nature of compensatory and restorative processes of the monocytic sprout of red bone marrow and cells of the environment under quercetin administration;

7. To investigate the expression of Ki67 and CD68 in red bone marrow monocyte sprout cells after triptorelin administration in the experiment.

Object of study: structural changes in the monocyte sprout and cells of the red bone marrow environment in the control group of rats, and in the groups with triptorelin administration, as well as triptorelin with quercetin administration.

Subject of study: morphological and functional changes in the structural components of the monocyte sprout and red bone marrow surrounding cells in the control group of rats, and in the groups with triptorelin administration and also with triptorelin and quercetin administration.

To solve the tasks, 60 adult male white rats weighing (140-250) g were included in the study. While selecting the animals, we took into account the fact that white rats are the most likely object for a group experiment, on which it is possible to obtain similar changes. They were divided into three groups:

Group I - control animals injected with saline (n=10);

Group II - animals injected with triptorelin (n=25);

Group III - animals in which quercetin was administered against the background of triptorelin (n=25).

The research was conducted in accordance with international rules and principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, France 1986), and the "General Ethical Principles for Experiments on Animals" (Kyiv, Ukraine 2001) and the Law of Ukraine No. 3447 "On the Protection of Animals from Cruel treatment" IV of 21.02.2006.

Animals of all groups were kept on a standard vivarium ration of Poltava State Medical University. The overall condition, the grade of local changes, body weight and mortality of white rats were controlled during daily examinations.

The experiment and selection of animals was carried out in stages. First the animals were examined, skin condition and motor activity were taken into account, and then they were kept a week in quarantine before the experiment. The baseline values of the measured parameters were then established. Animals with significantly different values were excluded.

To exclude the influence of daily and seasonal rhythms of biological activity on the observation, the experiments were conducted demi-seasonally, always in the morning, 16 hours after the last feeding.

The list of research methods:

- experimental method - research was carried out under artificially created conditions;

- histological method - studying the red bone marrow of white rats;

- morphometric method - studying the red bone marrow preparations bone marrow of the white rats femur;

- immunohistochemical method – studying the red bone marrow of the white rats femur;

- statistical processing of the study results using a computer software package.

The dissertation provides a theoretical generalisation and ways to of solving the actual scientific problem, which is to study the reaction of structural components of monocyte sprout and red bone marrow environment cells in rats to the introduction of triptorelin, which leads to deprivation of hormone synthesis, in particular luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone, with the subsequent correction of this condition by the introduction of the carbohydrate-modified drug quercetin.

Structural components of monocyte sprout and red bone marrow peripheral cells in the control group of rats at the light-optical level correspond to the general principles of structure and functional organisation of the organ. The red bone

marrow consisted of stromal (bone beams and reticular tissue), vascular (somatic and sinusoidal capillaries) and cellular components. The cellular component of the monocyte sprout is quantitatively represented by monoblasts -  $10.84 \pm 0.222$ , promonocytes -  $10.74 \pm 0.184$  and monocytes -  $5.65 \pm 0.175$ . The red bone marrow-environment cells in the control group were represented by adipocytes -  $4.69 \pm 0.171$ , reticular cells -  $4.86 \pm 0.147$  and macrophages -  $1.91 \pm 0.076$ .

The morphometric parameters (cell area, cell nuclei area and nuclear cytoplasmic ratio) of the monocyte sprout and red bone marrow-environment cells in the control group were as follows: monoblasts -  $212.69 \pm 14.219$ ,  $129.22 \pm 9.216$ ,  $0.608 \pm 0.023$ , respectively; promonocytes -  $146.91 \pm 8.551$ ,  $93.44 \pm 6.571$ ,  $0.636 \pm 0.023$ , respectively; monocytes -  $212.42 \pm 13.362$ ,  $121.09 \pm 8.632$ ,  $0.571 \pm 0.019$ , respectively; adipocytes -  $521.65 \pm 23.218$ ,  $18.64 \pm 1.542$ ,  $0.0503 \pm 0.0086$ , respectively; reticular cells -  $172.63 \pm 7.835$ ,  $49.39 \pm 2.698$ ,  $0.312 \pm 0.0163$ , respectively; macrophages -  $764.21 \pm 27.564$ ,  $126.94 \pm 9.146$ ,  $0.183 \pm 0.0166$ , respectively.

The quantitative index of MS cells after triptorelin administration increased with a maximum at the 3rd month (monoblasts - by 29.2%, promonocytes - by 26.1%, monocytes - by 129.4%) and 6th month (monoblasts by 17.4%, promonocytes - by 11.5%, monocytes - by 99.8%). The 1st month was marked by a significant decrease in the number of cells in the monocytic sprout (monoblasts - by 22.4%, promonocytes - by 16.9%).

At the 9th month of the study a decrease in the quantitative index of the monocyte sprout was determined (monoblasts - by 14.4%, promonocytes - by 20.6%), with recovery to the level of the control group at 12 months of the study (monoblasts decreased by 3.1%, promonocytes - by 8.6%, monocytes increased by 49.9%). Morphometric data of cell area, area of nuclei of the studied cells and the nuclear-cytoplasmic ratio of the monocytic sprout in comparing these parameters in the control group with the groups at different periods of the study at the administration of triptorelin showed no significant changes.

Triptorelin administration leads to structural changes in the red bone marrow-environment cells, in particular the number of adipocytes increased maximally in the 12th month of the experiment (53.9%). Observed synchronous changes in quantitative and qualitative indicators of the area of adipocytes, which increased by 12.5%, the area of nuclei also increased by 78.4%. The nuclear-cytoplasmic ratio was maximally expressed at the 3rd month (28.1%).

Reticular cells did not have any significant changes compared to the control group both in quantitative and qualitative terms. The number and area of macrophages after with triptorelin administration did not change significantly at all periods of observation. In turn, the area of cell nuclei was maximally decreased at the 9th month (35.5%) and the nuclear-cytoplasmic ratio decreased maximally at the 1st month (40.4%).

The quantitative index of monocytic sprout cells after administration of triptorelin with quercetin maximally increased at the 3rd month (monoblasts – by 17.1%, promonocytes - by 14.8%, monocytes - by 115.1%) and 6th month (monoblasts - by 9.7%, promonocytes - by 3.7%, monocytes - by 86.4%). At the 1st month of observation, it was determined a significant decrease in the quantity of the monocyte sprout (monoblasts - by 18.5%, promonocytes - by 13.1%, monocytes increased by 10.6%). In the 9th month of the study, it was determined a decrease of the quantitative index of the monocyte sprout (monoblasts - by 12.1%, promonocytes - by 16.9%, monocytes increased by 30.1%). Assessing morphometric changes, such as cell area, cell nuclei area and nuclear-cytoplasmic ratio, we did not observe significant and reliable variations in these parameters.

Analysing red bone marrow-environment cells after administration of triptorelin with quercetin, no visual changes in the morphological structure of cells were not observed. Significant structural alterations were observed in adipocytes, such as an increase of the quantitative index and cell area with a maximum at the 12th month of the experiment, the quantitative index - by 45.4%, cell area - by 9.3%. The area of nuclei of adipocytes and the nuclear-cytoplasmic ratio increased at all

periods of the experiment, maximally by 3 months: nuclei area - by 83.4%, nuclear-cytoplasmic ratio - by 45.9%.

Reticular cells reacted unevenly and unclearly in all studied parameters, and did not have any significant changes. Meanwhile, the number and area of macrophages did not change significantly compared to the control group, as opposed to the area of nuclei, which decreased maximally at month 9 (33.1%) and the nuclear-cytoplasmic ratio, which decreased to the maximum extent in the 1st month (32.2%).

Triptorelin administration causes hormonal dysregulation in the hypothalamus-pituitary-testis-red bone marrow system, which leads to quantitative and qualitative changes in the cells of the monocyte sprout cells of the red bone marrow, and is confirmed by proliferative activity by Ki67. Its maximum effect is determined at the 3rd month of observation and characterised by an increase in the intensity of protein synthesis in cells with an active cell cycle, and in particular, in the progenitor cells of monocytopoiesis. Triptorelin administration causes an expansion of the pool of cells with a high level of mitotic activity, specifically monocytes, which, in turn, allows adaptation to the needs of homeostasis in various organs and systems of the body.

Increase in the number of cells with CD68 expression in the red bone marrow structure confirms a reduction in the time of transformation of stem cells into highly differentiated blood cells, specifically monocytes. The maximum cytoplasmic expression of CD68 was observed from the 3rd to the 6th month in two experimental groups, which indicated the implementation of immunoreactive cells after leaving the progenitor compartment and entering the differentiation compartment. However, the full recovery of the indicators by the 12th month of observation was not determined, which may indicate a pathological effect of triptorelin on the body in general.

While comparing the data obtained with the administration of triptorelin and with the administration of triptorelin with quercetin, we observed common tendencies and synchronous patterns of changes in quantitative and qualitative

indicators at all study periods. Based on the analysis of statistical data indicators in the group with the administration of triptorelin with quercetin, we can argue that they were significantly lower than in the group with the administration of triptorelin only. This demonstrates that the administration of quercetin has a positive effect on the cells of the monocyte sprout and red bone marrow surrounding cells against the background of deprivation of luteinising hormone and follicle stimulating hormone, which is characterised by a decrease in the pathological effect of hormonal imbalance in the regulation of monocytopoiesis due to anti-inflammatory, membrane stabilising and oxidant effects of natural riboflavonoids, which it contains.

Scientific novelty of the results. For the first time, with the help of adequate morphological research methods, a comprehensive anatomical, histological and morphometric characteristic of the monocyte sprout and red bone marrow surrounding cells in the control group of rats, with the administration of triptorelin and triptorelin with quercetin were obtained.

The understanding of morphological and functional differences in the quantitative and qualitative cellular composition of the monocyte sprout and cells of the red bone marrow environment, which allows to analyse and compare the changes that occur in the red bone marrow during experimental research.

It has been proven for the first time that subcutaneous injection of triptorelin acetate causes multidirectional changes in monocyte sprout cells and cells of the red bone marrow, which is confirmed by the results of our research. It was found that the reaction of the monocyte sprout to the administration of triptorelin has a one-way direction and synchronous changes in both quantitative and qualitative indicators. The corrective effect of quercetin administration was found, which is confirmed by significant changes in the structural organisation and quantitative composition of cells.

Practical significance of the results. The work presents the main structural features and morphometric parameters that can be used as criteria for assessing the morphological and functional state of the red bone marrow, with the aim of an in-

depth understanding of diseases and syndromes known in clinical practice, accompanied by its dysfunction.

The obtained results substantiate the reasonability of the administration of triptorelin and quercetin and their effect on monocyte sprout and bone marrow-derived cells and can serve as a material for preclinical studies in the complex treatment of diseases.

The results of our study can be used for further study of complex changes in homeostasis, and separately the structure and cellular structure of red bone marrow after triptorelin administration. The results obtained in the dissertation have been implemented in the scientific research work and educational process: the Department of Histology, Cytology and embryology of Poltava State Medical University.

Key words: red bone marrow, myeloid sprout, monocyte sprout, monocyte, macrophage, dendritic cell, cells environment, oxidative stress, triptorelin, quercetin, hormone, testosterone, luteinising hormone, hormonal dysregulation, Ki67, CD68, rats.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙОЇ РОБОТИ

1. Мартиненко Р.В. Вплив центральної депривації тестостерону на структурну організацію моноцитарного клону червоного кісткового мозку в ранні терміни експерименту // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2021. – Том 21, вип. 2 (74). – С. 142–146.
2. Мартиненко Р.В., Шепітько В.І., Стецук Є.В., Борута Н.В., Якушко О.С., Мартиненко В.Б. Комплексне гістологічне та імуногістохімічне дослідження моноцитопоезу у щурів з визначенням проліферативної активності по експресії KI67 та CD68+ в експерименті // Світ медицини та біології. – 2021. – №4 (78). – С. 229–232.
3. Мартиненко Р.В., Стецук Є.В., Шепітько В.І., Борута Н.В., Якушко О.С., Вплив андрогенів на імунні клітини // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2021. – Том 21, Вип. 4 (76). – С. 184–188.
4. Martynenko, R. & Shepitko, V. & Pelypenko, L. & Boruta, N. & Martynenko, V. & Vilhova, O. & Stetsuk, Y.. (2023). QUANTITATIVE AND QUALITATIVE CHANGES IN RED BONE MARROW MONOCYTE DIPHERONE AND MICROENVIRONMENTAL CELLS DURING LONG-TERM TRIPTORELIN ACETATE ADMINISTRATION IN THE EXPERIMENT. World of Medicine and Biology. 19. 214.
5. Martynenko R. V., Shepitko V. I., Stetsuk Ye. V., Boruta N. V., Rud M. V., Vilkhova O. V. QUANTITATIVE AND QUALITATIVE CHANGES IN MONOCYTE SPROUT AND RED BONE MARROW MICROENVIRONMENT CELLS UNDER LONG-TERM ADMINISTRATION OF TRYPTORELIN WITH QUERCETIN IN THE EXPERIMENT. «Bulletin of problems biology and medicine», 2023 Issue 3, 170, 407-411 p.
6. Martynenko, R., Shepitko, V., Stetsuk, Y., Boruta, N., Rud, M., Vilkhova, O., Moskalenko, R., & Martynenko, V. (2023). Expression of Ki67 and



CD68+ cells of red bone marrow monocyte sprout under triptorelin administration in the hypothalamic-pituitary-testis regulatory system: the experimental study. INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine), 19(6), 412–418.

7. Морфологічна характеристика мікрооточення гемопоетичних клітин червоного кісткового мозку щурів у нормі / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько, Н. В. Борута, О. В. Вільхова // Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини : матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, присвяченої 90-й річниці з дня заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя заснування Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, 30 вересня – 1 жовтня 2021 р. – Полтава, 2021. – С. 53.
8. Реакція клітин моноцитарного ряду червоного кісткового мозку на введення дифереліну на ранніх термінах дослідження / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько, Н. В. Борута // Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії / м.Полтава 8 жовтня 2021 р. Полтава, 2021. – С. 106–107.
9. Вивчення кількісних і якісних показників Кі-67 та CD 68+ моноцитопоезу щурів в експерименті / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько, Н. В. Борута, О. В. Вільхова // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвячена 100-річчю з дня народження професора І. О. Жутаєва, м. Полтава, Україна, 14 квітня 2022 р. – Полтава, 2022. – С. 33–34.
10. Мартиненко Р. В. Зміни моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення, при довготривалому

введені триптореліну в експерименті / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (III Жутаєвські читання), м. Полтава, 20–21 квітня 2023 р. – Полтава, 2023. – С. 48–50.

## ЗМІСТ

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ		2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙОЇ РОБОТИ		20
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ І СКОРОЧЕНЬ		24
ВСТУП		27
РОЗДІЛ 1.	СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ ЧЕРВОНОГО КІСТКОВОГО МОЗКУ В НОРМІ, ЗА УМОВ БЛОКУВАННЯ ГОНАДОТРОПНИХ ГОРМОНІВ ТА ПРИ ДІЇ ФЛАВАНОЇДІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	33
1.1.	Сучасний погляд на особливості будови червоного кісткового мозку	33
1.1.1.	Загальна характеристика	33
1.1.2.	Структурні компоненти червоного кісткового мозку	35
1.1.3.	Характеристика клітин мікрооточення червоного кісткового мозку	37
1.2.	Характеристика мононуклеарних фагоцитів	41
1.2.1.	Проліферативна активність клітин моноцитарного ряду червоного кісткового мозку	44
1.3.	Характеристика гонадотропін-релізінг гормонів	47
1.4.	Вплив флаваноїду кверцетину на ряд патологічних станів	52
РОЗДІЛ 2.	МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	56
2.1	Матеріал дослідження	56
2.2	Методи дослідження та їх обґрунтування	57
2.2.1.	Експериментальний метод	58

2.2.2.	Гістологічне дослідження червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів	59
2.2.3	Морфометрія препаратів червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів	61
2.2.4.	Імуногістохімічний метод дослідження препаратів червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів	62
2.2.5.	Статистичне оцінювання результатів дослідження	64
РОЗДІЛ 3	МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОЦИТАРНОГО ПАРОСТКУ ТА КЛІТИН ОТОЧЕННЯ ЧЕРВОНОГО КІСТКОВОГО МОЗКУ ПРИ ВВЕДЕНІ ТРИПТОРЕЛІНУ	66
3.1.	Характеристика моноцитарного паростку ЧКМ в контрольній групі щурів та при введенні триптореліну	66
3.2.	Характеристика клітин оточення ЧКМ в контрольній групі щурів та при введенні триптореліну	86
3.3.	Морфометрична характеристика клітин моноцитарного паростку та клітин оточення у групі контролю та при введенні триптореліну	105
3.4.	Резюме	145
РОЗДІЛ 4	МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОЦИТАРНОГО ПАРОСТКУ ТА КЛІТИН ОТОЧЕННЯ ЧЕРВОНОГО КІСТКОВОГО МОЗКУ У КОНТРОЛЬНІЙ ГРУПІ ЩУРІВ ТА ПРИ ВВЕДЕНІ ТРИПТОРЕЛІНУ З КВЕРЦЕТИНОМ	149

4.1.	Характеристика моноцитарного паростку ЧКМ при введенні триптореліну з кверцетином	149
4.2.	Характеристика клітин оточення ЧКМ при введенні триптореліну з кверцетином	153
4.3.	Морфометрична характеристика клітин моноцитарного паростку та клітин оточення у групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином	157
4.4.	Резюме	198
РОЗДІЛ 5	ПРОЛІФЕРАТИВНА ТА МАКРОФАГАЛЬНА АКТИВНІСТЬ МП ЧКМ ПРИ ВВЕДЕНІ ТРИПТОРЕЛІНУ ТА ТРИПТОРЕЛІНУ З КВЕРЦЕТИНОМ	201
5.1.	Характеристика проліферативної активності за експресією Ki67 МП ЧКМ в контрольній групі щурів, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином	201
5.2.	Характеристика макрофагальної активності за експресією CD68 МП ЧКМ в контрольній групі щурів, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином	214
5.3	Резюме	220
РОЗДІЛ 6	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	223
ВИСНОВКИ		243
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		246
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		247
ДОДАТКИ		267

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

ЧКМ – червоний кістковий мозок

МП – моноцитарний паросток

КО – клітини оточення

ЯЦС- ядерно-цитоплазматичне співвідношення

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Рак передміхурової залози є найпоширенішим онкологічним діагнозом у чоловіків, більш ніж 160 000 нових випадків щороку в Сполучених штатах [1].

Хаггінс і Ходжес продемонстрували терапевтичний ефект дефіциту тестостерону в статевих залозах у 1940-х роках і таким чином підтвердили концепцію, що рак передміхурової залози є андрогензалежним захворюванням [2].

Андрогендеприваційна терапія є основним методом лікування поширеного раку передміхурової залози і в останні роки в основному включає використання агоністів гонадотропін-рилізінг гормону[3].

У сучасній урологічній практиці для андрогендеприваційної терапії, згідно рекомендаціям Європейської асоціації урологів [4] широко використовується препарат «Трипторелін» (Декапептил, Паморелін, Диферелін, Арвекап), який був розроблений у 80-х роках минулого століття лабораторією французької компанії «Beaufour Ipsen». Даний препарат є синтетичним аналогом гонадотропін-рилізінг гормону, а за хімічним складом поліпептидом.

На сьогоднішній день морфофункціональні особливості червоного кісткового мозку (ЧКМ) викликають неабияке зацікавлення з боку світової наукової спільноти, так як він виконує роль центрального органу гемопоезу та імунопоезу. Як відомо, з доступної нам літератури, підручники [5], монографії [6, 7] та спеціальної літератури [8, 9, 10, 11], своє функціонування ЧКМ починає ще під час пренатального періоду розвитку людини, а після народження слугує єдиним джерелом регенерації формених елементів крові.

При вивченні наукових літературних джерел нашу увагу привернули особливості перебігу моноцитопоезу. Відомо, що цикл дозрівання клітин

даного ряду завершується в інших тканинах, де моноцити перетворюються на макрофаги. [12, 13, 14, 15, 16].

Мікрооточення кісткового мозку складається з безлічі типів клітин, і відносний внесок кожної з цих клітин в підтримку гематопоетичного клону залишається в значному ступені нез'ясованим [17].

Флавоноїд кверцетин міститься у фруктах і овочах та володіє унікальними біологічними властивостями. До його спектру дії можна віднести антиканцерогенний, протизапальний та противірусний вплив, послаблення перекисного окислення ліпідів, агрегації тромбоцитів і проникності капілярів, стимулює мітохондріальний біогенез. Також підвищує фізичну та розумову активність, активує резервні сили організму [18, 19, 20].

Досить великий інтерес науковців викликає така властивість кверцетину, як здатність вибірково знешкоджувати клітини, які старіють. Як відомо, в організмі існують клітини стійкі до апоптозу та регуляцію антиапоптотичних шляхів, що дає їм можливість виживати. У результаті цього вони стають причиною виникнення ряду хронічних захворювань. Кверцетин, як сенолітик, здатен тимчасово пригнічувати секреторний фенотип, пов'язаний зі старінням і викликати апоптоз старіючих клітин [20].

Наскільки нам відомо, досить мало інформації представлено у наукових літературних джерелах щодо впливу триптореліну та кверцетину на клітини моноцитарного паростку та клітини мікрооточення ЧКМ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету МОЗ, дослідження є фрагментом наукового проекту «Експериментально-морфологічне вивчення дії препаратів кріоконсервованої плаценти, дифереліну, етанолу та 1 % ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», № державної реєстрації 0119U102925. Аспірант є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи. Тема дисертації затверджена Тема дисертаційної роботи затверджена



на засіданні Вченої ради факультету підготовки іноземних студентів Полтавського державного медичного університету (протокол №4 від 06.12.2019), на засіданні Проблемної комісії «Фундаментальні дисципліни» Полтавського державного медичного університету (Протокол №5 від 21.11.2019 року).

**Мета дослідження:** вивчити морфофункціональну характеристику моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну та корекції цього стану кверцетином у щурів.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити морфологічні та морфометричні особливості моноцитарного паростку червоного кісткового мозку та клітин оточення у контрольній групі щурів;
2. Визначити цитоморфологічні зміни моноцитарного паростку червоного кісткового мозку при введенні триптореліну;
3. Оцінити цитоморфологічні зміни клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну;
4. Дослідити зміни моноцитарного паростку червоного кісткового мозку при введенні триптореліну з кверцетином;
5. Вивчити морфологічні та морфометричні характеристики клітин оточення червоного кісткового мозку при введенні триптореліну з кверцетином;
6. Встановити характер компенсаторно-відновних процесів моноцитарного паростку червоного кісткового мозку та клітин оточення при введенні кверцетину.
7. Дослідити експресію Ki67 та CD68 клітин моноцитарного паростку червоного кісткового мозку при введенні триптореліну в системі регуляції гіпоталамус-гіпофіз-яєчко в експерименті

*Об'єкт дослідження:* структурна перебудова моноцитарного паростку та клітини оточення червоного кісткового мозку. у контрольній групі щурів,

та у групах при введені триптореліну та при введені триптореліну з кверцетином.

*Предмет дослідження:* морфофункціональні зміни структурних компонентів моноцитарного паростку та клітини оточення червоного кісткового мозку. у контрольній групі щурів, при введені триптореліну та при введені триптореліну з кверцетином.

*Методи дослідження:*

- експериментальний метод дослідження проводилися у штучно створених умовах;
- гістологічний метод дослідження червоного кісткового мозку білих щурів;
- морфометричний метод дослідження препаратів червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів;
- гістохімічний метод дослідження препаратів червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів;
- статистичне опрацювання результатів дослідження за допомогою пакета прикладних програм на комп'ютері.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше за допомогою адекватних морфологічних методів досліджень одержано комплексну анатомічну, гістологічну і морфометричну характеристику стану моноцитарного паростку та клітини оточення червоного кісткового мозку. у контрольній групі щурів, при введені триптореліну та при введені триптореліну з кверцетином.

Доповнено і розширено уявлення про морфофункціональні відмінності кількісного та якісного клітинного складу моноцитарного паростку та клітини оточення червоного кісткового мозку, що дає змогу аналізувати та порівнювати зміни, які відбуваються в червоному кістковому мозку при експериментальних дослідженнях.

Уперше доведено, що підшкірне введення триптореліну ацетату викликають різнонаправлені зміни клітин моноцитарного паростку та клітин

оточення червоного кісткового мозку, що підтверджується результатами нашого дослідження. Встановлено, що реакція моноцитарного паростку червоного кісткового мозку на введення триптореліну має однонаправлене спрямування та синхронні зміни як кількісних так і якісних показників. Виявлено корегуючий ефект введення кверцетину, що підтверджується значними змінами структурної організації та кількісного складу клітин.

**Практичне значення одержаних результатів.** У роботі представлені основні структурні ознаки та морфометричні показники, які можуть слугувати в якості критеріїв при оцінці морфофункціонального стану червоного кісткового мозку, з метою поглибленого розуміння відомих в клінічній практиці захворювань і синдромів, що супроводжуються його дисфункцією.

Отримані результати обґрунтовують доцільність введення триптореліну та кверцетину та їх вплив на МП та КО ЧКМ і можуть слугувати у якості матеріалу доклінічних досліджень у комплексному лікуванні захворювань.

Дані нашого досліджування можуть бути використанні для подальшого дослідження комплексних змін гомеостазу, та окремо структури та клітинної будови червоного кісткового мозку при введенні триптореліну.

**Впровадження результатів дослідження.** Отримані в дисертаційній роботі результати впроваджені в науково-дослідну роботу та навчальний процес: кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертація є особистою науковою працею аспіранта. Автор самостійно провів патентно-інформаційний пошук, визначив мету і завдання дослідження, провів експеримент, вилучив матеріал для подальшого дослідження. Аспірант власноруч провів анатомічні, гістологічні, морфометричні та статистичні дослідження. Морфометрична та статистична обробка даних, їх науковий аналіз, написання й оформлення дисертаційної роботи виконані аспірантом самостійно. Автор сформулювала основні положення роботи, забезпечив впровадження результатів у практику. Висновки дисертаційної роботи сформульовані разом з науковим керівником.

У наукових працях, що опубліковані в співавторстві, участь здобувача є визначальною.

### **Апробація результатів дисертації.**

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю, присвяченій 90-й річниці з дня заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя заснування Полтавського державного медичного університету (Полтава, 2021); Всеукраїнській міждисциплінарній науково-практичній конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії (Полтава, 2021); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвячена 100-річчю з дня народження професора І. О. Жутаєва, (Полтава, 2022); Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (ІІІ Жутаєвські читання) (Полтава, 2023).

**Публікації.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, із яких 1 публікація у виданні бази даних Scopus, 2 публікації у виданні бази даних Web of Science, 3 статті у фахових видання України категорії Б та 4 тез доповідей на Всеукраїнських науковопрактичних конференціях.

**Структура і обсяг дисертації.** Матеріали дисертації викладено українською мовою на 266 сторінках комп'ютерного тексту, з них 213 сторінок – основного тексту. Робота містить анотації, вступ, аналітичний огляд літератури, опис матеріалів і методів досліджень, 3 розділи результатів власних досліджень, їх аналіз та узагальнення, висновки, список використаних джерел літератури (всього 151 найменувань, із яких 13 викладено кирилицею, 138 – латиницею), додатки. Дисертаційна робота ілюстрована 68 рисунками, 20 таблицями, 27 діаграмами.

## РОЗДІЛ 1

### 1.1. Сучасний погляд на особливості будови червоного кісткового мозку

#### 1.1.1. Загальна характеристика

На сьогоднішній день морфофункціональні особливості червоного кісткового мозку (ЧКМ) викликають неабияке зацікавлення з боку світової наукової спільноти, так як він виконує роль центрального органу гемопоезу та імунопоезу. Як відомо, з доступної нам літератури, підручники [5], монографії [6, 7] та спеціальної літератури [8, 9, 10, 11], своє функціонування ЧКМ починає ще під час пренатального періоду розвитку людини, а після народження слугує єдиним джерелом регенерації формених елементів крові. Відповідно загальновідомим даним, які представлені у ряді підручників та посібників, червоний кістковий мозок становить близько 5 % загальної маси тіла дорослого організму. Він має темно-червоне забарвлення та локалізований у губчастій речовині плоских кісток і епіфізах трубчастих кісток.

У складі ЧКМ виділяють гемопоетичний, судинний та стромальний компоненти. Гемопоетичний компонент представлений клітинами, які знаходяться на різних стадіях дозрівання. Серед них виділяють стовбурові клітини крові (СКК), напівстовбурові клітини крові (НСКК), диферони мієлоїдного (еритроцити, тромбоцити, гранулоцити, моноцити) та лімфоїдного рядів (лімфоцити). Цікавим є те, що клітини формують кровотворні острівці в яких розміщені представники певного гістогенетичного ряду.

Відповідно до сучасної теорії кровотворення серед гемопоетичних клітин виділяють наступні класи:

I клас – стовбурові клітини крові (поліпотентні клітини-попередниці);

II клас – напівстовбурові клітини крові (поліпотентні, але частково детерміновані клітини-попередниці);

III клас – уніпотентні клітини-попередниці представлені, які зазнають впливу специфічних гемопоетинів та формують колонієутворюючі одиниці (КУО). Серед них виділяють КУО еритроцитів, мегакаріоцитів, нейтрофілів, базофілів, еозинофілів, моноцитів, В-ліфоцитів та Т-ліфоцитів. Морфологічна ідентифікація представників даних трьох класів неможлива.

IV клас – бластні форми, які активно проліферують та мають високе ядерно-цитоплазматичне співвідношення;

V клас – клітини, які дозрівають. Вони проходять через ряд поступових морфологічних змін, характерних для кожного гістогенетичного ряду та втрачають здатність до поділу;

VI клас – зрілі формені елементи крові, які залишають ЧКМ та виходять у периферійну кров.

Відомо, ЧКМ має добре розвинену систему кровопостачання. Серед судин гемомікроциркуляторного русла особливу увагу слід приділити гемокапілярам синусоїдного типу. Дані капіляри мають фенестрований ендотелій та пористу базальну мембрану, а зовнішній шар представлений адвентиційними клітинами. Зливаючись між собою капіляри утворюють кісткомозкові синуси. За умов нормального функціонування, ендотеліальні клітини синусів здатні вирізняти зрілі клітини крові і пропускати їх у циркуляторне русло. Відповідно, незрілі формені елементи крові не можуть пройти через їхню стінку. Пояснюють це тим, що поверхня диференційованих і недиференційованих клітин має специфічний хімічний склад та особливе розташування вуглеводневих детермінант.

До складу стромального компоненту ЧКМ входять кісткові трабекули (груба строма) та ретикулярна тканина (ніжна строма). В наукових літературних джерелах є дані стосовно того, що остеогенні клітини приймають участь у процесах утворення клітин мієлоїдного ряду шляхом індукції КУО.

Підтримання нормального кровотворення здійснюється у тісному зв'язку зі стромальним мікрооточенням кісткового мозку. Стовбурові клітини

неавтономні, їх здатність до самооновлення та диференціювання регулюється саме цим особливим мікрооточенням, що має назву «ніши стовбурової клітини» [21]. Комплекс стовбурової клітини та ніши є функціональною одиницею регенерації. [22].

### **1.1.2. Структурні компоненти червоного кісткового мозку**

Сучасні дослідження червоного кісткового мозку показали, що у нормі виділяють дві фізіологічні ніши для стовбурової клітини крові – ендостальна (остеобластична), що підтримує стовбурові клітини у стані спокою, та васкулярна, що регулює їх проліферацію, диференціювання та вихід у кровотік [23]. До більшості ніш як один з підтримуючих компонентів входять клітини мезенхімного походження. Функціонування мезенхімних стромальних клітин часто є критичним для підтримання стовбурових клітин, оскільки вони беруть участь у створенні специфічного мікрооточення, що регулює поведінку стовбурових клітин. [24].

Компонентами ендостальних ніш є клітини, що вистилають кістку (ендост) та поліпотентні мезенхімні стромальні клітини. Зазвичай стовбурові клітини крові в ендостальних нішах знаходяться у стані спокою. Васкулярна ніша утворена ретикулярними клітинами (CAR-клітинами), поліпотентними мезенхімними стромальними клітинами та ендотеліоцитами синусоїдів. Стовбурові клітини крові в складі цих ніш активно проліферують. [25]

В ендостальній ніші кровотворні клітини знаходяться у тісному контакті з остеобластами та остеокластами. Остеобласти розташовуються уздовж ендоста між кісткою, кістковим мозком і периостом, який вистилає внутрішню і зовнішню поверхні кістки відповідно. Головні функції остеобластів полягають в ремодулюванні кістки, забезпечуючи секрецію немінералізованих білків матрикса, що мають назву остеоїд, та клітин остеобластної лінії, які регулюють диференціювання остеокластів [25].

Найважливішу роль у підтриманні стовбурових клітин крові грає певна субпопуляція остеобластів веретеноподібної форми, що вистилають ендостальну поверхню кістки, а саме ті, що експресують N-кадгерин (SNO-клітини). Остеобласти овальної або кубічної форми, що активно синтезують кістковий матрикс і є безпосередніми попередниками остеоцитів, мабуть, не вносять істотного внеску в організацію кровотворного мікрооточення [26].

В той же час, дослідження показали, що умовна делеція N-кадгерину з клітин лінії остеобластів не впливала на кількість кровотворних клітин, їх підтримання та функції, або гематопоез [26, 27, 28]. Під сумнів щодо вкладу остеобластів у підтриманні кровотворних клітин поставили також генетичні дослідження. Видалення основних факторів ніші, С-Х-С мотив ліганду 12 (CXCL12) або фактора стовбурових клітин (SCF) зі зрілих остеобластів або клітин-попередників остеобластів не призвело до зменшення стовбурових клітин крові у кістковому мозку, що вказувало на те, що клітини остеобластної лінії не вносять внесок у підтримання стовбурових клітин крові, принаймні, за рахунок продукції цих факторів ніши [29]. Дослідження тримірної візуалізації кісткового мозку після аналізу взаємозв'язку між стовбуровими клітинами крові і структурами кісткового мозку показали, що мають зв'язок з остеобластами. [30].

У регуляції гемопоеза в ендостальній ніші беруть участь також остеокласти [31]. Активні остеокласти необхідні для початкового формування ніші гемопоетичних клітин. Втрата активності резорбції остеокластів блокує клітинні та молекулярні взаємодії в кістковому мозку і, в кінцевому підсумку, порушує формування ніші через втрату остеобластів ендоста, тим самим пригнічуючи колонізацію гемопоетичних клітин в кістковому мозку [32].

Моделювання та ремоделювання кістки – це чітко контрольовані процеси, що включають складні взаємодії між остеобластами, які формують кістку, та остеокластами, діяльність яких призводить до резорбції кісткової тканини.



Активні остеокласти продукують кислоту і протеази, які активують фактори зв'язування, наприклад TGF- $\beta$ 1. Вивільнення і активація TGF- $\beta$ 1 у відповідь на резорбцію кістки індукує міграцію мезенхімальних клітин-попередників до ділянок резорбції та їх диференціювання в остеобласти. [33, 34].

Крім впливу на диференціювання і активність остеобластів, остеокласти також можуть діяти безпосередньо на «homing-ефект» гемопоетичних клітин через кальцій, що вивільняється з кісткового матриксу, який також є потужним регулятором утримання гемопоетичних клітин в безпосередній фізичній близькості до ендостальної поверхні, взаємодіючи з кальцій-чутливими рецепторами, що експресують на гемопоетичних клітинах. [35, 36, 37, 38].

### **1.1.3. Характеристика клітин мікрооточення червоного кісткового мозку**

Мікрооточення кісткового мозку складається з безлічі типів клітин, і відносний внесок кожної з цих клітин в підтримку гематопоетичного клону залишається в значному ступені нез'ясованим. Так, остеоцити, які є найчисельнішими, але найменш вивченими клітинами кістки, ініціюють реакції адаптивного ремоделювання кістки через остеобласти і остеокласти. У порівнянні з короткоживучими остеобластами і остеокластами, остеоцити можуть жити роками, що робить їх ідеальними кандидатами для дослідження якості кістки і при необхідності ініціювати цикл ремоделювання кістки. Ці клітини регулюють кровотворення, обмежуючи мієлопоез шляхом Gsa-опосередкованого механізму, що має вплив на продукцію гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (G-CSF). У мишей, позбавлених Gsa в остеоцитах, спостерігалось різке збільшення мієлоїдних клітин в кістковому мозку, селезінці і периферичній крові. Аналізи *in vitro* показали, що остеоцити секретують кілька мієлопроліферативних факторів, включаючи гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, здатних регулювати мієлопоез. Ці клітини є основним регулятором мієлопоеза за допомогою

регуляції ніш мієлоїдних клітин-попередників. Взаємодія остеоцитів і мієлоїдних клітин залежить від передачі сигналів  $G_{\alpha}$  в остеоцитах і частково опосередковується гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором, який походить від остеоцитів. [17].

Дослідження вказують на те, що ендостальна ділянка важлива для гематопоезу, але зрілі клітини кістки, ймовірно, відіграють непряму роль в модуляції стовбурових клітин крові, секретуючи регулючі фактори [39,40].

Важливо переорієнтувати увагу на ендост як регуляторну ділянку. Ендост має різноманітну групу клітин та розвинену сітку кровоносних судин, включаючи артеріли і синусоїдальні гемокапіляри. Клітини містять ендотеліальні клітини, а також мезенхімальні клітини з остеолінійним потенціалом. Ці мезенхімальні клітини розташовуються периваскулярно, але рухаються до ендостальної поверхні, щоб диференціюватися в остеобласти. Недиференційовані мезенхімальні клітини навколо кровоносних судин можуть сприяти підтримці стовбурових клітин крові по всьому кістковому мозку, але мезенхімальні клітини навколо судин в ендостальній ділянці можуть відрізнятися від клітин, віддалених від ендостальної поверхні. [41].

Як згадувалося вище, серед судин гемомікроциркуляторного русла виділяють гемокапіляри синусоїдного типу і саме вони, разом з периваскулярними стромальними клітинами, утворюють васкулярну нішу. Відомо, що ендотеліальні клітини кісткового мозку підтримують проліферацію і диференціювання кровотворних клітин та контролюють їх хоумінг і вихід у циркуляцію [42, 43, 44, 45].

Особлива роль серед клітин васкулярної ніші відведена так званим CAR-клітинам (CXCL12-abundant reticular cells) і клітинам, які експресують нестин. Перші є відростчатими клітинами, які оточують синусоїди і приймають участь синтезі значної кількості SDF-1. Дані клітини необхідні для самопідтримки СКК, проліферації еритроїдних і В-клітин [46]. Периваскулярні клітини, які експресують нестин, асоційовані із СКК та контактують з симпатичними

нервовими волокнами, що може мати значення для регуляції гемопоезу. Вилучення даних клітини із ЧКМ знижує вміст і пригнічує хоумінг СКК [47].

Як згадувалося вище, ретикулярна тканина приймає участь в утворенні ніжної стромы ЧКМ. Вона слугує механічною опорою для гемопоетичних клітин, забезпечує їх адгезію, приймає участь у синтезі компонентів позаклітинного матриксу і цитокінів [48, 49, 50].

Дана тканина представлена ретикулярними волокнами та клітинами зірчастої форми. Клітини контактують між собою за допомогою довгих відростків і формують тривимірну сітку. Вважають, що деякі ретикулярні клітини здатні до фагоцитозу.

Серед клітин мікрооточення не остання роль належить макрофагам. Відомо, що дані клітини приймають активну участь у підтриманні тканинного гомеостазу, а у червоному кістковому мозку забезпечують виживання гемопоетичних клітин. І тому не дивно, що питання походження та функціонування макрофагів досить широко висвітлюється у наукових літературних джерелах. Донедавна вважалось, що усі макрофаги мають моноцитарне походження. Однак, у працях Hashimoto et al., 2013 вказано, що одна частина макрофагів походить із гемопоетичних попередників, а інша – із жовткового мішка здатних до проліферації та самовідновлення. На підтвердження цього є дані стосовно збереження популяції макрофагів, незалежно від вироблення клітин моноцитарного ряду [51,52,53]

Також відомо, що зрілі резидентні макрофаги сприяють утриманню СКК і колонієутворюючих одиниць у ніші, контролюючи продукцію SDF-1 клітинами стромы [54].

У сучасній науковій літературі широко висвітлено питання про диференціювання моноцитів у макрофаги, які відрізняють за фенотипом та властивостями. У працях Mills et al. (2000) описані моделі активації макрофагів, у результаті яких виникають наступні підтипи даних клітин: макрофаги M1, які пригнічують проліферацію клітин і мають прозапальні властивості та макрофаги M2 (альтернативні), які активують проліферацію

клітин, володіють протизапальними властивостями та приймають участь у регенерації тканин.

Жирові клітини поодинокі розташовані в ЧКМ, а переважна їх більшість знаходиться в жовтому кістковому мозку. У літературних наукових джерелах є дані про те, що клітини даного виду поєднують представників різних гістогенетичних рядів, які здатні накопичувати ліпіди [55]. Серед них виділяють власне адипоцити, похідні макрофагів, фібробласти з високим вмістом жирів. Відомо, що адипоцити локалізуються поблизу синусів.

У результаті їх синтетичної активності формується позаклітинний матрикс, до складу якого входять глікозаміноглікани, колаген, ламінін, тромбосподин, фібронектин, віронектин. Можливо, однією із функцій адипоцитів є продукція лептину, який стимулює гранулоцитарно-макрофагічне диференціювання [56]. У науковій літературі описано, що ряд адипоцитоподібних клітин здатен впливати на вищезазначене диференціювання клітин через синтез колоніестимулюючого фактору для цих клітин. Також можна зустріти дані про клітини лінії преадипоцитів, які підтримують мієло- і лімфопоез [57,58,59]. У ході експериментальних досліджень було встановлено виснаження та призупинку росту ліній клітин-попередниць різних гемопоетичних рядів за умов зниження або відсутності адипоцитів [60]. Цікавим є той факт, що адипоцити ЧКМ є чутливим до гідрокортизону, на відміну від адипоцитів інших тканин, які чутливі до інсуліну. Ще однією особливістю жирових клітин ЧКМ є те, що в них не відбувається зменшення вмісту жиру при голодуванні, тобто вони не виконують депонуючу функцію.

Однак, у наукових літературних джерелах є дані про те, що адипоцити можуть бути негативними регуляторами [61].

Фібробласти посідають не останнє місце серед клітин стромы, так як необхідні для синтезу колагенових волокон I, III та IV типу, які утворюють тривимірну сітку для гемопоетичних клітин, а також підтримують судини, які забезпечують кровопостачання ЧКМ [55,62,63,64]. Відомо, що колаген I та III

типів знаходиться в адвентиційних клітинах синусів, навколо адипоцитів, в ендості та периості. Кісткові трабекули містять колаген лише I типу, а переважна більшість колагену III типу визначається у стінці дрібних судин. Стосовно колагену IV типу є дані, що він розташовується в ендотеліоцитах. У фундаментальних наукових працях розглядається питання стосовно впливу колагенових волокон на функціональну активність кровотворних клітин та проліферацію і диференціювання деяких соматичних клітин шляхом експресії генів [55].

Серед клітин мікрооточення не менше зацікавлення викликають ендотеліальні клітини. Встановлено, що вони виконують не лише бар'єрну функцію, а і продукують низку гемопоетичних факторів.

Як видно з вище викладеного, клітини строми продукують низку регулюючих факторів, які необхідні для адекватного розмноження та дозрівання гемопоетичного компонента ЧКМ і саме взаємодія клітин строми забезпечує індуктивний вплив на процес кровотворення. Але залишається відкритим питання стосовно специфічної взаємодії між клітинами мікрооточення та клітинами моноцитарного ряду.

## **1.2. Характеристика мононуклеарних фагоцитів**

При вивченні наукових літературних джерел нашу увагу привернули особливості перебігу моноцитопоезу. Відомо, що цикл дозрівання клітин даного ряду завершується в інших тканинах, де моноцити перетворюються на макрофаги. [12, 13, 14, 15, 16].

Як згадувалося вище, до гемопоетичного компонента ЧКМ відносять клітини різного ступеня диференціювання. Кровотворення є досить динамічним процесом, який базується на декількох принципах: контрольована проліферація клітин-попередниць, часові параметри дозрівання клітин та вихід їх у периферійний кровоплин, циркуляція диференційованих клітин у крові та подальша міграція до інших тканин .

Встановлено, що серед попередників моноцитів морфологічну ідентифікацію можна провести починаючи з промоноцита. При проведенні експериментів *in vitro*, з використанням маркування тимідином-(3)H, було встановлено, що промоноцити є проліферуючими клітинами, мітотичний цикл яких може становити до 30 годин. При чому на синтетичний період припадає третина часу, тобто від 10 до 13 годин. У результаті мітотичного поділу утворюються дві дочірні клітини, які є моноцитами. Відомо, що до кровоносного русла дані клітини потрапляють через 2,5 доби і знаходяться у ньому від 12 до 104 годин. Наступним етапом є вихід моноцитів в оточуючу тканину, де вони перетворюються на тканинні макрофаги і можуть знаходитися до 27 діб. [65, 66]

Серед промоноцитів виділяють наступні типи: промоноцити, які мають велике або мале округле ядро, промоноцити з вигнутими контурами, промоноцити ядра яких мають складки. Також є дані стосовно того, що промоноцити здатні до фагоцитозу та піноцитозу [12]

Стосовно моноцитів у сучасних наукових літературних джерелах є дані про дві субпопуляції клітин, які мають різні розміри: моноцити, які в середньому мають діаметр 17,0-18,0 мкм та моноцити, середній розмір яких становить 9,5-10 мкм. [5, 12, 67] Цікавим є те, що клітини більшого діаметру проявляють сильнішу фагоцитарну активність. Також, була виявлена відмінність у експресії моноцит-асоційованих антигенів (98% великих моноцитів, які були розпізнані моноклональними антитілами MY7 і ОКМ1, і лише незначна кількість менших моноцитів реагувала на цей антиген). Окрім цього описані секреторні можливості моноцитів, при чому більші моноцити продукують значну кількість монокінів, включаючи інтерлейкін-1 бета (IL-1 бета), фактор некрозу пухлини альфа (TNF-альфа) і простагландин E2 (PGE2), і їх виробництво збільшувалося пропорційно до рівня стимуляції бактеріальним ліпополісахаридом. Натомість вироблення монокінів моноцитами менших розмірів залишається на низькому рівні і не реагують на стимуляцію ліпополісахаридом [67].

За допомогою поверхневих маркерів CD14 і CD16 моноцити розділяють на три класи [68, 69]. Серед них до 90% становлять класичні моноцити, які показують з високу експресією CD14, але не мають CD16 (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>-</sup>). Некласичні моноцити експресують низький рівень CD14 разом із високим рівнем CD16 (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>++</sup>). Проміжні моноцити мають високий рівень експресії CD14 та низький рівень експресії CD16 (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>) і вважаються перехідною популяцією між класичними та некласичними підгрупами моноцитів. Відповідно, кожен тип моноцитів має різні рецептори на своїй поверхні, відмінні моделі продукції цитокінів, які виявлені активацією ліпополісахариду та різні транскрипційні профілі [70].

Як відомо, моноцити мають найбільші розміри серед клітин лейкоцитарного ряду. У порівнянні з лімфоцитами, цитоплазма моноцитів менш базофільна. При забарвленні за Романовським-Гімзе набуває легкого блакитного кольору, але на периферії клітини цитоплазма дещо темніша, ніж біля ядра. Серед органел загального призначення визначаються мітохондрії незначних розмірів, ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі. Визначається наявність дрібних азурофільних гранул. Цитоплазма утворює пальцевидні вирости і фагоцитозні пухирці. Ядро може мати різні форми, але найчастіше зустрічаються бобоподібні ядра. Гетерохроматин у вигляді зерен, розташовується переважно під ядерною оболонкою, незначна кількість розміщена по всій площині ядра. Наявні одне або декілька ядерця [5].

Згідно даних наукових літературних джерел [12], вивчення цитохімічних характеристик моноцитів крові та ЧКМ показало високу активність пероксидази та кислій фосфатази моноцитів ЧКМ. Автори вказують на те, що за цитохімічними показниками моноцити подібні до клітин гранулоцитарного ряду, але активність ферментів і вміст різних хімічних компонентів дещо знижений. При забарвленні суданом у цитоплазмі моноцитів виявляються ліпідні гранули, відмічається незначна кількість глікогену та цитоплазматичної РНК. Одним із методів ідентифікації моноцитів та їх попередників є реакція на неспецифічну естеразу з  $\alpha$ -нафтилацетатом у якості

субстрата. Додатково визначають активність лізосомальних ферментів, рівень яких змінюється залежно від ступеня зрілості клітин. Дані ферменти є важливими для процесів перетравлення фагоцитованого матеріалу. Серед них виділяють лізоцим, пероксидазу, ацетилглюкозамідазу, нафтіламідазу та кислу фосфатазу. Цікавим є те, що реакція на пероксидазу слабопозитивна, у деяких моноцитів взагалі не виражена. У результаті цього були виявлені два типи гранул – пероксидазнегативні та пероксидазпозитивні. Для промоноцитів характерне розташування пероксидази в гранулах, а також в органелах. Натомість у більш зрілих моноцитів припиняється синтез даного ферменту, про що свідчить його відсутність на едоплазматичній сітці та комплексі Гольджі [12].

### **1.2.1. Проліферативна активність клітин моноцитарного ряду червоного кісткового мозку**

Проліферативну активність клітин моноцитарного ряду можна визначити за допомогою експресії Ki-67. На сьогоднішній день відомо, ядерний антиген Ki-67 виявляється протягом усього клітинного циклу і не експресується клітинами, які знаходяться у стані спокою. Імуногістологічне дослідження проліферативної активності використовують для визначення швидкості пухлинного росту, здатності до метастазування, реакції організму на лікування та прогнозування результатів захворювання. Антиген Ki-67 є ядерним білком людини, який здатен взаємодіяти з моноклональним антитілом із клону Ki-67. Було виявлено дві ізоформи даного антигену шляхом кодування послідовності кДНК. Результатом аналізу амінокислотної послідовності підтверджено, що кДНК кодує короткотривалий ядерний білок. Як згадувалося вище, експресія антигену Ki-67 спостерігається лише в активних фазах клітинного циклу і тому її рівень знижується за ходом клітинного циклу. Проявляється це у вигляді зменшення інтенсивності забарвлення до моменту виходу клітини із клітинного циклу.



При аналізі сучасних наукових літературних джерел було встановлено, дефіцит CD18 асоціюється з проліферацією мієлоїдних клітин [71].

Також було встановлено, що низька експресія CD18 виявляє вплив на проліферацію попередників моноцитів та їх подальше диференціювання [72].

В ряді наукових праць вказано, що CD11b/CD18 є представником родини лейкоцитних інтегринів гетеродимерних молекул адгезії, які складаються із загальної  $\beta$ -субодиниці та унікальної  $\alpha$ -субодиниці. Інтегрини здатні зв'язувати неопсонізовані бактерії та ліпополісахариди. Однак мононуклеарні клітини периферичної крові пацієнтів з дефіцитом CD18 нормально реагували на ЛПС [73, 74]. Було виявлено, що трансфекція інтегринів CD11/CD18 у клітини яєчників китайського хом'яка, у яких відсутній CD14, надає ЛПС-індуковану трансдукцію сигналу цим клітинам, демонструючи, що CD11/CD18 може опосередковувати відповідь на ЛПС незалежно від CD14 [75]. Додавання LPB підвищило чутливість CD11/CD18-трансфікованих клітин CHO до LPS і грамнегативних бактерій, маючи на увазі, що LBP також здатний переносити LPS на CD11/CD18 [76]. Цитоплазматичні домени CD11/CD18 виявилися необхідними для таких функцій, як фагоцитоз. Однак цитоплазматичні домени не потрібні для передачі сигналів, як демонструє той факт, що мутантний CD11/CD18 без цитоплазматичних доменів і нездатний до інтерналізації грамнегативних бактерій все ще демонструє ЛПС -індуковану клітинну активацію [77]. Таким чином, функція CD11/CD18, як і CD14, може полягати в передачі ЛПС до другого рецептора, який трансдукує сигнал ЛПС [78].

У результаті досліджень D.S. Wilkes, T.J. Webb (2006) виявили, що глікопротеїни CD11/CD18 експресуються по-різному. Рівень експресії залежить від типу клітини, стану клітинної активації та ступені диференціювання. Було встановлено, що CD11/CD18 експресуються лише в лейкоцитах; CD11a/CD18 присутній на всіх лейкоцитах; CD11b, c/CD18 експресуються на моноцитах, макрофагах, поліморфноядерних лімфоцитах та натуральних кілерах. Таким чином, встановлено, що гранулоцити, моноцити

та натуральні кілери експресують усі три гетеродимери CD11/CD18, що пояснює ширший діапазон CD11/CD18-залежних функцій, опосередкованих цими клітинами. Усі рецептори CD11/CD18 сприяють хемотаксису та адгезії до цитокін-активованого ендотелію нейтрофілами та моноцитами та антитілозалежній клітинній цитотоксичності [79]. Відомий той факт, що моноцити здатні мігрувати із кровоплину до оточуючої сполучної тканини і там перетворюватися на макрофаги. До основних властивостей макрофагів можна віднести здатність до активного фагоцитозу, активацію інших імунокомпетентних клітин за допомогою цитокінів, презентацію антигенів та підтримання тканинного гомеостазу. Під час диференціювання на макрофаги впливають різні фактори зовнішнього середовища. Серед них можна виділити різні типи цитокінів, які впливають морфофункціональні особливості даних клітин [70]. Так, наприклад, прозапальний макрофаг M1 стимулюється IFN- $\gamma$ , LPS і GM-CSF та характеризуються експресією прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23 і TNF. Диференціювання ранозагоювальних макрофагів індукується наступними цитокінами Th2 IL-4 та IL-13, а імуносупресорний макрофаг M2 - IL-10 [80, 81, 82]. Окрім цього макрофаги M1 і M2 здатні до експресії специфічних поверхневих маркерів, таких як CD80 і CD64 (M1) і CD200R і CD163 (M2) [83].

У сучасній науковій літературі CD68 описується як один із основних цитохімічних маркерів для моноцитів та макрофагів при проведенні імуногістохімічного дослідження запальних процесів у різних типах тканин. Також, CD68 сам або у комплексі з іншими клітинними маркерами продемонстрував високу цінність, як прогностичний маркер виживання у хворих на рак. Клітинно-специфічна експресія CD68 і диференційовані рівні експресії визначаються складною взаємодією між факторами транскрипції, регуляторними елементами транскрипції та епігенетичними факторами. [84,85]. Як відомо, даний маркер є гліколізованим глікопротеїном та експресується на моноцитах, макрофагах, лімфоцитах та лейкоцитах гранулоцитарного ряду периферійної крові. Низька репресія CD68 була

виявлена в лімфоїдних клітинах, негематопоетичних клітинах (фібробластах, ендотеліальних клітинах тощо) і пухлинних клітинах. [86,87]. Окрім цього, він може бути задіяний у процесах фагоцитозу, як за допомогою лізосомального апарату фагоцитів, так і у міжклітинній взаємодії. CD68 в основному розташований в ендосомальному або лізосомальному апараті, але має здатність швидко мігрувати до поверхні клітини. Дана властивість сприяє тому, що макрофаг може переміщатися по поверхні інших клітин.

Як згадувалося вище, CD68 використовується як маркер для моноцитів та макрофагів, які приймають участь у запальних процесах. Також його можна використовувати для визначення клітин макрофагічної природи таких як клітини Купфера, остеокласти, гістіоцити, поліядерні клітини [88]. При дослідженнях *in vivo* було встановлено, що за допомогою CD68 можливе розпізнання поляризації макрофагів M1 і M2 [89].

Було встановлено, що дендритні клітини не експресують CD68, що допомагає диференціювати клітини з антигенпрезентуючими властивостями [90].

При запальних процесах у кишечнику було встановлено підвищення рівня CD68 у нейтрофільних гранулоцитів [91].

Але у сучасній науковій літературі практично відсутні дані стосовно функціональних ефектів специфічних для CD68 у клітинах моноцитарного ряду червоного кісткового мозку при тривалій депривації синтезу лютеїнізуючого гормону.

### **1.3. Характеристика гонадотропін-релізинг гормонів**

Як відомо із наукових літературних джерел, гонадотропін-релізинг-гормон є декапептидом, що продукується клітинами гіпоталамусу і діє на рецептори гонадотропоцитів гіпофізу. Результатом цієї взаємодії є стимуляція вивільнення лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів, які, у свою чергу, активують продукцію статевих гормонів, тестостерону та естрогену.

Вироблення даного рилізінг-гормону координується рівнем тестостерону і естрогену у крові. Таким чином, введення агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону спричиняють тимчасове збільшення статевих гормонів, але з часом синтез лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів пригнічується, що призводить до зниження рівня тестостерону та естрогену [92,93].

На сьогоднішній день доведено використання синтетичних аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону для регулювання синтезу статевих гормонів, так як вони мають потужніший вплив та більш стійкі у порівнянні з природнім гормоном. Дія антагоністів рилізінг-гормону гонадотропоцитів гіпофізу призводить до пригнічення синтезу та виділення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, тобто не виникає такого різкого гормонального сплеску, як при введенні агоністів [3].

Відомо, що антагоністи і агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону викликають зменшення вироблення андрогенів і естрогенів і тому можуть використовуватися переважно для депривації андрогенів прогресуючого раку передміхурової залози. Також можливе застосування для лікування захворювань, які реагують на гормональне гальмування, таких як ендометріоз, міома матки, передчасне статеве дозрівання та безпліддя. Леупролід, гозерелін, трипторелін і гістрелін вважаються агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону, тоді як дегарелікс діє переважно як антагоніст [94].

Серед препаратів, які широко використовуються на сьогоднішній день, як агоністи та антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, відомі наступні: лейпроделін (Lupron: 1985), гозерелін (Zoladex: 1989), гістрелін (Supprelin, Vantas: 1991 і 2004), трипторелін (Trelstar: 2000) і дегарелікс (Firmagon: 2008). Для деяких з них характерна пролонгована дія і препарати можна вводити з інтервалами в 1, 3, 6 і навіть 12 місяців. Абсолютно всі препарати вводяться парентерально (підшкірно або внутрішньом'язево, інколи внутрішньовенно). Переважна більшість препаратів використовується для лікування поширеного раку передміхурової залози. Але також можливе

застосування при передчасному статевому дозріванні, гендерній дисфорії та безплідді [95].

У сучасній урологічній практиці для андрогендеприваційної терапії, згідно рекомендаціям Європейської асоціації урологів [4] широко використовується препарат Трипторелін (Декапептил, Паморелін, Диферелін, Арвекап), який був розроблений у 80-х роках минулого століття лабораторією французької компанії «Beaufour Ipsen». Даний препарат є синтетичним аналогом гонадотропін-релізінг гормону, а за хімічним складом поліпептидом.

Як відомо, блокування синтезу тестостерону, до відкриття синтетичних аналогів гонадотропін-релізінг гормону, проводили шляхом двосторонньої орхіектомії. Розробка такого препарату як трипторелін, який у 100 разів сильніший за природній гонадотропін-релізінг гормон, відкрив новий метод хімічної кастрації, який реалізується шляхом пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі [96].

Застосовують трипторелін, як основне паліативне лікування гормонзалежного раку передміхурової залози. Дія препарату спрямована на зниження рівня тестостерону до показників, які отримують шляхом хірургічної кастрації. Відбувається пригнічення синтезу гонадотропних гормонів гіпофізу із зниженням активності рецепторів. Створене у результаті цього гіпоандрогенне середовище викликає зменшення розмірів пухлини та збільшення інтерстиційної тканини гонад [97].

Доведено клінічна ефективність препарату і безпечне використання при лікуванні онкологічних захворювань, ендометриозі, міоїмі матки та при комплексному лікуванні безпліддя. Введення препарату відбувається внутрішньом'язово або підшкірно. В крові максимальна концентрація препарату спостерігається протягом години після введення. Відомо, що препарат не зв'язується з білками плазми крові, але здатен проникати через гемато-плацентариний бар'єр та в грудне молоко.

На сьогоднішній день метаболізм триптореліну у людини до кінця не вивчений. Але відомо, що період напіввиведення препарату складає 6-9 годин. При введенні препарату спочатку спостерігається короткотривала стимуляція секреції лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів. Відповідно відбувається підвищенням рівня тестостерону, який сягає максимальних показників приблизно на 4 день від моменту введення. Довготривалий прийом препарату призводить до зниження рівня тестостерону до посткастраційних показників у чоловіків [98].

Серед побічних ефектів, при використанні препаратів, агоністів і антагоністів гонадотропін-релізінг гормону, найпоширенішими є симптоми гіпогонадізму (гінекомастія, еректильна дисфункція, зниження лібідо). При довготривалій терапії даними препаратами спостерігається ряд метаболічних розладів (збільшення ваги, затримка рідини, втома), погіршення стану при діабеті та остеопорозі. На початкових етапах лікування, як результат стрімкого підвищення рівня тестостерону, може виникнути короткотривале погіршення перебігу раку передміхурової залози. У пацієнтів з аденомою гіпофіза відмічалась його апоплексія. Спостерігалися поодинокі випадки ураження печінки при використанні гістреліну і гoserеліну [99,100].

Як відомо із сучасних наукових літературних джерел, синтетичні аналоги гонадотропін-релізінг-гормону можуть бути використані для лікування передчасного статевого дозрівання. Зазвичай препарат добре переноситься, але не виключені побічні реакції. Місцеві побічні ефекти виникають у 10-15% пацієнтів, які отримували лікування. До них можна віднести утворення стерильного абсцесу або гематом у місці введення препарату. Спостерігається тремор обох рук, нудота, ригідність м'язів опорно-рухового апарату, кропив'янка. Анафілактичні реакції спостерігаються дуже рідко [101,102].

Групою вчених було проведено порівняння ефективності, тривалості впливу та побічної дії після внутрішньом'язевого введення триптореліну та лейпрореліну ацетату. В ході експериментального дослідження було

встановлено, що вплив на продукцію естрогену, лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів знаходиться на одному рівні. Також істотних розбіжностей у змінах ліпідного обміну та функціональних показників печінки, появі симптомів менопаузи не було встановлено. Але відновлення функціональної активності яєчників та відновлення менструального циклу спотерігалось раніше при використанні лейпрореліну ацетату. Тобто, трипторелін має тривалішу дію і може використовуватися протягом більш тривалого періоду часу [103].

Особливості фармакокінетики при внутрішньовенному введенні триптореліну включають розподіл та виведення препарату за допомогою печінки та нирок, період напіввиведення з плазми 6 хв, 45 хв і 3 год. Введення препарату призводить до стимуляції секреції лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів з підвищенням рівня тестостерону протягом перших чотирьох днів. Під постійним впливом триптореліну відбувається поступове зниження тестостерону до посткастраційних показників. Вводять препарат протягом трьох місяців. Також можливе використання підшкірних ін'єкцій, але даний шлях введення підходить не усім пацієнтам. Існує досить високий рівень виникнення кровотеч та утворення гематом, особливо у пацієнтів, які приймають антикоагулянти. Найчастіше використовують внутрішньом'язове введення препарату. Діапазон введення препарату становить від 12 тижнів до 6 місяців [104].

При вивченні побічних дій при використанні триптореліну встановлені поодинокі випадки негативного впливу препарату на щитоподібну залозу. У сучасних наукових літературних джерелах описані випадки транзиторного гіпертиреозу після терапії триптореліном. Через 2 тижні після введення триптореліну відбувалося зниження рівня тиреотропного гормону, із підвищеного рівня вільного трийодтироніну і вільного тироксину. При проведенні аналізу тиреоїдних специфічних аутоантитіл було встановлено, що були позитивними антитиреоїдні аутоантитіла і антитиреоглобулінові аутоантитіла та негативними аутоантитіла до тиреотропного рецептора.

Також, одного із пацієнтів спостерігалось збільшення щитоподібної залози при ультразвуковому дослідженні та легкі симптоми гіпертиреозу. Нормалізація функціонування щитоподібної залози відбувалось через чотири тижні після введення триптореліну. Це вказує на те, що виникає транзиторний гіпертиреоз внаслідок деструкції щитовидної залози у пацієнтів, які отримували терапію триптореліном. Гіпертиреоз, швидше за все, був спричинений початком аутоімунного тиреоїдиту, що вимагає моніторингу функції щитовидної залози під час лікування триптореліном, особливо у жінок [105].

У літературі є дані стосовно того, що деякі аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону викликають тимчасове підвищення рівня ферментів у сироватці крові під час терапії, але жоден із них не був переконливо причетним до клінічно значущого ураження печінки з жовтяницею [106].

#### **1.4. Вплив флаваноїду кверцетину на ряд патологічних станів**

Флавоноїд кверцетин міститься у фруктах і овочах та володіє унікальними біологічними властивостями. До його спектру дії можна віднести антиканцерогенний, протизапальний та противірусний вплив, послаблення перекисного окислення ліпідів, агрегації тромбоцитів і проникності капілярів, стимулює мітохондріальний біогенез. Також підвищує фізичну та розумову активність, активує резервні сили організму [18,19,20].

Досить великий інтерес науковців викликає така властивість кверцетину, як здатність вибірково знешкоджувати клітини, які старіють. Як відомо, в організмі існують клітини стійкі до апоптозу та регуляцію антиапоптотичних шляхів, що дає їм можливість виживати. У результаті цього вони стають причиною виникнення ряду хронічних захворювань. Кверцетин, як сенолітик, здатен тимчасово пригнічувати секреторний фенотип, пов'язаний зі старінням і викликати апоптоз старіючих клітин [20].



У ході ряду експериментальних досліджень було встановлено позитивний вплив кверцетину при різних патологічних станах. Препарат полегшує перебіг онкологічних захворювань, запобігає метаболічним розладам та ускладненням після трансплантації органів і променевої терапії. Ранні пілотні випробування сенолітиків показують, що вони зменшують старіння клітин, зменшують запалення та полегшують слабкість у людей. Нещодавно було розпочато клінічні випробування використання препарату при діабеті, ідіопатичному легеневому фіброзі, хворобі Альцгеймера, COVID-19, остеоартриті, остеопорозі, захворюванні очей і трансплантації кісткового мозку у дітей, які перенесли рак [107].

Використання флаваноїдів у терапевтичній практиці є одним із прогресивних напрямків сучасної медицини. Більшість наукових досліджень сьогодні зацікавлені вивченням позитивного впливу на ускладнення, які пов'язані із процесами старіння [108]. Одним із таких ускладнень є остеопороз, при якому спостерігається дисбаланс кісткової тканини і серед клітин переважають адипоцити, а не остеобласти [109]. І це призводить до того, кістка стає більш крихкою та схильною до переломів. Серед препаратів, які сприяють відновленню кісткової тканини можна назвати паратирин, модулятори естрогенів та бісфосфонати. У результаті ряду досліджень було встановлено, що шляхи диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин червоного кісткового мозку мають вплив на клітинний склад кісткової тканини [110].

Мезенхімальні стовбурові клітини червоного кісткового мозку є мультипотентним типом дорослих стовбурових клітин і мають здатність до самовідновлення, проліферації та диференціювання за різними напрямками і перетворюватися на остеобласти, хондроцити, адипоцити, міобласти і нейрони [111, 112].

При вивченні впливу кверцетину на диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин червоного кісткового виявили, що даний препарат активує маркери утворення остеобластів – проліферацію клітин, активність лужної

фосфатази і позаклітинну мінералізацію. Паралельно з цим відмічалось пригнічення диференціювання в адипоцити [107, 113].

Існують дані стосовно позитивного впливу кверцетину при метаболічному синдромі, ожирінні та порушень з боку серцево-судинної системи [114, 115].

Відомо, що кверцетин є одним із найпоширеніших флавоноїдів у щоденному раціоні людини і зустрічається у формі глікозиду серед рослинної їжі та має здатність поглинати вільні радикали [116, 117, 118].

Слід згадати про використання кверцетину при злоякісних захворюваннях крові. Як відомо, для лікування гострого мієлобластозного лейкозу використовують етопозид. Одним із побічних ефектів даного препарату є пригнічення мієлопоезу. При проведенні ряду експериментальних досліджень було встановлено, що етопозид викликає збільшення окисного пошкодження ДНК гемопоетичних клітин мієлоїдного ряду. У свою чергу кверцетин здатен знижувати окисне пошкодження ДНК, яке було викликане етопозидом та запобігати зменшенню бластних форм мієлоїдного ряду [119].

Також можливе використання кверцетину, як профілактичного засобу для запобігання різних типів злоякісних захворювань: раку печінки, молочної залози, шийки матки, прямої кишки, передміхурової залози, легень, шкіри. Протипухлинні властивості препарату ґрунтуються на пригніченні канцерогенів [120, 121, 122, 123, 124].

Останнім часом вивчення антоксидантної активності кверцетину всебільш привертає увагу вчених [125]. Було доведено, що антиоксидантна активність кверцетину в основному базується на підтримці окислювального балансу. Він здатен впливати на ферментативну активність, глутатіон, шляхи передачі сигналу та активні форми кисню, які спричиняються різними екологічними та токсикологічними чинниками.

Згідно з деякими дослідженнями, регулюючи рівень глутатіону, кверцетин підсилює антиоксидантні властивості організму. При утворенні вільних радикалів відбувається перетворення кисню на перекис водню під впливом супероксиддисмутази. Подальше перетворення перекису водню на воду

потребує глутатіону, як донора водню. І саме кверцетин здатен індукувати синтез глутатіону [126,127].

У сучасній науковій літературі описаний терапевтичний ефект при різних видах отруєння: миш'яком [128], глікозидами з виноградної лози [129], кадмієм (Cd) [130], марганцем [131].

Значна кількість випробувань доводить доцільність використання кверцетину при некротичному коліті, діабеті II типу та ідіопатичному легеневому фіброзі [132, 133, 134, 135].

Кверцетин здатен пригнічувати оксидативний стрес, попереджаючи пошкодження антиоксидантів. В основі оксидативного стресу лежить дисбаланс між оксидантами та антиоксидантами, що призводить до окислення. Після окислення виникає запальна інфільтрація нейтрофілів, підвищується секреція протеази та інших окисних проміжних продуктів. Кверцетин здатен регулювати баланс між окислювальним і антиоксидантним ефектами. При проведенні різноманітних наукових досліджень було встановлено, що кверцетин зменшував негативні наслідки після радіаційно-індукованого пошкодження мозку щурів, нейродегенеративних захворювань, нейропатії сітківки щурів з діабетом. Модулюючи рівень антиоксидантів, кверцетин захищає мозок, нерви та інші клітини в організмі від пошкоджень, спричинених окисленням [136,137].

Наскільки нам відомо, досить мало інформації представлено у наукових літературних джерелах щодо впливу кверцетину на клітини мікрооточення ЧКМ.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Матеріал дослідження

Об'єктом дослідження служив червоний кістковий мозок, взятий з стегнових кісток від 60 дорослих самців білих щурів масою (140-250)г. При відборі тварин, ми враховували те, що білі щури є найбільш вірогідним об'єктом для групового експерименту, на яких можливо отримати однотипні зміни [138].

При проведенні досліджень дотримувались міжнародних правил та принципів Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), і «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та Закону України №3447 “Про захист тварин від жорстокого поводження” IV від 21.02.2006 р [139,140].

Комісія з питань біоетики ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» видала дозвіл на проведення науково-дослідної роботи (витяг з протоколу засідання комісії з питань біомедичної етики Української медичної стоматологічної академії № 179 від 28.01.2020 року).

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної теми кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету МОЗ, дослідження є фрагментом наукового проекту «Експериментально-морфологічне вивчення дії препаратів кріоконсервованої плаценти, дифереліну, етанолу та 1 % ефіру метакрилової кислоти на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів», № державної реєстрації 0119U102925. Аспірант є співвиконавцем даної комплексної науково-дослідної роботи.

Матеріали дослідження були розподілені на три групи:

I група – контроль, яким вводили фізіологічний розчин;

II група – тварини, яким вводився розчин триптореліну;

III група – тварини, яким на тлі введеного триптореліну, вводився кверцетин (див.табл. 2.1).

Таблиця 2.1

**Кількісна характеристика експериментального матеріалу згідно термінів дослідження**

Термін експерименту	Експериментальні групи дослідження			
	I група – контроль	II група – трипторелін	III група – трипторелін і кверцетин	Всього
1 місяць		5	5	10
3 місяць		5	5	10
6 місяць		5	5	10
9 місяць		5	5	10
12 місяць		5	5	10
Всього	10	25	25	60

*Предметом дослідження* служили процеси та динаміка змін структурних компонентів моноцитарного паростка червоного кісткового мозку в групах Контролю, при введенні триптореліну та введенні на тлі триптореліну перорально кверцетину.

**2.2 Методи дослідження та їх обґрунтування**

Тварини усіх груп утримували на загальноприйнятому раціоні віварію Полтавського державного медичного університету. При щоденному огляді контролювали загальний стан, ступінь, прояву місцевих змін, масу тіла і летальність білих щурів.

Експеримент та відбір тварин проводили поетапно, спочатку тварин було оглянуто, враховували стан шкіри, рухову активність та витримували тиждень в карантині до початку експерименту. Далі визначали інтактні рівні досліджуваних показників, вибраковували тварин із значеннями цих показників, що різко відрізнялись.

Для виключення впливу на експеримент добових та сезонних ритмів біологічної активності, досліди проводились демісезонно, завжди в ранковий час через 16 годин після останнього голодування.

Перелік методів дослідження:

- експериментальний метод дослідження проводилися у штучно створених умовах;
- гістологічний метод дослідження червоного кісткового мозку білих щурів;
- морфометричний метод дослідження препаратів червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів;
- імуно-гістохімічний метод дослідження препаратів червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів;
- статистичне опрацювання результатів дослідження за допомогою пакета прикладних програм на комп'ютері.

### **2.2.1. Експериментальний метод**

Експериментальний метод дослідження проводилися у штучно створених умовах на базі віварію Полтавського державного медичного університету. Об'єктом дослідження були препарати червоного кісткового мозку стегнових кісток самців білих щурів.

1). Експериментальну модель контрольної групи (**I група**) ми проводили на 10 тваринах, за загально прийнятою методикою. Вона заключалась в тому, що з метою відтворення реакції на фізичне подразнення при введенні препаратів (трипторелін і кверцетин), тваринам вводили фізіологічний розчин, підшкірно, кожні 3 місяці у дозі 0,3 мг діючої речовини на кг маси тіла з відповідним об'ємом [141].

2). **II група** – 25 тварин, яким підшкірно вводили трипторелін ацетат у дозі 0,3 мг діючої речовини на кг маси тіла, один раз на три місяці, з попередньою перевіркою ваги тварин. Розрахунок об'єму введеного розчину, підраховувався окремо в залежності від маси тіла щура [142]. Трипторелін ацетат - синтетичний лікарський препарат, є поліпептидом за хімічною

будовою та аналогом гонадотропін-релізинг гормону, вводиться підшкірно та внутрішньом'язево.

3). **III група** – 25 тварин, яким підшкірно вводили трипторелін ацетат у дозі 0,3 мг діючої речовини на кг маси тіла, один раз на три місяці, з попередньою перевіркою ваги тварин. Розрахунок об'єму введеного розчину, підраховувався окремо в залежності від маси тіла щура. Кверцетин, вводили перорально за допомогою гастрального зонду у вигляді водної суспензії три рази на тиждень. Дози вираховувались з перерахуну: 100 мг кверцетину на кг маси тіла щура, протягом 12 місяців, починаючи з першого дня експерименту, кожен раз з урахуванням маси тіла тварин [142].

«Кверцетин» - це природна речовина, яка відноситься до групи флавоноїдів, до вітамінних препаратів групи Дослідження показали, що присутність у раціоні продуктів з високим вмістом кверцетину здатна значно покращувати стан організму загалом. Він є одним із сильних антиоксидантів, знижує ризик розвитку хронічних захворювань, запалень та алергічних реакцій, зменшує ризик розвитку онкологічних та серцево-судинних захворювань.

Із експерименту тварин усіх груп виводили шляхом передозування ефірного наркозу згідно встановлених термінів на 1-й, 3-й, 6-й, 9-й, 12-й місяці (див. табл. 2.1).

### **2.2.2. Гістологічне дослідження червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів**

Матеріал для мікроскопічного дослідження брали відразу після евтаназії тварин, згідно строків експерименту, у попередньо зважених тварин усіх груп. Шматочки стегнової кістки піддослідних тварин поміщали у відповідні фіксатори в залежності від запланованих методів досліджень. Стегнову кістку ретельно відсепарували від м'яких тканин з подальшою фіксацією матеріалу в 10% розчині нейтрального формаліну на протязі 24-48 годин у щільно закритому посуді. Застосований фіксуючий розчин запобігає процесу аутолізу

та стабілізує клітини та тканини для їх подальшого використання в процедурах забарвлення. Після фіксування фрагменти стегнової кістки піддавалися декальцинації за допомогою етилендіамінтетрауксусної кислоти (ЕДТА). Вплив динатрієвої солі (трилон Б) викликало розм'якшення фрагментів кісткової тканини та не утворювало бульбашки газу, внаслідок чого не пошкоджувалися тканини, використання ЕДТА та її солей, запобігало порушенню фарбування зрізів декальцинованих кісткових зразків.

Для декальцинації фрагменту стегнової кістки використовували розчин із 250 гр. трилону Б, який попередньо розчиняли у 200 мл дистильованої води на водяній бані, потім додавали розчин із 50 мл. 40% NaOH, розчиненого попередньо в 100 мл дистильованій воді. Доводили розчин до повного розчинення всіх компонентів з дотриманням рН=7,4, шляхом додавання до нього 750-800 мл дистильованої води [143].

Матеріал стегнової кістки товщиною 1 см поміщали в марлеву тканину і занурювали в декальцинуючий розчин у підвішеному стані для рівномірного омивання тканин впродовж 24-48 годин. Об'єм розчину в 25-50 разів переважав над об'ємом усіх разом взятих декальцинуючих фрагментів. Ступінь декальцинації перевіряли препарувальною голкою, яка легко проходила крізь тканину.

Структура та метричні показники загальної площі червоного кісткового мозку визначали на парафінових зрізах [143, 144].

Виготовлення парафінових блоків проводилося на базі Полтавського обласного патологоанатомічного бюро Полтавської обласної ради.

Матеріал червоного кісткового мозку ущільнювали в парафін, за загальноприйнятою методикою та виготовляли зрізи на санному мікротомі МС-2 товщиною (4-5) мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином.[143, 144].

Гістологічні препарати досліджували за допомогою Віогех 3 світловий мікроскоп з цифровим мікрофільтром із програмним забезпеченням, пристосованим для цих досліджень (серійний номер 5605).



За допомогою стереоскопічного мікроскопу здійснювали оцінку якості отриманих зрізів. Якісні зрізи товщиною (1-2) мкм знімали зі спинки сухого леза за допомогою тонкого пінцету, а потім переносили на краплі 10% розчину ацетону на дистильованій воді, нанесені на предметні скельця, що забезпечувало краще розправлення і фіксацію зрізів до поверхні скла.

Для закріплення послідовності розподілу серійних напівтонких зрізів використовували принцип трафаретної розкладки по 18 штук з одного кінця предметного скла. Втрата зрізів при такій методиці становить не більше 3–4 %.

Перед забарвленням предметні скельця зі зрізами витримували впродовж доби в термостаті при температурі (45–50) °C з метою якісного прикріплення зрізів до поверхні предметного скла.

Забарвлення проводили гемотокселин еозином, за стандартною методикою. [145].

### **2.2.3 Морфометрія препаратів червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів**

При дослідженні препаратів моноцитарного паростка червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів на препаратах маємо можливість вірогідно визначити діаметр досліджуваних клітин та їх ядер.

Для проведення морфометричного аналізу архітекtonіки червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів, здійснювали виміри діаметру клітин, діаметру їх ядер. Дійсний діаметр (D) клітин та їх ядер встановлювали за допомогою окуляра-мікрометра при збільшенні мікроскопа об'єктив: 100×збільшення, окуляр: 10×збільшення. У випадку коли клітини мали нестандартну форму ядра або цитоплазми, вимірювання проводилось фрагментацією за допомогою програми AimImageExaminer версії 4.2.0.121; авторське право Carl Zeiss MicroImaging.

Кількісний підрахунок клітин моноцитарного паростка червоного кісткового мозку та клітин оточення визначався в полях зору, за допомогою

візуального оцінювання за допомогою світлового мікроскопу Biorex 3 з цифровим мікрофільтром із програмним забезпеченням, пристосованим для цих досліджень (серійний номер 5605), об'єктив: 100×збільшення, окуляр: 10×збільшення.

В результаті морфометричного дослідження встановлено дійсні діаметри клітин та їх ядер моноцитарного диферону червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів за умов експерименту.

Площу клітин та їх ядер (S) – вираховували за формулою:

$$S=(D_1/2 \cdot D_2/2) \cdot \pi$$

де  $\pi$ - стала величина, дорівнює 3.14;

$D_1/d_1$ - більший діаметр клітини/ядра;

$D_2/d_2$  – менший діаметр клітини/ядра.

Ядерно цитоплазматичне співвідношення ЯЦС клітини/ядра вимірювали за формулою:

$$\text{ЯЦС} = S_1/S_2$$

де  $S_1$  площа ядра;

$S_2$  – площа клітини.

#### **2.2.4. Імуногістохімічний метод дослідження препаратів червоного кісткового мозку стегнової кістки білих щурів**

Імуногістохімічні дослідження проводили на базі кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету (завідувач кафедрою проф. Романюк А.М.).

З метою візуалізації окремих клітинних компонентів нами використовувався імуногістохімічний метод із застосуванням специфічних антитіл. З парафінових блоків, виготовлених за описаною вище методикою, але без декальцинації, отримували зрізи товщиною до 5 мкм, наносили на високоадгезивні предметні скельця SuperFrost (Thermo Scientific. США). Просушування скелець зі змонтованими зрізами проводилось в термостаті упродовж 18 годин при температурі 37 °С, після чого проводили

депарафінізацію і 56 зневоднення у ксилолі та спиртах зростаючої концентрації. На водяній бані при температурі (95-98) °C виконували демаскування рецепторів в середовищі цитратного буферу (pH 6.0). За допомогою системи детекції «UltraVision Quanto Detection System HRP Polymer» (Thermo scientific. США) візуалізували первинні антитіла. Посилення імуногістохімічної реакції здійснювали у вологій камері за допомогою «Primary Antibody Amplifier Quanto» (Thermo Scientific. США) у рекомендованих виробником розведеннях з використанням діамінобензидину (Thermo Scientific. США) як барвника. Для блокування ендогенної пероксидази та неспецифічного фонового фарбування використовували «Hydrogen Peroxide Block» та «UltraVision Protein Block» (Thermo Scientific. США) відповідно. Дофарбовування отриманих препаратів для кращої візуалізації здійснювалось після проходження імуногістохімічної реакції гематоксиліном Майєра.

З метою дослідження проліферативної активності моноцитарного паростку та клітин оточення червоного кісткового мозку використовували моноклональні антитіла до білка Ki67 (SP6) у розведенні 1:100. Дослідження клітин макрофагального походження проводилось з використанням моноклональних антитіл до білка CD68 (KP6) у розведенні 1:200 (Thermo Scientific. США).

Оцінка результатів імуногістохімічних досліджень проводилась шляхом візуального підрахунку кількості клітин, що прореагували з відповідними антитілами, в стандартному полі зору. Оцінювання результатів дослідження з використанням моноклональних антитіл до білка Ki67 здійснювалось напівкількісним методом. Експресія білка Ki67 спостерігається впродовж активної фази мітозу та свідчить про проліферативну активність клітин.

Ми оцінювали три популяції експресії антигену за ступенем активності: висока мітотична активність, низька мітотична активність та відсутність мітотичної активності. Ступень активності клітин ми визначали за інтенсивністю забарвлення клітин з проліферативною активністю, оцінка

проводилась візуально в полях зору. Інтенсивно забарвлені ядра клітин відносили до високої мітотичної активності. Середньо забарвлені – до низької мітотичної активності. Низько забарвлені та незабарвлені клітини ми відносили до популяції з відсутньою мітотичною активністю.

Кількісний рівень клітин макрофагального походження визначали за допомогою маркера до рецепторів CD68 проводилась візуально в полях зору[146].

### 2.2.5. Статистичне оцінювання результатів дослідження

Обробку отриманих морфометричних параметрів проводили по загальноприйнятим правилам варіаційної статистики [147-151]. З використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2019 на базі операційної системи Windows 10. Результати представлені як середнє значення ознаки (M) та стандартне відхилення (SD) для кожної вибірки або як відсоток збільшення порівняно з контролем.

Перевірка гіпотези про достовірність різниці середніх на вибірках з розподілом, близьким до нормального проводилась за допомогою статистичного критерія t - Ст'юдента для незалежних вибірок, за формулою:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{(N_1 - 1)\delta_1^2 + (N_2 - 1)\delta_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}\right)}}$$

M – середнє значення;

$\sigma$  – стандартне відхилення;

m – стандартна похибка середнього значення.

Порівняння t- тест (тест Ст'юдента): оцінювали, беручи до уваги доцільність та вірогідність результатів, сусідні покзники.

p – ( $T \leq t$ ) одностороннє – ймовірність того, що середні значення співпадають (\*\*\*) – найменша, \*\* – дуже мала, \* – мала).

За даними вибірки знаходимо середнє арифметичне значення за формулою:

$$M=1/n(x_1+x_2+\dots+x_n)$$

Застосовані методи дослідження дають можливість вивчити структуру та морфологічні зміни червоного кісткового мозку та динаміку змін показників при експерименті.

## **РОЗДІЛ 3**

### **МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОЦИТАРНОГО ПАРОСТКУ ТА КЛІТИН ОТОЧЕННЯ ЧЕРВОНОГО КІСТКОВОГО МОЗКУ ПРИ ВВЕДЕНІ ТРИПТОРЕЛІНУ**

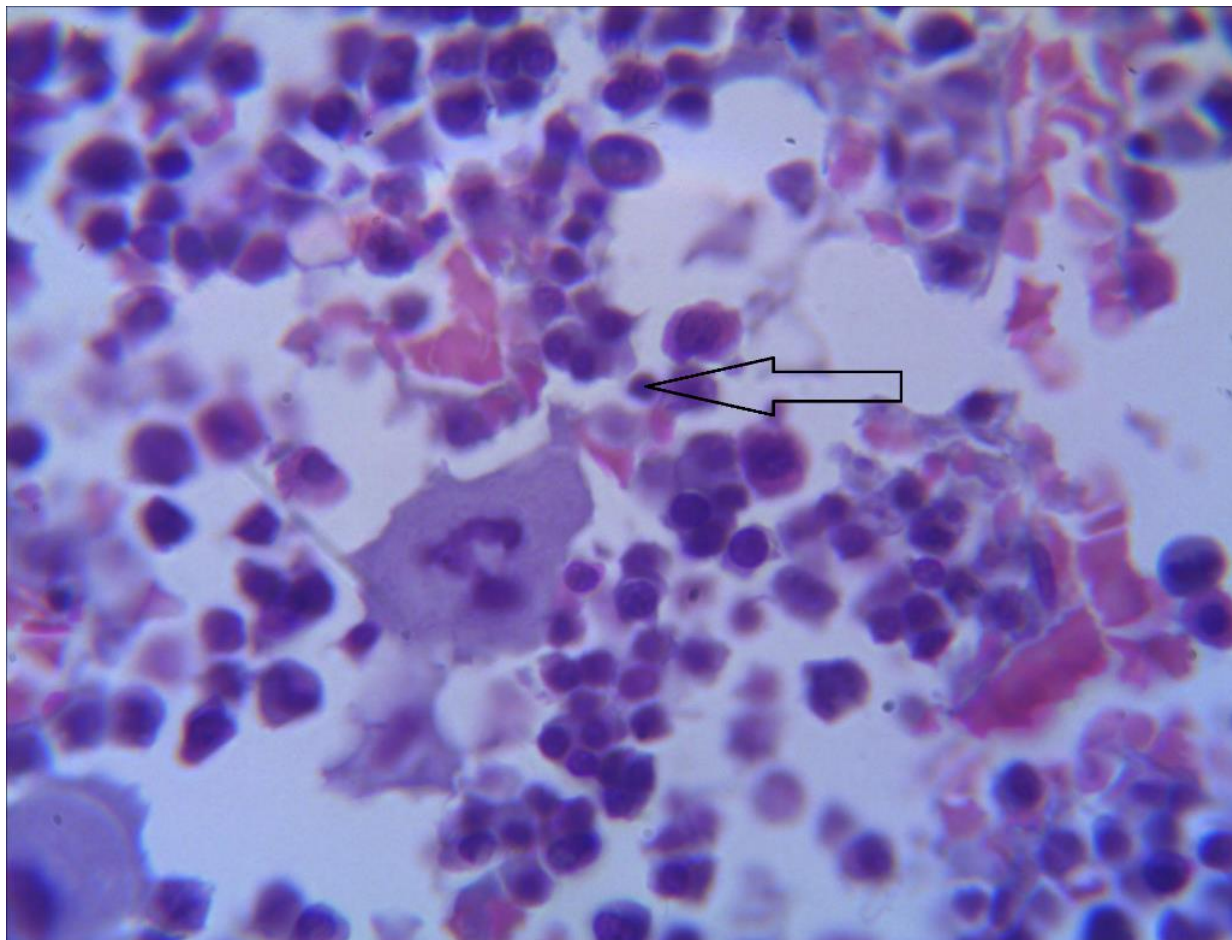
При візуальному обстеженні гістологічних препаратів ЧКМ визначались червономозкові диферони, які відповідно складались з клітин червоного мозку на різних стадіях диференціювання, в яких нами були виделені диферони МП та власно КО. Моноцитарний диферон складався зі скупченням стовбурових клітин, клітин попередниць, монобластів, промоноцитів, моноцитів та клітин строми – або КО - адипоцитів, ретикулярних клітин, макрофагів та остеоцитів. Усі клітинні елементи знаходились на різних стадіях диференціювання та були оточені ретикулярною тканиною.

ЧКМ мав виражену васкуляризацію за рахунок синусоїдних капілярів. Синусоїдні капіляри містили фенестри, через які, зрілі клітини крові проникали в загальний кровотік.

#### **3.1. Характеристика моноцитарного паростку ЧКМ в контрольній групі шурів та при введенні триптореліну**

На гістологічних препаратах ЧКМ контрольної групи шурів стовбурові клітини крові (СКК), як правило, знаходились в стані спокою. Клітини були округлої або сферичної форми, які здебільшого залежали від форми ядра. Ядра округлої форми, що займали майже всю площу клітини, містили ніжний хроматин, що мав 1-2 ядерця; вузький обідок базофільної цитоплазми без зернистості.

Також визначалися СКК що виходили із стану спокою та які готувались до ділення, останніх суттєво менше. Їх морфологічні характеристики змінювалися, та вони ставали схожими на бластні клітини. Мали округлу



*Умовні позначки:* 1 – стовбурова клітина ЧКМ.

Рис. 3.1. ЧКМ контрольна група. Забарвлення гематоксилін і еозин;

Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

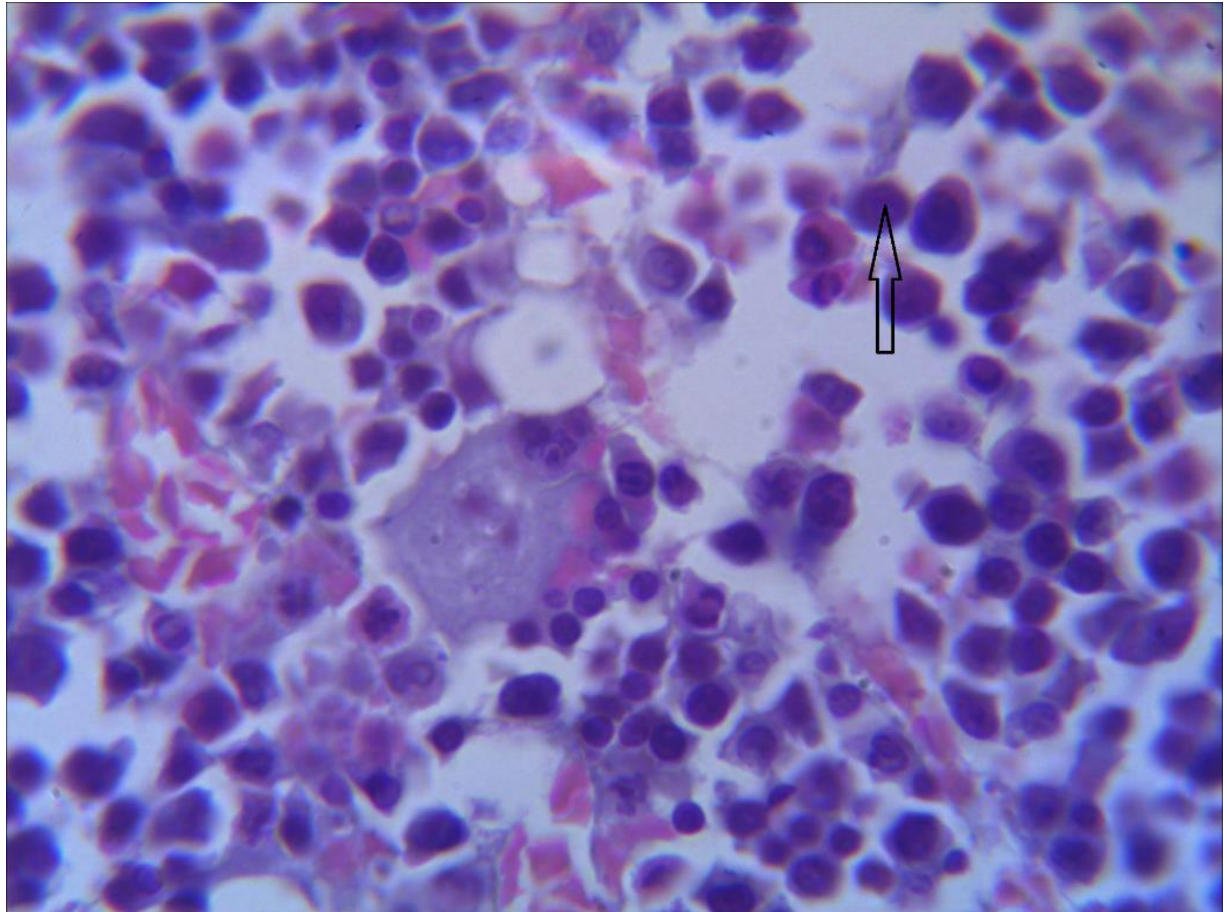
форму, тонку лінію цитоплазми по контуру ядра, ніжно-структурне, більше округле ядро, що займало майже всю площу клітини. В ядрі іноді вдалось частково візуалізувати хроматинові ниті рівномірного калібру та забарвлення; що часто містили нуклеоли (рис 3.1).

### **3.1.1. Характеристика монобластів в контрольній групі щурів та при введенні триптореліну**

На гістологічних препаратах ЧКМ, у щурів контрольної групи, візуалізувалися монобласти – родоначальна клітина моноцитарного ряду.



Ядро червоно-лілового або світло фіолетового кольору, округлої, овальної або дещо бобоподібної форми, мало ніжносітчасту структуру хроматину, містило 2-4 ядерця. Цитоплазма була відносно не велика, без зернистості, забарвлення світло синього кольору, часто в своєму складі мало інтенсивно забарвлену периферію та явно виражений світлий обідок навколо ядра клітини (рис 3.2).



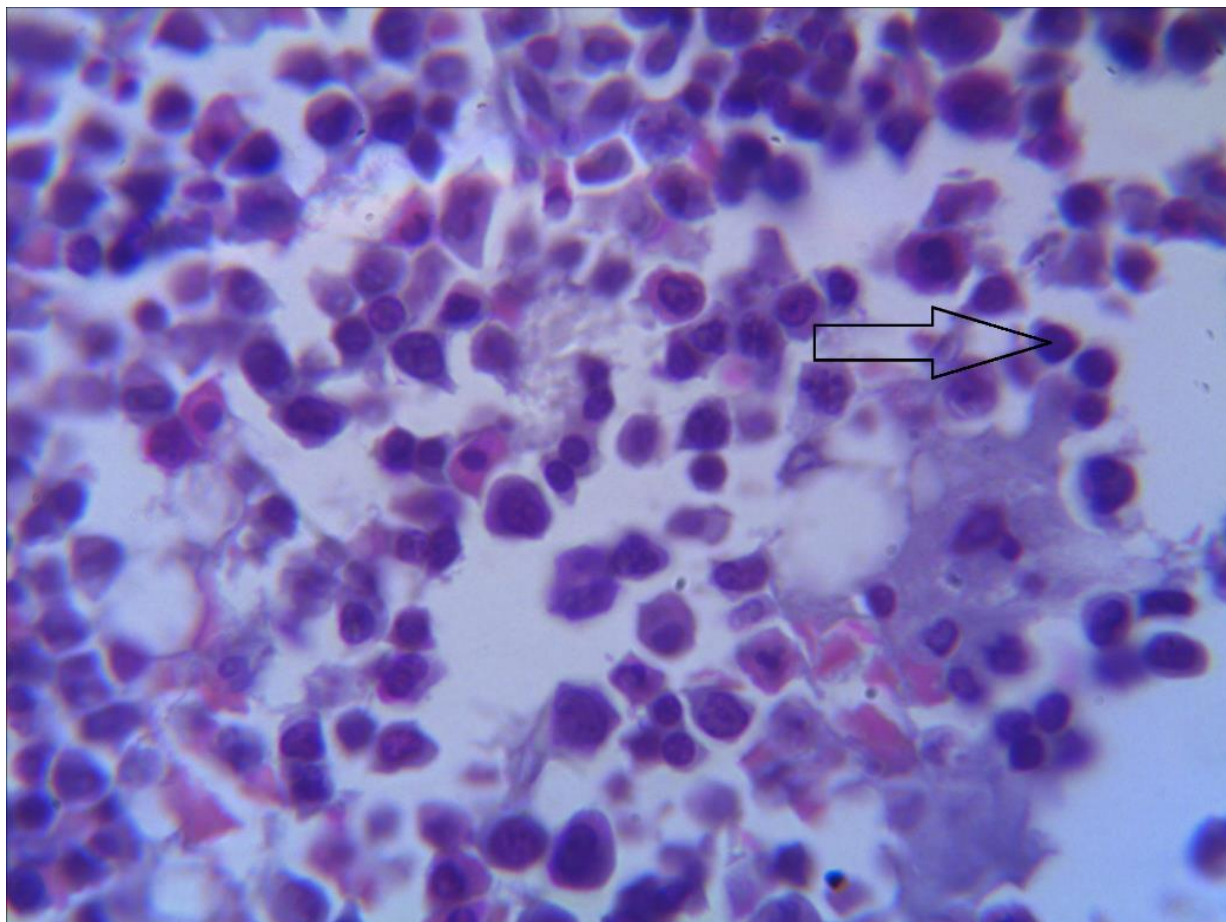
*Умовні позначки:* 1 – монобласт.

Рис. 3.2. ЧКМ контрольна група. Забарвлення гематоксилін і еозин;  
Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

При вивченні нами 2-ї експериментальної групи при введенні триптореліну на 1-й місяць дослідження в структурі моноцитарного диферону візуалізувалися монобласти, ядра яких були світло-червоного або світло фіолетового кольору, сферичної, округлої, овальної або іноді бобоподібної форми, містили декілька ядерць. Клітина мала округлу форму Цитоплазма монобласту була тонка, без зернистості, забарвлена ніжно-синім або блакитним кольором, часто в своєму



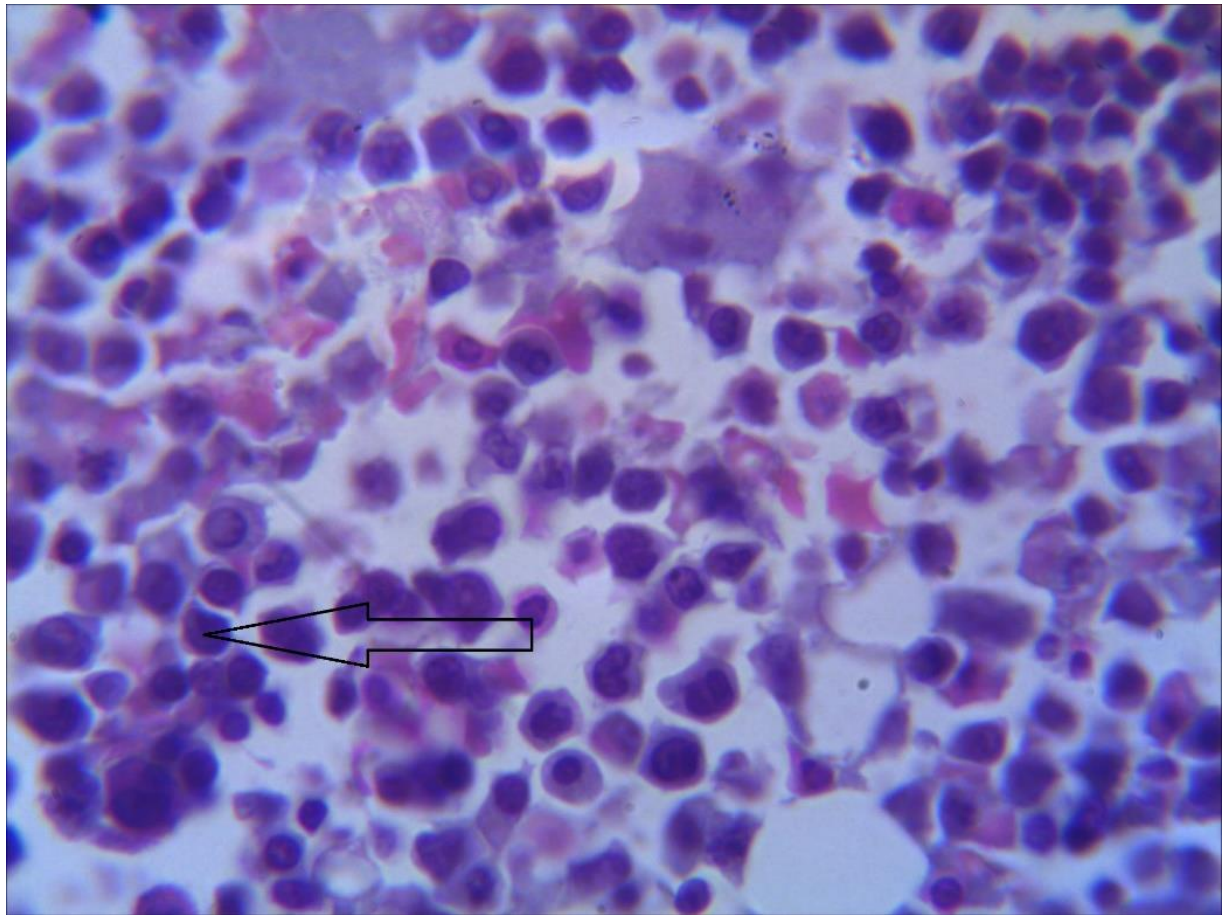
складі мала інтенсивно забарвлену периферію та явно виражений світлий обідок навколо ядра клітини (рис 3.3).



*Умовні позначки:* 1 – монобласт.

Рис. 3.3. ЧКМ 1-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

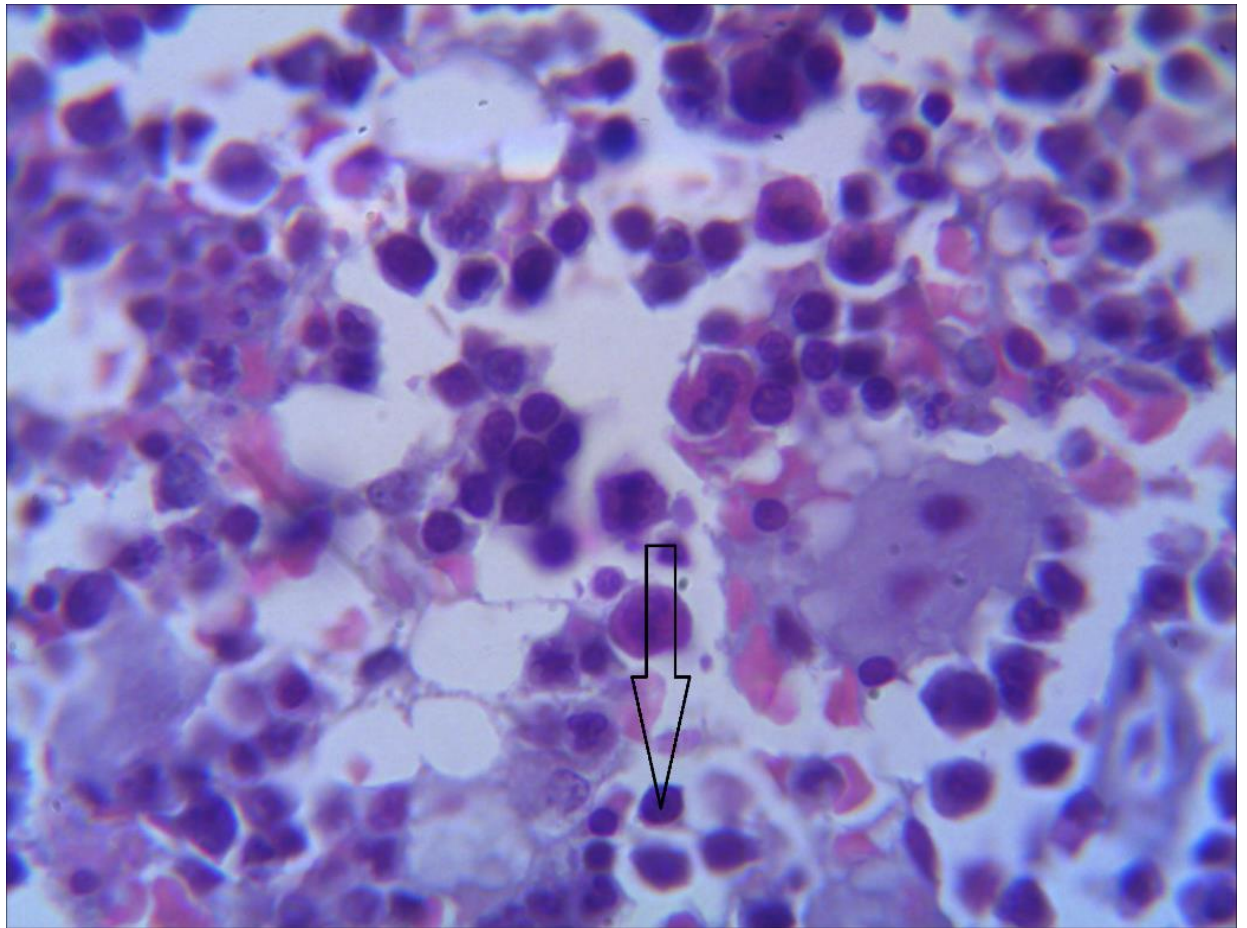
На 3-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну морфологічна структура монобластів не змінилась. Клітини мали округлу форму. Ядро світло фіолетового кольору, сферичної, округлої, овальної або іноді бобоподібної форми. Цитоплазма однорідна тонка, синього кольору, з інтенсивно забарвленою периферією та світлим обідком навколо ядра клітини (рис 3.4).



*Умовні позначки:* 1 – монобласт.

Рис. 3.4. ЧКМ. 3-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин. Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

Шостий місяць спостереження 2-ї групи характеризувався сталістю морфологічної структури монобластів. Клітини мали округлу форму. Ядро сферичної, округлої, овальної або іноді бобоподібної форми, світло фіолетового кольору. Цитоплазма була синього кольору, тонка, однорідна, з інтенсивно забарвленою периферією та світлим обідком навколо ядра клітини (рис 3.5).

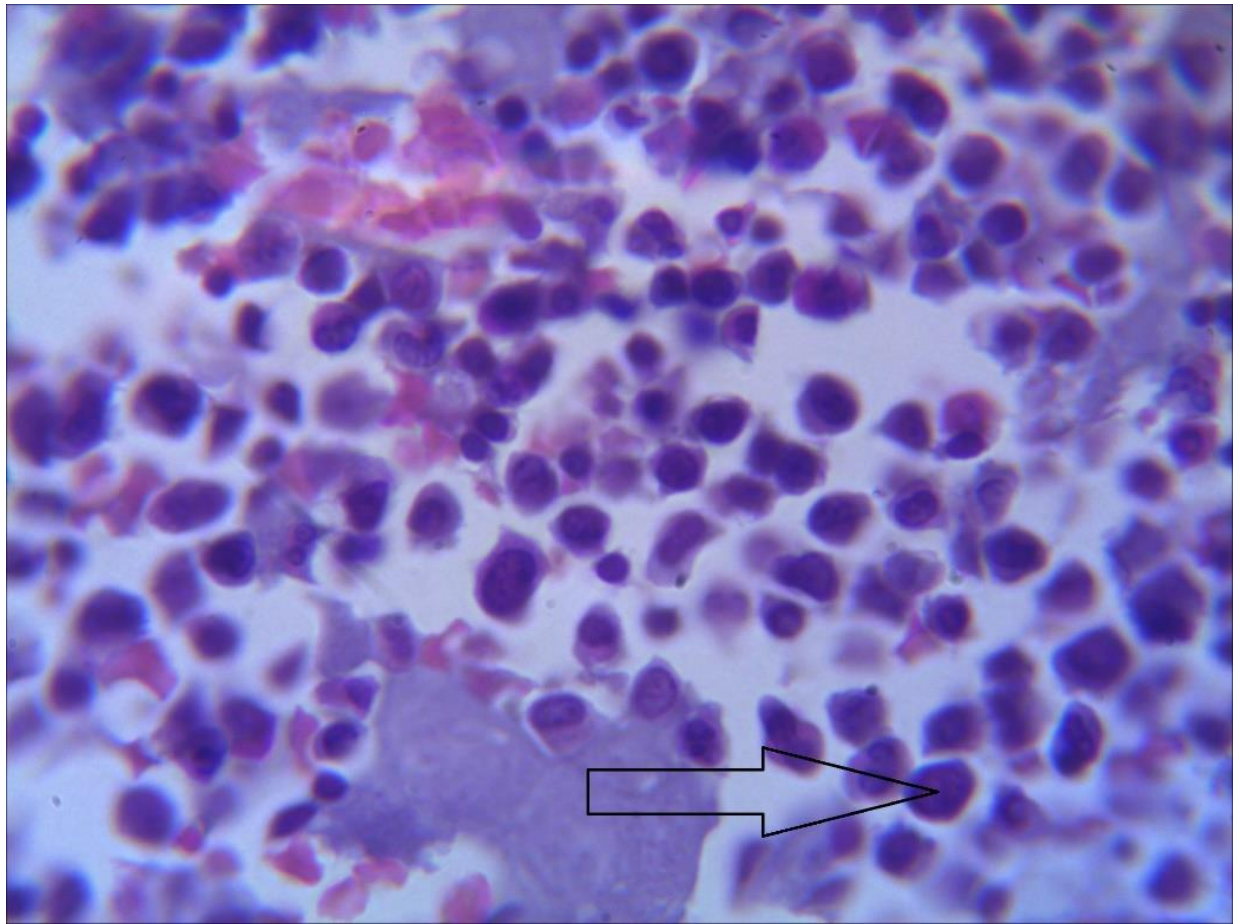


*Умовні позначки: 1 – монобласт.*

Рис. 3.5. ЧКМ. 6-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин. Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 9-й місяць експериментального дослідження в 2 групі морфологічна структура монобластів не змінилась. Клітини зберігали округлу форму. Ядро мало сферичної, округлої, овальної або іноді бобоподібної форми, світло фіолетового кольору. Цитоплазма синього кольору, тонка, однорідна, з інтенсивно забарвленою периферією та світлим обідком навколо ядра клітини (рис 3.6).

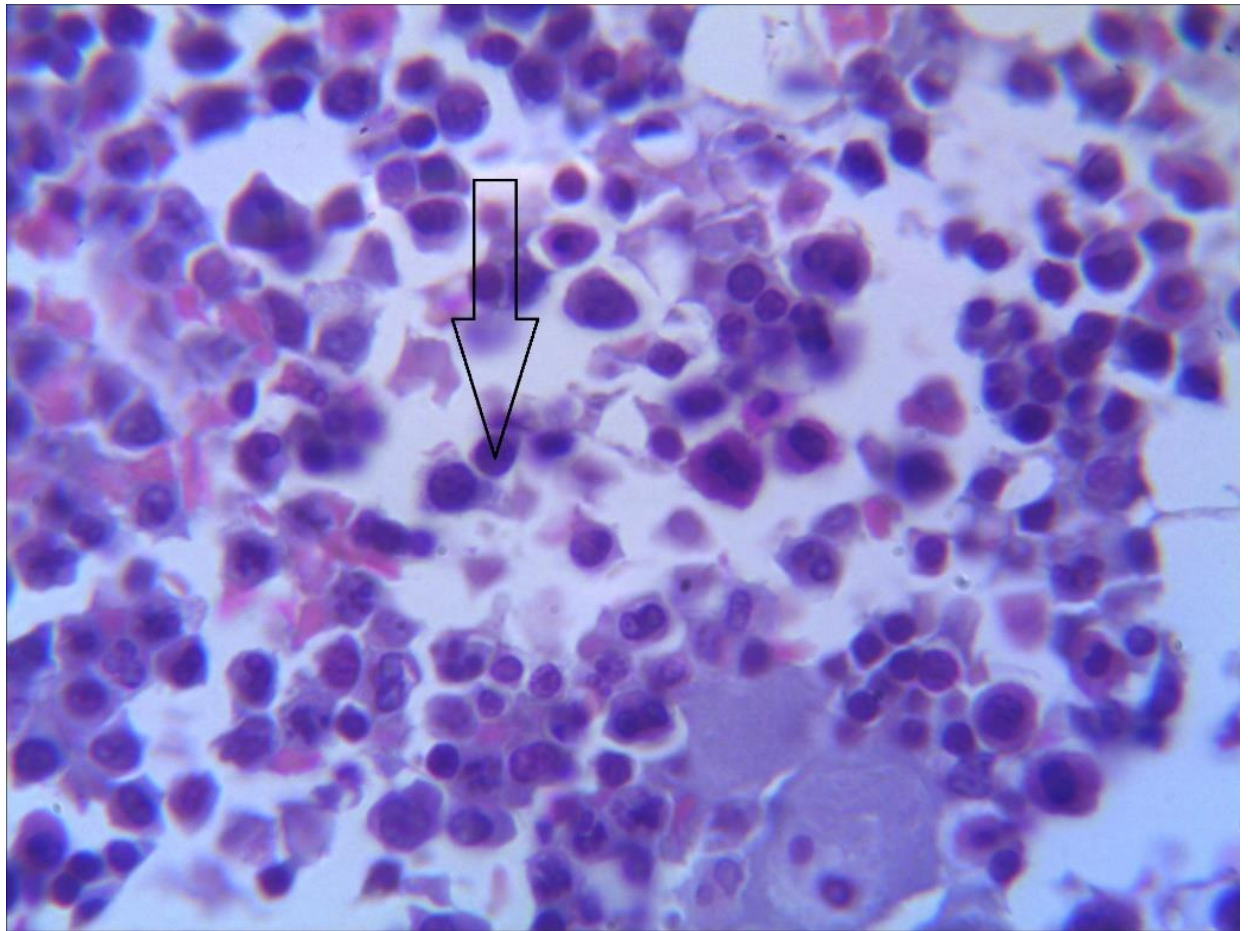




*Умовні позначки:* 1 – монобласт.

Рис. 3.6. ЧКМ. 9-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин. Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

12-й місяць характеризувався незмінністю в структурі монобластів - клітини зберігали округлу форму, ядра мало різноманітну форму від округлої до бобоподібної, світло фіолетового кольору. Цитоплазма синього кольору, тонка, однорідна, з інтенсивно забарвленою периферією та світлим обідком навколо ядра клітини (рис 3.7).



*Умовні позначки:* 1 – монобласт.

Рис. 3.7. ЧКМ. 12-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин. Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

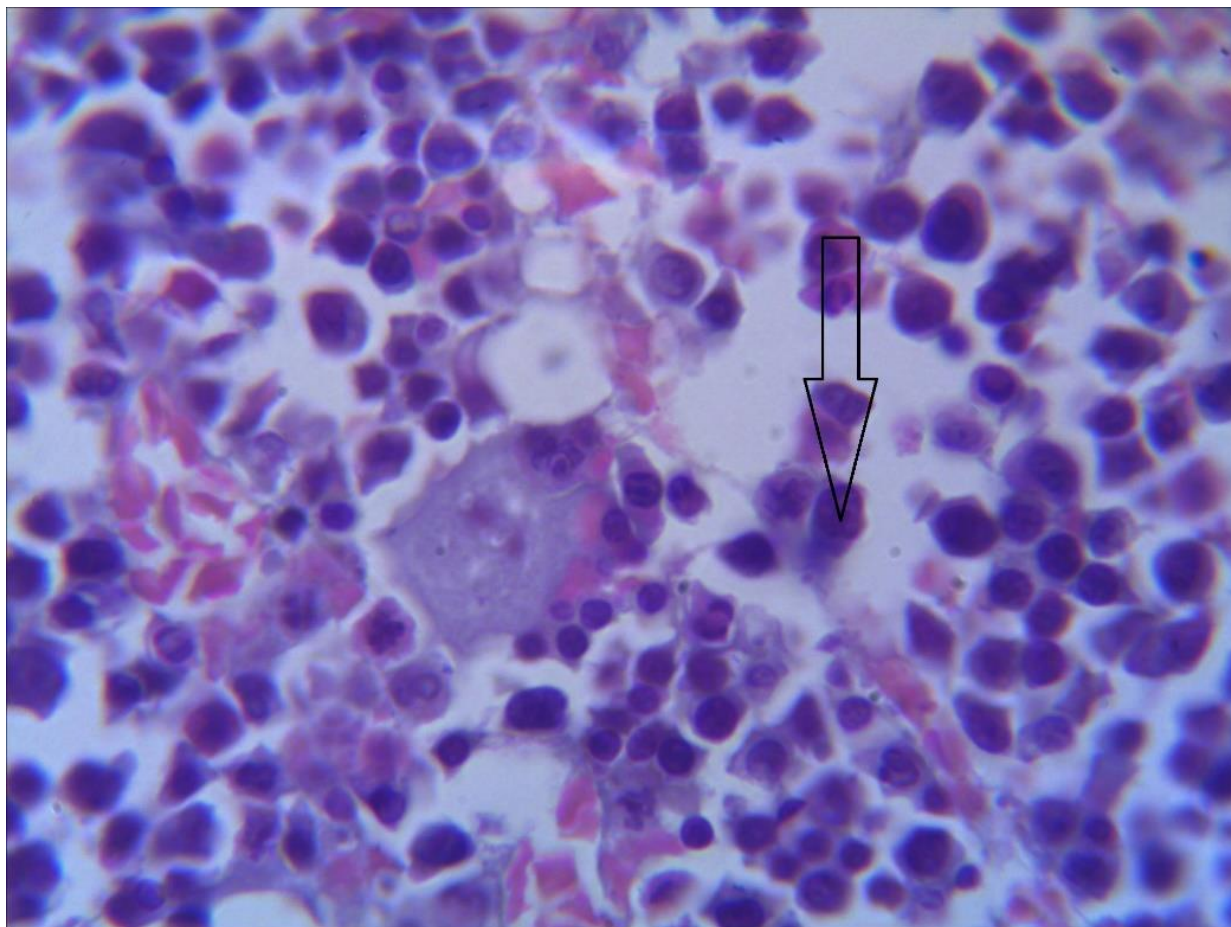
Таким чином, при візуалізаційному спостереженні якісних змін в структурі монобластів в групі контролю та при введенні триптореліну нами не виявлено.

### **3.1.2. Характеристика промоноцитів у контрольній групі щурів та при введенні триптореліну**

На досліджених нами гістологічних препаратах ЧКМ, промоноцити візуалізувались, як клітини округлої, рідко продовгуватої форми. Ядра мали сферичну, овальну та бобоподібну форму з дещо хвилястим контуром, фіолетового або темно синього забарвлення. Структура хроматину більш виражена, щільна, ніж у монобластів, іноді містила залишки ядерця. Цитоплазма



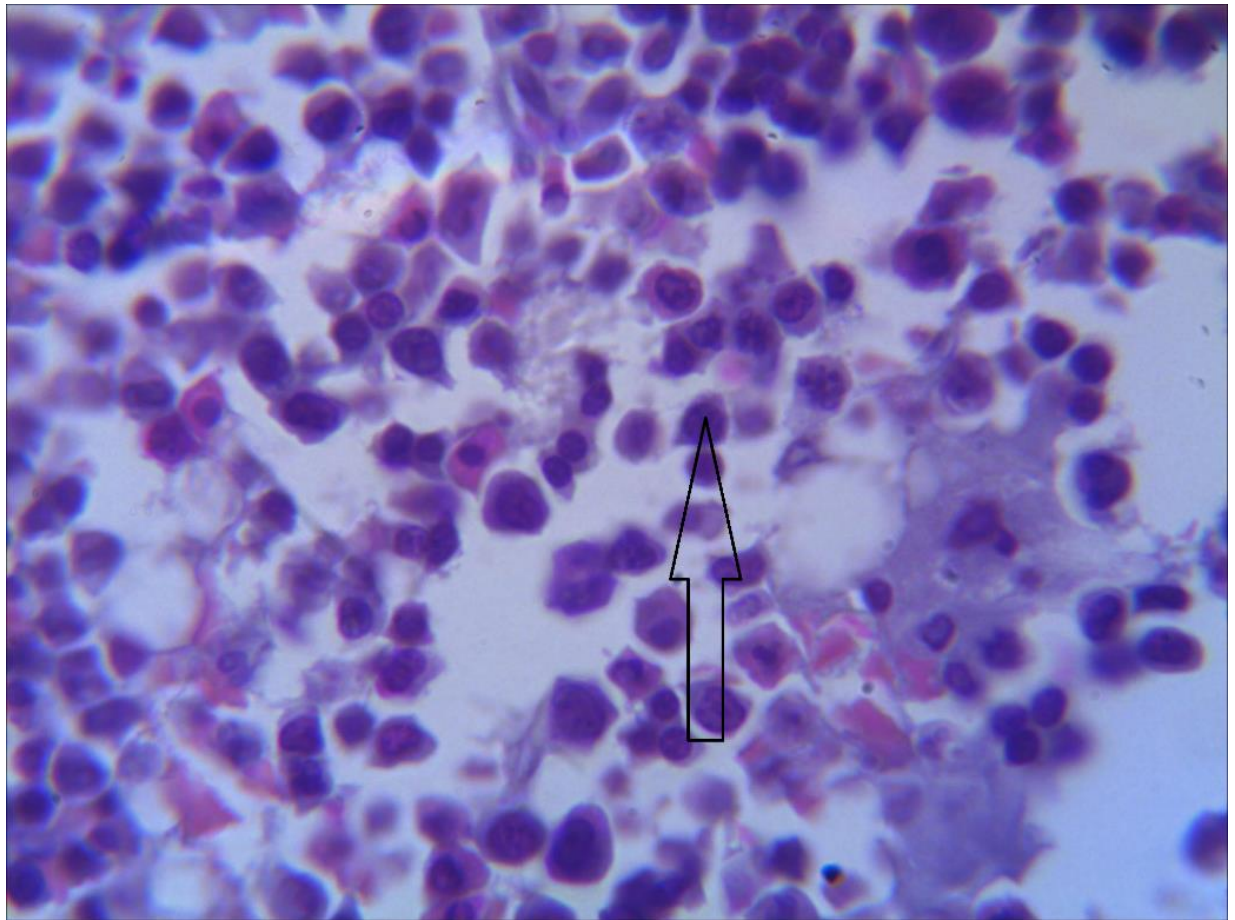
сірувато-блакитного кольору, а іноді світло-синього, яке оточувало ядро, містило ніжну зернистість (рис 3.8).



*Умовні позначки: 1 – промоноцит.*

Рис. 3.8. ЧКМ контрольна група. Зabarвлення гематоксилін і еозин;  
Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

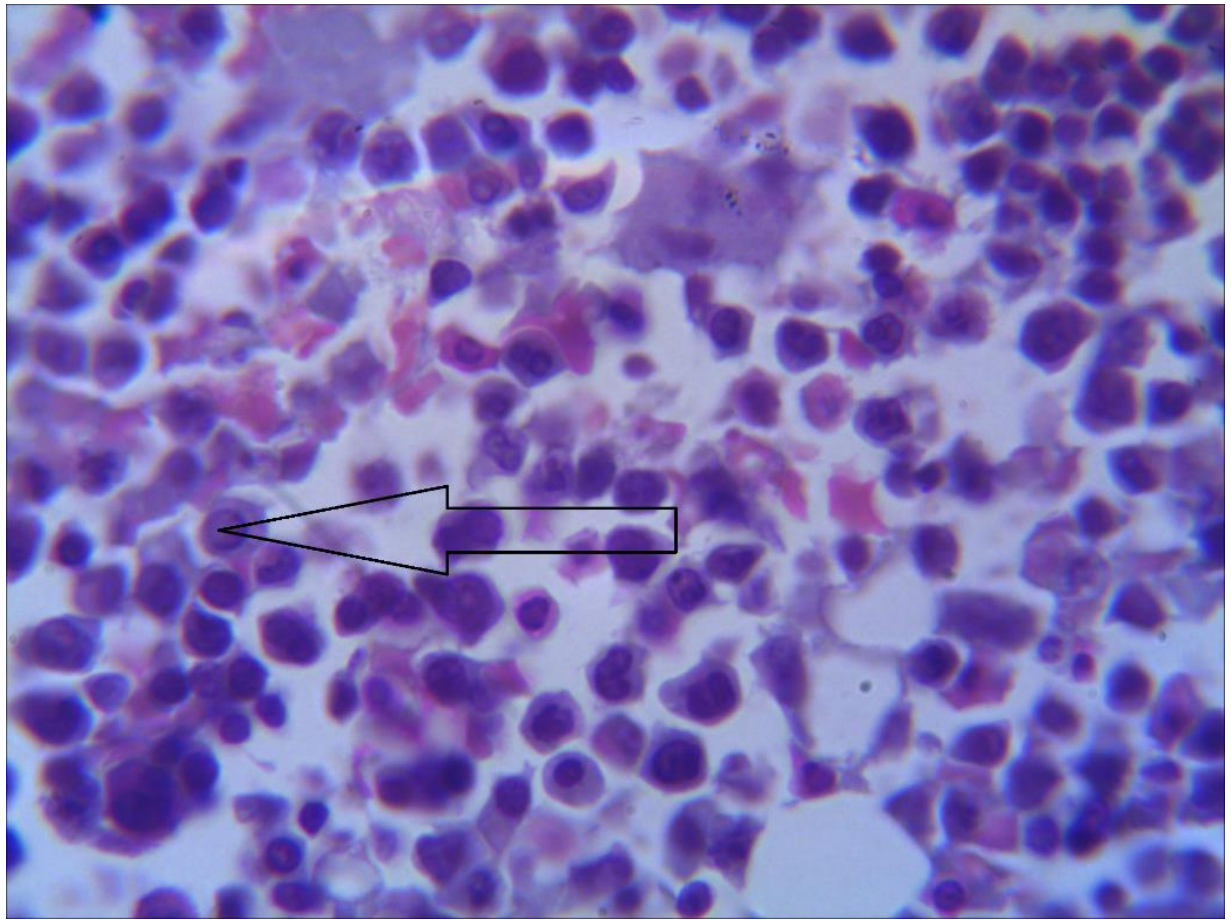
На гістологічних препаратах ЧКМ щурів 2-ї групи на 1-ий місяць дослідження, промоноцити мали округлу або овальну форму. Ядра овальної або бобоподібної форми, забарвлено фіолетовим або темно синім кольором, містить залишки ядерця. Цитоплазма базофільна, сірувато-блакитного кольору, а подекуди світло-синього кольору, оточувало ядро, виявлялась ніжна зернистість цитоплазми (рис 3.9).



*Умовні позначки: 1 – промоноцит.*

Рис. 3.9. ЧКМ 1-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

3-й місяць спостереження - морфологічна структура промоноцитів не змінилась візуально у порівнянні із попереднім терміном, так і з контрольною групою тварин. Клітини округлі або овальні, ядра фіолетового або темно синього кольору, овальної або бобоподібної форми. Цитоплазма неоднорідна, містила включення, сірувато-блакитного, а іноді світло-синього кольору (рис 3.10).

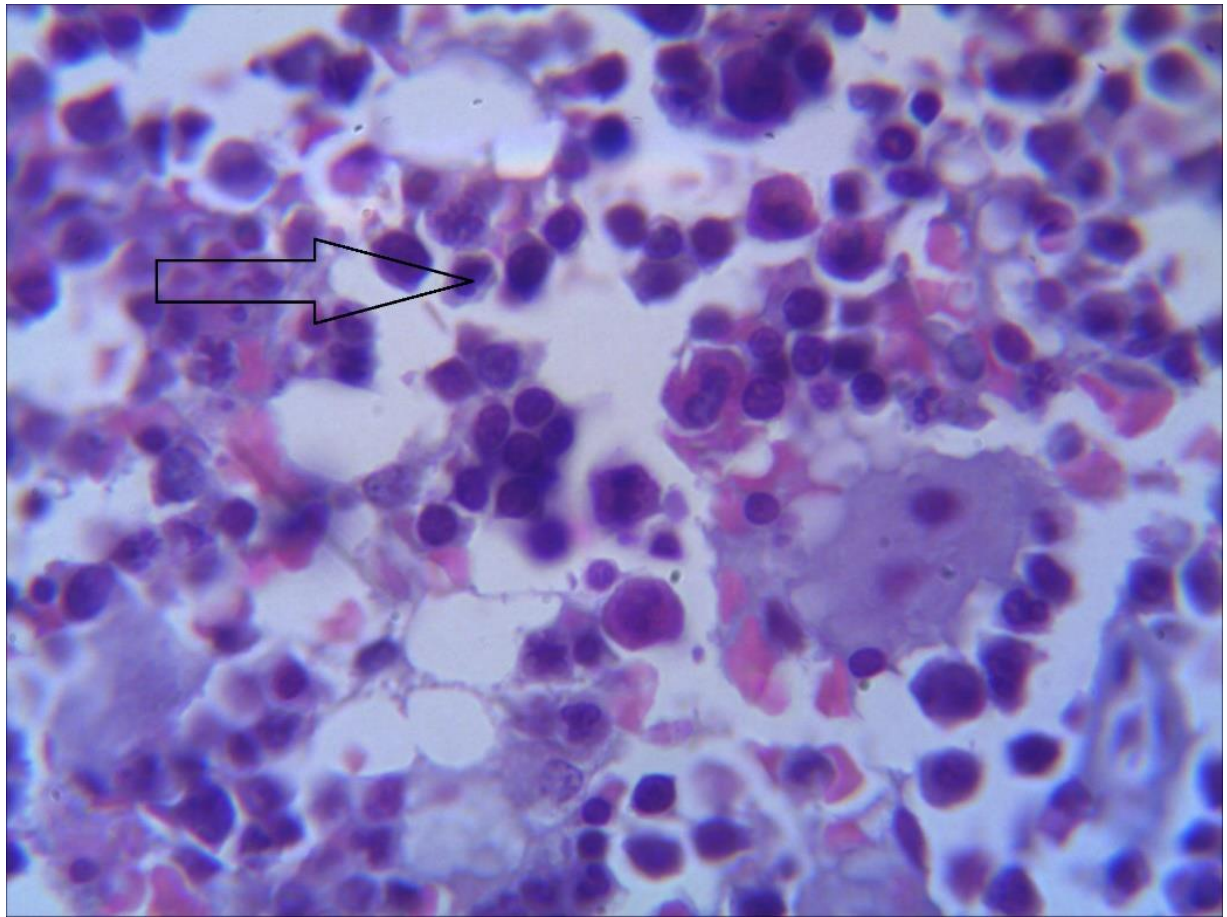


*Умовні позначки:* 1 – промоноцит.

Рис. 3.10. ЧКМ 3-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 6-ий місяць дослідження морфологічна структура промоноцитів залишалась сталою у порівнянні з попередніми термінами експерименту. Клітини були округлі, ядра - фіолетового або темно синього кольору, овальні а іноді бобоподібної форми. Цитоплазма неоднорідна, містила ніжну зернистість, тонка, сірувато-блакитного кольору (рис 3.11).

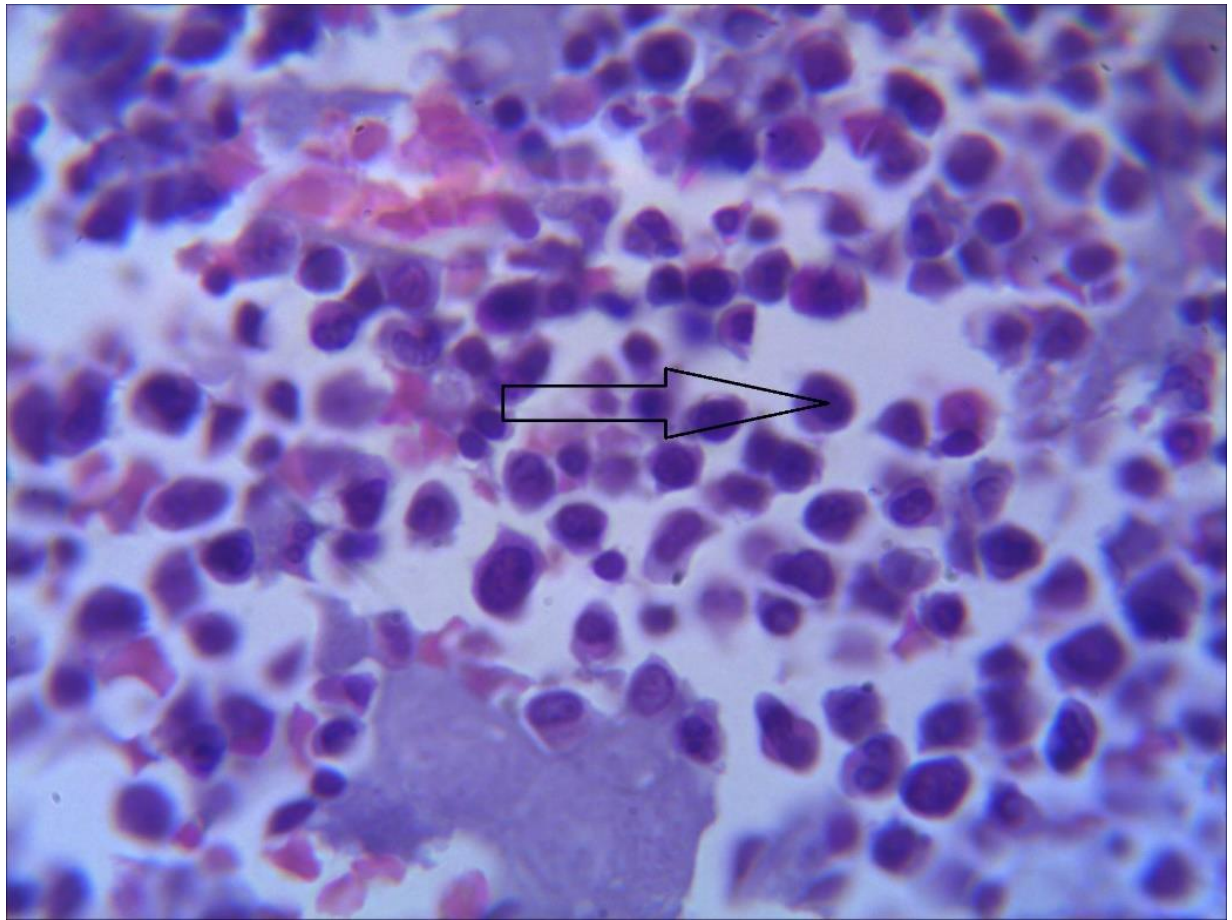




*Умовні позначки:* 1 – промоноцит.

Рис. 3.11. ЧКМ 6-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

При дослідженні нами гістологічних препаратів на 9-й місяць експериментального дослідження при введенні триптореліну, морфологічна структура промоноцитів візуально не змінилась. Клітини зберігали округлу або овальну форму. Ядра мали овальну або іноді бобоподібну форму, фіолетового або темно синього кольору. Цитоплазма неоднорідна, містила ніжну базофільну зернистість, тонка, сірувато-блакитного, а іноді світло-синього кольору (рис 3.12).

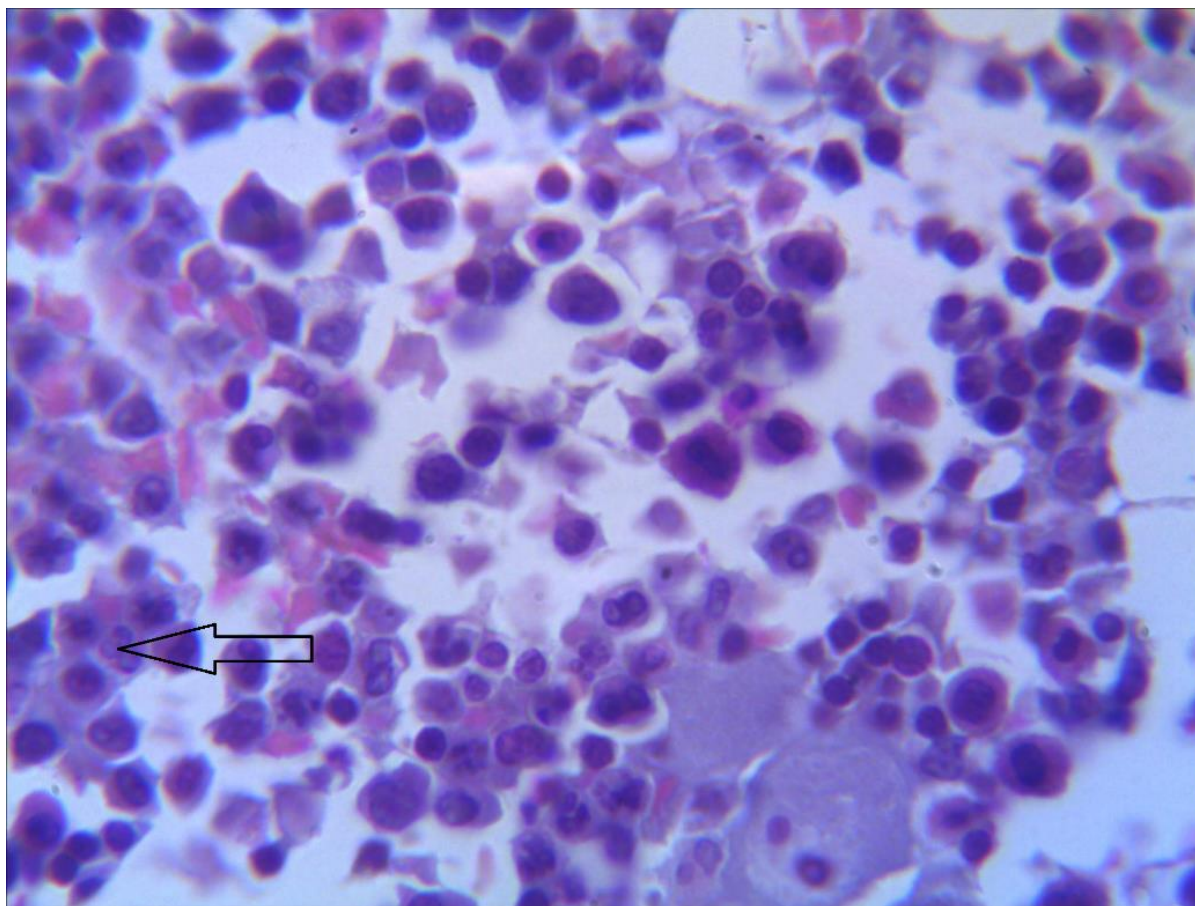


*Умовні позначки: 1 – промоноцит.*

Рис. 3.12. ЧКМ 9-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення:

ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 12-й місяць в 2 групі щурів при введенні триптореліну візуально морфологічна структура промоноцитів не змінилась морфологічні ознаки ядра та цитоплазми промоноцитів відповідали характеристикам попередніх термінів 2-ї експериментальної групи та групи контролю (рис 3.13).



*Умовні позначки:* 1 – промоноцит.

Рис. 3.13. ЧКМ 12-й місяць експериментального дослідження в 2 групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

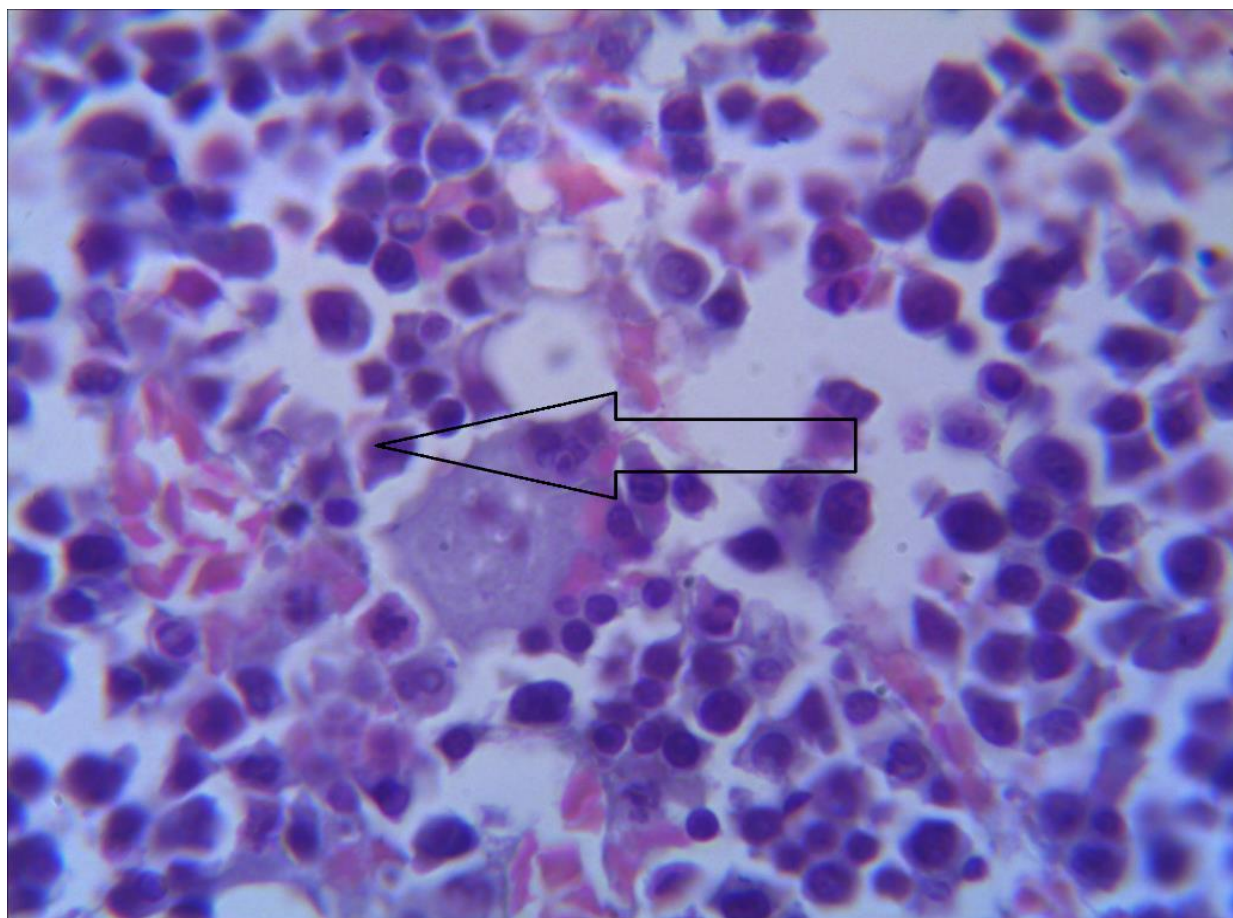
Таким чином візуалізація на світлооптичному рівні показала, що промоноцити в групі контролю та при введенні триптореліну морфологічно не змінюються. Клітини були округлої або овальної форми. Ядра мали овальну або іноді бобоподібну форму, фіолетового або темно синього кольору. Цитоплазма тонка, неоднорідна, містила ніжну базофільну зернистість, сірувато-блакитного, а іноді світло-синього кольору.

### **3.1.3. Характеристика моноцитів у контрольній групі щурів та при введенні триптореліну**

При дослідженні нами гістологічних препаратів ЧКМ, візуалізувались – моноцити зрілі клітини моноцитарного ряду. Ядра яких світло-фіолетового або синього забарвлення, мали досить різноманітну форму – бобоподібну, округлу,



овальну, еліпсоподібну у вигляді метелика, петлі, гриба, підковоподібну, кільцеподібну, іноді сегментоване. Контур нерівний, фестончатий. Структура хроматину була крупно-сітчаста, петлиста. Ядра клітин більш світле ніж ядра нейтрофілів та лімфоцитів, за рахунок оксихроматину, в структурі ядра. Ядро займало більшу або частіше рівну цитоплазмі частину клітини. Цитоплазма сірувато-блакитного забарвлення, димчата, нерідко містила дрібно-дисперсну базофільну зернистість та вакуолі (рис 3.14).

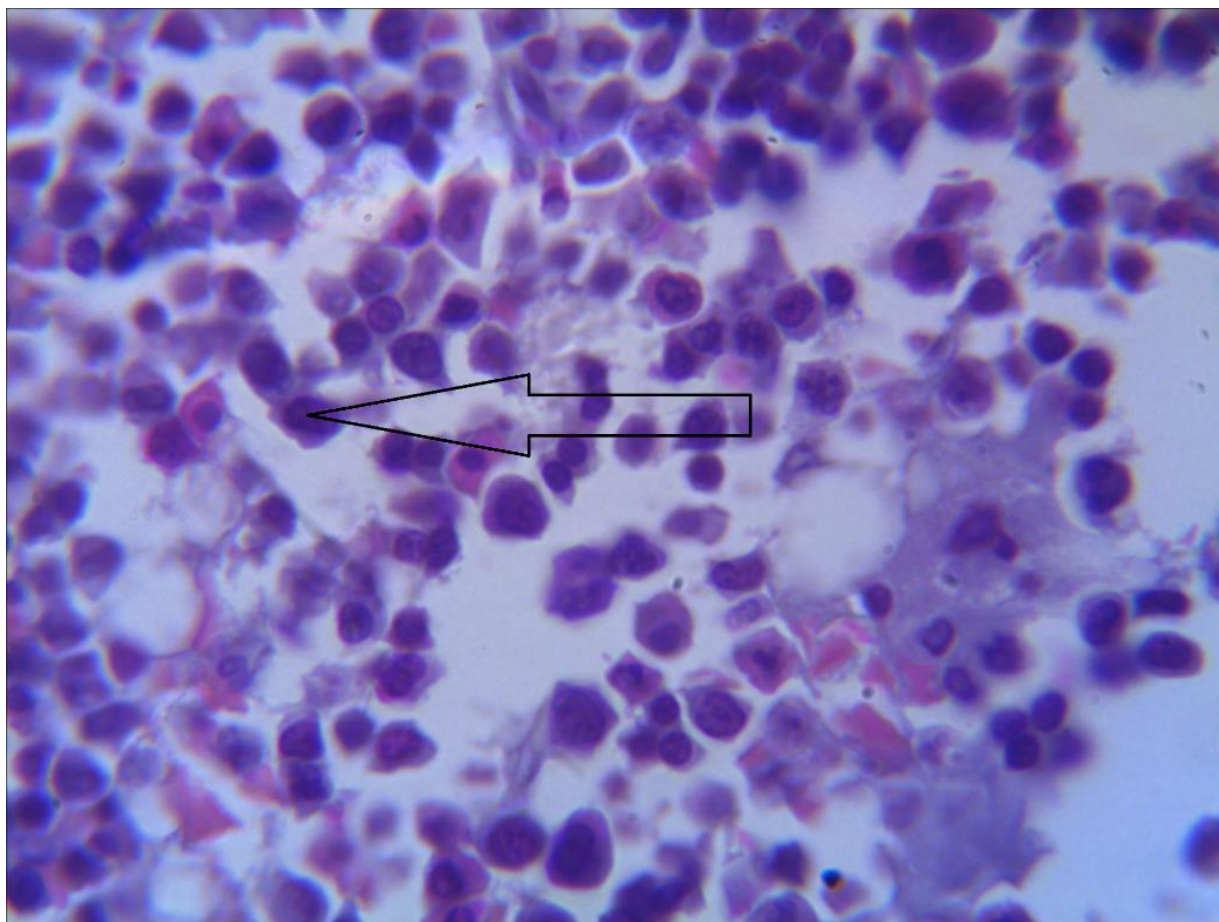


*Умовні позначки: 1 – моноцит.*

Рис. 3.14. ЧКМ контрольна група. Забарвлення гематоксилін і еозин;  
Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На гістологічних препаратах ЧКМ, у щурів 2-ї групи на 1-ий місяць дослідження клітини моноцити округлої або овальної форми. Ядра світло-фіолетового, рідко синього забарвлення, поліморфні. Частіше ядра мали підковоподібну форму, контур нерівний, нечіткий, іноді фестончатий. Структура

хроматину крупно-сітчаста, петлиста. Ядро світле, цитоплазма сірувато-блакитного забарвлення, димчата, нерідко виявлялась зернистість та вакуолі (рис 3.15).



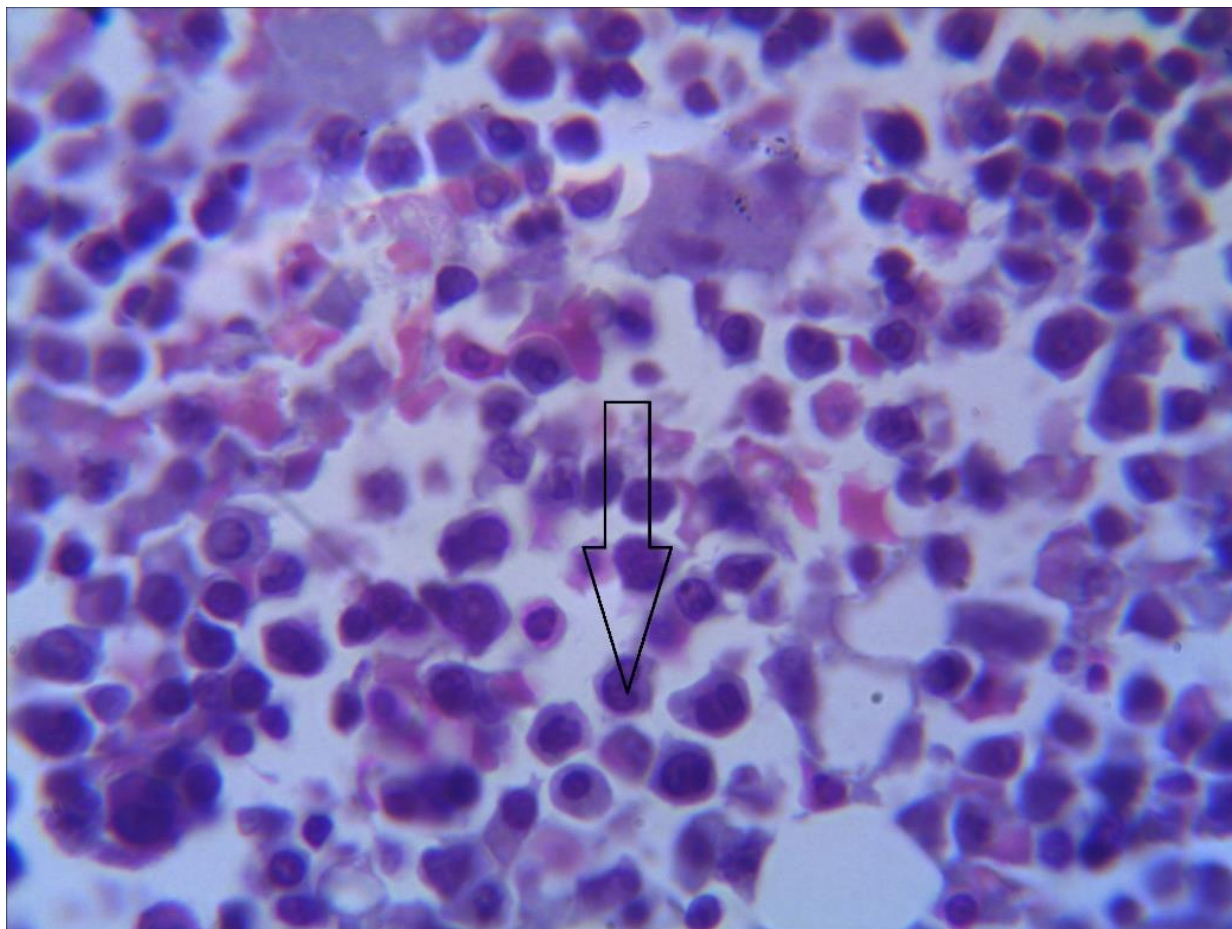
*Умовні позначки:* 1 – моноцит.

Рис. 3.15. ЧКМ 1-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 3-й місяць експериментального дослідження морфологічна структура моноцитів візуально не змінювалась. Клітини мали округлу або овальну форму. Форма ядра різноманітна – бобоподібна, округла, овальна, у вигляді метелика, петлі, гриба, підковоподібну, кільцеподібну, іноді сегментоване, світло-фіолетового, рідко синього забарвлення. Частіше ядро має підковоподібну форму, контур нерівний, нечіткий, іноді фестончатий. Структура хроматину крупно-сітчаста, петлиста. Ядро світле за рахунок оксихроматину, займає більшу або



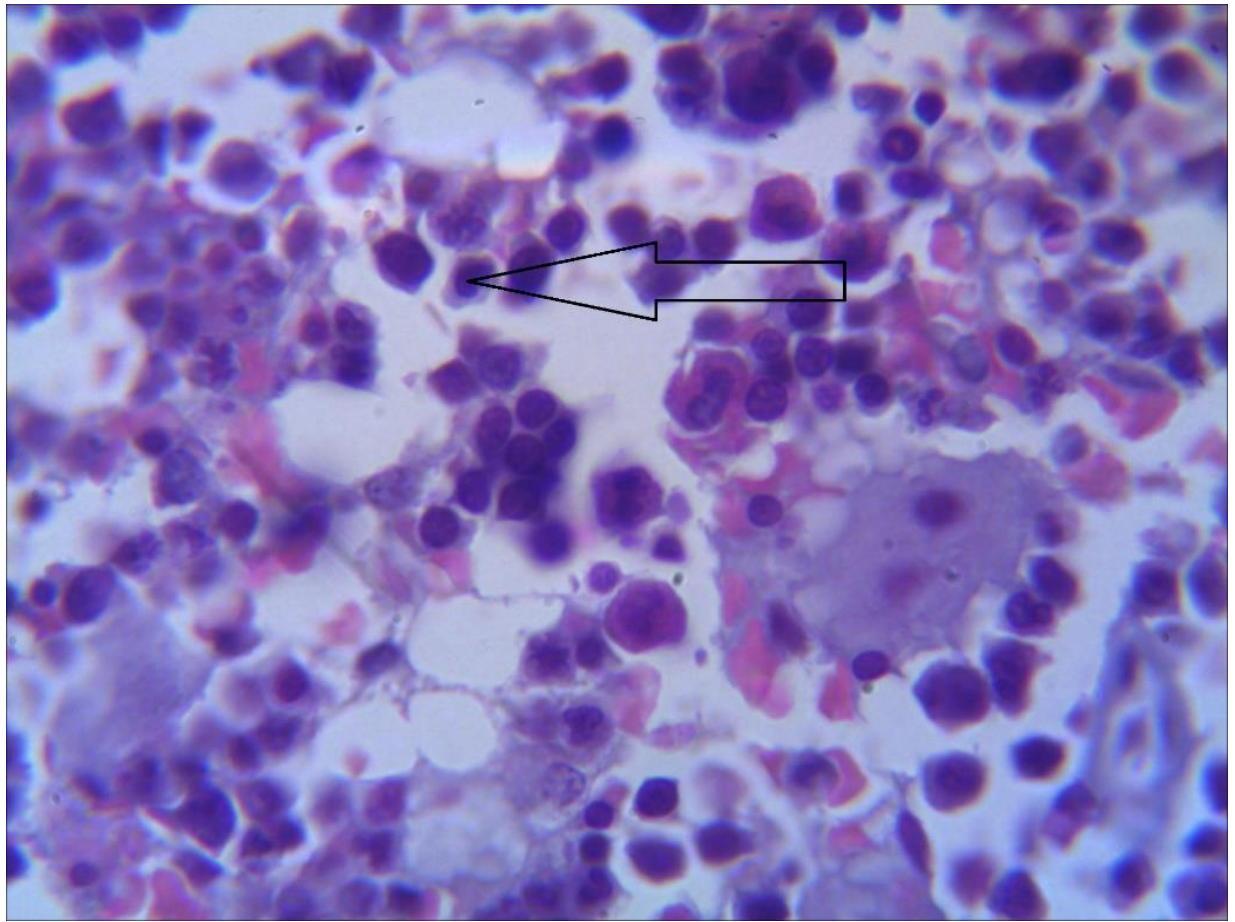
частіше рівну цитоплазмі частину клітини. Цитоплазма сірувато-блакитного кольору, нерідко містить базофільну зернистість та вакуолі (рис 3.16).



*Умовні позначки:* 1 – моноцит.

Рис. 3.16. ЧКМ 3-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

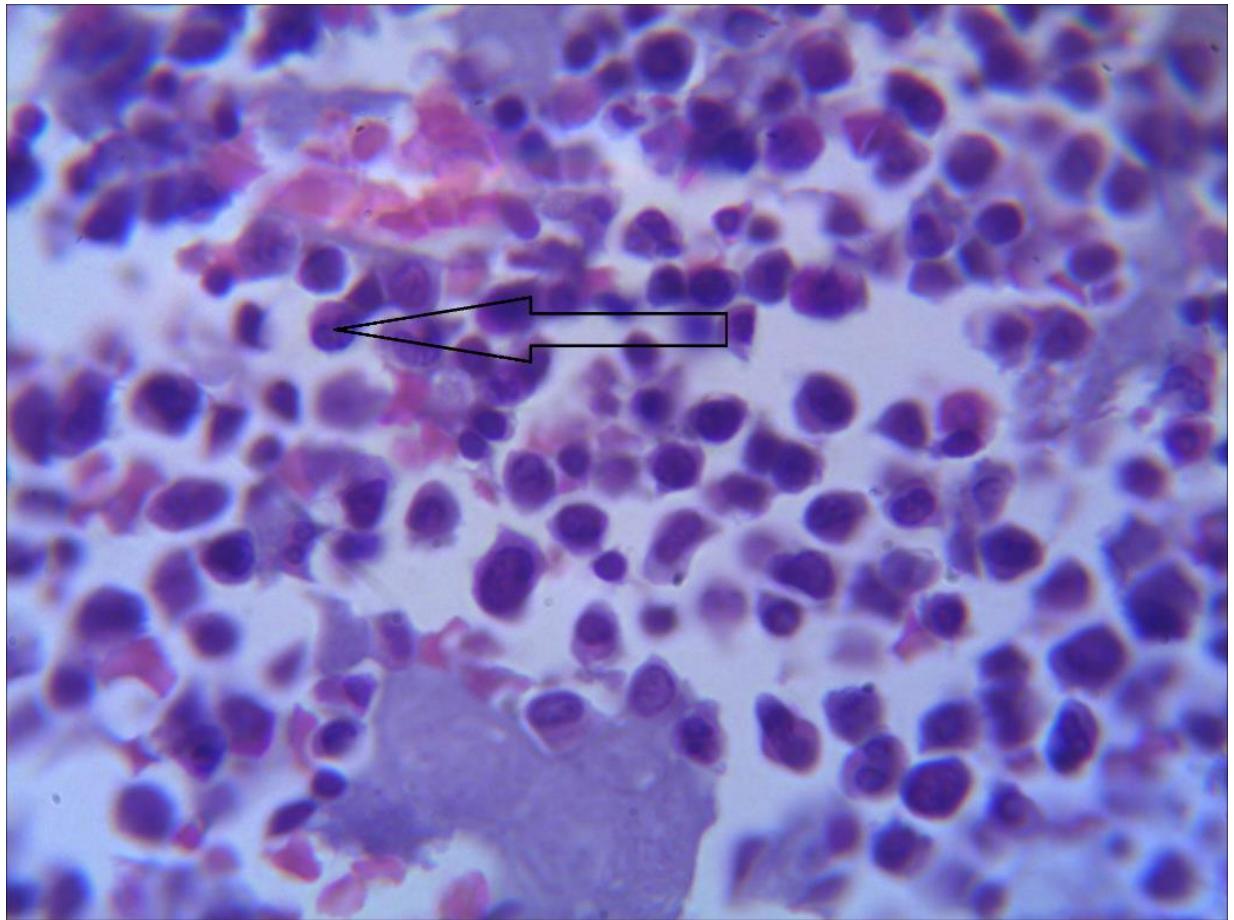
6-й місяць експериментального дослідження - морфологічна структура моноцитів залишалась стала, у порівнянні із попередніми термінами дослідження та контрольною групою тварин (рис 3.17).



*Умовні позначки: 1 – моноцит.*

Рис. 3.17. ЧКМ 6-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 9-й місяць експериментального дослідження морфологічна структура моноцитів при введенні триптореліну не змінилась. Клітини зберігали округлу або овальну форму. Форма ядра, частіше підковоподібна, контур нерівний, нечіткий, іноді фестончатий, світле за рахунок оксихроматину, займає більшу або частіше рівну цитоплазмі частину клітини. Структура хроматину крупно-сітчаста, петлиста. Цитоплазма сірувато-блакитного забарвлення, димчата, нерідко містила зернистість та вакуолі (рис 3.18).

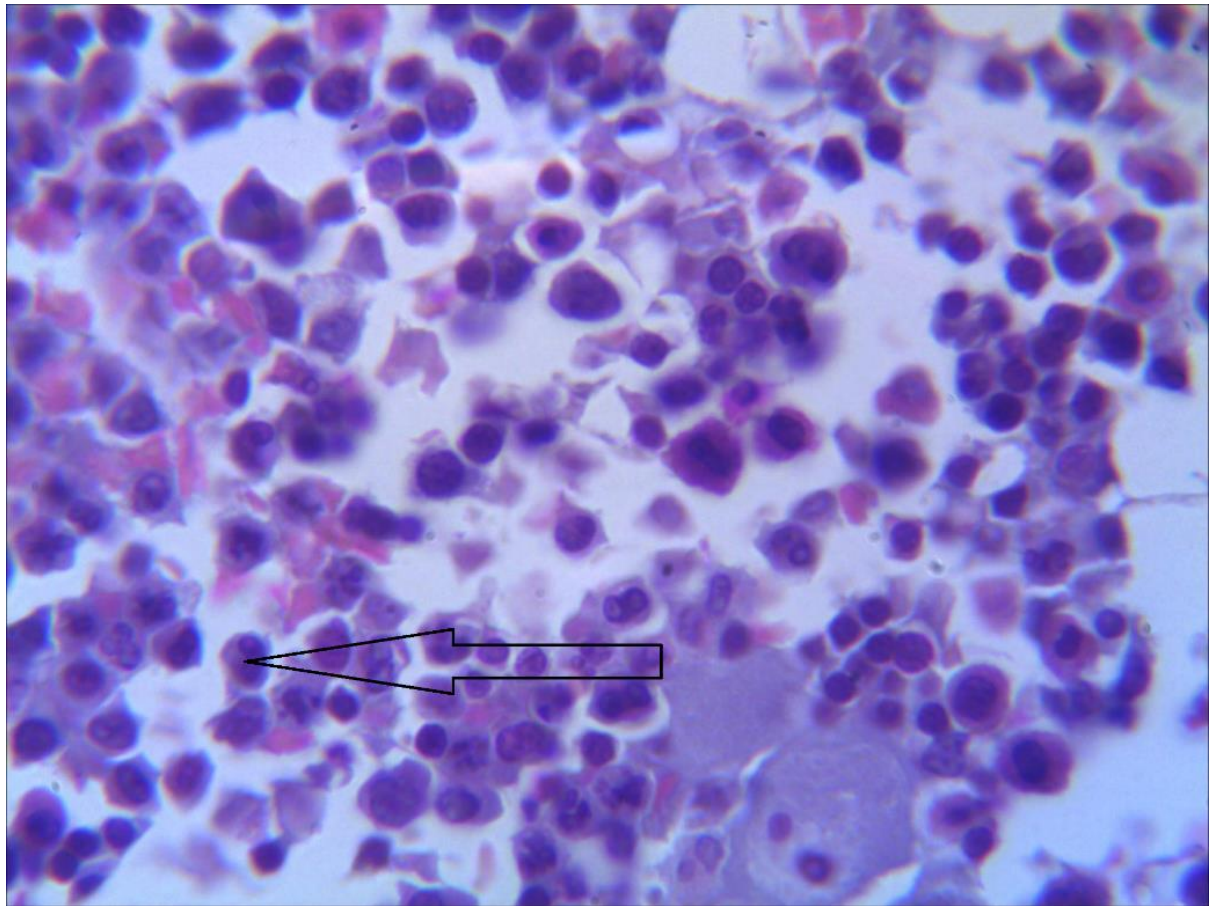


*Умовні позначки:* 1 – моноцит.

Рис. 3.18. ЧКМ 9-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 12-й місяць в 2-й групі щурів морфологічна структура моноцитів не змінювалась у порівнянні із попередніми термінами. Клітини зберігали округлу або овальну форму. Форма ядра, частіше підковоподібна, контур нерівний, нечіткий, іноді фестончатий; світле за рахунок оксихроматину, займає більшу або частіше рівну цитоплазмі частину клітини. Структура хроматину крупно-сітчаста, петлиста. Цитоплазма сірвато-блакитного забарвлення, димчата, нерідко містида базофільну зернистість та вакуолі (рис 3.19).





*Умовні позначки: 1 – моноцит.*

Рис. 3.19. ЧКМ 12-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

Таким чином при вивченні нами гістологічним мікропрепаратів ЧКМ контрольної та другої групи на світлооптичному рівні показали, що моноцити морфологічно не змінилися. Клітини мали стало округлу або овальну форму. Виявлялась поліморфічність ядер, частіше підковоподібна, контур нерівний, нечіткий, іноді фестончатий, світле за рахунок оксихроматину, займає більшу або частіше рівну цитоплазмі частину клітини. Структура хроматину крупносітчаста, петлиста. Цитоплазма сірувато-блакитного забарвлення, димчата, нерідко містила зернистість та вакуолі.

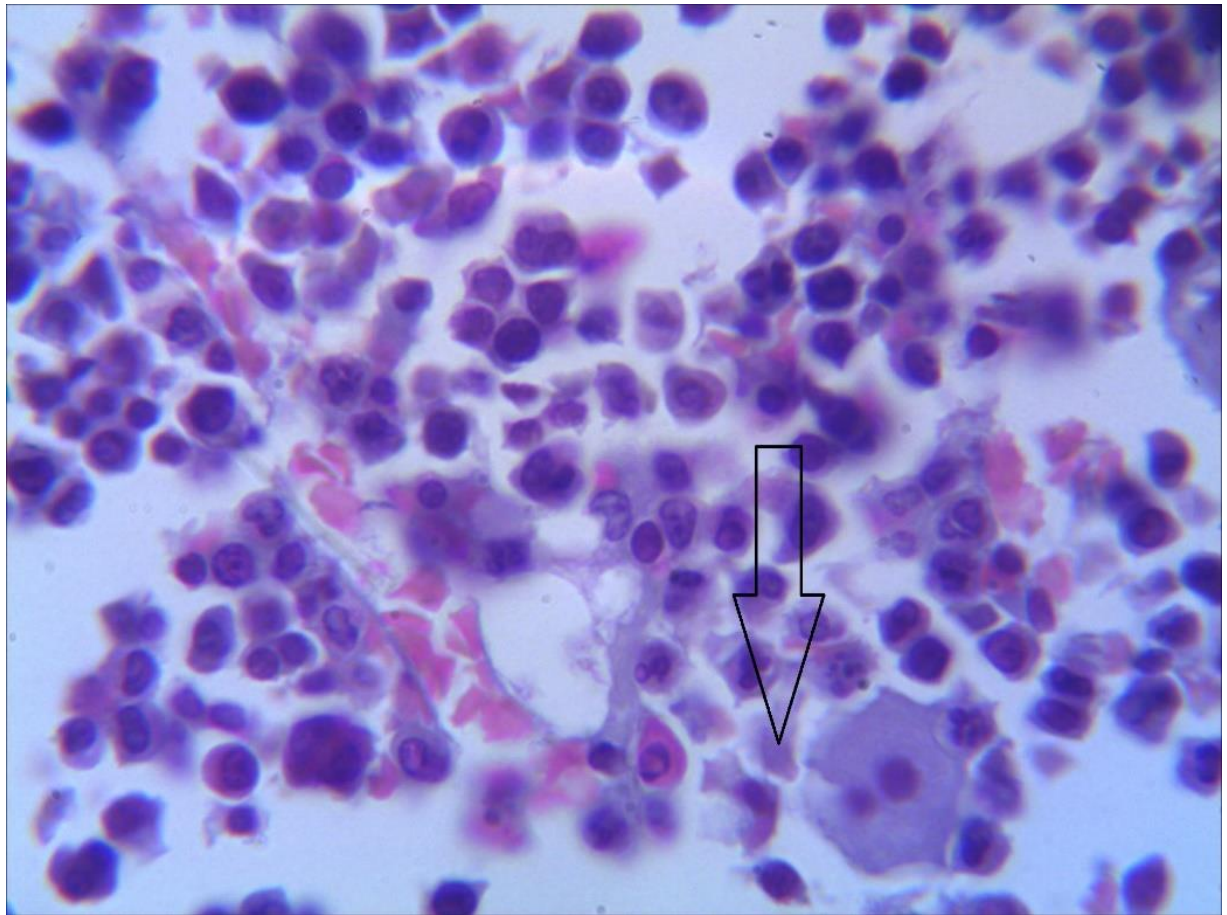
### **3.2. Характеристика клітин оточення ЧКМ в контрольній групі щурів та при введенні триптореліну**

Введення триптореліну на різних стадіях дослідження показало, що структурні компоненти клітин мікрооточення ЧКМ реагують не однаково. Змінювались усі досліджувані параметри клітин, на різних етапах та характеризувалися різними показниками в контрольній та досліджуваній групах.

Крім описової характеристики клітин нами вивчались їх морфометричні параметри: розмір клітини - її площа, площа ядра та ЯЦС на різних термінах дослідження.

#### **3.2.1. Характеристика ретикулярних клітин в контрольній групі щурів та при введенні триптореліну**

На гістологічних препаратах ЧКМ, ретикулярні тканини розташовувалися ексцентрично, більше тяжами вздовж судин. Ядра округлої або овальної форми, іноді з загостреними краями, структура ажурна, іноді нерівномірно-сітчаста, іноді нагадує ядро моноциту, частіше розташовано в центрі клітини або біля стінки, може мати 1-2 ядерця. Цитоплазма забарвлена в сірувато-блакитний або світло-блакитний колір, частіше з не різко окресленими контурами, іноді базифільна зернистість (рис 3.20).

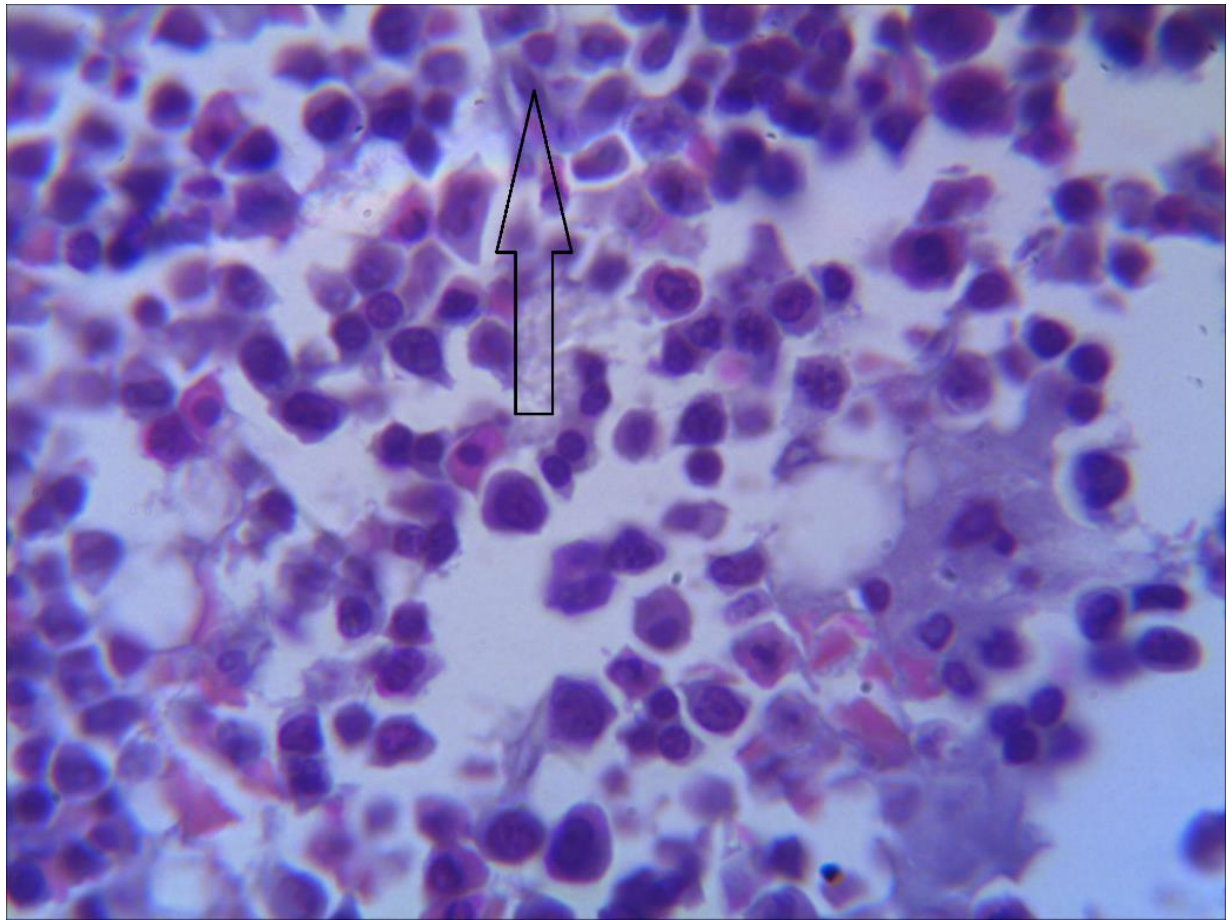


*Умовні позначки:* 1 – ретикулярна клітина.

Рис. 3.20. ЧКМ контрольна група. Забарвлення гематоксилін і еозин;  
Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На гістологічних препаратах ЧКМ, у щурів 2-ї групи на 1-ий місяць дослідження при введенні триптореліну, візуалізувалися ретикулярні клітини, що розташовувалися ексцентрично. Ядро мали округлу або овальну форми, іноді з загостреними краями, структура нерівномірно-сітчаста частіше розташовано в центрі клітини або біля стінки, мало 1-2 ядерця. Цитоплазма забарвлена в сірувато-блакитний або світло-блакитний колір, частіше з не різко окресленими контурами, іноді з базофільною зернистістю (рис 3.21).

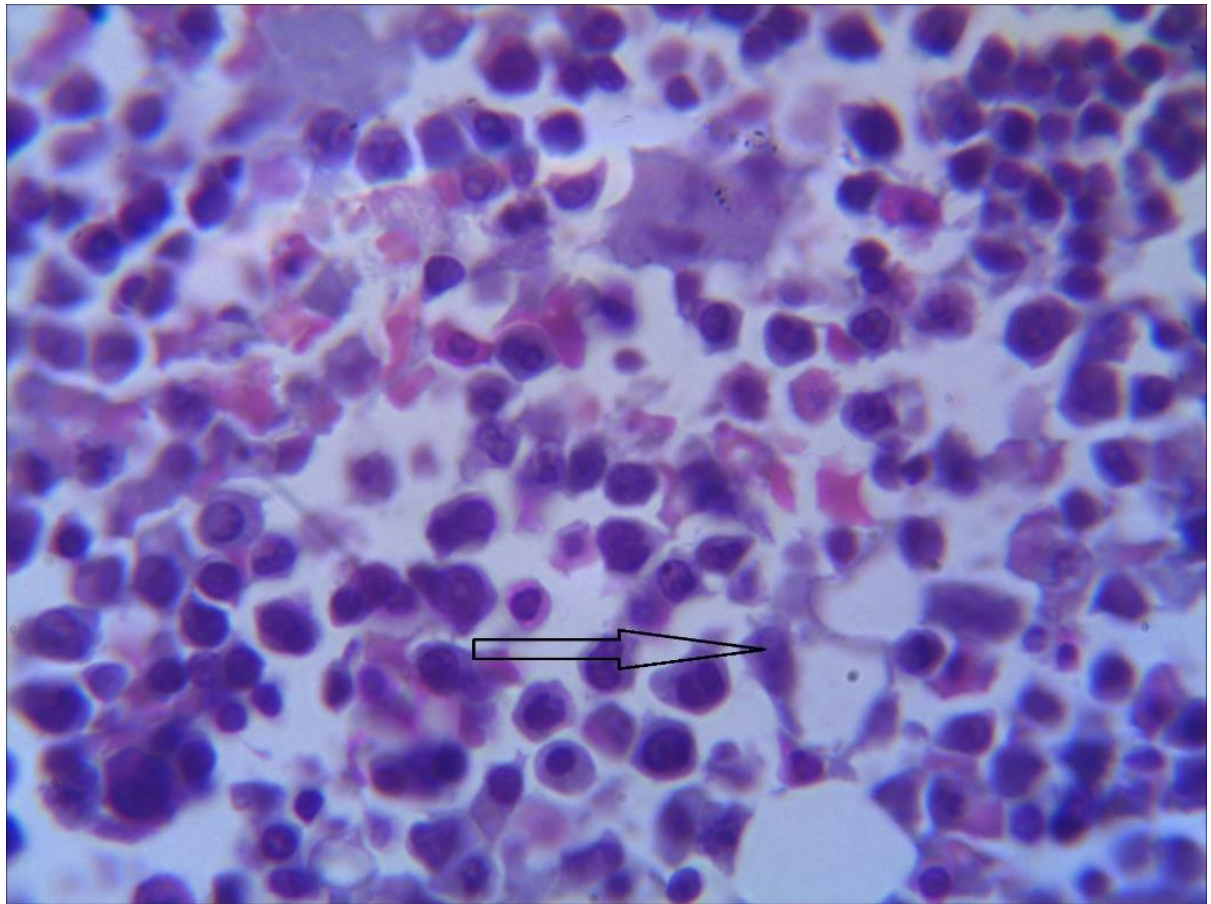




*Умовні позначки:* 1 – ретикулярна клітина.

Рис. 3.21. ЧКМ 1-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

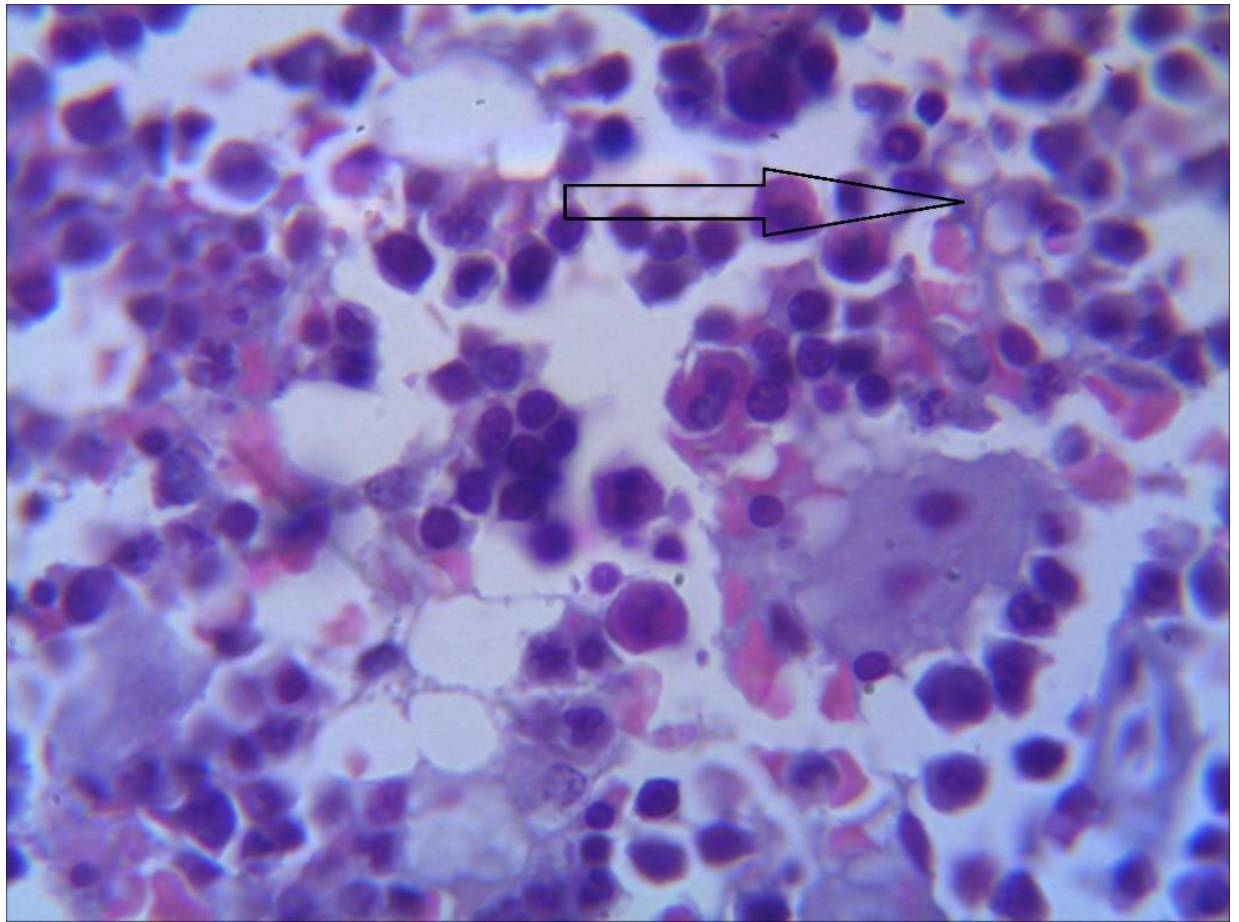
На 3-ій місяць експериментального дослідження морфологічна структура ретикулярних клітин суттєво не змінювалась, в порівнянні з попереднім терміном. Вони розташовувались ексцентрично. Ядро округлої або овальної форми, іноді з загостреними краями, мали 1-2 ядерця. Цитоплазма забарвлена в сірувато-блакитний або світло-блакитний колір, частіше з не різко окресленими контурами, з дрібною базофільною зернистістю (рис 3.22).



*Умовні позначки:* 1 – ретикулярна клітина.

Рис. 3.22. ЧКМ 3-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

6-ий місяць експериментального дослідження морфологічна структура ретикулярних клітин у 2-й групі при введенні триптореліну залишалась сталою. В структурі диферону - клітини розташовувалися ексцентрично. Ядра частіше розташовано в центрі клітини або біля стінки, округлої або овальної форми, іноді з загостреними краями, структура ажурна, нерівномірно-сітчаста, одне ядерце. Цитоплазма забарвлена в сірувато-блакитний або світло-блакитний колір, частіше з не різко окресленими контурами, іноді мало зернистість присутня (рис 3.23).

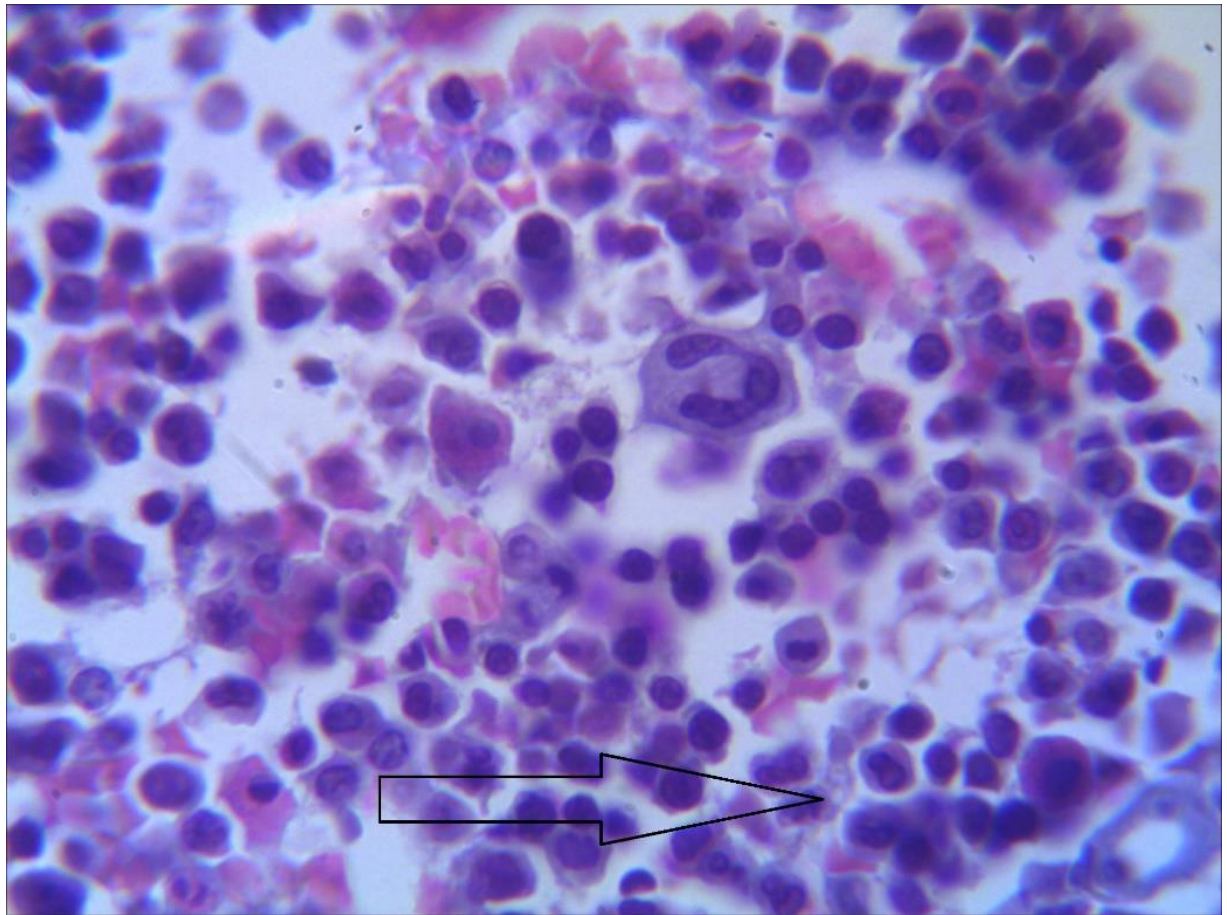


*Умовні позначки:* 1 – ретикулярна клітина.

Рис. 3.23. ЧКМ 6-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 9-й місяць експериментального дослідження морфологічна структура ретикулярних клітин змінилась за рахунок зменшення середнього діаметру клітини, ядра темні, у порівнянні із попереднім терміном. Ядро з центральним розташуванням у клітини або біля стінки, округлої або овальної форми, іноді з загостреними краями, структура ажурна, іноді нерівномірно-сітчаста, мала 1-2 ядерця, сталих розмірів. Цитоплазма забарвлена в сірувато-блакитний або світло-блакитний колір; частіше з не різко окресленими контурами, іноді мала зернистість, площа клітини зменшилась у порівнянні з попереднім терміном (рис 3.24).

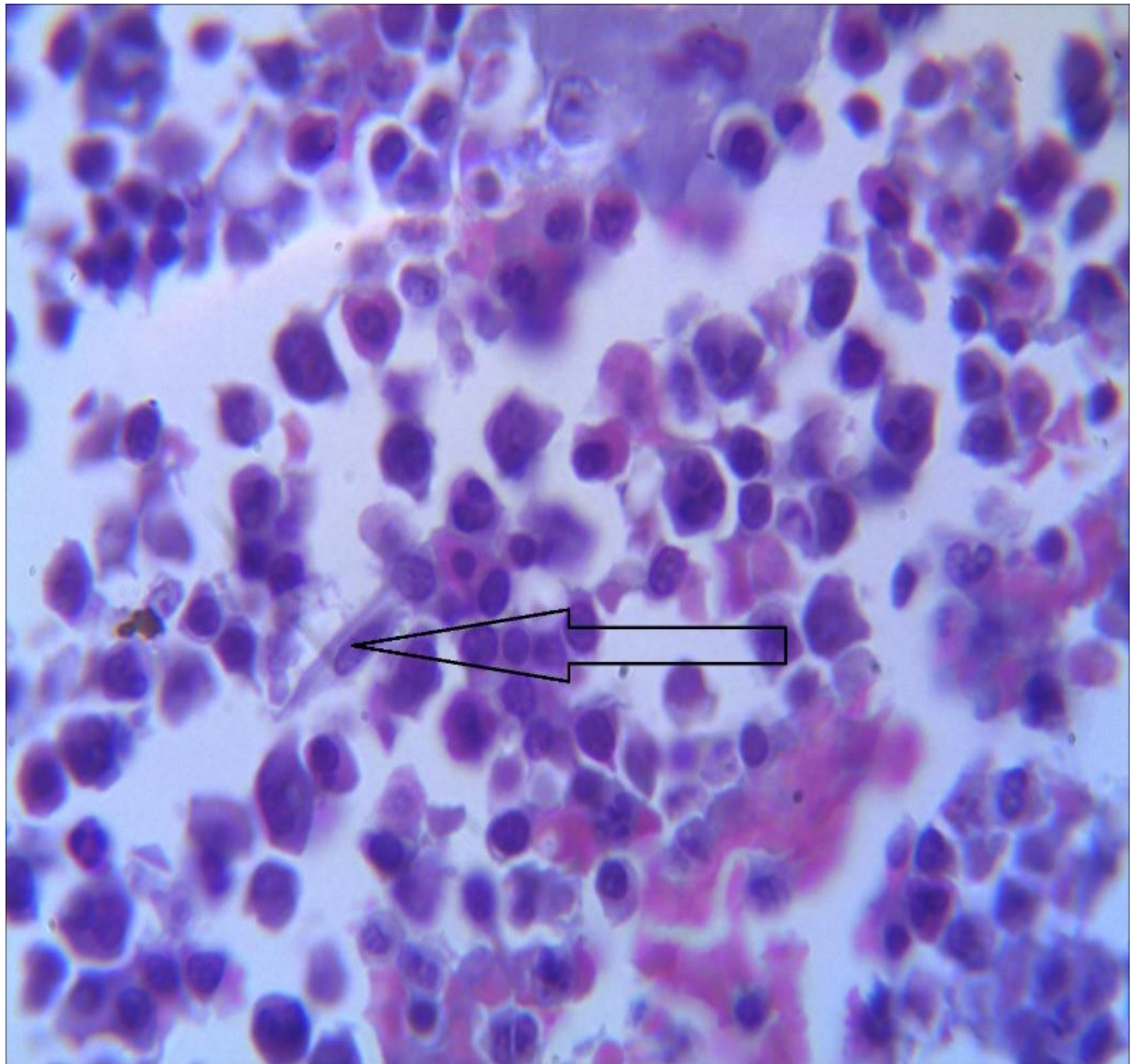




*Умовні позначки:* 1 – ретикулярна клітина.

Рис. 3.24. ЧКМ 9-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 12-й місяць у 2-й групі щурів при введенні триптореліну морфологічні зміни ретикулярних клітин вирівнялась до рівня 6-го місяця. Клітини розташовувались ексцентрично. Ядра частіше локалізувались в центрі клітини або біля стінки, мали округлу або витягнуту овальну форму(рис 3.25), іноді з загостреними краями, структура ажурна, іноді нерівномірно-сітчаста, мала 1-2 ядерця. Цитоплазма забарвлена в сірувато-блакитний або світло-блакитний колір, частіше з не різко окресленими контурами, присутня велика та дрібна базофільна зернистість.



*Умовні позначки:* 1 – ретикулярна клітина.

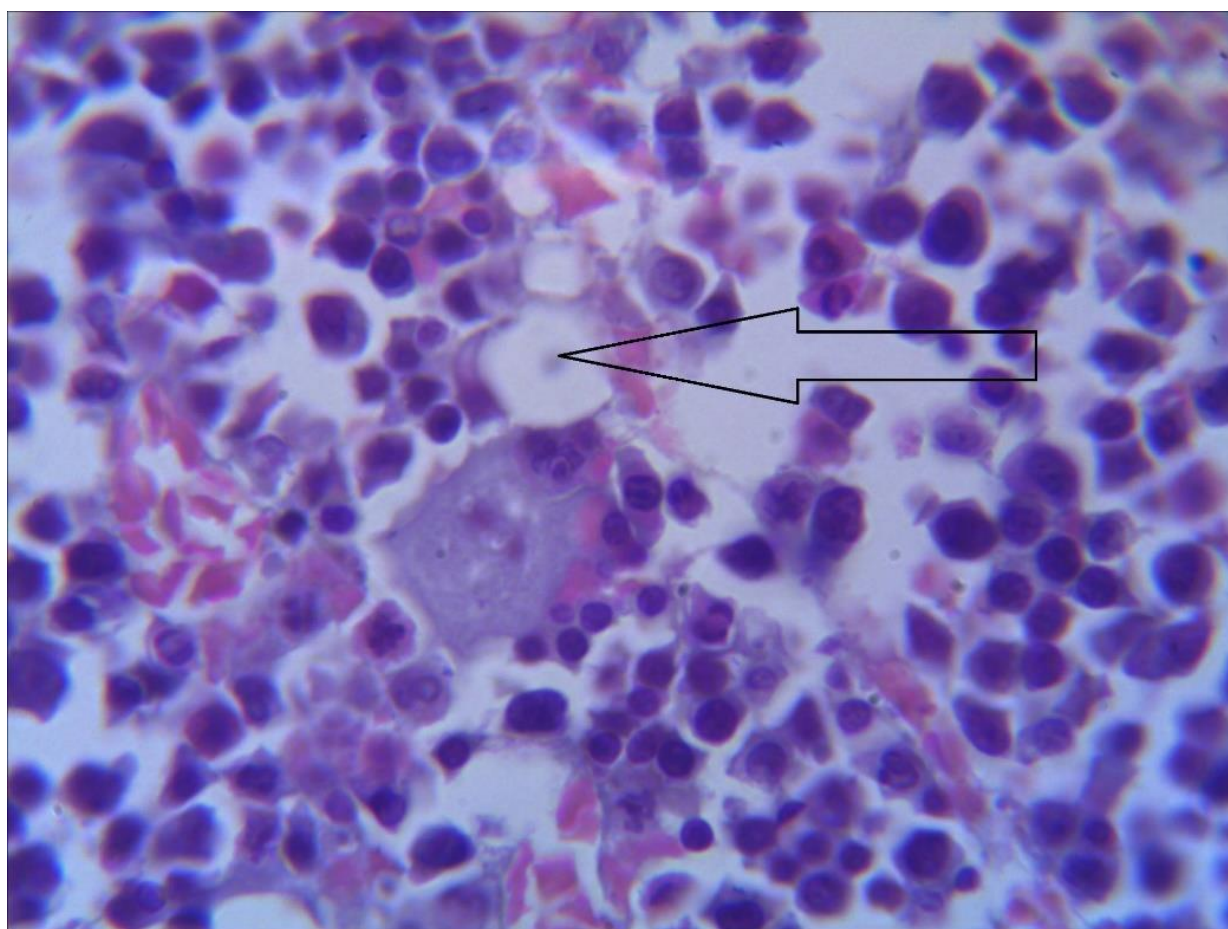
Рис. 3.25. ЧКМ 12-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

Таким чином візуалізація морфологічних змін ретикулярних клітин на світлооптичному рівні показало, що клітини в групі контролю та при введенні триптореліну морфологічно змінювались на 9-й та 12-й місяць, в порівнянні з попередніми термінами експерименту та контрольної групи тварин. Цитоплазма в ці терміни містила сірувато-блакитні або світло-блакитного кольору зернистість.



### 3.2.2. Характеристика адипоцитів у контрольній групі щурів та при введенні триптореліну

На гістологічних препаратах ЧКМ, адипоцити виглядали, як «вільні отвори». Розміри клітин був досить різнокаліберним. Форма більше округла або овальна. Майже всю клітину займала велика жирова вакуоль, без включень. Цитоплазма виглядала вузьким обідком у вигляді контуру, забарвлена в світло-блакитний колір, умовно однорідної структури; ядро дрібне, відтиснене до периферії, форма ближча до округлої, фіолетового кольору (рис 3.26).

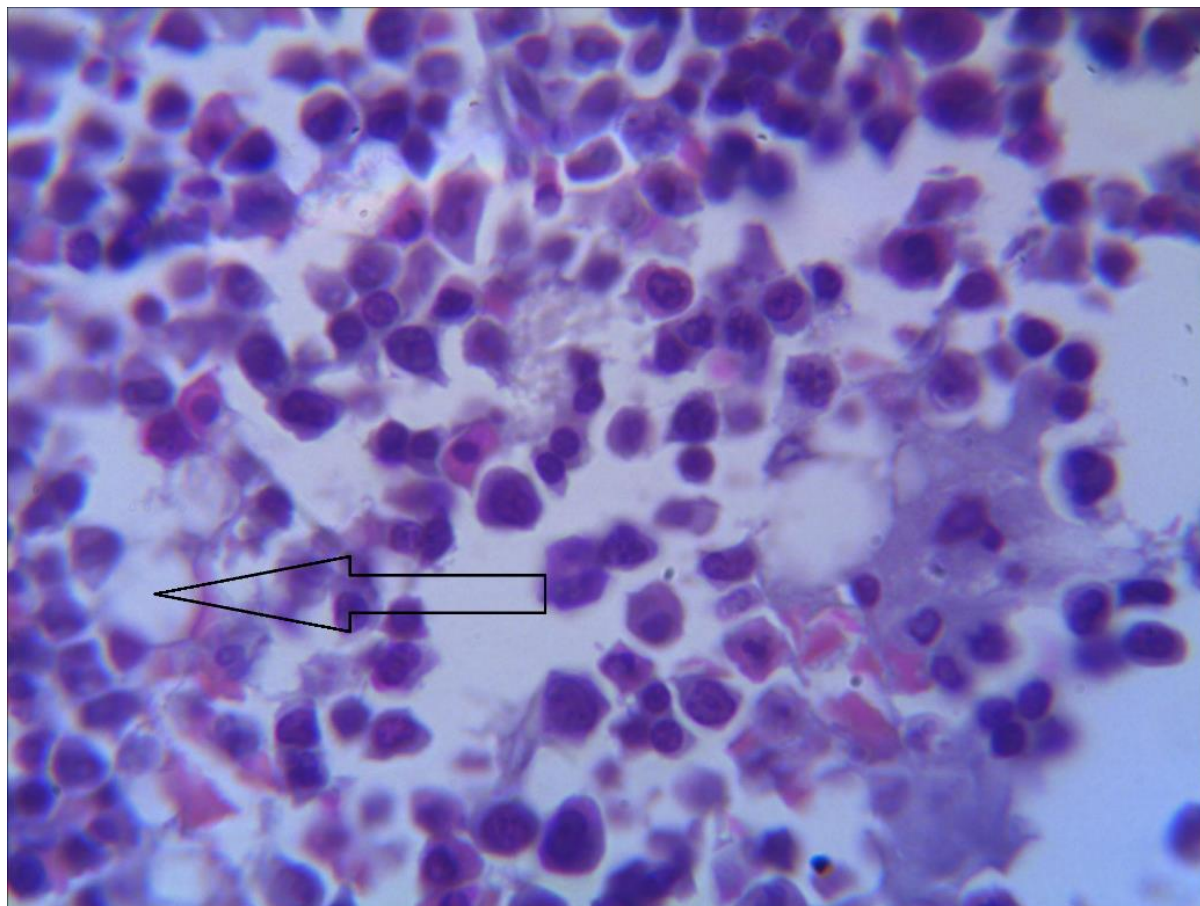


*Умовні позначки:* 1 – адипоцит.

Рис. 3.26. ЧКМ контрольна група. Забарвлення гематоксилін і еозин;  
Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На гістологічних препаратах ЧКМ, у щурів 2-ї групи на 1-ий місяць дослідження при введенні триптореліну, адипоцити морфологічно суттєво не

змінювались у порівнянні з групою контролю. Форма округла або овальна. Майже всю клітину займала велика жирова вакуоль, без включень. Ядро дрібне, але більше ніж у порівнянні з групою контролю, відтиснене до периферії, форма ближча до округлої, фіолетового кольору (рис 3.27).

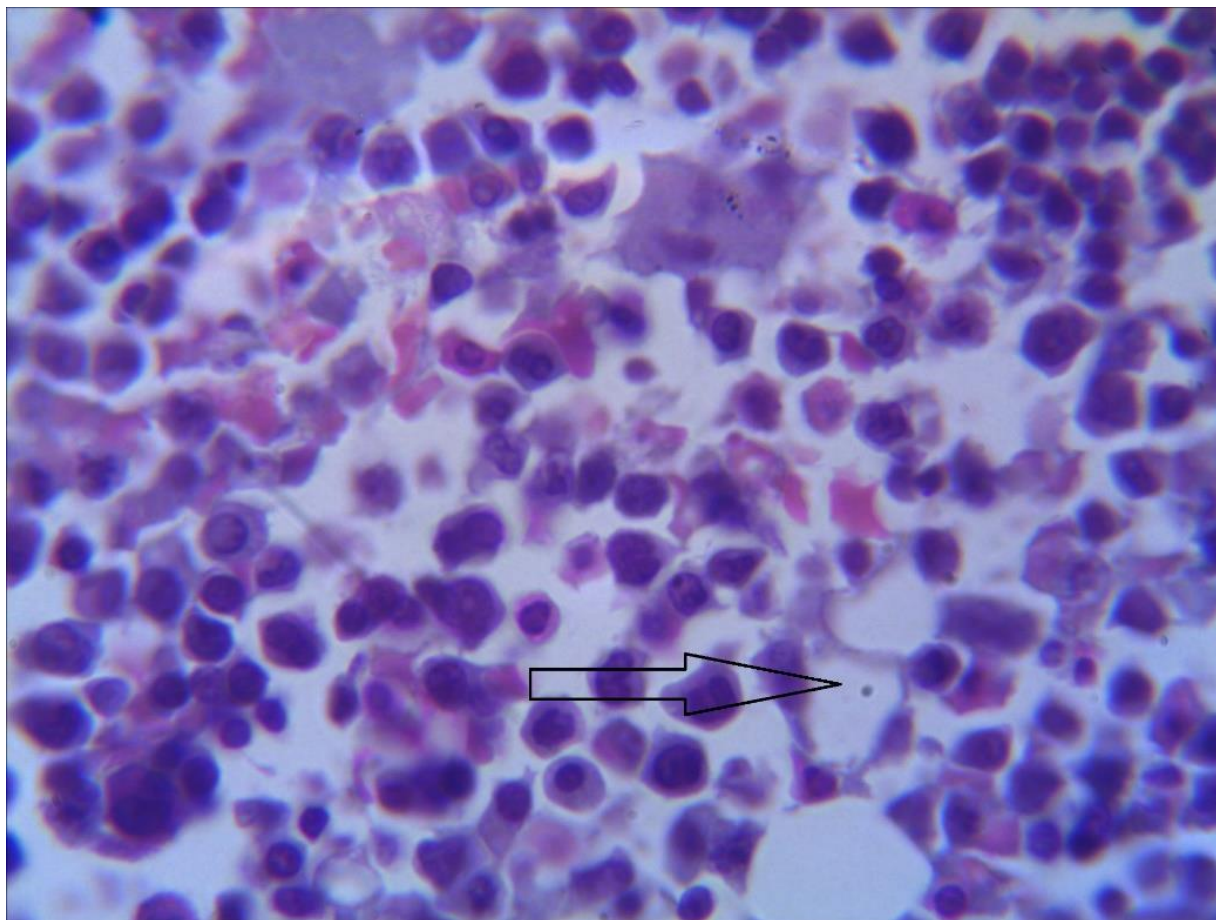


*Умовні позначки:* 1 – адипоцит.

Рис. 3.27. ЧКМ 1-ий місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин;  
Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 3-ій місяць експериментального дослідження морфологічна структура адипоцитів суттєво не змінювалась, у порівнянні із попереднім терміном. Форма залишалась округла або овальна. Майже всю клітину займала велика жирова вакуоль, однорідної структури. Цитоплазма виглядала вузьким обідком у вигляді контуру, ядро дрібне, відтиснене до периферії, форма плоска, фіолетового кольору (рис 3.28).

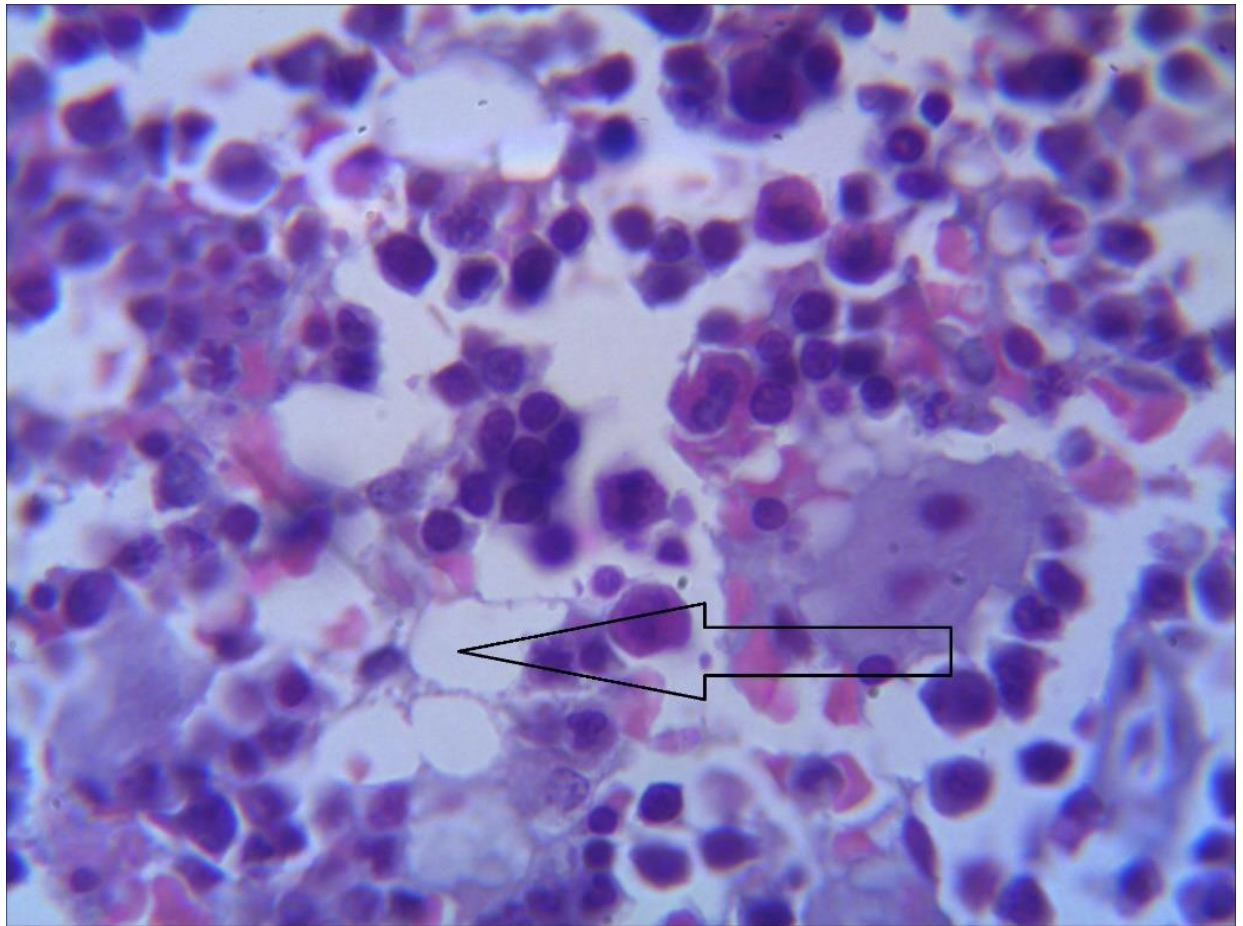




*Умовні позначки:* 1 – адипоцит.

Рис. 3.28. ЧКМ 3-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

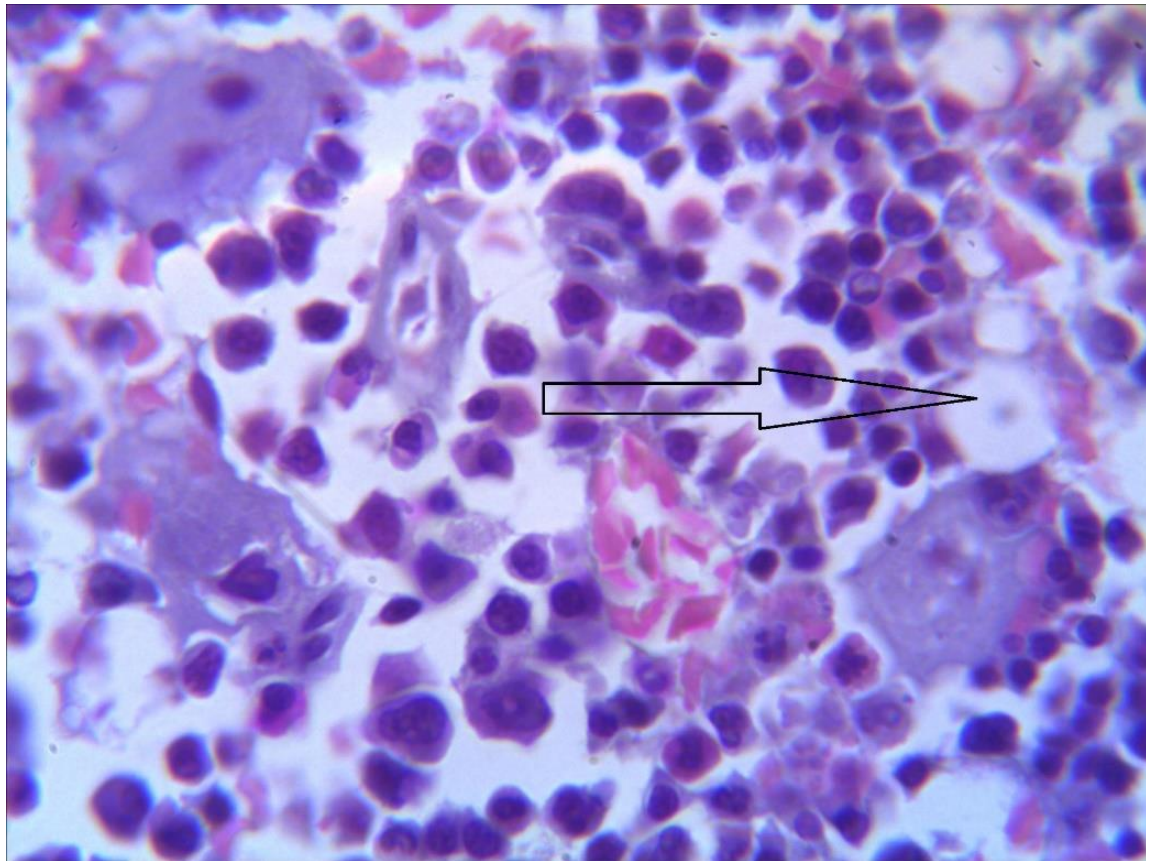
6-ий місяць експериментального дослідження морфологічна структура адипоцитів при введенні триптореліну залишалась сталою. Форма округла або овальна. Більшу частину клітини займала велика жирова вакуоль, однорідної структури. Навколо якої розташовувалась цитоплазма вузьким обідком у вигляді контуру, забарвлена в світло-блакитний колір, однорідної структури, ядро дрібне, відтиснене до периферії, форма округла, фіолетового кольору (рис 3.29).



*Умовні позначки:* 1 – адипоцит.

Рис. 3.29. ЧКМ 6-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 9-ий місяць експериментального дослідження морфологічна структура адипоцитів не змінювалась. Форма залишалась округла або овальна. Більшу частину клітини займала велика жирова вакуоль. Ядра дрібні, відтиснені до периферії, форма округла, фіолетового кольору (рис 3.30).

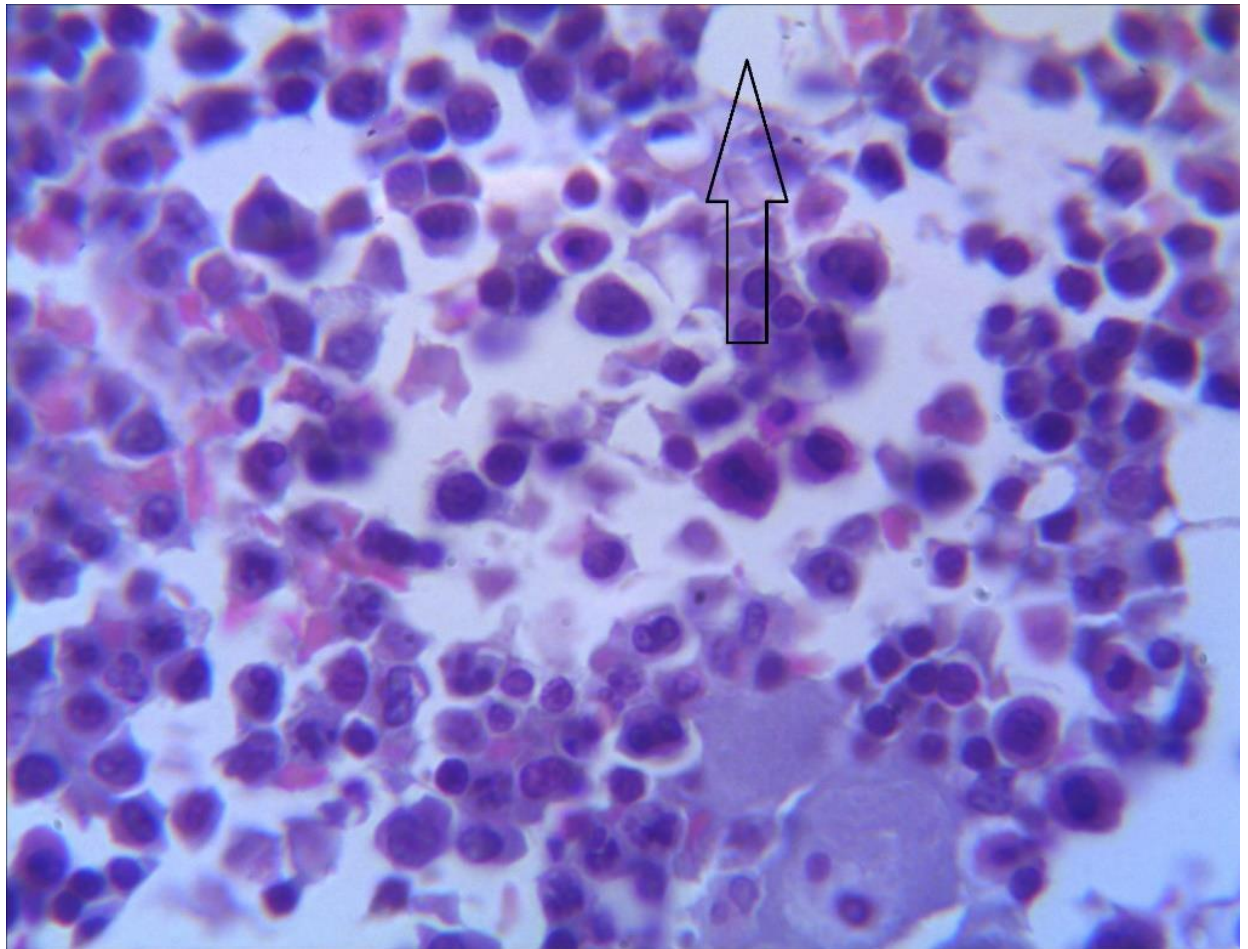


*Умовні позначки:* 1 – адипоцит.

Рис. 3.30. ЧКМ 9-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 12-ий місяць у 2 групі щурів морфологічна структура адипоцитів не змінилась у порівнянні з іншими термінами дослідження. Клітини розташовувались хаотично. Форма залишалась округла або овальна. Цитоплазма розташовувалась цитоплазма вузьким обідком у вигляді контуру, забарвлена в світло-блакитний колір, однорідної структури, навколо великої жирової вакуолі, однорідної структури. Ядро дрібне, відтиснене до периферії, форма округла, фіолетового кольору (рис 3.31).





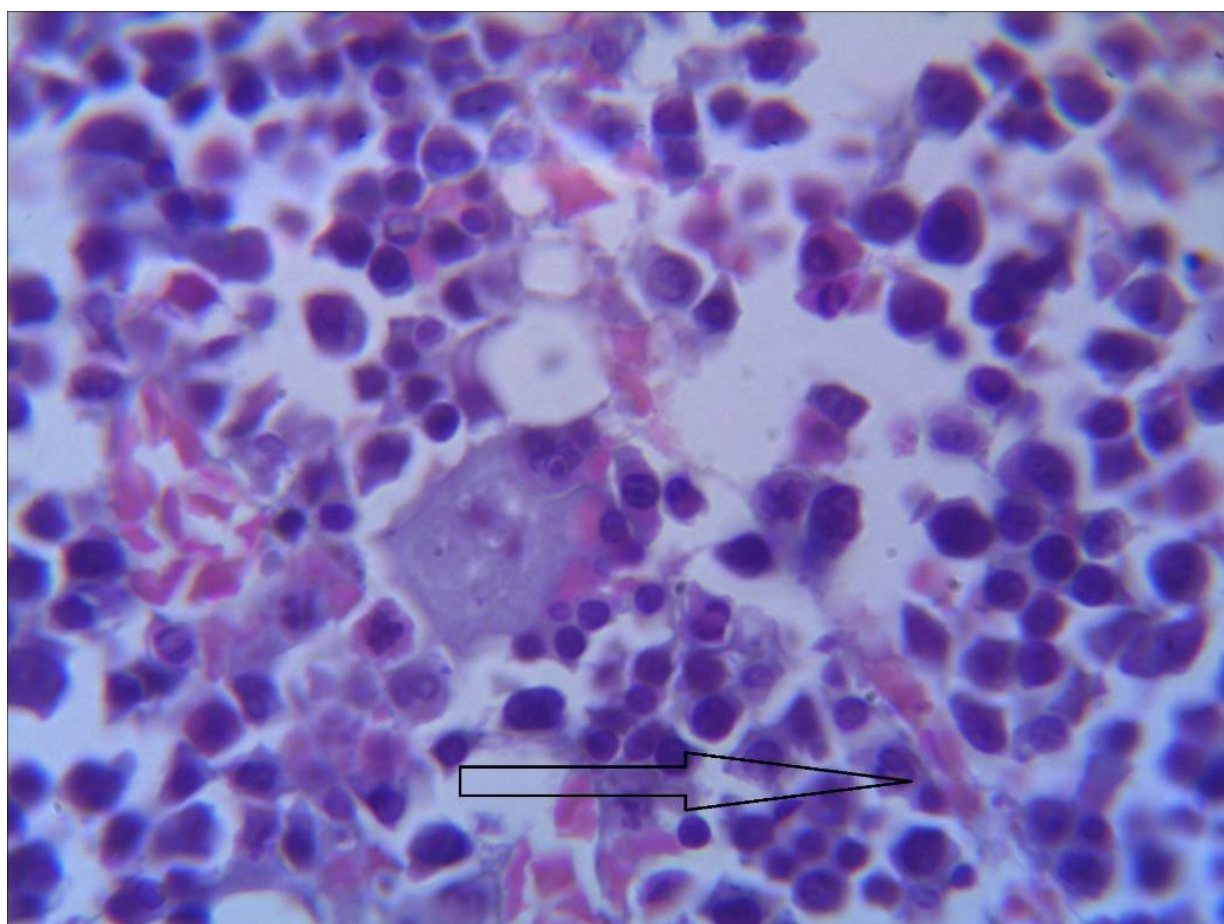
*Умовні позначки: 1 – адипоцит.*

Рис. 3.31. ЧКМ 12-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

Таким чином візуалізація морфологічних змін адипоцитів на світлооптичному рівні показало, що клітини в групі контролю та при введенні триптореліну змінювались тільки між групою контролем та 1-м місяцем дослідження, за рахунок збільшення діаметру ядра. Форма адипоцитів округла або овальна. Майже всю клітину займала велика жирова вакуоль, без включень. Цитоплазма виглядала вузьким обідком у вигляді контуру, забарвлена в світло-блакитний колір, умовно однорідної структури. Ядро дрібне, відтиснене до периферії, форма ближча до округлої, фіолетового кольору.

### 3.2.3. Характеристика макрофагів в контрольній групі щурів та при введенні триптореліну

На гістологічних препаратах ЧКМ, резидентні макрофаги мали неправильну та різноманітну форму (округлу, овальну, бобоподібну, продовгувату у вигляді метелика, петлі, гриба, підковоподібну, кільцеподібну). Ядро займало меншу частину клітини, мало овальну, продовгувату або округлу форму, темно-фіолетового забарвлення. Хроматин нещільний, сітчастої структури. Цитоплазма рясна, світло-сірого кольору, без чітких контурів, містила множинні включення. (рис 3.32).



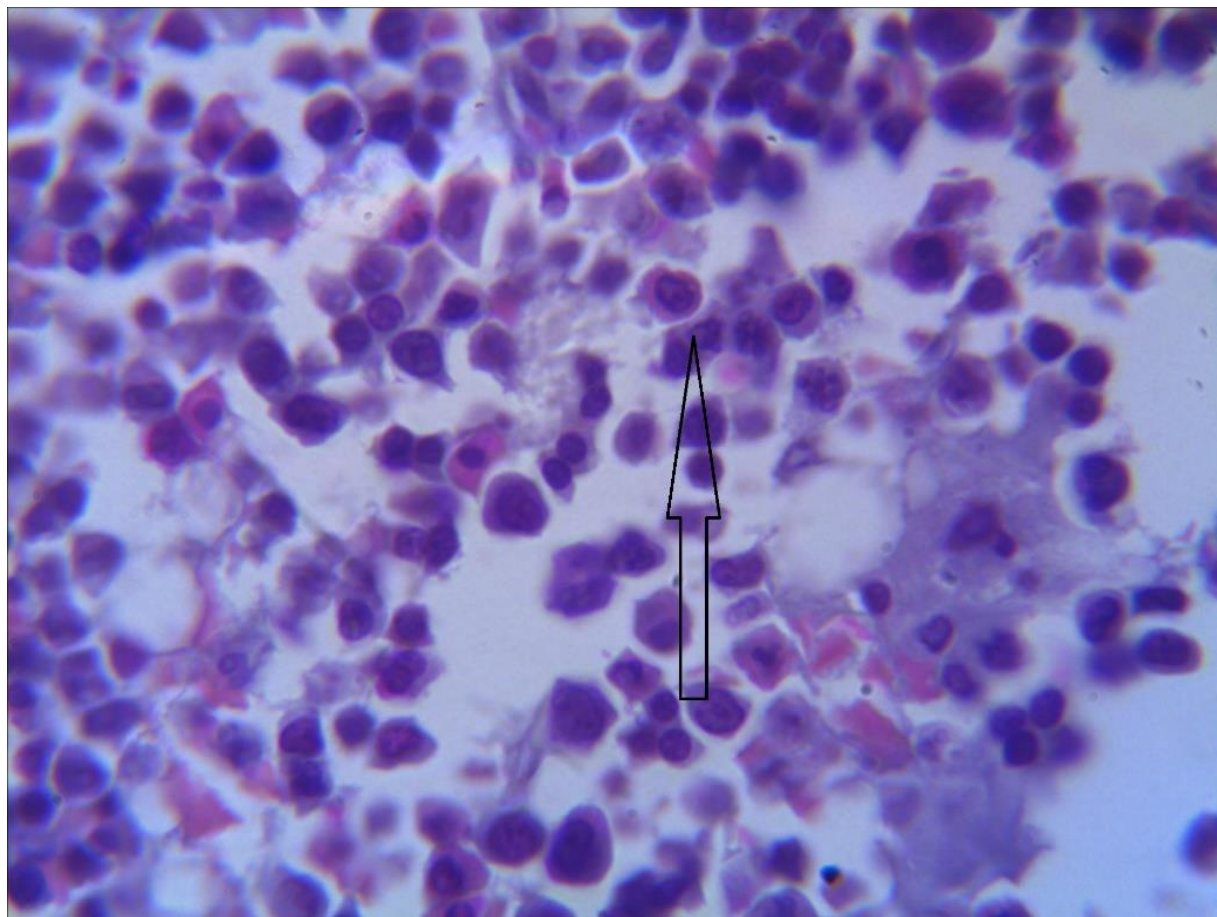
*Умовні позначки:* 1 – макрофаг.

Рис. 3.32. ЧКМ контрольна група. Забарвлення гематоксилін і еозин;  
Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На гістологічних препаратах ЧКМ, у щурів 2-ї групи на 1-й місяць дослідження, макрофаги мали неправильну та різноманітну форму. Ядро частіше



мало овальну, продовгувату іноді округлу форму, темно-фіолетового іноді синього забарвлення, хроматин нещільний, сітчастої структури. Цитоплазма рясна, світло-сірого кольору, без чітких контурів, містила множинні включення (рис 3.33).

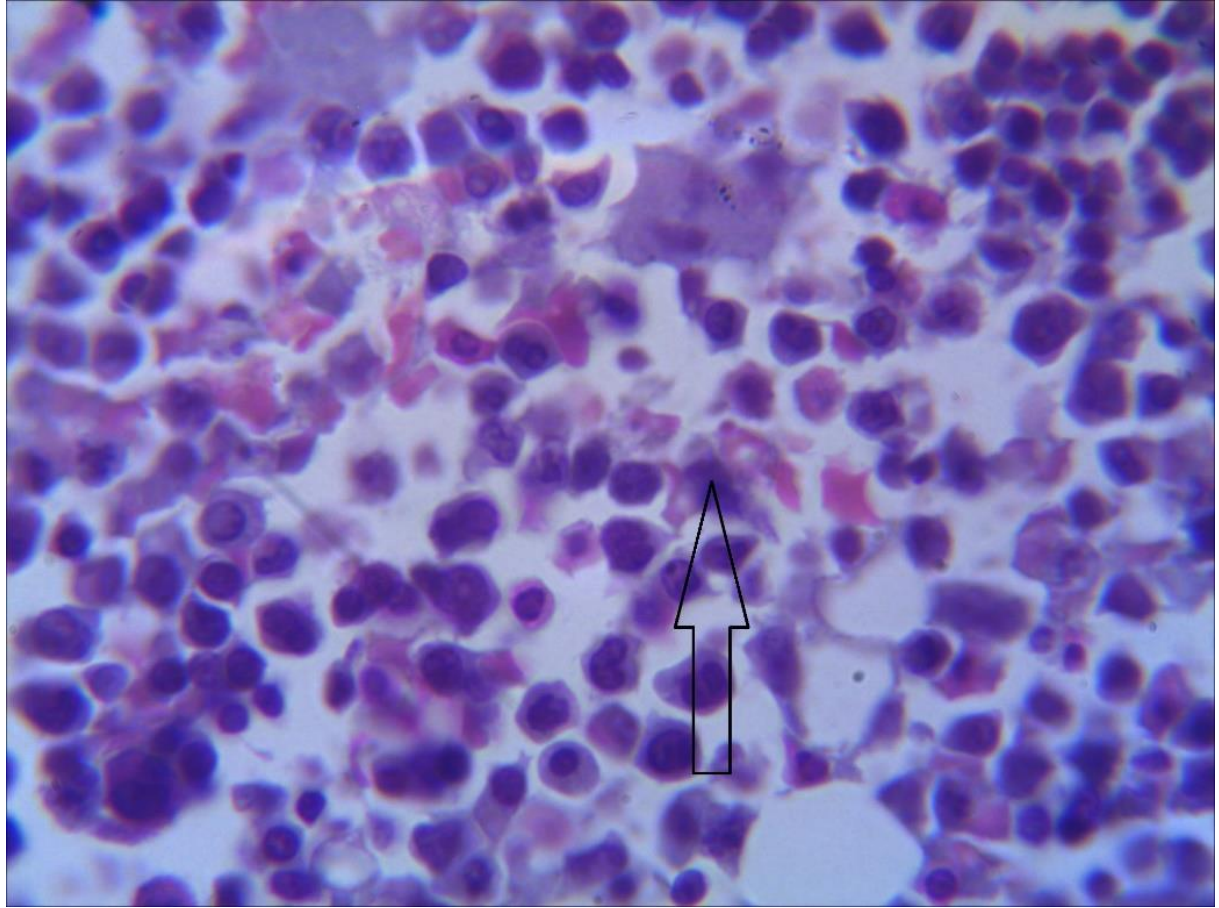


*Умовні позначки:* 1 – макрофаг.

Рис. 3.33. ЧКМ 1-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 3-ій місяць експериментального дослідження морфологічна структура макрофагів суттєво не змінювалась. Клітини мали різноманітну форму. Цитоплазма рясна, світло-сірого кольору, без чітких контурів, містила множинні включення. Ядро займало меншу частину клітини, мало продовгувату форму, темно-фіолетового забарвлення, хроматин нещільний, сітчастої структури (рис 3.34).

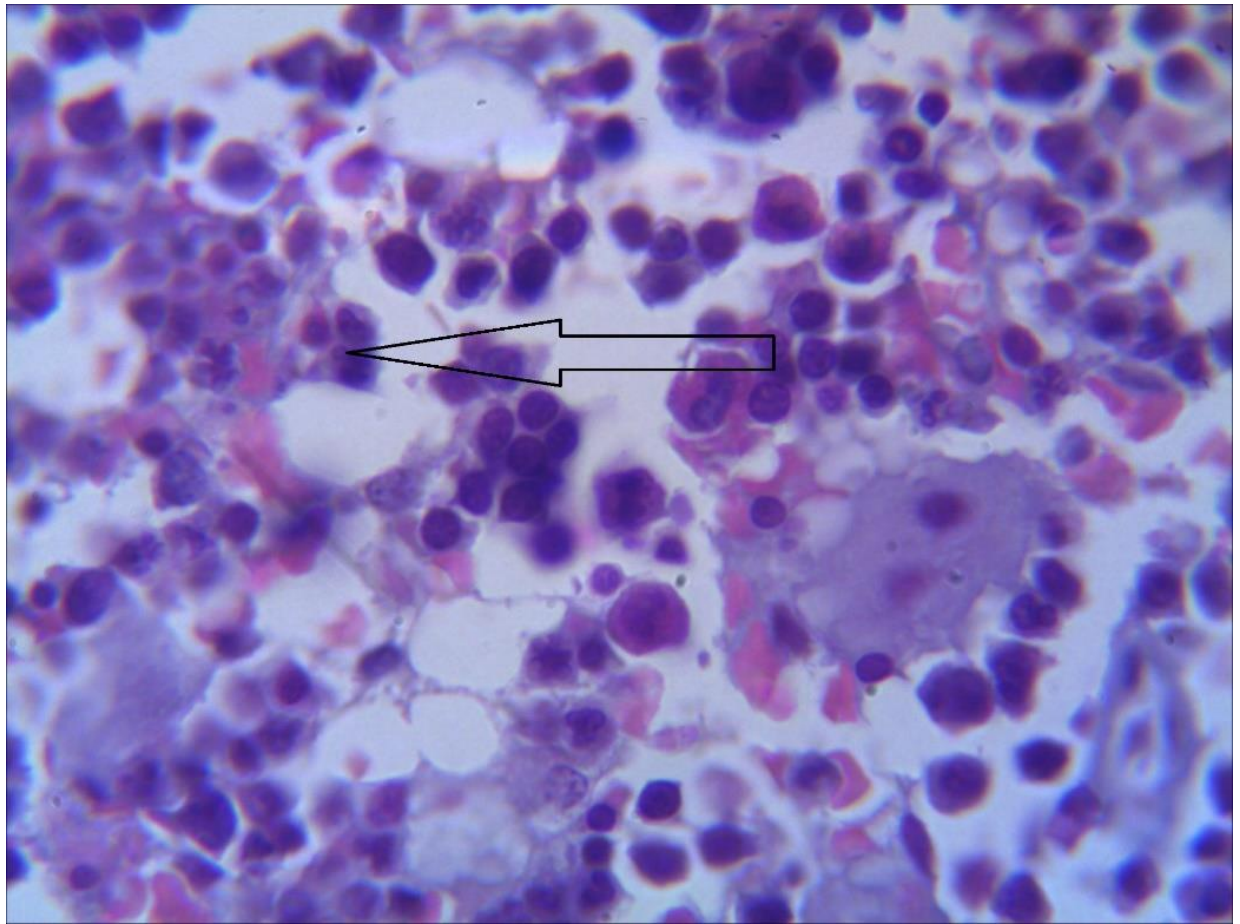




*Умовні позначки:* 1 – макрофаг.

Рис. 3.34. ЧКМ 3-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

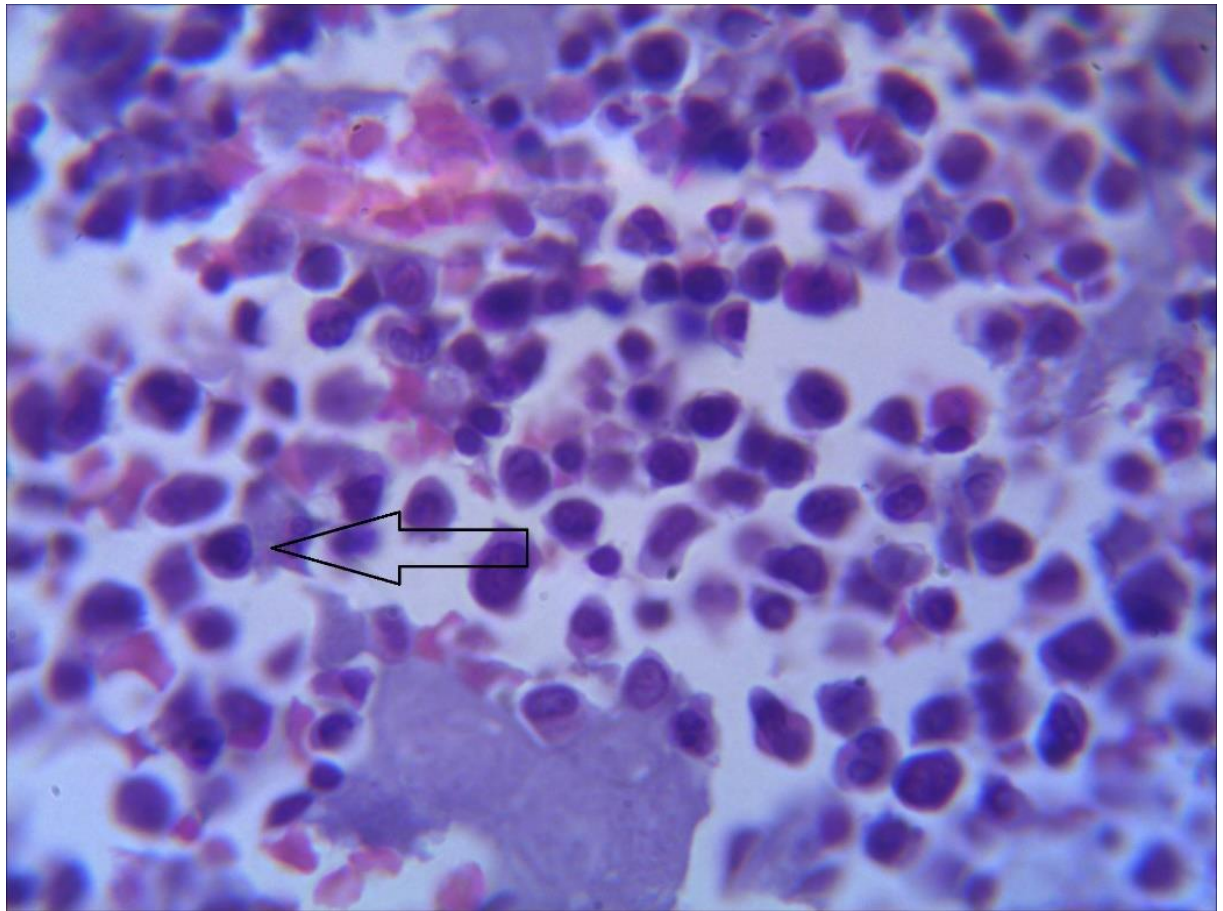
На 6-й місяць експериментального дослідження при введенні триптореліну морфологічна структура макрофагів залишалась сталою. Клітини мали різноманітну форму. Цитоплазма рясна, світло-сірого кольору, без чітких контурів, містила множинні включення. Ядро займало меншу частину клітини, мало продовгувату форму, темно-фіолетового забарвлення, хроматин нещільний, сітчастої структури (рис 3.35).



*Умовні позначки:* 1 – макрофаг.

Рис. 3.35. ЧКМ 6-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 9-ий місяць експериментального дослідження морфологічна структура макрофагів не змінювалась у порівнянні з попереднім терміном. Клітини мали різноманітну форму. Цитоплазма містила множинні включення, рясна, світло-сірого кольору, без чітких контурів. Ядро займало меншу частину клітини, мало продовгувату форму, темно-фіолетового забарвлення (рис 3.36).

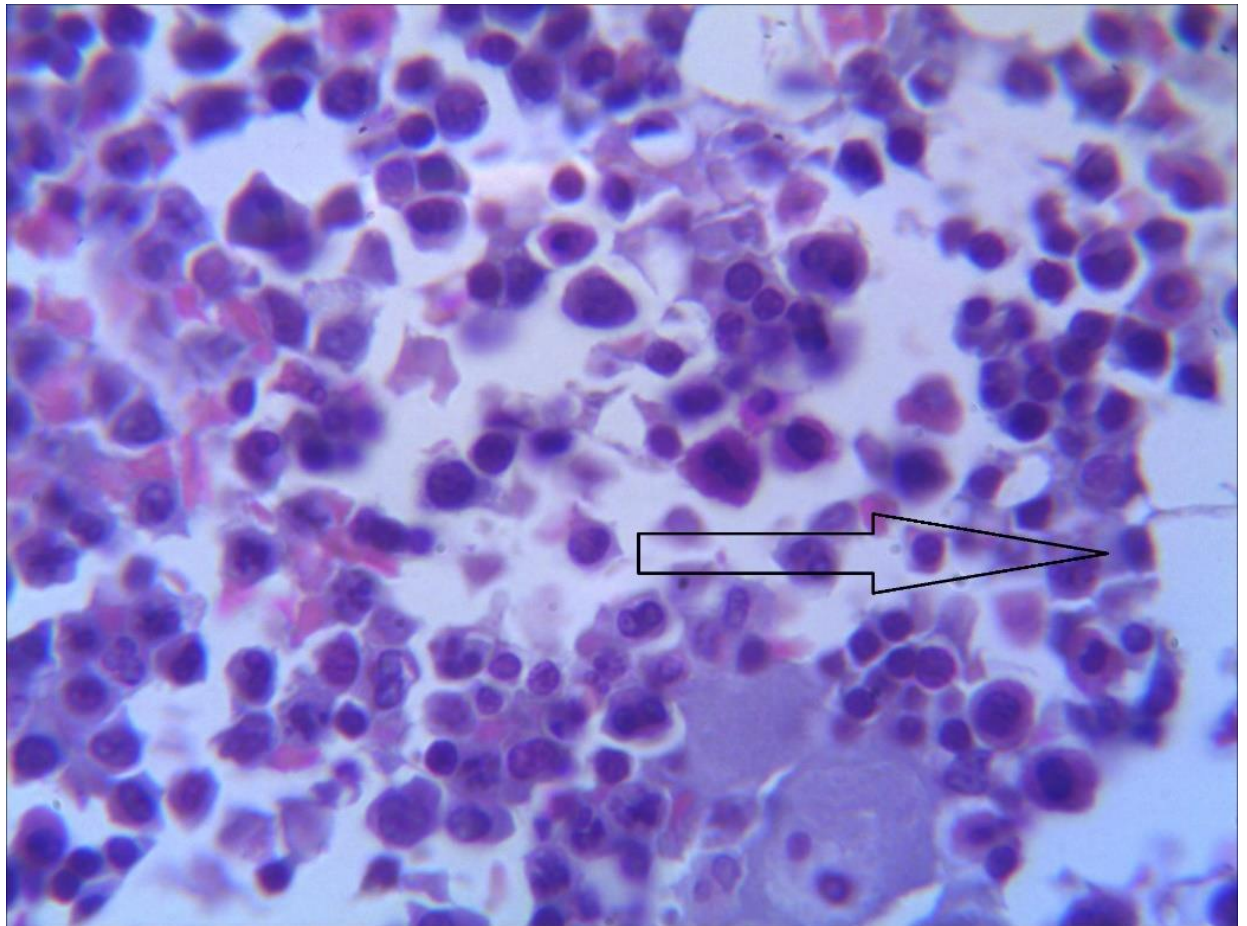


*Умовні позначки:* 1 – макрофаг.

Рис. 3.36. ЧКМ 9-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

На 12-й місяць у 2-й групі щурів морфологічна структура макрофагів не змінилась. Клітини мали різноманітну форму. Цитоплазма містила множинні вclusions, рясна, світло-сірого кольору, без чітких контурів. Ядро займало меншу частину клітини, мало продовгувату форму, темно-фіолетового забарвлення (рис 3.37).





*Умовні позначки:* 1 – макрофаг.

Рис. 3.37. ЧКМ 12-й місяць експериментального дослідження в 2-й групі, при введенні триптореліну. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

Таким чином візуалізація морфологічних змін макрофагів на світлооптичному рівні показало, що клітини в групі контролю та при введенні триптореліну змінювались тільки між групою контролем та 1-м місяцем дослідження, за рахунок зменшення діаметру ядра клітини. Макрофаги мали неправильну та різноманітну форму (округлу, овальну, бобоподібну, продовгувату у вигляді метелика, петлі, гриба, підковоподібну, кільцеподібну). Ядро займало меншу частину клітини, мало овальну, продовгувату або округлу форму, темно-фіолетового забарвлення, хроматин нещільний, сітчастої структури. Цитоплазма рясна, світло-сірого кольору, без чітких контурів, містила множинні різноманітні включення: гранули різного кольору та

розмірів, вакуолі, зруйновані клітини, ядра, пігменти, краплі жиру, іноді бактерії та інше.

### **3.3. Морфометрична характеристика клітин моноцитарного паростку та клітин оточення у групі контролю та при введенні триптореліну**

Введення триптореліну на різних стадіях дослідження показало, що структурні компоненти моноцитарного паростку ЧКМ реагують не однаково. Якщо, структура та забарвлення клітин за весь період спостереження практично не змінювалась, то досліджуваний нами морфометричний параметр характеризувалися різними показниками в контрольній та досліджуваній групах.

Аналіз кількісної характеристики стовбурових клітин показав, що цей показник суттєво не відрізнявся при порівнянні групи контролю та 2-ої групи на різних термінах дослідження при 5% рівні достовірності. Виявлений нами факт відсутності значимої різниці в кількості стовбурових клітин в групі контролю та експериментальній групі показав також відсутність різниці при порівнянні досліджуваних параметрів: площі ядра, площі клітини та ЯЦС.

#### **3.3.1. Кількісна характеристика клітин моноцитарного паростку та клітин оточення у групі контролю та при введенні триптореліну**

Аналіз кількісної характеристики клітин моноцитарного паростку, так і клітин оточення, в полі зору, показав нестабільну динаміку та асинхронність змін показників на різних термінах експерименту. Дані статистичного аналізу представлені у таблицях 3.1. та 3.2.

Таблиця 3.1.

## Характеристика кількості клітин моноцитарного паростку при введенні триптореліну

Термін/клітина	Монобласти	Промоноцити	Моноцити
Контрольна група	10,84±0,222	10,74±0,184	5,65±0,175
1-ий місяць	8,41±0,335 **	8,92±0,346 **	6,02±0,331
3-ий місяць	14,01±0,427 ***/###	13,55±0,409 ***/###	12,96±0,398 ***/###
6-ий місяць	12,73±0,297 */###	11,98±0,274 */###	11,29±0,204 */###
9-ий місяць	9,28±0,302 **/#	8,53±0,238 ***/##	7,29±0,254 ***/##
12-ий місяць	10,51±0,284 *	9,82±0,227 */#	8,47±0,254 */###

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.



### Монобласти

Дані нашого дослідження відображені в таблиці 3.1, кількісний показник монобластів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що суттєві зміни проявилися в зменшенні їх кількості на 1-й місяць спостереження при  $p < 0,01$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-й місяць дослідження визначалося суттєве збільшення кількості монобластів при  $p < 0,001$ .

При введенні триптореліну визначався ріст кількості монобластів, з достовірністю при  $p < 0,001$ , на 6-й місяць спостереження

На 9-й місяць експерименту при введенні триптореліну у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали зменшення кількості клітин, з достовірністю при  $p < 0,05$ .

Кількісний показник монобластів зрівнялася з групою контролю, різниця не суттєва при  $p > 0,05$ , на 12-й місяць дослідження.

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості монобластів на 3-й місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення кількісного показника монобластів спостерігалась на 1-й місяць спостереження при  $p < 0,01$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось суттєве збільшення кількості монобластів між 1-й місяцем та 3-й місяцем дослідження при  $p < 0,001$ ,

Порівняння кількісного показника монобластів при введенні триптореліну між 3-й та 6-й місяцем показало зменшення кількості клітин, але достовірність різниці суттєва лише при  $p < 0,05$ .

Порівнюючи дані дослідження (таблиця 3.1.), між 6-й та 9-й місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали значне зменшення кількості монобластів, при  $p < 0,01$ .

У свою чергу між 9-й та 12-й місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось збільшення кількості монобластів, але достовірність різниці є несуттєвою при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники монобластів при введенні триптореліну, що приведені у таблиці 3.1, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-им та 3-ім місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальна депривація кількісного показника монобластів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 6-им та 9-им місяцем спостереження при  $p < 0,01$ .

### Промоноцити

В таблиці 3.1, представленні дані нашого дослідження, кількісний показник промоноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що суттєві зміни проявилися в зменшенні їх кількості на 1-й місяць спостереження при  $p < 0,01$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-й місяць дослідження при введенні триптореліну визначалося суттєве збільшення кількості промонцитів при  $p < 0,001$ .

При введенні триптореліну на 6-й місяць спостереження визначався ріст кількості промоноцитів, з достовірністю при  $p < 0,001$ .

Ми спостерігали незначне зменшення кількісного показнику промоноцитів, достовірне лише при  $p < 0,01$ , на 9-й місяць експерименту.

На 12-й місяць дослідження кількість промоноцитів знизилась, але достовірність різниці є несуттєвою при  $p < 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості промоноцитів на 3-ій місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зниження кількісного показника промоноцитів спостерігалась на 9-й місяць спостереження при  $p < 0,01$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось суттєве збільшення кількості промоноцитів між 1-им місяцем та 3-ім місяцем дослідження при  $p < 0,001$ .

Порівняння кількісного показника промоноцитів при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення кількості клітин, але достовірність різниці суттєва лише при  $p < 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого дослідження, між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали значне зменшення кількості промоноцитів достовірно при  $p < 0,001$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось збільшення кількості промоноцитів, але достовірність різниці є несуттєвою при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники промоноцитів при введенні триптореліну відображених у таблиці 3.1, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальне зниження кількісного показника промоноцитів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,001$ .

### *Моноцити*

Оцінюючі дані отримані під час дослідження з введенням триптореліну, що надані у таблиці 3.1, кількісний показник моноцитів показав, що зміни проявилися у незначному та недостовірному збільшенні їх кількості на 1-й місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

При введенні триптореліну ми спостерігали різкий та піковий ріст кількості моноцитів, достовірно при  $p < 0,001$ , на 3-й місяць дослідження.

На 6-й місяць спостереження у порівнянні з контрольною групою, визначалось суттєве збільшення кількості моноцитів, з достовірністю при  $p < 0,001$ .

На 9-й місяць експерименту, ми спостерігали збільшення кількості клітин, незначне, достовірно лише при  $p < 0,01$ , що відображено у таблиці 3.1.

При порівнянні кількісних даних 12-го місяця спостереження з контрольною групою, визначалось збільшення кількості клітин, з достовірністю при  $p < 0,001$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, визначається максимальне достовірне збільшення кількості моноцитів на 3-й місяць дослідження при  $p < 0,001$ . Зменшення кількісного показника моноцитів у порівнянні із групою контролю не спостерігалось на всіх термінах експерименту.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось суттєве збільшення кількості моноцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ ,

Порівняння кількісного показника моноцитів при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення кількості клітин, але достовірність різниці суттєва лише при  $p < 0,05$ .

Порівнюючи дані, що відображені у таблиці 3.1, між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали значне зниження кількості моноцитів достовірну при  $p < 0,001$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось збільшення кількості моноцитів достовірне, але несуттєве, лише при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники моноцитів при введенні триптореліну, які відображені нами вище у таблиці 3.1, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальне зменшення кількісного показника моноцитів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,001$ .

Таблиця 3.2.

## Характеристика кількості клітин оточення при введенні триптореліну

Термін/клітина	Адипоцити	Ретикулярні клітини	Макрофаги
Контрольна група	4,69±0,171	4,86±0,147	1,91±0,076
1-ий місяць	4,43±0,264	4,24±0,243 *	1,74±0,096
3-ий місяць	4,21±0,255 #	4,04±0,214 ##	1,69±0,093 #
6-ий місяць	5,11±0,262 *	5,25±0,285 **	1,88±0,095
9-ий місяць	6,01±0,255 */##	4,49±0,211 *	1,89±0,097
12-ий місяць	7,22±0,259 **/###	5,22±0,206 *	2,02±0,111

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

## *Адипоцити*

Аналізуючи дані експерименту, що зображені у таблиці 3.2, кількісний показник адипоцитів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що суттєві зміни проявилися в несуттєвому та недостовірному зменшенні їх кількості на 1-й місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-й місяць дослідження при введенні триптореліну визначалося вже більш значне та достовірне зменшення кількості адипоцитів при  $p < 0,05$ .

Оцінюючі дані нашого дослідження ми визначали ріст кількісного показника адипоцитів, але не достовірний при  $p > 0,05$ , на 6-й місяць спостереження.

На 9-й місяць експерименту у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали значне збільшення кількості клітин, достовірне при  $p < 0,01$ .

На 12-й місяць дослідження при введенні триптореліну кількісний показник адипоцитів зріс максимально, достовірно при  $p < 0,001$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількісного показника адипоцитів на 12-й місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення кількісного показника адипоцитів спостерігалась на 3-й місяць спостереження при  $p < 0,05$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення кількості адипоцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого дослідження що представленні у таблиці 3.2, між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення кількості клітин, але достовірність різниці суттєва лише при  $p < 0,05$ .

Порівняння кількісного показника адипоцитів при введенні триптореліну між 6 та 9 місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали схожий ріст кількості адипоцитів, як і раніше, достовірний при  $p < 0,05$ .



У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось найсуттєвіше збільшення кількості адипоцитів достовірне при  $p < 0,01$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники адипоцитів при введенні триптореліну у нашому дослідженні, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем експерименту при  $p < 0,01$ . У свою чергу максимальне зменшення кількісного показника адипоцитів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між групою контролю та 1 місяцем спостереження, але не суттєве та не достовірне при  $p > 0,05$ .

### *Ретикулярні клітини*

Кількісний показник ретикулярних клітин в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що зміни проявилися в зменшенні їх кількості на 1-й місяць спостереження при  $p < 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що відображено у таблиці 3.2.

На 3-й місяць дослідження у порівнянні з контрольною групою визначалося більш суттєве зменшення кількості ретикулярних клітин, що достовірне при  $p < 0,01$ .

За даними нашого дослідження на 6-й місяць спостереження вже визначався ріст кількості ретикулярних клітин, але недостовірний та несуттєвий при  $p > 0,05$ .

Ми спостерігали зменшення кількісного показника клітин, але недостовірне та несуттєве при  $p > 0,05$ , на 9-й місяць експерименту.

На 12-й місяць дослідження при введенні триптореліну визначався ріст кількості ретикулярних клітин, але недостовірний та несуттєвий при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості ретикулярних клітин на 6-й місяць дослідження при  $p < 0,05$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення кількісного показника ретикулярних клітин спостерігалась на 3 місяць спостереження при  $p < 0,01$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення кількості ретикулярних клітин між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння кількісного показника ретикулярних клітин при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало суттєве збільшення кількості клітин, достовірність різниці суттєва при  $p < 0,01$ .

Порівнюючі дані нашого експерименту, що приведені у таблиці 3.2., між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали значне не суттєве, але достовірне зменшення кількості ретикулярних клітин, при  $p < 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось збільшення кількості ретикулярних клітин достовірне, але несуттєве лише при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючі кількісні показники ретикулярних клітин при введенні триптореліну, що надані нами у таблиці 3.2, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p < 0,01$ . У свою чергу максимальне зменшення кількісного показника ретикулярних клітин при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,05$ .

#### *Макрофаги*

Оцінюючі дані нашого експерименту, кількісний показник макрофагів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що зміни проявилися у незначному та недостовірному зменшенні їх кількості на 1-й місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що представлено у таблиці 3.2.

Аналізуючи дані отримані під час дослідження при введенні триптореліну, на 3-й місяць ми спостерігали незначне, але достовірне зменшення кількості макрофагів, достовірно при  $p < 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, на 6-й місяць спостереження визначалось несуттєве, мінімальне зменшення кількості макрофагів, з достовірністю при  $p > 0,05$ .

На 9-й місяць експерименту при введені триптореліну, ми також спостерігали мінімальне та недостовірне зменшення кількості клітин, при  $p > 0,05$ .

При порівнянні кількісних даних 12-ого місяця спостереження з контрольною групою, визначалось незначне збільшення кількості макрофагів, але недостовірне при  $p > 0,05$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, визначається недостовірне максимальне збільшення кількості макрофагів на 12-й місяць дослідження при  $p > 0,05$ . Максимальне зменшення кількісного показника макрофагів у порівнянні із групою контролю спостерігалось на 6-й місяць експерименту при введені триптореліну, з достовірністю при  $p < 0,05$ .

При порівнянні між групами при введені триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення кількості макрофагів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння кількісного показника макрофагів при введені триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення кількості клітин, але достовірність різниці суттєва лише при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого експерименту у таблиці 3.2, між 6-м та 9-м місяцем при введені триптореліну ми спостерігали незначне та недостовірне збільшення кількості макрофагів  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введені триптореліну визначалось збільшення кількості макрофагів, несуттєве та недостовірне, при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники макрофагів при введені триптореліну по даним, що надані у таблиці 3.2, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зниження кількісного показника макрофагів при введені триптореліну у порівнянні між групами визначалась між групою контролю та 1-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .

Таблиця 3.3.

**Характеристика площі клітин моноцитарного паростку при введенні триптореліну**

Термін/клітина	Монобласти	Промоноцити	Моноцити
Контрольна група	212,69±14,219	146,91±8,551	212,42±13,362
1-ий місяць	205,76±12,592	132,26±8,212	202,98±12,893
3-ий місяць	209,34±13,125	131,85±7,443	198,21±11,991
6-ий місяць	219,45±13,055	135,13±9,099	199,21±12,672
9-ий місяць	200,71±12,887	134,31±9,825	201,46±11,215
12-ий місяць	203,62±12,749	137,41±9,766	203,99±12,367

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

### **3.3.2. Характеристика площі клітин моноцитарного паростку та клітин оточення у групі контролю та при введенні триптореліну**

Аналіз статистичних даних площі клітин моноцитарного паростку та клітин оточення показав сталі показники моноцитарного ряду та нестабільну динаміку клітин оточення. Дані представлені у таблиці 3.3 та 3.4.

#### Монобласти

Оцінюючі дані нашого дослідження, що представлені в з таблиці 3.3, показник площі монобластів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що відбулися несуттєві зміни, що проявилися в зменшенні їх площі на 1-й місяць спостереження, при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що не є достовірним.

На 3-й місяць дослідження у порівнянні з контрольною групою визначалося також несуттєве та недостовірне зменшення площі монобластів при  $p > 0,05$ .

Аналізуючи дані експерименту визначався ріст площі монобластів, але незначний при  $p > 0,05$ , на 6-й місяць спостереження.

На 9-й місяць експерименту ми спостерігали максимальне зменшення площі клітин, з достовірністю при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну площа клітин зменшилась на 12-й місяць дослідження, різниця не суттєва при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне збільшення площі монобластів на 6-й місяць дослідження при  $p > 0,05$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення площі клітин спостерігалась на 9-й місяць спостереження  $p > 0,05$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве збільшення площі монобластів між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння площі монобластів між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення клітин, але достовірність різниці несуттєва та недостовірна при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані експерименту, що зображені у таблиці 3.3, між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали незначне зменшення площі монобластів, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось несуттєве збільшення площі монобластів та не достовірне, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники площі монобластів при введенні триптореліну по даним нашого дослідження (таблиця 3.3.), максимальне збільшення площі клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення площі клітин у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ . Достовірних змін площі монобластів не спостерігалось.

#### *Промоноцити*

Аналізуючи дані дослідження, що відображені у таблиці 3.3., площа промоноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну показала, що суттєві зміни проявилися в недостовірному зменшенні площі на 1-й місяць спостереження  $p > 0,05$ , у порівнянні з групою контролю.

Визначалося незначне та недостовірне зменшення площі промонцитів при  $p > 0,05$ , на 3-й місяць дослідження.

На 6-й місяць спостереження у порівнянні з контрольною групою також визначалось зменшення площі промоноцитів, з достовірністю при  $p > 0,05$ .

Оцінюючі дані експерименту при введенні триптореліну ми спостерігали зменшення площі клітин, незначне та недостовірне на 9-й місяць, лише при  $p > 0,05$ .

На 12-й місяць дослідження площа клітин несуттєво знизилась, при  $p > 0,05$ .

Таким чином максимальна площа промоноцитів визначається у групі контролю. Максимальне зменшення площі промоноцитів спостерігалась на 3-й місяць спостереження при  $p > 0,05$ , у порівнянні із групою контролю.



При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось незначне та мінімальне зменшення площі промоноцитів між 1-й місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння площі промоноцитів при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало несуттєве збільшення площі клітин, різниця лише при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали незначне зменшення площі промоноцитів достовірно при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось збільшення площі промоноцитів недостовірно, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи площу промоноцитів нашого експерименту при введенні триптореліну, максимальне збільшення площі клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ ; а максимальне значення визначалось у групі контролю. У свою чергу максимальне зменшення площі промоноцитів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 1-м та 3-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .

#### *Моноцити*

Оцінюючі площу моноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну ми спостерігали, що зміни проявилися у значному, але недостовірному зменшенні площі на 1-й місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

Аналізуючи дані отримані при введенні триптореліну, що зображені в таблиці 3.3, на 3-й місяць дослідження у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали максимальне, але не достовірно зменшення площі моноцитів, при  $p > 0,05$ .

На 6-й місяць спостереження, визначалось несуттєве зменшення площі моноцитів, при  $p > 0,05$ .

На 9-й місяць експерименту у порівнянні з контрольною групою, ми спостерігали незначне зменшення площі клітин, лише при  $p > 0,05$ .

При порівнянні площі клітин на 12-й місяць спостереження з контрольною групою, визначалось зменшення площі клітин, незначне при  $p > 0,05$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, максимальна площа моноцитів визначалась у групі контролю. Максимальне зменшення площі моноцитів спостерігалась на 3-й місяць спостереження при  $p > 0,05$ , у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення площі моноцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння площі моноцитів при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення площі клітин, але недостовірне та незначне, при  $p > 0,05$ .

Аналізуючи дані нашого експерименту, між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали незначний ріст площі моноцитів, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось несуттєве збільшення площі моноцитів, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники площі моноцитів при введенні триптореліну, що представленні у таблиці 3.3, максимальне збільшення площі клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . Максимальне значення у групі контролю. У свою чергу максимальне зменшення площі моноцитів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 1-м та 3-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .

Таблиця 3.4.

## Характеристика площі клітин оточення при введенні триптореліну

Термін/клітина	Адипоцити	Ретикулярні клітини	Макрофаги
Контрольна група	521,65±23,218	172,63±7,835	764,21±27,564
1-ий місяць	543,68±29,016	196,83±11,489#	795,88±34,022
3-ий місяць	538,81±28,993	194,24±11,845 #	806,19±33,514
6-ий місяць	505,23±24,992	222,19±12,555 */###	794,23±26,778
9-ий місяць	536,49±23,528	160,69±14,148 **	681,44±22,553 */#
12-ий місяць	586,92±23,949 */#	206,24±11,497 */#	729,36±24,336

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

## *Адипоцити*

Оцінюючі дані нашого дослідження, показник площі адипоцитів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що зміни проявилися в несуттєвому та недостовірному збільшенні їх площі на 1-й місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що відображено в таблиці 3.4.

При введенні триптореліну визначалося менш значне та недостовірне збільшення адипоцитів при  $p > 0,05$ , на 3-й місяць дослідження.

На 6-й місяць спостереження вже визначалось зменшення площі адипоцитів, при  $p > 0,05$ .

На 9-й місяць експерименту у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали незначне та недостовірне збільшення клітин при  $p > 0,05$ .

Площа адипоцитів зростає максимально, на 12-й місяць дослідження у порівнянні з контрольною групою, достовірно при  $p < 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення площі адипоцитів на 12-й місяць дослідження при  $p < 0,05$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення показника площі адипоцитів спостерігалась на 6-й місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення площі адипоцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого експерименту, між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення клітин, але достовірність різниці несуттєва, при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали незначний ріст площі адипоцитів, як і раніше, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось найсуттєвіше збільшення адипоцитів достовірно при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники нашого дослідження, площі адипоцитів при введенні триптореліну, що відображені у таблиці 3.4,

максимальне збільшення клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення показника площі адипоцитів при введені триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження, але не суттєва та не достовірна при  $p > 0,05$ .

### *Ретикулярні клітини*

Оцінюючі дані нашого дослідження, що представлені у таблиці 3.4, площі ретикулярних клітин в групі контролю та при введенні триптореліну показали, що зміни проявилися в збільшенні їх площі на 1-й місяць спостереження при  $p < 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-й місяць дослідження у порівнянні з контрольною групою визначалося менш суттєве збільшення площі ретикулярних клітин, що достовірне при  $p < 0,05$ .

При введенні триптореліну на 6-й місяць спостереження визначався різкий ріст площі ретикулярних клітин, вже достовірний при  $p < 0,01$ .

На 9-й місяць експерименту ми спостерігали незначне та недостовірне зменшення площі клітин, при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою на 12-й місяць дослідження вже визначався ріст площі ретикулярних клітин, значний та достовірний при  $p < 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення площі ретикулярних клітин на 6-й місяць дослідження при  $p < 0,01$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення показника площі ретикулярних клітин спостерігалась на 9-й місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення площі ретикулярних клітин між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника площі ретикулярних клітин між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення клітин, достовірність різниці суттєва при  $p < 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого експерименту, між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали значне, та достовірне зменшення площі ретикулярних клітин, достовірну при  $p < 0,01$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось збільшення площі ретикулярних клітин достовірне, але несуттєве лише при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники площі ретикулярних клітин при введенні триптореліну по даним нашого дослідження, що представленні у таблиці 3.4., максимальне збільшення клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ . Максимальний показник площі клітин визначався на 6-й місяць експерименту. У свою чергу максимальне зменшення площі клітин при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,01$ .

#### *Макрофаги*

Аналізуючи дані нашого експерименту, що відображені у таблиці 3.4, показник площі макрофагів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що зміни проявилися у незначному та недостовірному збільшенні площі на 1-й місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

Ми спостерігали незначне, та недостовірне збільшення площі макрофагів на 3-й місяць дослідження при введенні триптореліну, достовірно при  $p > 0,05$ .

На 6-й місяць спостереження, визначалось несуттєве, збільшення макрофагів, при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, ми спостерігали різке зменшення площі клітин, при  $p < 0,05$ , на 9-й місяць експерименту.

При порівнянні площі клітин на 12-й місяць спостереження з контрольною групою, визначалось незначне зменшення макрофагів, але недостовірне при  $p > 0,05$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, визначається недостовірне максимальне збільшення площі макрофагів на 3-й місяць дослідження при  $p > 0,05$ . Максимальне зменшення показника площі макрофагів у порівнянні із групою контролю спостерігалось на 9-й місяць експерименту при введенні триптореліну, з достовірністю при  $p < 0,05$ .

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення площі макрофагів між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника площі макрофагів при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення клітин, але достовірність різниці суттєва лише при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали значне та достовірне зменшення площі макрофагів  $p < 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось збільшення макрофагів, несуттєве та недостовірне, при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи морфометричні показники площі макрофагів при введенні триптореліну, що представленні у таблиці 3.4, максимальне збільшення клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення площі макрофагів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,05$ .



Таблиця 3.5.

**Характеристика площі ядер клітин моноцитарного паростку при введенні триптореліну**

Термін/клітина	Монобласти	Промоноцити	Моноцити
Контрольна група	129,22±9,216	93,44±6,571	121,09±8,632
1-ий місяць	135,33±9,392	90,21±5,355	113,61±8,129
3-ий місяць	134,92±8,839	88,37±5,537	110,79±9,091
6-ий місяць	140,11±8,156	87,37±4,792	111,54±8,964
9-ий місяць	146,26±8,983	88,54±4,821	113,79±7,382
12-ий місяць	144,13±8,747	97,64±5,767	115,12±7,551

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

### **3.3.3. Характеристика площі ядер клітин моноцитарного паростку та клітин оточення у групі контролю та при введенні триптореліну**

Аналіз статистичних даних площі ядер клітин моноцитарного паростку та клітин оточення показав сталі показники моноцитарного ряду та нестабільну динаміку клітин оточення. Дані представлені у таблиці 3.5 та 3.6.

#### Монобласти

Показник площі ядер монобластів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що відбулися несуттєві зміни, що проявилися в збільшені їх площі на 1-й місяць спостереження, при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що не є достовірним, що відображено у таблиці 3.5.

Оцінюючі дані нашого експерименту, що представлені у таблиці 3.5, на 3-ий місяць дослідження визначалося також несуттєве та недостовірне збільшення площі ядер монобластів при  $p > 0,05$ .

На 6-ий місяць спостереження визначався ріст площі ядер монобластів, але незначний при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну на 9-ий місяць експерименту ми спостерігали максимальне збільшення площі ядер клітин, з достовірністю при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою площа клітин збільшилась на 12-ий місяць дослідження, різниця не суттєва при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне збільшення площі ядер монобластів на 9-ий місяць дослідження при  $p > 0,05$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення площі не визначалась, мінімальна площа ядра у контрольній групі.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалося несуттєве зменшення площі ядер монобластів між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння площі ядер монобластів при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення площі ядер клітин, але достовірність різниці несуттєва та недостовірна при  $p > 0,05$ .

Оцінюючі данні есперименту між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали незначне зменшення площі ядер монобластів, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось несуттєве та недостовірне зменшення площі ядер монобластів, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники нашого експерименту, що представлені у таблиці 3.5, при введенні триптореліну, максимальне збільшення площі ядер клітин визначалось між 6-м та 9-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення площі ядер монобластів не визначалась, мінімальна площа ядра у контрольній групі.

#### *Промоноцити*

Оцінюючі дані нашого дослідження, що представлені у таблиці 3.5, площа ядер промоноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну показала, що суттєві зміни проявилися в недостовірному зменшенні площі на 1-ий місяць спостереження  $p > 0,05$ , у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження визначалося незначне та недостовірне зменшення площі ядер промонцитів при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, на 6-ий місяць спостереження визначалась максимальне зменшення площі ядер промоноцитів, з достовірністю при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну на 9-ий місяць експерименту ми спостерігали зменшення площі ядер клітин, незначне та недостовірне лише при  $p > 0,05$ .

На 12-ий місяць дослідження площа ядер клітин несуттєво збільшилась, при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне збільшення площі ядер промоноцитів на 12-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$ , у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення площі ядер промоноцитів визначалось на 6-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$ , у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось незначне та мінімальне зменшення площі ядер промоноцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Аналізуючи та порівнюючи площу ядер промоноцитів між 3-м та 6-м місяцем показало несуттєве зменшення площі ядер клітин, різниця лише при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані експерименту, між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали незначний ріст площі ядер промоноцитів при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось збільшення площі ядер промоноцитів недостовірне, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином за даними нашого дослідження, що представленні у таблиці 3.5, порівнюючи площу ядер промоноцитів при введенні триптореліну, максимальне збільшення площі ядер клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення площі ядер промоноцитів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 3-м та 6-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .

#### *Моноцити*

Аналізуючи дані нашого експерименту площа ядер моноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну ми спостерігали, що зміни проявилися у значній, але недостовірному зменшенні площі ядер на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що відображено в таблиці 3.5.

При введенні триптореліну на 3-ий місяць дослідження ми спостерігали максимальне, але не достовірне зменшення площі ядер моноцитів, при  $p > 0,05$ ..

На 6-ий місяць спостереження, визначалось суттєве, але недостовірне зменшення площі ядер моноцитів, при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, на 9-ий місяць експерименту, ми спостерігали незначне зменшення площі ядер клітин, лише при  $p > 0,05$ .

При порівнянні площі ядер клітин на 12-ий місяць спостереження з контрольною групою, визначалось незначне зменшення площі ядер, при  $p > 0,05$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, максимальна площа ядер моноцитів визначалась у групі контролю. Максимальне зменшення площі ядер кліти спостерігалась на 3-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$ . у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення площі ядер моноцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем порівняння площі ядер моноцитів показало збільшення ядер клітин, але недостовірне та незначне, при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали незначний ріст площі ядер моноцитів, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось несуттєве збільшення площі ядер моноцитів, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники нашого експерименту площі ядер моноцитів при введенні триптореліну, що відображенні у таблиці 3.5, максимальне збільшення площі ядер клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . Максимальне значення у групі контролю. У свою чергу максимальне зменшення площі моноцитів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 1-м та 3-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .

Таблиця 3.6.

## Характеристика площі ядер клітин оточення при введенні триптореліну

Термін/клітина	Адиipoцити	Ретикулярна клітина	Макрофаг
Контрольна група	18,64±1,542	49,39±2,698	126,94±9,146
1-ий місяць	31,52±1,716 ***/###	53,12±3,323	82,74±5,069 **/##
3-ий місяць	32,33±1,838 ###	53,53±3,289	85,23±5,127 ##
6-ий місяць	29,67±1,355 ###	59,37±4,086 #	96,89±4,777 */###
9-ий місяць	30,04±1,167 ###	53,78±3,653	81,93±3,342 */###
12-ий місяць	33,26±1,183 */###	57,11±3,842 #	89,24±3,355 */##

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

## *Адипоцити*

Оцінюючі дані нашого дослідження, що відображені у таблиці 3.6, показник площі адипоцитів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що зміни проявилися в суттєвому та достовірному збільшенні площі ядер клітин на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,001$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження визначалося менш значне, достовірне збільшення ядер адипоцитів при  $p < 0,001$ .

При введенні триптореліну, на 6-ий місяць визначалось збільшення площі ядер адипоцитів, при  $p < 0,001$ .

Ми спостерігали значне та достовірне збільшення ядер клітин при  $p < 0,001$ , на 9-ий місяць експерименту.

У порівнянні з контрольною групою на 12-ий місяць дослідження площа ядер адипоцитів зросла максимально, достовірно  $p < 0,001$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення площі ядер адипоцитів на 12-ий місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення показника площі ядер адипоцитів не спостерігалась, мінімальне значення у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення площі ядер адипоцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого дослідження, між 3-м та 6-м місяцем ми спостерігали зменшення площі ядер клітин, але достовірність різниці несуттєва, при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника площі адипоцитів при введенні триптореліну між 6-м та 9-м місяцем показав незначний ріст площі ядер адипоцитів, як і раніше, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось найсуттєвіше збільшення площі ядер адипоцитів достовірно при  $p < 0,05$ .



Таким чином оцінюючі дані нашого дослідження, що представленні у таблиці 3.6, площа ядер адипоцитів при введенні триптореліну, показало максимальне збільшення площі ядер клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення показника площі ядер адипоцитів не спостерігалась, мінімальне значення у групі контролю.

#### *Ретикулярні клітини*

Аналізуючи дані нашого експерименту, що представленні в таблиці 3.6, площа ретикулярних клітин в групі контролю та при введенні триптореліну показали, що зміни проявилися в збільшенні площі ядер на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

У порівнянні з контрольною групою на 3-ий місяць дослідження визначалося стає збільшення площі ретикулярних клітин, при  $p > 0,05$ .

На 6-ий місяць спостереження визначався різкий ріст площі ядер ретикулярних клітин, достовірний при  $p < 0,05$ .

При введенні триптореліну на 9-ий місяць експерименту ми спостерігали незначне та недостовірне збільшення площі ядер клітин, при  $p > 0,05$ .

На 12-ий місяць дослідження вже визначався ріст площі ядер ретикулярних клітин, значний та достовірний при  $p < 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення площі ядер ретикулярних клітин на 6-ий місяць дослідження при  $p < 0,05$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення показника площі ядер ретикулярних клітин не спостерігалась, мінімальне значення у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення площі ядер ретикулярних клітин між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника площі ретикулярних клітин при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення ядер клітин, достовірність різниці суттєва при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем експерименту ми спостерігали незначне, та недостовірне зменшення площі ядер ретикулярних клітин, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем спостереження визначалось збільшення площі ядер ретикулярних клітин недостовірне, та несуттєве лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином підбиваючи підсумки нашого експерименту та порівнюючи показники площі ядер ретикулярних клітин при введенні триптореліну, максимальне збільшення ядер клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення площі ядер клітин при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ , мінімальне значення у групі контролю.

### *Макрофаги*

Аналізуючи дані нашого експерименту, що представленні у таблиці 3.6, показник площі ядер макрофагів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що зміни проявилися у значному та достовірному зменшенні площі ядер клітин на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,01$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження ми спостерігали значне, та достовірне зменшення площі ядер макрофагів, достовірно при  $p < 0,01$ .

При введенні триптореліну на 6-ий місяць, визначалось суттєве, зменшення площі ядер макрофагів, при  $p < 0,01$ .

У порівнянні з контрольною групою на 9-ий місяць експерименту, ми спостерігали різке та максимальне зменшення площі ядер клітин, при  $p < 0,001$ .

При порівнянні площі ядер клітин на 12-ий місяць спостереження з контрольною групою, визначалось значне зменшення площі ядер макрофагів, достовірне при  $p < 0,01$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, визначається максимальне зменшення показника площі ядер макрофагів у порівнянні із групою контролю спостерігалось на 9-

ий місяць експерименту при введенні триптореліну, з достовірністю при  $p < 0,001$ . Максимальне значення площі ядер макрофагів спостерігалось у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення площі ядер макрофагів між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника площі ядер макрофагів між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення площі ядер клітин, достовірність різниці суттєва лише при  $p < 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали значне та достовірне зменшення площі ядер макрофагів при  $p < 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось збільшення площі ядер макрофагів, несуттєве але достовірне, при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники площі ядер макрофагів при введенні триптореліну по даним нашого дослідження, максимальне збільшення ядер клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ . Максимальне значення у групі контролю. У свою чергу максимальне зменшення площі ядер макрофагів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,05$ .

Таблиця 3.7.

## Характеристика ЯЦС клітин моноцитарного паростку при введенні триптореліну

Термін/клітина	Монобласти	Промоноцити	Моноцити
Контрольна група	0,608±0,023	0,636±0,023	0,571±0,019
1-ий місяць	0,657±0,021 */#	0,682±0,025	0,559±0,021
3-ий місяць	0,645±0,02 #	0,671±0,019	0,559±0,02
6-ий місяць	0,638±0,024	0,647±0,02	0,56±0,022
9-ий місяць	0,729±0,023 */###	0,659±0,022	0,565±0,024
12-ий місяць	0,708±0,022 ##	0,689±0,024 #	0,564±0,023

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

### **3.3.4. Характеристика ЯЦС клітин моноцитарного паростку та клітин оточення при введенні триптореліну**

Аналіз статистичних даних ЯЦС клітин моноцитарного паростку та клітин оточення показав сталі показники моноцитарного ряду та нестабільну динаміку клітин оточення. Дані представлені у таблиці 3.7 та 3.8.

#### Монобласти

Оцінюючі дані нашого експерименту, показник ЯЦС монобластів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що відбулися несуттєві, але достовірні зміни, що проявилися в збільшенні ЯЦС на 1-ий місяць спостереження, при  $p < 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що є достовірним.

На 3-ий місяць дослідження визначалося менш суттєве та достовірне збільшення ЯЦС монобластів при  $p < 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, на 6-ий місяць спостереження визначалося збільшення ЯЦС монобластів, але недостовірне та несуттєве при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну на 9-ий місяць спостерігали максимальне достовірне збільшення ЯЦС клітин, з достовірністю при  $p < 0,01$ .

На 12-ий місяць дослідження ЯЦС клітин збільшився; різниця суттєва при  $p < 0,01$ .

Таким чином визначається мінімальне значення ЯЦС монобластів у групі контролю. Максимальне збільшення ЯЦС клітин при порівнянні із контрольною групою визначалось на 9-ий місяць при введенні триптореліну, при  $p < 0,01$ .

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення ЯЦС монобластів між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння ЯЦС монобластів при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення показнику, але різниця несуттєва та недостовірна при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали різкий ріст ЯЦС монобластів, при  $p < 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось несуттєве та недостовірне зменшення ЯЦС монобластів, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники ЯЦС монобластів при введенні триптореліну по даним нашого експерименту, що відображені в таблиці 3.7, максимальне збільшення ЯЦС клітин визначалось між 6-м та 9-м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення ЯЦС клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

### *Промоноцити*

Аналізуючи наші дані, що представлені у таблиці 3.7, ЯЦС промоноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну показала, що суттєві зміни проявилися в недостовірному збільшенні ЯЦС на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$ , у порівнянні з групою контролю.

При введенні триптореліну на 3-ий місяць визначалося незначне та недостовірне збільшення ЯЦС промонцитів при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, на 6-ий місяць спостереження визначалося мінімальний ріст ЯЦС промоноцитів, з достовірністю при  $p > 0,05$ .

На 9-ий місяць експерименту ми спостерігали збільшення ЯЦС клітин, незначне та недостовірне лише при  $p > 0,05$ .

ЯЦС клітин несуттєво, але достовірно збільшилось, при  $p < 0,05$ , на 12-ий місяць дослідження.

Таким чином визначається максимальне збільшення ЯЦС промоноцитів спостерігалась на 12-ий місяць спостереження при  $p < 0,05$ , у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення ЯЦС промоноцитів не визначалось, мінімальне значення у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось незначне та мінімальне зменшення ЯЦС промоноцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння ЯЦС промоноцитів при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало несуттєве зменшення ЯЦС клітин, різниця лише при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали незначний ріст ЯЦС промоноцитів при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось недостовірне та несуттєве збільшення ЯЦС промоноцитів, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи ЯЦС промоноцитів при введенні триптореліну по даним нашого експерименту, максимальне збільшення площі ядер клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення ЯЦС промоноцитів не визначалось, мінімальне значення у групі контролю.

#### *Моноцити*

Оцінюючі дані нашого дослідження, ЯЦС моноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну ми спостерігали, що зміни проявилися у незначній та недостовірній зменшенні ЯЦС на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження ми спостерігали несуттєву та недостовірне зменшення ЯЦС моноцитів, при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну на 6-ий місяць спостереження, визначалось несуттєве зменшення ЯЦС моноцитів, при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою на 9-ий місяць, ми спостерігали незначне зменшення ЯЦС клітин, лише при  $p > 0,05$ .

При порівнянні площі ядер клітин на 12-ий місяць спостереження, визначалось незначне зменшення ЯЦС, при  $p > 0,05$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, максимальна ЯЦС моноцитів визначалась у групі контролю. Максимальне зменшення ЯЦС клітин спостерігалась на 3-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$ . у порівнянні із групою контролю.



При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження між 1-м місяцем та 3-м місяцем ми спостерігали відсутність суттєвої динаміки ЯЦС.

Порівняння ЯЦС моноцитів при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення ЯЦС, але недостовірне та незначне, при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали незначний ріст ЯЦС моноцитів, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось несуттєве зменшення ЯЦС моноцитів, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники ЯЦС моноцитів при введенні триптореліну по даним нашого дослідження, максимальне збільшення ЯЦС клітин визначалось між 6-м та 9-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . Максимальне значення у групі контролю. У свою чергу максимальне зменшення ЯЦС при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між групою контролю та 1-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .

Таблиця 3.8.

## Характеристика ЯЦС клітин оточення при введенні триптореліну

Термін/клітина	Адиipoцити	Ретикулярна клітина	Макрофаг
Контрольна група	0,0503±0,0086	0,312±0,0163	0,183±0,0166
1-ий місяць	0,0644±0,0039 */#	0,291±0,017	0,109±0,0073 **/##
3-ий місяць	0,066±0,0042 #	0,304±0,019	0,111±0,0073 ##
6-ий місяць	0,0635±0,00327 #	0,277±0,015	0,127±0,00725 */##
9-ий місяць	0,0596±0,00271	0,411±0,03 **/##	0,125±0,00645 ##
12-ий місяць	0,06±0,00274	0,287±0,015 **	0,127±0,00567 ##

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

### *Адипоцити*

Аналізуючи отримані дані, що відображені у таблиці 3.8, показник ЯЦС адипоцитів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що зміни проявилися в суттєвому та достовірному збільшенні ЯЦС клітин на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ій місяць дослідження визначалося більш значне та недостовірне збільшення ЯЦС адипоцитів при  $p < 0,05$ .

При введенні триптореліну визначалось збільшення ЯЦС адипоцитів, при  $p < 0,05$ , на 6-ий місяць спостереження.

На 9-ий місяць експерименту у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали незначне та недостовірне збільшення ЯЦС клітин при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, на 12-ий місяць дослідження при введенні триптореліну ЯЦС адипоцитів зріс але не достовірно при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення ЯЦС адипоцитів на 3-ій місяць дослідження при  $p < 0,05$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення показника площі ядер адипоцитів не спостерігалась, мінімальне значення у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення ЯЦС адипоцитів між 1-им місяцем та 3-ім місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем порівняння показника ЯЦС адипоцитів показало зменшення ЯЦС клітин, але достовірність різниці несуттєва, при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали незначне зменшення ЯЦС адипоцитів, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось несуттєве збільшення ЯЦС адипоцитів при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники ЯЦС адипоцитів при введенні триптореліну по даним нашого експерименту, що представленні у таблиці 3.8, максимальне збільшення ЯЦС клітин визначалось між групою контролю та 1-

м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ . У свою чергу максимальне зниження показника ЯЦС адипоцитів визначалось між 6-м та 9-м місяцем експерименту при  $p > 0,05$ , мінімальне значення у групі контролю.

#### *Ретикулярні клітини*

Оцінюючі дані експерименту, що представлені у таблиці 3.8, ЯЦС ретикулярних клітин в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що зміни проявилися в зменшенні їх ЯЦС на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

У порівнянні з контрольною групою на 3-ий місяць дослідження визначалося незначне та недостовірне зменшення ЯЦС ретикулярних клітин, при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну, на 6-ий місяць спостереження визначався більш значне зниження ЯЦС ретикулярних клітин, але недостовірне при  $p > 0,05$ .

На 9-ий місяць експерименту ми спостерігали значне та достовірне збільшення ЯЦС клітин, при  $p < 0,01$ .

На 12-ий місяць дослідження у порівнянні з контрольною групою визначалося зменшення ЯЦС ретикулярних клітин, значний та достовірний при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення ЯЦС ретикулярних клітин на 9-ий місяць дослідження при  $p < 0,01$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зниження показника ЯЦС ретикулярних клітин спостерігалась на 6-ий місяць експерименту, при  $p > 0,05$ .

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення ЯЦС ретикулярних клітин між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника ЯЦС ретикулярних клітин при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення ЯЦС клітин, достовірність різниці несуттєва, при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали значний та недостовірний ріст ЯЦС ретикулярних клітин, при  $p < 0,01$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось зменшення ЯЦС ретикулярних клітин достовірно, та суттєве при  $p < 0,01$ .

Таким чином порівнюючи показники ЯЦС ретикулярних клітин при введенні триптореліну по нашим даним, максимальне збільшення ЯЦС клітин визначалось між 6-м та 9-м місяцем дослідження при  $p < 0,01$ . У свою чергу максимальне зменшення ЯЦС клітин при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 9-м та 12-м місяцем спостереження при  $p < 0,01$ .

### *Макрофаги*

Оцінюючі дані нашого дослідження, показника ЯЦС макрофагів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що зміни проявилися у значному та достовірному зменшенні ЯЦС клітин на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,01$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження ми спостерігали значне, та достовірно зменшення ЯЦС макрофагів, достовірно при  $p < 0,01$ .

При введенні триптореліну, визначалось суттєве, зменшення ЯЦС макрофагів, при  $p < 0,01$ , на 6-ий місяць спостереження.

У порівнянні з контрольною групою, на 9-ий місяць експерименту, ми спостерігали менш різке але достовірно зменшення ЯЦС клітин, при  $p < 0,01$ .

При порівнянні площі ядер клітин на 12-ий місяця спостереження з контрольною групою, визначалось значне зменшення ЯЦС макрофагів, достовірно при  $p < 0,01$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, визначається максимальне зниження показника ЯЦС макрофагів у порівнянні із групою контролю спостерігалось на 1-ий місяць експерименту при введенні триптореліну, з достовірністю при  $p < 0,01$ . Максимальне значення ЯЦС макрофагів спостерігалось у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення ЯЦС макрофагів між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника площі ядер макрофагів при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення ЯЦС клітин, достовірність різниці суттєва при  $p < 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми спостерігали незначне та недостовірне зниження ЯЦС макрофагів при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну визначалось збільшення ЯЦС макрофагів, несуттєве та недостовірне, при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники ЯЦС макрофагів при введенні триптореліну по даним нашого експерименту, максимальне збільшення ЯЦС клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ . Максимальне значення у групі контролю. У свою чергу максимальне зниження ЯЦС макрофагів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між контролем та 1-м місяцем спостереження при  $p < 0,01$ .

### 3.4. Резюме

1. Візуалізація даних клітин моноцитарного паростка та клітин оточення показала, що в групі контролю та в групах при введенні триптореліну, на різних термінах дослідження, не визначається будь-яких значимих змін, як збоку їх забарвлення, так і структурних компонентів.

2. Застосування статистичного аналізу показало, що клітини моноцитарного паростку, так як і клітини оточення при введенні триптореліну на різних термінах дослідження реагували не однаково та асинхронно.

3. Встановлено, що кількісний показник моноцитів, в порівнянні з монобластами та промоноцитами МП, в досліджених групах суттєво менший.

4. При введенні триптореліну встановлено суттєве збільшення монобластів –  $14,01 \pm 0,427$ , промоноцитів –  $13,55 \pm 0,409$ , моноцитів –  $12,96 \pm 0,398$  на 3-ий місяць спостереження та максимальне зменшення

кількості на 1-ий місяць (монобласти –  $8,41 \pm 0,335$ , промоноцити –  $8,92 \pm 0,346$ , моноцити –  $6,02 \pm 0,331$ ) і 9-ий місяць спостереження (монобласти –  $9,28 \pm 0,302$ , промоноцити –  $8,53 \pm 0,238$ , моноцити –  $7,29 \pm 0,254$ ). На 12-ий місяць спостереження кількісні показники МП суттєво не відрізняються від групи контролю.

5. Морфометричні показники площі клітин так же як і площі ядер досліджених клітин МП показали, що при порівнянні цих параметрів групи контролю з групами на різних термінах дослідження при введенні триптореліну, показали відсутність яких-небудь суттєвих та достовірних змін при  $p > 0,05$ . Можна лише констатувати, що ці показники значно менші для промоноцитів в МП.

6. Морфометричний аналіз ЯЦС показав, що при введенні триптореліну цей показник достовірно збільшувався для монобластів ( $0,729 \pm 0,023$ ) на 9-ий місяць дослідження ( $p < 0,01$ ), в порівнянні з групою контролю. Максимальний ріст показника монобластів визначався також між 6-м ( $0,638 \pm 0,024$ ) та 9-м ( $0,729 \pm 0,023$ ) місяцем спостереження, але достовірність різниці була лише при  $p < 0,05$ . Для промоноцитів і моноцитів збільшення або зменшення цього показника являється не суттєвим.

7. При введенні триптореліну, кількісний параметр клітин оточення суттєво збільшився тільки для адипоцитів ( $7,22 \pm 0,259$ ) на 12-ий місяць дослідження при  $p < 0,001$ . Ретикулярні клітини та макрофаги не виявляли скільки-небудь суттєвих змін кількісного параметра при  $p < 0,05$ .

8. Аналіз морфометричного параметру площі клітин оточення показав, що для адипоцитів виявляється достовірне збільшення площі ( $586,92 \pm 23,949$ ) на 12-ий місяць експерименту, при  $p < 0,05$ . Для макрофагів встановлено достовірне зменшення площі на 9-ий місяць дослідження ( $681,44 \pm 22,553$ ), при  $p < 0,05$ . Для ретикулярних клітин виявлялось збільшення площі  $222,19 \pm 12,555$  на 6-ий місяць дослідження при  $p < 0,01$ .

9. Морфометричний аналіз площі ядра показав, що максимальне збільшення площі ядер адипоцитів виявлялось на 12-ий місяць дослідження



(33,26±1,183) при  $p<0,001$ , ретикулярних клітин (59,37±4,086) на 6-ий місяць дослідження при  $p<0,05$ . Площа ядер макрофагів зменшилась на всіх термінах у порівнянні із контрольною групою (126,94±9,146, мінімальне значення макрофагів визначалось (81,93±3,342) на 9-ий місяць спостереження при  $p<0,001$ .

10. В свою чергу аналіз ЯЦС показує, що при введенні триптореліну цей показник змінюється не однаково. Максимальне збільшення ЯЦС адипоцитів (0,066±0,042) на 3-ій місяць дослідження при  $p<0,05$ , ретикулярних клітин (0,411±0,03) на 9-ий місяць дослідження при  $p<0,01$ . Виявляється суттєве зменшення ЯЦС макрофагів на всіх термінах дослідження при порівнянні з контрольною групою, мінімальне значення (0,109±0,0073) на 1-ий місяць дослідження при  $p<0,01$ .

Результати даного розділу висвітлені у наукових працях аспіранта [338, 339, 340, 341, 342, 351].

1. Мартиненко Р.В. Вплив центральної депривації тестостерону на структурну організацію моноцитарного клону червоного кісткового мозку в ранні терміни експерименту. Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2021. Том 21, Випуск 2 (74). С. 142–146.

2. Морфологічна характеристика мікрооточення гемопоетичних клітин червоного кісткового мозку щурів у нормі / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько, Н. В. Борута, О. В. Вільхова // Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини : матеріали наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, присвяченої 90-й річниці з дня заснування кафедри медичної біології в рамках святкування 100-річчя заснування Полтавського державного медичного університету, м. Полтава, 30 вересня – 1 жовтня 2021 р. – Полтава, 2021. – С. 53.

3. Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько, Л. Б. Пелипенко, Н. В. Борута, В. Б. Мартиненко, О. В. Вільхова, Є. В. Стецук. Кількісні та якісні зміни моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення

при довготривалому введенні триптореліну ацетату в експерименті. Світ Медицини та Біології №1(83), 2023, С. 214-218.

4. Реакція клітин моноцитарного ряду червоного кісткового мозку на введення дифереліну на ранніх термінах дослідження / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько, Н. В. Борута // Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «УМСА – століття інноваційних напрямків та наукових досягнень (до 100-річчя від заснування УМСА)» присвячена 100-річчю заснування Української медичної стоматологічної академії / м.Полтава 8 жовтня 2021 р. Полтава, 2021. – С. 106–107.

5. Мартиненко Р. В. Зміни моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення, при довготривалому введенні триптореліну в експерименті / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (III Жутаєвські читання), м. Полтава, 20–21 квітня 2023 р. – Полтава, 2023. – С. 48–50.

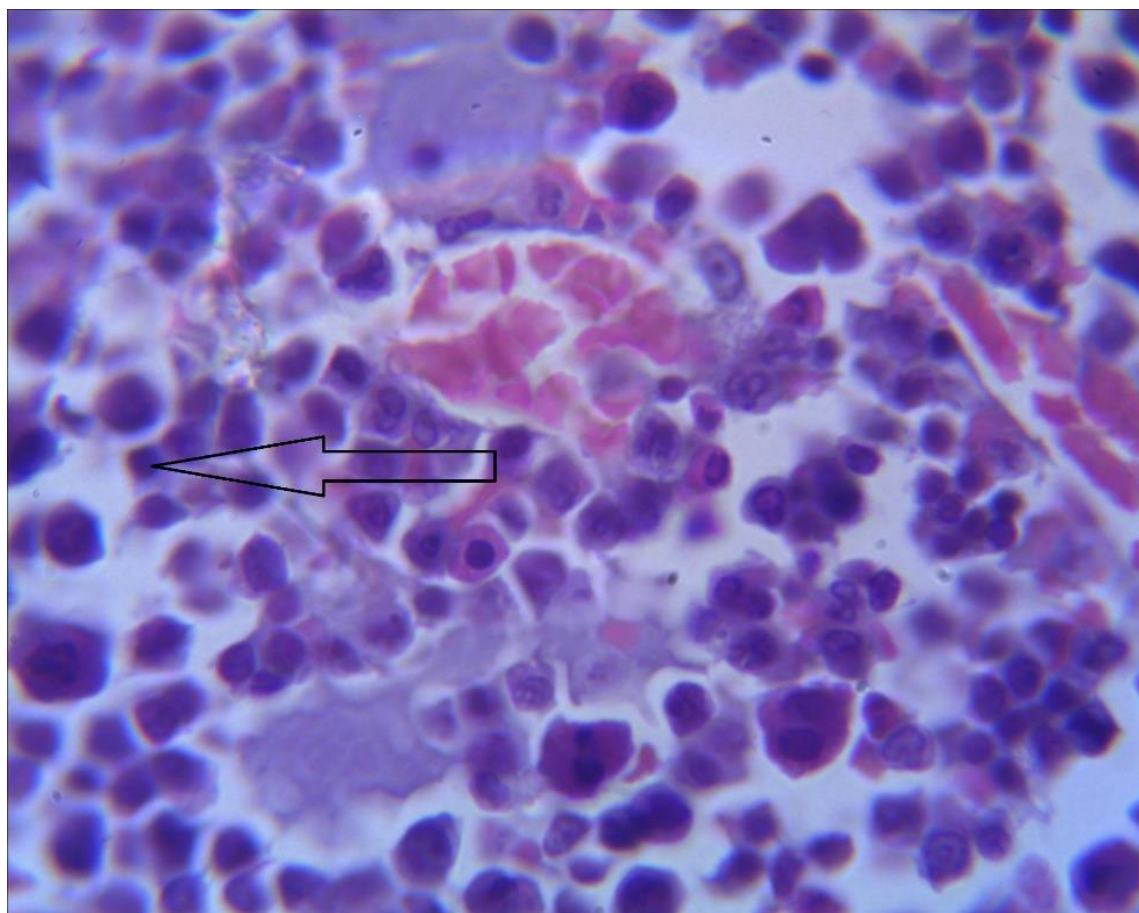
**РОЗДІЛ 4**

**МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОЦИТАРНОГО  
ПАРОСТКУ ТА КЛІТИН ОТОЧЕННЯ ЧЕРВОНОГО КІСТКОВОГО  
МОЗКУ У КОНТРОЛЬНІЙ ГРУПІ ЩУРІВ ТА ПРИ ВВЕДЕНІ  
ТРИПТОРЕЛІНУ З КВЕРЦЕТИНОМ**

**4.1. Характеристика моноцитарного паростку ЧКМ при введені  
триптореліну з кверцетином**

На гістологічних препаратах ЧКМ, взятого у щурів 3-ї групи, стовбурові клітини крові (СКК), мали типові морфологічні особливості на усіх термінах експерименту.

Клітини округлої або сферичної форми, ядро округлої форми, що займає майже всю площу клітини, містить ніжний хроматин, може мати 1-2 ядришка; вузький обідок базофільної цитоплазми без зернистості, блакитного кольору, іноді чітко не візуалізується (рис 4.1)



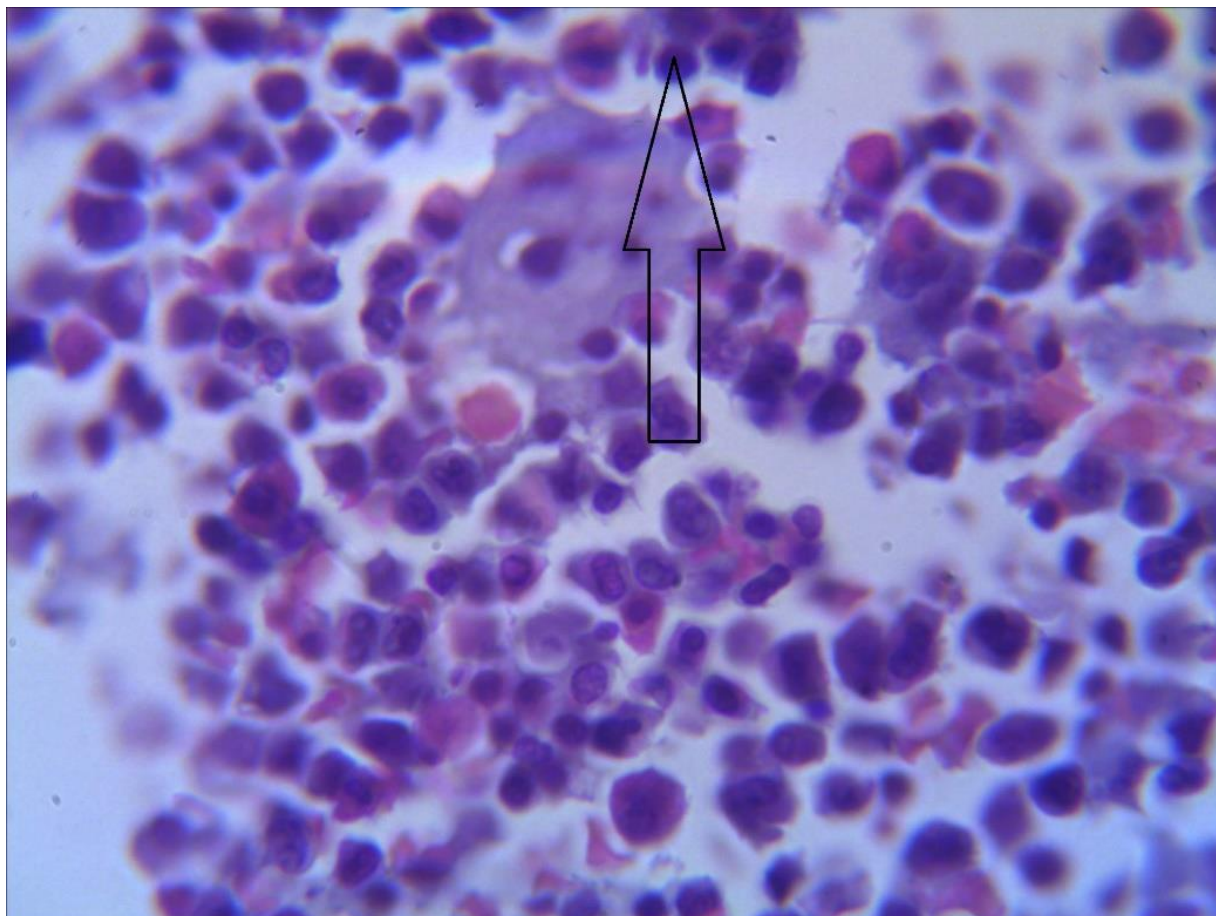
*Умовні позначки:* 1 – стовбура клітина ЧКМ.

Рис. 4.1. ЧКМ 1-й місяць експериментального дослідження в 3-й групі, при введенні триптореліну з кверцетином. Забарвлення гематоксилін і еозин;  
Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

#### **4.1.1. Характеристика монобластів при введенні триптореліну з кверцетином**

На гістологічних препаратах ЧКМ, у щурів 3-ї групи експерименту на всіх термінах, візуалізувалися. Ядро світло-червоного або світло фіолетового кольору, сферичної, округлої, овальної або іноді бобоподібної форми, мало ніжно-сітчасту структуру хроматину, містить декілька нуклеолей та ядерць. Клітина мала округлу форму.

Цитоплазма монобласту тонка, без зернистості, забарвлена ніжно-синім або блакитним кольором, часто в своєму складі мала інтенсивно забарвлену периферію та явно виражений світлий обідок навколо ядра клітини (рис 4.2).



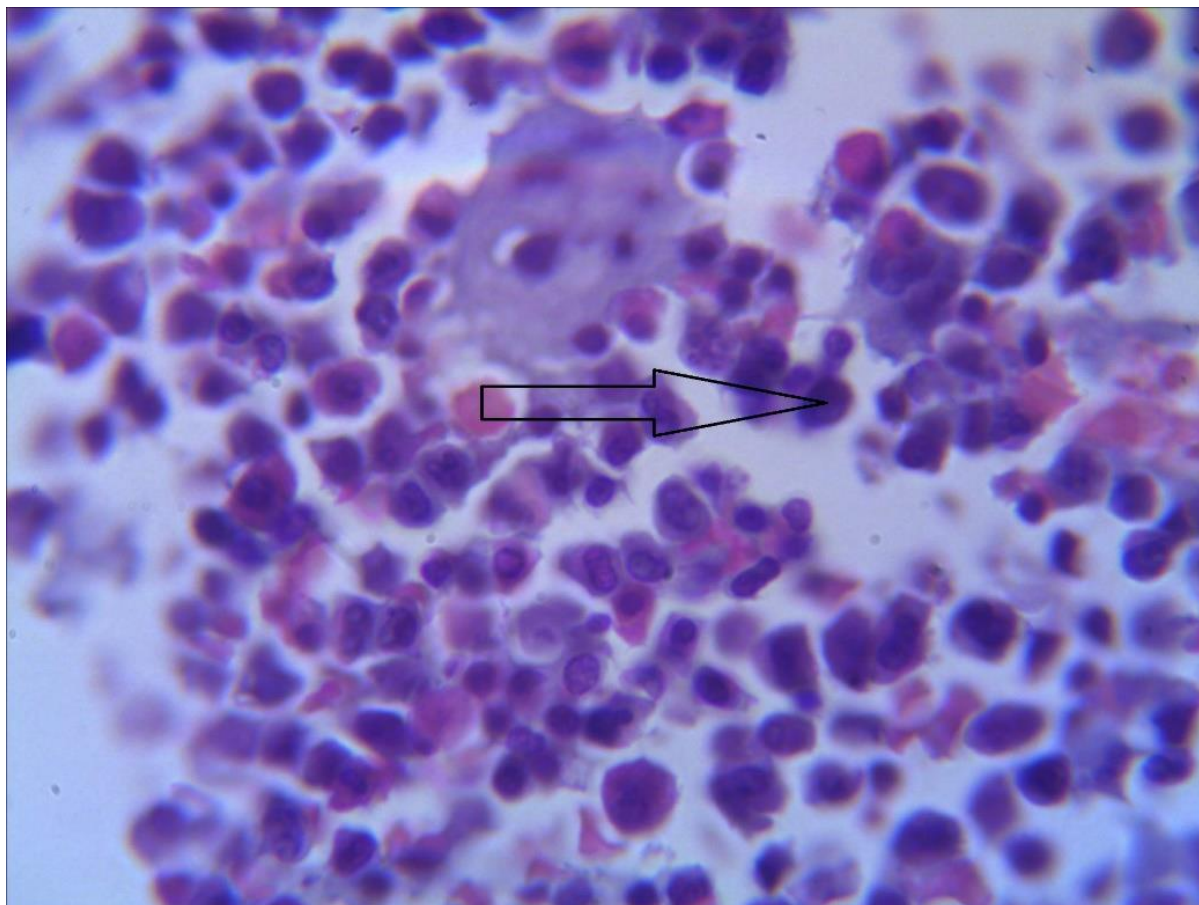
*Умовні позначки:* 1 – монобласт.

Рис. 4.2. ЧКМ 3-й місяць експериментального дослідження в 3-й групі, при введенні триптореліну з кверцетином. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

#### **4.1.2. Характеристика промоноцитів при введенні триптореліну з кверцетином**

На гістологічних препаратах ЧКМ 3-ї групи, промоноцити морфологічно не відрізнялись на всіх термінах спостереження та візуалізувались як клітини округлої, рідко продовгуватої форми. Ядро мало овальну, бобоподібну форму з дещо хвилястим контуром, фіолетового або темно синього забарвлення. Структура хроматину більш груба, ніж у монобластів, іноді містить залишки ядерців. Цитоплазма сірувато-блакитного забарвлення, а іноді світло-синього кольору, оточує ядро обідком, може містити ніжну пилеподібну азурофільну зернистість (рис 4.3).





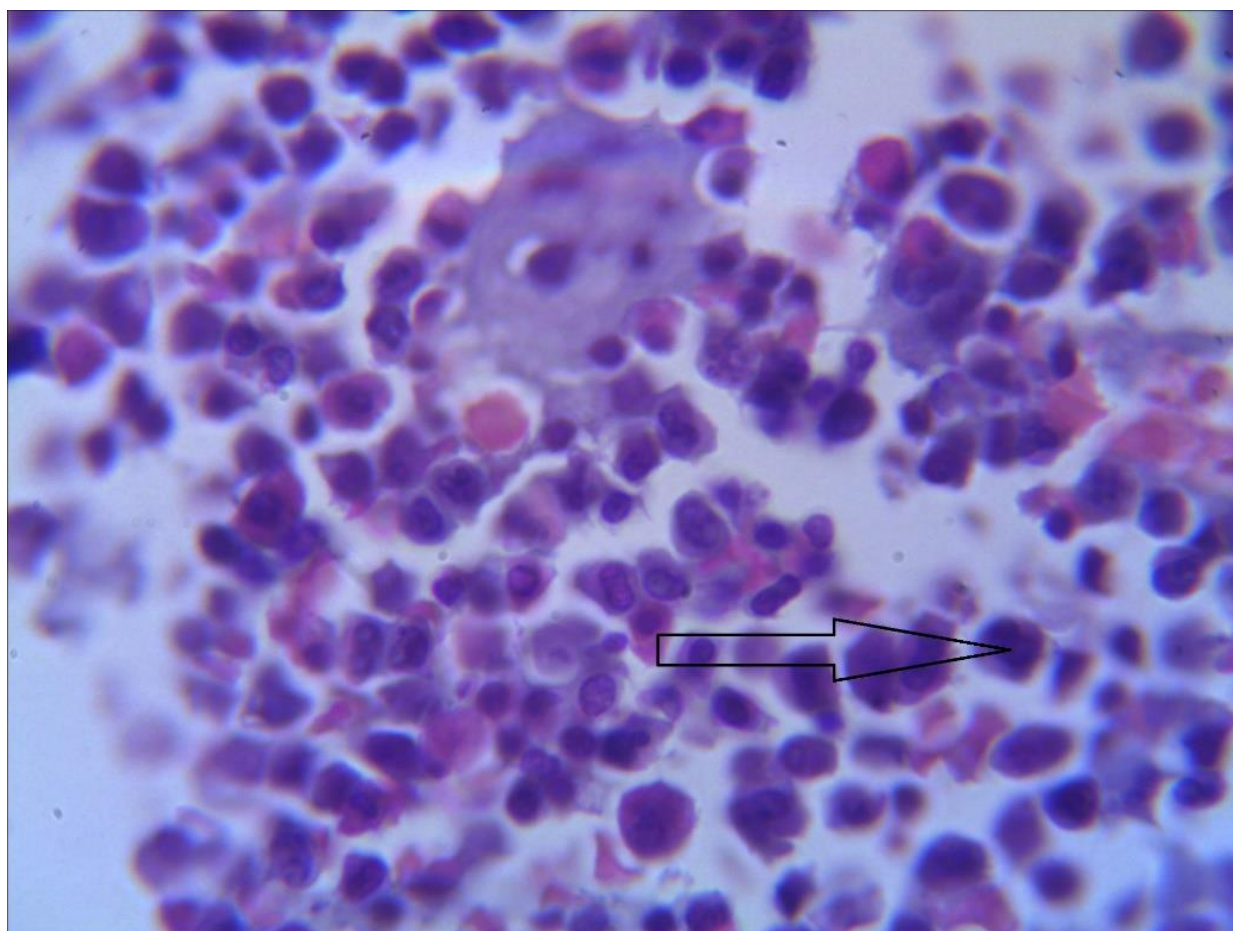
*Умовні позначки:* 1 – промоноцит.

Рис. 4.3. ЧКМ 3-й місяць експериментального дослідження в 3-й групі, при введенні триптореліну з кверцетином. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

#### **4.1.3. Характеристика моноцитів у контрольній групі щурів та при введенні триптореліну**

На гістологічних препаратах ЧКМ, моноцити візуально мали сталу форму та забарвлення, були представлені зрілими клітинами моноцитарного ряду. Ядро світло-фіолетового або синього забарвлення, мали досить різноманітну форму – бобоподібну, округлу, овальну, у вигляді метелика, петлі, гриба, підковоподібну, кільцеподібну, іноді сегментоване. Контур нерівний, фестончатий. Структура хроматину крупно-сітчаста, петлиста. Ядро моноциту більш світле ніж ядра нейтрофілів та лімфоцитів, за рахунок оксихроматину, в структурі ядра. Ядро займає більшу або частіше рівну цитоплазмі частину

клітини. Цитоплазма сірувато-блакитного забарвлення, димчата, нерідко містить зернистість та вакуолі (рис 4.4).



*Умовні позначки:* 1 – моноцит.

Рис. 4.4. ЧКМ 3-й місяць експериментального дослідження в 3-й групі, при введенні триптореліну з кверцетином. Забарвлення гематоксилін і еозин;  
Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

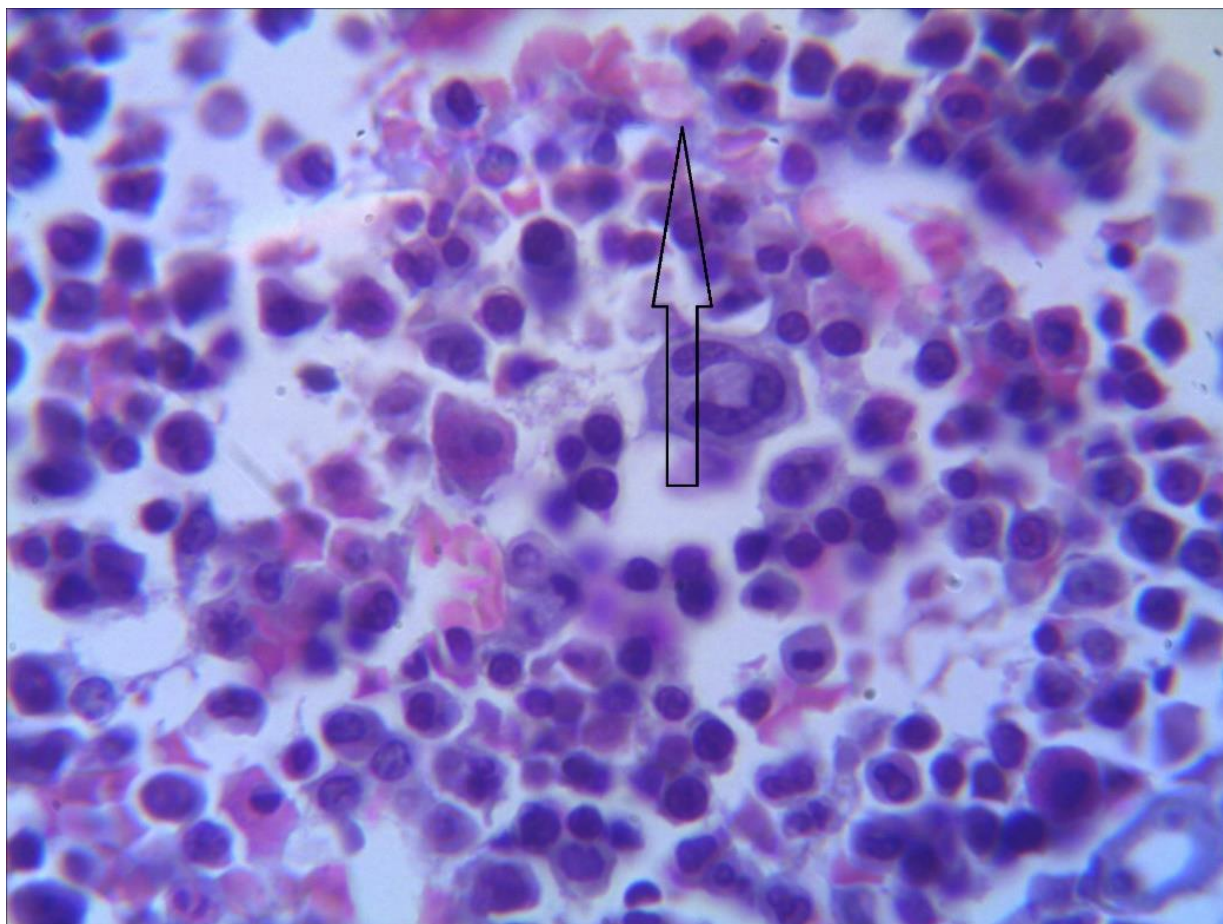
#### **4.2. Характеристика клітин оточення ЧКМ при введенні триптореліну з кверцетином**

Введення триптореліну з кверцетином на різних стадіях дослідження показало, що структурні компоненти клітин мікрооточення ЧКМ реагують не однаково. Морфологічна структура клітин була сталою, але змінювались усі морфометричні досліджуванні параметри клітин: розмір клітини - її площа, площа ядра та ЯЦС.



#### 4.2.1. Характеристика ретикулярних клітин при введенні триптореліну з кверцетином

На гістологічних препаратах ЧКМ, у щурів 3-ї групи при введенні триптореліну з кверцетином, ретикулярні клітини мали сталі морфологічні характеристики, розташовувались ексцентрично. Ядро округлої або овальної форми, іноді з загостреними краями, структура ажурна, іноді нерівномірно-сітчаста, що нагадувало ядро моноциту, частіше розташовано в центрі клітини або біля стінки, мало 1-2 ядерця. Цитоплазма забарвлена в сірувато-блакитний або світло-блакитний колір, частіше з не різко окресленими контурами, іноді з пилеподібною азурофільною зернистістю (рис 4.5).



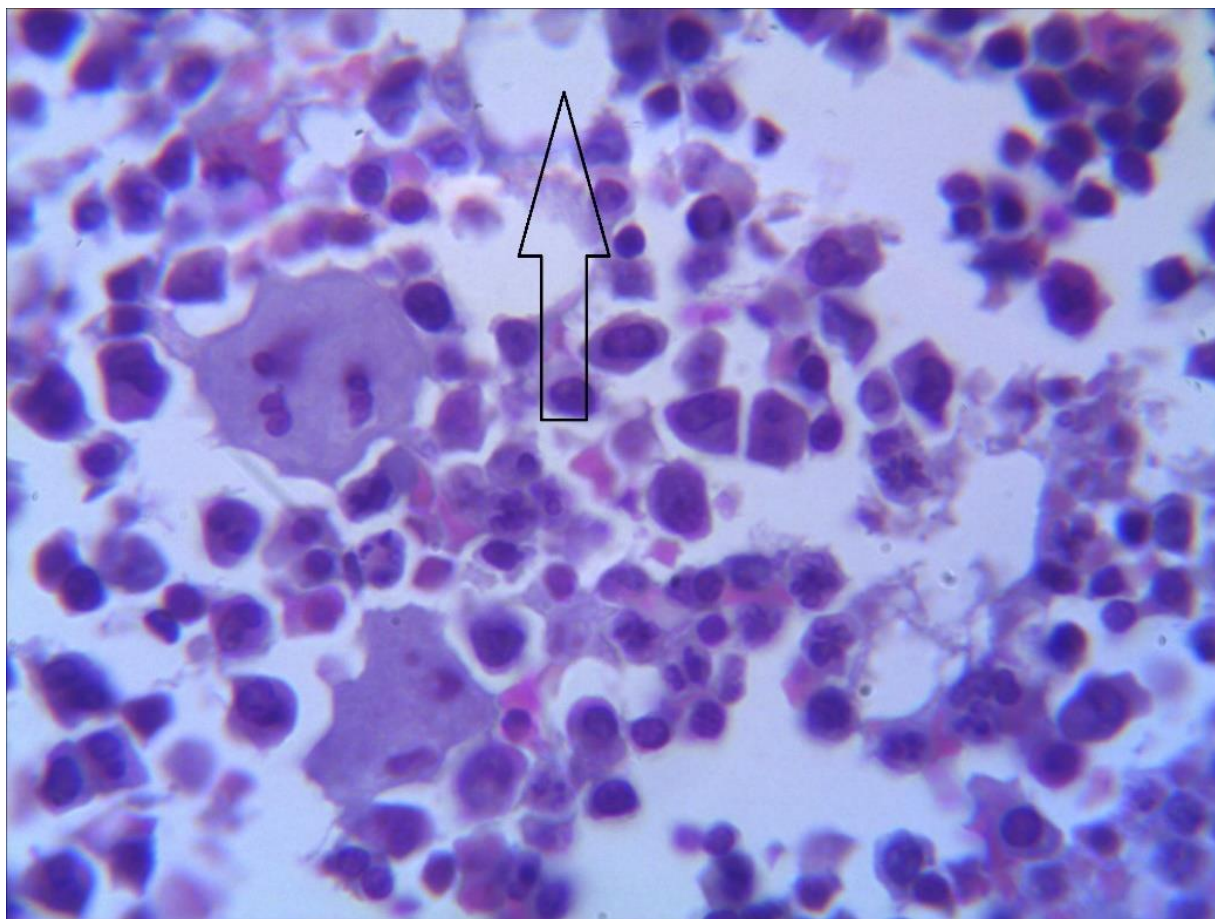
*Умовні позначки:* 1 – ретикулярна клітина.

Рис. 4.5. ЧКМ 9-й місяць експериментального дослідження в 3-й групі, при введенні триптореліну з кверцетином. Забарвлення гематоксилін і еозин;  
Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)



#### 4.2.2. Характеристика адипоцитів при введенні триптореліну з кверцетином

На гістологічних препаратах ЧКМ 3-ої групи морфологічна структура адипоцитів залишалась сталою на всіх термінах, змінювались лише морфометричні дані, клітини виглядали, як «вільні отвори». Розміри клітин досить різнокаліберні. Форма більше округла або овальна. Майже всю клітину займала велика жирова вакуоль, без включень. Цитоплазма виглядала вузьким обідком у вигляді контуру, забарвлена в світло-блакитний колір, умовно однорідної структури; ядро дрібне, відтиснене до периферії, форма ближча до округлої, фіолетового кольору (рис 4.5).

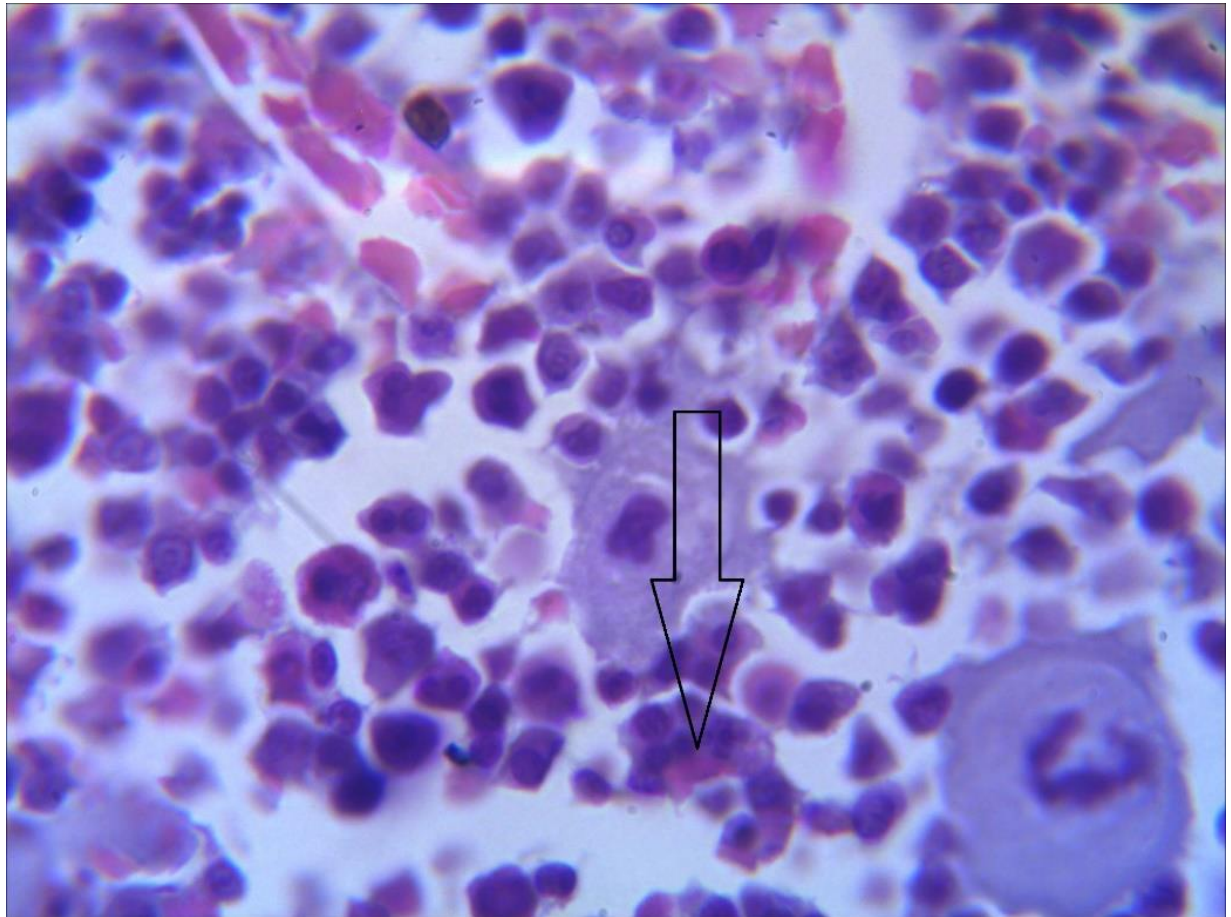


Умовні позначки: 1 – адипоцит.

Рис. 4.6. ЧКМ 12-ий місяць експериментального дослідження в 3-й групі, при введенні триптореліну з кверцетином. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

### 4.2.3. Характеристика макрофагів при введенні триптореліну з кверцетином

На гістологічних препаратах ЧКМ, 3-ої групи візуальні особливості макрофагів залишались незмінні на різних термінах. Резидентні макрофаги мали неправильну та різноманітну форму (округлу, овальну, бобоподібну, продовгувату у вигляді метелика, петлі, гриба, підковоподібну, кільцеподібну). Ядро займало меншу частину клітини, мало овальну, продовгувату або округлу форму, темно-фіолетового забарвлення. Хроматин нещільний, сітчастої структури. Цитоплазма рясна, світло-сірого кольору, без чітких контурів, містила множинні включення. (рис 4.5).



*Умовні позначки:* 1 – макрофаг.

Рис. 4.7. ЧКМ 1-й місяць експериментального дослідження в 3-й групі, при введенні триптореліну з кверцетином. Забарвлення гематоксилін і еозин; Збільшення: ок.:10; об.100 (масляна імерсія)

### **4.3. Морфометрична характеристика клітин моноцитарного паростку та клітин оточення у групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином**

Структурні компоненти моноцитарного паростку ЧКМ динамічно реагують на введення триптореліну та кверцетину на різних термінах дослідження. Морфологічні параметри клітин за весь період спостереження практично не змінювались, то досліджуваний нами морфометричні параметри характеризувалися динамічними параметрами в контрольній та досліджуваній групах.

Нами досліджувались морфометричні параметри клітин моноцитарного паростка та клітин оточення, такі як: розмір клітини її площа, площа ядра та ЯЦС на різних термінах.

#### **4.3.1. Кількісна характеристика клітин моноцитарного паростку та клітин оточення у групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином**

Аналіз кількісної характеристики клітин моноцитарного дифереону та клітин оточення, в полі зору, показав асинхронність змін показників та нестабільну динаміку на різних термінах експерименту. Дані статистичного аналізу представлені у таблицях 4.1. та 4.2.

Таблиця 4.1.

**Кількісна характеристика клітин моноцитарного паростку при введенні триптореліну з кверцетином**

Термін/клітина	Монобласти	Промоноцити	Моноцити
Контрольна група	10,84±0,222	10,74±0,184	5,65±0,175
1-ий місяць	8,84±0,291 ***/###	9,33±0,297 **	6,25±0,321 *
3-ий місяць	12,69±0,419 ***/###	12,33±0,403 ***/###	12,15±0,366 ***/###
6-ий місяць	11,89±0,264 */##	11,14±0,226 */#	10,53±0,171 **/###
9-ий місяць	9,53±0,264 **/##	8,92±0,202 ***/###	7,35±0,251 ***/##
12-ий місяць	10,35±0,271 *	10,01±0,196 **/#	8,11±0,239 */###

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

### Монобласти

Дані нашого дослідження відображені в таблиці 4.1, кількісний показник монобластів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що суттєві зміни проявилися в зменшенні їх кількості на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,001$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження визначалося суттєве та максимальне збільшення кількості монобластів при  $p < 0,001$ .

При введенні триптореліну з кверцетином визначався ріст кількості монобластів, з достовірністю при  $p < 0,01$ , на 6-ий місяць спостереження

На 9-ий місяць експерименту при введенні триптореліну з кверцетином у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали зменшення кількості клітин, з достовірністю при  $p < 0,01$ .

Кількісний показник монобластів на 12-ий місяць дослідження зрівнялася з групою контролю, різниця не суттєва при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості монобластів на 3-ий місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення кількісного показника монобластів спостерігалась на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні цього показника між термінами в групі при введенні триптореліну з кверцетином визначалось суттєве збільшення кількості монобластів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ ,

Порівняння кількісного показника монобластів при введенні триптореліну з кверцетином між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення кількості клітин, але достовірність різниці суттєва лише при  $p < 0,05$ .

Порівнюючи дані дослідження (таблиця 4.1.), між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали значне зменшення кількості монобластів, при  $p < 0,01$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну з кверцетином визначалось збільшення кількості монобластів, але достовірність різниці є несуттєвою при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники монобластів при введенні триптореліну з кверцетином, що приведені у таблиці 4.1, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальна зменшення кількісного показника монобластів при введенні триптореліну з кверцетином у порівнянні між термінами визначалась між групою контролю та 1-м місяцем спостереження при  $p < 0,01$ .

### Промоноцити

В таблиці 4.1, представленні дані нашого дослідження, кількісний показник промоноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що суттєві зміни проявилися в зменшенні їх кількості на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,01$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження при введенні триптореліну визначалося суттєве збільшення кількості промоноцитів при  $p < 0,001$ .

При введенні триптореліну з кверцетином на 6-ий місяць спостереження визначався ріст кількості промоноцитів, з достовірністю при  $p < 0,05$ .

Ми спостерігали значне зменшення кількісного показнику промоноцитів, достовірне при  $p < 0,001$ , на 9-ий місяць експерименту.

На 12-ий місяць дослідження кількість промоноцитів знизилась, але достовірність різниці є несуттєвою при  $p < 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості промоноцитів на 3-ий місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зниження кількісного показника промоноцитів спостерігалась на 9-ий місяць спостереження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось суттєве збільшення кількості промоноцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ ,

Порівняння кількісного показника промоноцитів при введенні триптореліну з кверцетином між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення кількості клітин, але достовірність різниці суттєва лише при  $p < 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого дослідження, між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали значне зменшення кількості промоноцитів достовірно при  $p < 0,001$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось збільшення кількості промоноцитів, але достовірність різниці суттєва при  $p < 0,01$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники промоноцитів при введенні триптореліну з кверцетином відображених у таблиці 4.1, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальне зниження кількісного показника промоноцитів при введенні триптореліну з кверцетином у порівнянні між термінами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,001$ .

### *Моноцити*

Оцінюючі дані отримані під час дослідження з введенням триптореліну з кверцетином, що надані у таблиці 4.1, кількісний показник моноцитів показав, що зміни проявилися у незначному, але достовірному збільшенні їх кількості на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

При введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали різкий та піковий ріст кількості моноцитів, достовірно при  $p < 0,001$ , на 3-ий місяць дослідження.

На 6-ий місяць спостереження у порівнянні з контрольною групою, визначалось суттєве збільшення кількості моноцитів, з достовірністю при  $p < 0,001$ .



На 9-ий місяць експерименту, ми спостерігали збільшення кількості клітин, незначне, достовірне лише при  $p < 0,01$ , що відображено у таблиці 4.1.

При порівнянні кількісних даних 12-ий місяця спостереження з контрольною групою, визначалось збільшення кількості клітин, з достовірністю при  $p < 0,001$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, визначається максимальне достовірне збільшення кількості моноцитів на 3-ий місяць дослідження при  $p < 0,001$ . Зменшення кількісного показника моноцитів у порівнянні із групою контролю не спостерігалось на всіх термінах експерименту.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось суттєве збільшення кількості моноцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ ,

Порівняння кількісного показника моноцитів при введенні триптореліну з кверцетином між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення кількості клітин, але достовірність різниці суттєва лише при  $p < 0,01$ .

Порівнюючи дані, що відображені у таблиці 4.1, між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали значне зниження кількості моноцитів достовірну при  $p < 0,001$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось збільшення кількості моноцитів достовірне, але несуттєве, лише при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники моноцитів при введенні триптореліну з кверцетином, які відображені нами вище у таблиці 4.1, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальне зменшення кількісного показника моноцитів при введенні триптореліну з кверцетином у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,001$ .

Таблиця 4.2.

## Кількісна характеристика клітин оточення при введенні триптореліну з кверцетином

Термін/клітина	Адипоцити	Ретикулярні клітини	Макрофаги
Контрольна група	4,69±0,171	4,86±0,147	1,91±0,076
1-ий місяць	4,49±0,251	4,29±0,249 *	1,79±0,101
3-ий місяць	4,28±0,241	4,11±0,182 #	1,77±0,107
6-ий місяць	4,84±0,237 *	4,94±0,245 **	1,82±0,086
9-ий місяць	5,63±0,209 **/##	4,82±0,191	1,88±0,104
12-ий місяць	6,82±0,214 **/###	5,11±0,183	1,79±0,087

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

### *Адипоцити*

Аналізуючи дані експерименту, що зображені у таблиці 4.2, кількісний показник адипоцитів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що зміни проявилися в несуттєвому та недостовірному зменшенні їх кількості на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження при введенні триптореліну з кверцетином визначалося вже більш значне, але недостовірне зменшення кількості адипоцитів при  $p > 0,05$ .

Оцінюючі дані нашого дослідження ми визначали ріст кількісного показнику адипоцитів, але не достовірний при  $p > 0,05$ , на 6-ий місяць спостереження

На 9-ий місяць експерименту у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали значне збільшення кількості клітин, достовірне при  $p < 0,01$ .

На 12-ий місяць дослідження при введенні триптореліну з кверцетином кількісний показник адипоцитів зріс максимально, достовірно при  $p < 0,001$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількісного показника адипоцитів на 12-ий місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення кількісного показника адипоцитів спостерігалась на 3-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення кількості адипоцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого дослідження що представленні у таблиці 4.2, між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення кількості клітин, але достовірність різниці суттєва лише при  $p < 0,05$ .

Порівняння кількісного показника адипоцитів при введенні триптореліну з кверцетином між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну ми

спостерігали ріст кількості адипоцитів, як і раніше, але достовірний при  $p < 0,01$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну з кверцетином визначалось найсуттєвіше збільшення кількості адипоцитів достовірне при  $p < 0,01$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники адипоцитів при введенні триптореліну з кверцетином у нашому дослідженні, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем експерименту при  $p < 0,01$ . У свою чергу максимальне зменшення кількісного показника адипоцитів у порівнянні між групами визначалась між 1-м та 3-м місяцем спостереження, але не суттєве та не достовірне при  $p > 0,05$ .

#### *Ретикулярні клітини*

Кількісний показник ретикулярних клітин в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що зміни проявилися в зменшенні їх кількості на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що відображено у таблиці 4.2.

На 3-ий місяць дослідження у порівнянні з контрольною групою визначалося більш суттєве зменшення кількості ретикулярних клітин, що достовірне при  $p < 0,05$ .

За даними нашого дослідження на 6-ий місяць спостереження вже визначався ріст кількості ретикулярних клітин, але недостовірний та несуттєвий при  $p > 0,05$ .

Ми спостерігали зменшення кількісного показнику клітин, але недостовірне та несуттєве при  $p > 0,05$ , на 9-ий місяць експерименту.

На 12-ий місяць дослідження при введенні триптореліну визначався ріст кількості ретикулярних клітин, але недостовірний та несуттєвий при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості ретикулярних клітин на 12-ий місяць дослідження при  $p < 0,05$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення кількісного

показника ретикулярних клітин спостерігалась на 3-ий місяць спостереження при  $p < 0,05$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення кількості ретикулярних клітин між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння кількісного показника ретикулярних клітин при введенні триптореліну з кверцетином між 3-м та 6-м місяцем показало суттєве збільшення кількості клітин, достовірність різниці суттєва при  $p < 0,01$ .

Порівнюючі дані нашого експерименту, що приведені у таблиці 4.2., між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали не суттєве та не достовірне зменшення кількості ретикулярних клітин, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось збільшення кількості ретикулярних клітин, але недостовірне та несуттєве лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники ретикулярних клітин при введенні триптореліну з кверцетином, що надані нами у таблиці 4.2, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p < 0,01$ . У свою чергу максимальне зменшення кількісного показника ретикулярних клітин при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між контролем та 1-м спостереження при  $p < 0,05$ .

#### *Макрофаги*

Оцінюючі дані нашого експерименту, кількісний показник макрофагів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що зміни проявилися у незначному та недостовірному зменшенні їх кількості на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що представлено у таблиці 4.2.

Аналізуючи дані отримані під час дослідження при введенні триптореліну з кверцетином, на 3-ий місяць ми спостерігали незначне, але недостовірне зменшення кількості макрофагів, при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, на 6-ий місяць спостереження визначалось несуттєве зменшення кількості макрофагів, з достовірністю при  $p > 0,05$ .

На 9-ий місяць експерименту при введенні триптореліну з кверцетином, ми також спостерігали мінімальне та недостовірне зменшення кількості клітин, при  $p > 0,05$ .

При порівнянні кількісних даних 12-ий місяця спостереження з контрольною групою, визначалось незначне зменшення кількості макрофагів, але недостовірне при  $p > 0,05$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту максимальне значення кількості макрофагів визначалось у групі контролю. Максимальне зменшення кількісного показника макрофагів у порівнянні із групою контролю спостерігалось на 3-ий місяць експерименту при введенні триптореліну, але не достовірно при  $p > 0,05$ .

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення кількості макрофагів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння кількісного показника макрофагів при введенні триптореліну з кверцетином між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення кількості клітин, але достовірність різниці суттєва лише при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну з кверцетином визначалось зменшення кількості макрофагів, несуттєве та недостовірне, при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники макрофагів при введенні триптореліну з кверцетином по даним, що надані у таблиці 4.2, максимальне

збільшення кількості клітин визначалось між 6-м та 9-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зниження кількісного показника макрофагів у порівнянні між групами визначалась між групою контролю та 1-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .



Таблиця 4.3.

**Характеристика площі клітин моноцитарного паростку при введенні триптореліну з кверцетином**

Термін/клітина	Монобласти	Промоноцити	Моноцити
Контрольна група	212,69±14,219	146,91±8,551	212,42±13,362
1-ий місяць	208,53±12,852	134,68±8,105	204,56±12,638
3-ий місяць	207,98±13,012	132,12±7,957	200,75±11,971
6-ий місяць	216,87±12,987	136,65±8,899	202,53±12,087
9-ий місяць	202,15±12,659	138,31±9,633	206,93±11,821
12-ий місяць	204,28±12,497	138,58±9,806	204,75±12,736

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

#### **4.3.2. Характеристика площі клітин моноцитарного паростку та клітин оточення у групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином**

Аналіз статистичних даних площі клітин моноцитарного паростку та клітин оточення показав сталі показники моноцитарного ряду та нестабільну динаміку клітин оточення. Дані представлені у таблиці 4.3 та 4.4.

##### Монобласти

Оцінюючі дані нашого дослідження, що представлені в з таблиці 4.3, показник площі монобластів в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що відбулися несуттєві зміни, що проявилися в зменшенні їх площі на 1-ий місяць спостереження, при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що не є достовірним.

На 3-ий місяць дослідження у порівнянні з контрольною групою визначалося також несуттєве та недостовірне зменшення площі монобластів при  $p > 0,05$ .

Аналізуючи дані експерименту визначався ріст площі монобластів, але незначний при  $p > 0,05$ , на 6-ий місяць спостереження.

На 9-ий місяць експерименту ми спостерігали максимальне зменшення площі клітин, з достовірністю при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну з кверцетином площа клітин зменшилась на 12-ий місяць дослідження, різниця не суттєва при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне збільшення площі монобластів на 6-ий місяць дослідження при  $p > 0,05$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення площі клітин спостерігалась на 9-ий місяць спостереження  $p > 0,05$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве зменшення площі монобластів між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння площі монобластів між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення клітин, але достовірність різниці несуттєва та недостовірна при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані експерименту, що зображені у таблиці 4.3, між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали зменшення площі монобластів, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось несуттєве збільшення площі монобластів та не достовірне, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники площі монобластів при введенні триптореліну з кверцетином по даним нашого дослідження (таблиця 4.3.), максимальне збільшення площі клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення площі клітин у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ . Достовірних змін площі монобластів не спостерігалось.

#### *Промоноцити*

Аналізуючи дані дослідження, що відображені у таблиці 4.3., площа промоноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показала, що зміни проявилися в недостовірному зменшенні площі на 1-ий місяць спостереження  $p > 0,05$ , у порівнянні з групою контролю.

Визначалось значне та недостовірне зменшення площі промонцитів при  $p > 0,05$ , на 3-ий місяць дослідження.

На 6-ий місяць спостереження у порівнянні з контрольною групою також визначалось зменшення площі промоноцитів, з достовірністю при  $p > 0,05$ .

Оцінюючі дані експерименту при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали зменшення площі клітин, незначне та недостовірне на 9-ий місяць, лише при  $p > 0,05$ .

На 12-ий місяць дослідження площа клітин несуттєво знизилась, при  $p > 0,05$ .

Таким чином максимальна площа промоноцитів визначається у групі контролю. Максимальне зменшення площі промоноцитів спостерігалась на 3-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$ , у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось незначне та мінімальне зменшення площі промоноцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння площі промоноцитів при введенні триптореліну з кверцетином між 3-м та 6-м місяцем показало несуттєве збільшення площі клітин, різниця лише при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали незначне збільшення площі промоноцитів недостовірне при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось мінімальне збільшення площі промоноцитів недостовірне, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи площу промоноцитів нашого експерименту при введенні триптореліну з кверцетином, максимальне збільшення площі клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ ; а максимальне значення визначалось у групі контролю. У свою чергу максимальне зменшення площі промоноцитів у порівнянні між групами визначалась між 1-м та 3-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .

### *Моноцити*

Оцінюючі площу моноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали, що зміни проявилися у значному, але недостовірному зменшенні площі на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

Аналізуючи дані отримані при введенні триптореліну з кверцетином, що зображені в таблиці 4.3, на 3-ий місяць дослідження у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали максимальне, але не достовірне зменшення площі моноцитів, при  $p > 0,05$ .

На 6-ий місяць спостереження, визначалось несуттєве зменшення площі моноцитів, при  $p > 0,05$ .

На 9-ий місяць експерименту у порівнянні з контрольною групою, ми спостерігали незначне зменшення площі клітин, лише при  $p > 0,05$ .

При порівнянні площі клітин на 12-ий місяць спостереження з контрольною групою, визначалось зменшення площі клітин, незначне при  $p > 0,05$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, максимальна площа моноцитів визначалась у групі контролю. Максимальне зменшення площі моноцитів спостерігалась на 3-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$ , у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення площі моноцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння площі моноцитів при введенні триптореліну з кверцетином між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення площі клітин, але недостовірне та незначне, при  $p > 0,05$ .

Аналізуючи дані нашого експерименту, між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали незначний ріст площі моноцитів, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось несуттєве зменшення площі моноцитів, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники площі моноцитів при введенні триптореліну з кверцетином, що представленні у таблиці 4.3, максимальне збільшення площі клітин визначалось між 6-м та 9-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . Максимальне значення у групі контролю. У свою чергу максимальне зменшення площі моноцитів при введенні триптореліну з кверцетином у порівнянні між групами визначалась між 1-м та 3-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .

Таблиця 4.4.

**Характеристика площі клітин оточення при введенні триптореліну з кверцетином**

Термін/клітина	Адипоцити	Ретикулярні клітини	Макрофаги
Контрольна група	521,65±23,218	172,63±7,835	764,21±27,564
1-ий місяць	523,34±27,661	191,92±11,468 *	741,31±30,564
3-ий місяць	510,85±31,314	202,39±13,823 ##	765,69±36,331
6-ий місяць	496,42±24,193	216,17±12,095 ##	771,13±24,742
9-ий місяць	525,74±23,032	203,68±9,781 ##	697,09±21,249 */#
12-ий місяць	570,17±22,434 */#	197,34±10,028 #	724,43±22,067

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

### *Адипоцити*

Оцінюючі дані нашого дослідження, показник площі адипоцитів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що зміни проявилися в несуттєвому та недостовірному збільшенні їх площі на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що відображено в таблиці 4.4.

При введенні триптореліну з кверцетином визначалося незначне та недостовірне зменшення адипоцитів при  $p > 0,05$ , на 3-й місяць дослідження.

На 6-й місяць спостереження визначалося зменшення площі адипоцитів, при  $p > 0,05$ .

На 9-й місяць експерименту у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали незначне та недостовірне збільшення клітин при  $p > 0,05$ .

Площа адипоцитів зросла максимально, на 12-й місяць дослідження у порівнянні з контрольною групою, достовірно при  $p < 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення площі адипоцитів на 12-й місяць дослідження при  $p < 0,05$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення показника площі адипоцитів спостерігалась на 6-й місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалося несуттєве та недостовірне зменшення площі адипоцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого експерименту, між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення клітин, але достовірність різниці несуттєва, при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали незначний ріст площі адипоцитів, як і раніше, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалося найсуттєвіше збільшення адипоцитів достовірно при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники нашого дослідження, площі адипоцитів при введенні триптореліну з кверцетином, що відображені у таблиці



4.4, максимальне збільшення клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення показника площі адипоцитів у порівнянні між групами визначалась між 3-м та 6-м місяцем спостереження, але не суттєва та не достовірна при  $p > 0,05$ .

#### *Ретикулярні клітини*

Оцінюючі дані нашого дослідження, що представлені у таблиці 4.4, площі ретикулярних клітин в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показали, що зміни проявилися в збільшенні їх площі на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження у порівнянні з контрольною групою визначалося більш суттєве збільшення площі ретикулярних клітин, що достовірне при  $p < 0,01$ .

При введенні триптореліну на 6-ий місяць спостереження визначався різкий ріст площі ретикулярних клітин, достовірний при  $p < 0,01$ .

На 9-ий місяць експерименту ми спостерігали значний та достовірний ріст площі клітин, при  $p < 0,01$ .

У порівнянні з контрольною групою на 12-ий місяць дослідження визначався ріст площі ретикулярних клітин, значний та достовірний при  $p < 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення площі ретикулярних клітин на 6-ий місяць дослідження при  $p < 0,01$  у порівнянні із групою контролю. Мінімальне значення показника площі ретикулярних клітин у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення площі ретикулярних клітин між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника площі ретикулярних клітин між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення клітин, достовірність різниці суттєва при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого експерименту, між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали незначне, та недостовірне зменшення площі ретикулярних клітин, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну з кверцетином визначалось зменшення площі ретикулярних клітин недостовірне та несуттєве лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники площі ретикулярних клітин при введенні триптореліну з кверцетином по даним нашого дослідження, що представленні у таблиці 4.4., максимальне збільшення клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення площі клітин у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .

#### *Макрофаги*

Аналізуючи дані нашого експерименту, що відображені у таблиці 4.4, показник площі макрофагів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що зміни проявилися у незначному та недостовірному зменшенні площі на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

Ми спостерігали незначне, та недостовірне збільшення площі макрофагів на 3-ий місяць дослідження при введенні триптореліну з кверцетином, достовірно при  $p > 0,05$ .

На 6-ий місяць спостереження, визначалось несуттєве, збільшення макрофагів, при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, ми спостерігали різке зменшення площі клітин, при  $p < 0,05$ , на 9-ий місяць експерименту.

При порівнянні площі клітин на 12-ий місяця спостереження з контрольною групою, визначалось незначне зменшення макрофагів, але недостовірне при  $p > 0,05$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, визначається недостовірне максимальне збільшення

площі макрофагів на 3-ий місяць дослідження при  $p > 0,05$ . Максимальне зменшення показника площі макрофагів у порівнянні із групою контролю спостерігалось на 9-ий місяць експерименту при введенні триптореліну з кверцетином, з достовірністю при  $p < 0,05$ .

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення площі макрофагів між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника площі макрофагів між 3-м та 6-м місяцем показало мінімальне збільшення клітин, але достовірність різниці несуттєва при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали значне та достовірне зменшення площі макрофагів  $p < 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось збільшення макрофагів, несуттєве та недостовірне, при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи морфометричні показники площі макрофагів при введенні триптореліну з кверцетином, що представленні у таблиці 4.4, максимальне збільшення клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення площі макрофагів у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,05$ .

Таблиця 4.5.

**Характеристика площі ядер клітин моноцитарного паростку при введенні триптореліну з кверцетином**

Термін/клітина	Монобласти	Промоноцити	Моноцити
Контрольна група	129,22±9,216	93,44±6,571	121,09±8,632
1-ий місяць	133,67±9,283	90,27±5,486	114,33±8,217
3-ий місяць	137,21±8,939	88,73±5,613	112,38±9,012
6-ий місяць	139,85±8,561	88,12±4,883	113,08±8,839
9-ий місяць	144,62±8,839	90,02±4,859	114,92±7,638
12-ий місяць	143,77±8,973	95,16±5,072	115,82±7,129

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

### 4.3.3. Характеристика площі ядер клітин моноцитарного паростку та клітин оточення у групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином

Аналіз статистичних даних площі ядер клітин моноцитарного паростку та клітин оточення показав сталі показники моноцитарного ряду та нестабільну динаміку клітин оточення. Дані представлені у таблиці 4.5 та 4.6.

#### Монобласти

Показник площі ядер монобластів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що відбулися несуттєві зміни, що проявилися в збільшенні їх площі на 1-ий місяць спостереження, при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що не є достовірним, що відображено у таблиці 4.5.

Оцінюючі дані нашого експерименту, що представлені у таблиці 4.5, на 3-ий місяць дослідження визначалося також несуттєве та недостовірне збільшення площі ядер монобластів при  $p > 0,05$ .

На 6-ий місяць спостереження визначався ріст площі ядер монобластів, але незначний при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну з кверцетином на 9 -ий місяць експерименту ми спостерігали максимальне збільшення площі ядер клітин, з достовірністю при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою площа клітин збільшилась на 12-ий місяць дослідження, різниця не суттєва при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне збільшення площі ядер монобластів на 9-ий місяць дослідження при  $p > 0,05$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення площі не визначалась, мінімальна площа ядра у контрольній групі.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалося несуттєве зменшення площі ядер монобластів між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння площі ядер монобластів при введенні триптореліну з кверцетином між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення площі ядер клітин, але достовірність різниці несуттєва та недостовірна при  $p > 0,05$ .

Оцінюючі данні експерименту між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали незначний ріст площі ядер монобластів, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось несуттєве та недостовірне зменшення площі ядер монобластів, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники нашого експерименту, що представлені у таблиці 4.5, при введенні триптореліну з кверцетином, максимальне збільшення площі ядер клітин визначалось між 6-м та 9-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення площі ядер монобластів не визначалась, мінімальна площа ядра у контрольній групі.

#### *Промоноцити*

Оцінюючі дані нашого дослідження, що представлені у таблиці 4.5, площа ядер промоноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показала, що суттєві зміни проявилися в недостовірному зменшенні площі на 1-ий місяць спостереження  $p > 0,05$ , у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження визначалося незначне та недостовірне зменшення площі ядер промоноцитів при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, на 6-ий місяць спостереження визначалась максимальне зменшення площі ядер промоноцитів, з достовірністю при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну з кверцетином на 9-ий місяць експерименту ми спостерігали зменшення площі ядер клітин, незначне та недостовірне при  $p > 0,05$ .

На 12-ий місяць дослідження площа ядер клітин несуттєво збільшилась, при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне збільшення площі ядер промоноцитів на 12-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$ , у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення площі ядер промоноцитів визначалось на 6-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$ , у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось незначне та мінімальне зменшення площі ядер промоноцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Аналізуючи та порівнюючи площу ядер промоноцитів між 3-м та 6-м місяцем показало несуттєве зменшення площі ядер клітин, різниця лише при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані експерименту, між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали незначний ріст площі ядер промоноцитів при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось збільшення площі ядер промоноцитів недостовірне, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином за даними нашого дослідження, що представленні у таблиці 4.5, порівнюючи площу ядер промоноцитів при введенні триптореліну з кверцетином, максимальне збільшення площі ядер клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення площі ядер промоноцитів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 3-м та 6-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .

#### *Моноцити*

Аналізуючи дані нашого експерименту площа ядер моноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали, що зміни проявилися у значному, але недостовірному зменшенні площі ядер на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю, що відображено в таблиці 4.5.

При введенні триптореліну на 3-ий місяць дослідження ми спостерігали максимальне, але не достовірне зменшення площі ядер моноцитів, при  $p > 0,05$ .

На 6-ий місяць спостереження, визначалось суттєве, але недостовірне зменшення площі ядер моноцитів, при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, на 9-ий місяць експерименту, ми спостерігали незначне зменшення площі ядер клітин, лише при  $p > 0,05$ .

При порівнянні площі ядер клітин на 12-ий місяць спостереження з контрольною групою, визначалось незначне зменшення площі ядер, при  $p > 0,05$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, максимальна площа ядер моноцитів визначалась у групі контролю. Максимальне зменшення площі ядер кліти спостерігалась на 3-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$ . у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне зменшення площі ядер моноцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну з кверцетином між 3-м та 6-м місяцем порівняння площі ядер моноцитів показало збільшення ядер клітин, але недостовірне та незначне, при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали незначний ріст площі ядер моноцитів, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось несуттєве збільшення площі ядер моноцитів, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники нашого експерименту площі ядер моноцитів при введенні триптореліну з кверцетином, що відображенні у таблиці 4.5, максимальне збільшення площі ядер клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . Максимальне значення у групі контролю. У свою чергу максимальне зменшення площі моноцитів у порівнянні між групами визначалась між 1-м та 3-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .



Таблиця 4.6.

**Характеристика площі ядер клітин оточення при введенні триптореліну з кверцетином**

Термін/клітина	Адиipoцити	Ретикулярна клітина	Макрофаг
Контрольна група	18,64±1,542	49,39±2,698	126,94±9,146
1-ий місяць	29,28±1,611 ***	52,36±3,037	86,63±5,601 ***
3-ий місяць	34,19±1,982 */####	57,32±3,392 #	92,04±6,232 ##
6-ий місяць	31,15±1,487 ###	59,11±3,941 #	96,73±4,782 ##
9-ий місяць	29,54±1,173 ###	52,62±2,823	85,04±3,321 */####
12-ий місяць	32,39±1,116 */####	56,31±3,622 #	87,06±3,073 ###

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

### *Адипоцити*

Оцінюючі дані нашого дослідження, що відображені у таблиці 4.6, показник площі адипоцитів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що зміни проявилися в суттєвому та достовірному збільшенні площі ядер клітин на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,001$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження визначалося більш значне, достовірне збільшення ядер адипоцитів при  $p < 0,001$ .

При введенні триптореліну з кверцетином, на 6-ий місяць визначалося збільшення площі ядер адипоцитів, при  $p < 0,001$ .

Ми спостерігали значне та достовірне збільшення ядер клітин при  $p < 0,001$ , на 9-ий місяць експерименту.

У порівнянні з контрольною групою на 12-ий місяць дослідження площа ядер адипоцитів зросла, достовірно  $p < 0,001$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення площі ядер адипоцитів на 3-ий місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення показника площі ядер адипоцитів не спостерігалась, мінімальне значення у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалося несуттєве, але достовірне збільшення площі ядер адипоцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого дослідження, між 3-м та 6-м місяцем ми спостерігали зменшення площі ядер клітин, але достовірність різниці несуттєва, при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника площі адипоцитів при введенні триптореліну з кверцетином між 6-м та 9-м місяцем показало незначне зменшення площі ядер адипоцитів, як і раніше, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалося збільшення площі ядер адипоцитів достовірне при  $p < 0,05$ .

Таким чином оцінюючі дані нашого дослідження, що представлені у таблиці 4.6, площа ядер адипоцитів при введенні триптореліну з кверцетином, показало максимальне збільшення площі ядер клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення показника площі ядер адипоцитів спостерігалось між 6-м та 9-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ , мінімальне значення у групі контролю.

#### *Ретикулярні клітини*

Аналізуючи дані нашого експерименту, що представлені в таблиці 4.6, площа ретикулярних клітин в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показали, що зміни проявилися в збільшенні площі ядер на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

У порівнянні з контрольною групою на 3-ий місяць дослідження визначалося статистично та достовірно збільшення площі ретикулярних клітин, при  $p < 0,05$ .

На 6-ий місяць спостереження визначався різкий ріст площі ядер ретикулярних клітин, достовірний при  $p < 0,05$ .

При введенні триптореліну з кверцетином на 9-ий місяць експерименту ми спостерігали незначне та недостовірне збільшення площі ядер клітин, при  $p > 0,05$ .

На 12-ий місяць дослідження визначався ріст площі ядер ретикулярних клітин, значний та достовірний при  $p < 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення площі ядер ретикулярних клітин на 6-ий місяць дослідження при  $p < 0,05$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення показника площі ядер ретикулярних клітин не спостерігалась, мінімальне значення у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення площі ядер ретикулярних клітин між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника площі ретикулярних клітин між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення ядер клітин, достовірність різниці несуттєва при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем експерименту ми спостерігали незначне, та недостовірне зменшення площі ядер ретикулярних клітин, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем спостереження визначалось збільшення площі ядер ретикулярних клітин недостовірне, та несуттєве лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином підбиваючи підсумки нашого експерименту та порівнюючи показники площі ядер ретикулярних клітин при введенні триптореліну з кверцетином, максимальне збільшення ядер клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення площі ядер клітин у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p > 0,05$ , мінімальне значення у групі контролю.

### *Макрофаги*

Аналізуючи дані нашого експерименту, що представленні у таблиці 4.6, показник площі ядер макрофагів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що зміни проявилися у значному та достовірному зменшенні площі ядер клітин на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,001$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження ми спостерігали значне, та достовірне зменшення площі ядер макрофагів, достовірно при  $p < 0,01$ .

При введенні триптореліну з кверцетином на 6-ий місяць, визначалось суттєве, зменшення площі ядер макрофагів, при  $p < 0,01$ .

У порівнянні з контрольною групою на 9-ий місяць експерименту, ми спостерігали різке та максимальне зменшення площі ядер клітин, при  $p < 0,001$ .

При порівнянні площі ядер клітин на 12-ий місяця спостереження з контрольною групою, визначалось значне зменшення площі ядер макрофагів, достовірно при  $p < 0,001$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, визначається максимальне зменшення показника площі ядер макрофагів у порівнянні із групою контролю на 9-ий місяць експерименту при введенні триптореліну з кверцетином, з достовірністю при  $p < 0,001$ . Максимальне значення площі ядер макрофагів спостерігалось у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення площі ядер макрофагів між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника площі ядер макрофагів між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення площі ядер клітин, достовірність різниці несуттєва при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали значне та достовірне зменшення площі ядер макрофагів при  $p < 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось збільшення площі ядер макрофагів, несуттєве та недостовірне, при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники площі ядер макрофагів при введенні триптореліну з кверцетином по даним нашого дослідження, максимальне збільшення ядер клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . Максимальне значення у групі контролю. У свою чергу максимальне зменшення площі ядер макрофагів у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,05$ .

Таблиця 4.7.

**Характеристика ЯЦС клітин моноцитарного паростку при введенні триптореліну з кверцетином**

Термін/клітина	Монобласти	Промоноцити	Моноцити
Контрольна група	0,608±0,023	0,636±0,024	0,571±0,021
1-ий місяць	0,641±0,024	0,682±0,024	0,559±0,022
3-ий місяць	0,659±0,024 #	0,672±0,021	0,559±0,022
6-ий місяць	0,645±0,023	0,645±0,021	0,558±0,023
9-ий місяць	0,715±0,029 */##	0,651±0,024	0,556±0,025
12-ий місяць	0,703±0,022 ##	0,687±0,026 #	0,566±0,024

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

#### **4.3.4. Характеристика ЯЦС клітин моноцитарного паростку та клітин оточення при введенні триптореліну з кверцетином**

Аналіз статистичних даних ЯЦС клітин моноцитарного паростку та клітин оточення показав більш сталі показники моноцитарного ряду та нестабільну динаміку клітин оточення. Дані представлені у таблиці 4.7 та 4.8.

##### Монобласти

Оцінюючі дані нашого експерименту, показник ЯЦС монобластів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що відбулися несуттєві та недостовірні зміни, що проявилися в збільшенні ЯЦС на 1-ий місяць спостереження, при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження вже визначалося більш суттєве та достовірне збільшення ЯЦС монобластів при  $p < 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, на 6-ий місяць спостереження визначалося збільшення ЯЦС монобластів, при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали максимальне збільшення ЯЦС клітин на 9-ий місяць експерименту, з достовірністю при  $p < 0,01$ .

На 12-ий місяць дослідження ЯЦС клітин збільшився; різниця менша ніж на 9-ий місяць, достовірна при  $p < 0,01$ .

Таким чином визначається мінімальне значення ЯЦС монобластів у групі контролю. Максимальне збільшення ЯЦС клітин при порівнянні із контрольною групою визначалось на 9-ий місяць при введенні триптореліну з кверцетином, при  $p < 0,01$ .

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве збільшення ЯЦС монобластів між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння ЯЦС монобластів між 3-м та 6-м місяцем показало мінімальне зменшення показнику, різниця несуттєва та недостовірна при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали ріст ЯЦС монобластів, при  $p < 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось несуттєве та недостовірне зменшення ЯЦС монобластів, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники ЯЦС монобластів при введенні триптореліну з кверцетином по даним нашого експерименту, що відображені в таблиці 4.7, максимальне збільшення ЯЦС клітин визначалось між 6-м та 9-м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення ЯЦС клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

### *Промоноцити*

Аналізуючи наші дані, що представлені у таблиці 4.7, ЯЦС промоноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показали, що зміни проявилися в недостовірному збільшенні ЯЦС на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$ , у порівнянні з групою контролю.

При введенні триптореліну з кверцетином на 3-ий місяць визначалося незначне та недостовірне збільшення ЯЦС промонцитів при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, на 6-ий місяць спостереження визначалося мінімальний ріст ЯЦС промоноцитів, з достовірністю при  $p > 0,05$ .

На 9-ий місяць експерименту ми спостерігали збільшення ЯЦС клітин, незначне та недостовірне лише при  $p > 0,05$ .

ЯЦС промоноцитів суттєво та достовірно збільшився, при  $p < 0,05$ , на 12-ий місяць дослідження.

Таким чином максимальне збільшення ЯЦС промоноцитів спостерігалась на 12-ий місяць спостереження при  $p < 0,05$ , у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення ЯЦС промоноцитів не визначалось, мінімальне значення у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось незначне та мінімальне зменшення ЯЦС промоноцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .



Порівняння ЯЦС промоноцитів між 3-м та 6-м місяцем показало несуттєве зменшення ЯЦС клітин, різниця лише при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали незначний ріст ЯЦС промоноцитів при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну з кверцетином визначалось недостовірне та несуттєве збільшення ЯЦС промоноцитів, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи ЯЦС промоноцитів при введенні триптореліну з кверцетином по даним нашого експерименту, максимальне збільшення площі ядер клітин визначалось між групою контролю та 1-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення ЯЦС промоноцитів не визначалось, мінімальне значення у групі контролю.

#### *Моноцити*

Оцінюючі дані нашого дослідження, ЯЦС моноцитів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали, що зміни проявилися у незначному та недостовірному зменшенні ЯЦС на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження ми спостерігали несуттєве та недостовірне зменшення ЯЦС моноцитів, при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну та кверцетину на 6-ий місяць спостереження, визначалось несуттєве зменшення ЯЦС моноцитів, при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою на 9-ий місяць, ми спостерігали незначне зменшення ЯЦС клітин, лише при  $p > 0,05$ .

При порівнянні площі ядер клітин на 12-ий місяць спостереження, визначалось незначне зменшення ЯЦС, при  $p > 0,05$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, максимальне ЯЦС моноцитів визначалась у групі контролю. Максимальне зменшення ЯЦС клітин спостерігалась на 9-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$ . у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження між 1-м місяцем та 3-м місяцем ми спостерігали відсутність суттєвої динаміки ЯЦС.

Порівняння ЯЦС моноцитів між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення ЯЦС, але недостовірне та незначне, при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали незначне зменшення ЯЦС моноцитів, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну з кверцетином визначалось несуттєвий ріст ЯЦС моноцитів, лише при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники ЯЦС моноцитів при введенні триптореліну з кверцетином по даним нашого дослідження, максимальне збільшення ЯЦС клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . Максимальне значення у групі контролю. У свою чергу максимальне зменшення ЯЦС при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між групою контролю та 1 місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .

Таблиця 4.8.

**Характеристика ЯЦС клітин оточення при введенні триптореліну з кверцетином**

Термін/клітина	Адиipoцити	Ретикулярна клітина	Макрофаг
Контрольна група	0,0503±0,0086	0,312±0,0163	0,183±0,0166
1-ий місяць	0,0626±0,00405 */#	0,302±0,0212	0,124±0,0096 ##
3-ий місяць	0,0734±0,0045 */###	0,321±0,022	0,126±0,0091 ##
6-ий місяць	0,0673±0,00335 #	0,285±0,015	0,131±0,0074 ##
9-ий місяць	0,0597±0,0027 *	0,266±0,013 #	0,126±0,00619 ##
12-ий місяць	0,06013±0,00258	0,295±0,015 *	0,124±0,00536 ##

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

### *Адипоцити*

Аналізуючи отримані дані, що відображені у таблиці 4.8, показник ЯЦС адипоцитів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що зміни проявилися в суттєвому та достовірному збільшенні ЯЦС клітин на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження визначалося більш значне та достовірне збільшення ЯЦС адипоцитів при  $p < 0,01$ .

При введенні триптореліну з кверцетином визначалося збільшення ЯЦС адипоцитів, при  $p < 0,05$ , на 6-ий місяць спостереження.

На 9-ий місяць експерименту у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали незначне та недостовірне збільшення ЯЦС клітин при  $p > 0,05$ .

У порівнянні з контрольною групою, на 12-ий місяць дослідження при введенні триптореліну з кверцетином ЯЦС адипоцитів зріс але не достовірно при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення ЯЦС адипоцитів визначався на 3-ий місяць дослідження при  $p < 0,01$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення показника площі ядер адипоцитів не спостерігалась, мінімальне значення у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалося суттєве та достовірне збільшення ЯЦС адипоцитів між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ .

Між 3-м та 6-м місяцем порівняння показника ЯЦС адипоцитів показало зменшення ЯЦС клітин, але достовірність різниці несуттєва, при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали зменшення ЯЦС адипоцитів, при  $p < 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалося несуттєве збільшення ЯЦС адипоцитів при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники ЯЦС адипоцитів при введенні триптореліну з кверцетином по даним нашого експерименту, що

представленні у таблиці 4.8, максимальне збільшення ЯЦС клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,01$ . У свою чергу максимальне зниження показника ЯЦС адипоцитів визначалось між 6-м та 9-м місяцем експерименту при  $p < 0,05$ , мінімальне значення у групі контролю.

#### *Ретикулярні клітини*

Оцінюючі дані експерименту, що представленні у таблиці 4.8, ЯЦС ретикулярних клітин в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що зміни проявилися в зменшенні ЯЦС на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

У порівнянні з контрольною групою на 3-ий місяць дослідження визначалося незначне та недостовірне збільшення ЯЦС ретикулярних клітин, при  $p > 0,05$ .

При введенні триптореліну з кверцетином, на 6-ий місяць спостереження визначався більш значне зниження ЯЦС ретикулярних клітин, але недостовірне при  $p > 0,05$ .

На 9-ий місяць експерименту ми спостерігали значне та достовірне зменшення ЯЦС клітин, при  $p < 0,05$ .

На 12-ий місяць дослідження у порівнянні з контрольною групою визначалося зменшення ЯЦС ретикулярних клітин, незначне та недостовірне при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне зменшення ЯЦС ретикулярних клітин на 9-ий місяць дослідження при  $p < 0,05$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне збільшення показника ЯЦС ретикулярних клітин спостерігалась на 3-ий місяць експерименту, при  $p > 0,05$ .

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення ЯЦС ретикулярних клітин між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника ЯЦС ретикулярних клітин між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення ЯЦС клітин, достовірність різниці несуттєва, при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали незначне та недостовірне зменшення ЯЦС ретикулярних клітин, при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначався ріст ЯЦС ретикулярних клітин, достовірний та суттєвий при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники ЯЦС ретикулярних клітин при введенні триптореліну з кверцетином по нашим даним, максимальне збільшення ЯЦС клітин визначалось між 9-м та 12-м місяцем дослідження при  $p < 0,05$ . У свою чергу максимальне зменшення ЯЦС клітин у порівнянні між групами визначалась між 3 та 6 місяцем спостереження при  $p > 0,05$ .

### *Макрофаги*

Оцінюючі дані нашого дослідження, показника ЯЦС макрофагів в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що зміни проявилися у значному та достовірному зменшенні ЯЦС клітин на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,01$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження ми спостерігали значне, та достовірне зменшення ЯЦС макрофагів, достовірно при  $p < 0,01$ .

При введенні триптореліну з кверцетином, визначалось суттєве, зменшення ЯЦС макрофагів, при  $p < 0,01$ , на 6-ий місяць спостереження.

У порівнянні з контрольною групою, на 9-ий місяць експерименту, ми спостерігали достовірне зменшення ЯЦС клітин, при  $p < 0,01$ .

При порівнянні площі ядер клітин на 12-ий місяця спостереження з контрольною групою, визначалось значне зменшення ЯЦС макрофагів, достовірно при  $p < 0,01$ .

Підбиваючи підсумки порівняння контрольної групи з різними термінами експерименту, визначається максимальне зниження показника ЯЦС макрофагів у порівнянні із групою контролю спостерігалось на 1-ий місяць експерименту при введенні триптореліну з кверцетином, з достовірністю при  $p < 0,01$ . Максимальне значення ЯЦС макрофагів спостерігалось у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось несуттєве та недостовірне збільшення ЯЦС макрофагів між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ .

Порівняння показника площі ядер макрофагів між 3-м та 6-м місяцем показало збільшення ЯЦС клітин, достовірність різниці несуттєва при  $p > 0,05$ .

Між 6-м та 9-м місяцем при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали незначне та недостовірне зниження ЯЦС макрофагів при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту при введенні триптореліну з кверцетином визначалось зменшення ЯЦС макрофагів, несуттєве та недостовірне, при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи показники ЯЦС макрофагів при введенні триптореліну з кверцетином по даним нашого експерименту, максимальне збільшення ЯЦС клітин визначалось між 3-м та 6-м місяцем дослідження при  $p > 0,05$ . Максимальне значення у групі контролю. У свою чергу максимальне зниження ЯЦС макрофагів при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між контролем та 1-м місяцем спостереження при  $p < 0,01$ .

#### 4.4. Резюме

1. Морфологічні зміни клітин моноцитарного паростка та клітин оточення при їх візуалізації показали, що в групі при введенні триптореліну з кверцетином, на різних термінах експерименту, нами не спостерігалось суттєвих змін, в жодному з компонентів клітин, їх структури та забарвлення.

2. Застосування статистичного аналізу морфометричних даних показав, що клітини моноцитарного ряду, так як і клітини оточення при введенні триптореліну з кверцетином на різних термінах дослідження реагували не однаково та асинхронно.

3. Встановлено, що кількісний показник моноцитів, в порівнянні з монобластами та промоноцитами МП, в досліджених групах суттєво менший.

4. При введенні триптореліну з кверцетином встановлено суттєве збільшення кількісного показника монобластів –  $12,69 \pm 0,419$ , промоноцитів –  $12,33 \pm 0,403$ , моноцитів –  $12,15 \pm 0,366$  на 3-ий місяць спостереження та

максимальне зменшення кількості монобластів на 1 місяць –  $8,84 \pm 0,291$ , промоноцитів на 9-ий місяць –  $8,92 \pm 0,202$ , моноцитів мінімальне значення у групі контролю –  $5,65 \pm 0,175$ . На 12-ий місяць спостереження кількісні показники монобластів та промоноцитів суттєво не відрізняються від групи контролю, але кількість моноцитів зросла до –  $8,11 \pm 0,239$ .

5. Морфометричні показники площі клітин так же як і площі ядер досліджених клітин МП показали, що при порівнянні цих параметрів групи контролю з групою при введенні триптореліну з кверцетином на різних термінах дослідження, нами не було виявлено будб-яких суттєвих та достовірних змін при  $p > 0,05$ . Можна лише констатувати, що ці показники значно менші для промоноцитів в МП.

6. Морфометричний аналіз ЯЦС показав, що при введенні триптореліну з кверцетином цей показник достовірно збільшувався для монобластів ( $0,715 \pm 0,029$ ) на 9-ий місяць дослідження ( $p < 0,01$ ), в порівнянні з групою контролю. Максимальний ріст показника монобластів визначався також між 6-м ( $0,645 \pm 0,023$ ) та 9-м ( $0,715 \pm 0,029$ ) місяцем спостереження, але достовірність різниці була лише при  $p < 0,05$ . Для промоноцитів і моноцитів збільшення або зменшення цього показника являється не достовірним та не суттєвим.

7. При введенні триптореліну з кверцетином, кількісний параметр клітин оточення суттєво збільшився тільки для адипоцитів ( $6,82 \pm 0,214$ ) на 12-ий місяць дослідження при  $p < 0,001$ . Суттєвих змін кількісного параметру ретикулярних клітин та макрофагів не визначалось при  $p < 0,05$ .

8. Аналіз морфометричного параметру площі клітин оточення показав, що для адипоцитів виявляється достовірне збільшення площі ( $570,17 \pm 22,434$ ) на 12-ий місяць експерименту, при  $p < 0,05$ . Для макрофагів встановлено достовірне зменшення площі на 9-ий місяць дослідження ( $697,09 \pm 21,249$ ), при  $p < 0,05$ . Для ретикулярних клітин виявлялось збільшення площі  $216,17 \pm 12,095$  на 6 місяць дослідження при  $p < 0,01$ .



9. Морфометричний аналіз площі ядра показав, що максимальне збільшення площі ядер адипоцитів виявлялось на 3-ий місяць дослідження ( $34,19 \pm 1,982$ ) при  $p < 0,001$ , ретикулярних клітин ( $57,32 \pm 3,392$ ) на 6-ий місяць дослідження при  $p < 0,05$ . Площа ядер макрофагів зменшилась на всіх термінах у порівнянні із контрольною групою ( $126,94 \pm 9,146$ ), мінімальне значення макрофагів визначалось ( $85,04 \pm 3,321$ ) на 9-ий місяць спостереження при  $p < 0,001$ .

10. В свою чергу аналіз ЯЦС показує, що при введенні триптореліну з кверцетином цей показник змінюється не однаково. Максимальне збільшення ЯЦС адипоцитів ( $0,0734 \pm 0,0045$ ) на 6-ий місяць дослідження при  $p < 0,01$ , ретикулярних клітин ( $0,321 \pm 0,022$ ) на 3-ий місяць дослідження при  $p > 0,05$ . Виявляється суттєве зменшення ЯЦС макрофагів на всіх термінах дослідження при порівнянні з контрольною групою ( $0,183 \pm 0,0166$ ), мінімальне значення ( $0,124 \pm 0,0096$ ) на 1-ий місяць дослідження при  $p < 0,01$ .

Результати даного розділу висвітлені у наукових працях аспіранта:

1. Martynenko R. V., Shepitko V. I., Stetsuk Ye. V., Boruta N. V., Rud M. V., Vilkhova O. V. QUANTITATIVE AND QUALITATIVE CHANGES IN MONOCYTE SPROUT AND RED BONE MARROW MICROENVIRONMENT CELLS UNDER LONG-TERM ADMINISTRATION OF TRYPTORELIN WITH QUERCETIN IN THE EXPERIMENT. «Bulletin of problems biology and medicine», 2023 Issue 3, 170, 407-411 p.

## **РОЗДІЛ 5**

### **ПРОЛІФЕРАТИВНА ТА МАКРОФАГАЛЬНА АКТИВНІСТЬ МП ЧКМ ПРИ ВВЕДЕНІ ТРИПТОРЕЛІНУ ТА ТРИПТОРЕЛІНУ З КВЕРЦЕТИНОМ**

Оцінка проліферативної активності проводилась за допомогою експресії Ki67 клітинами МП ЧКМ у полі зору на різних термінах експериментів. В свою чергу макрофагальна активність клітин МП ЧКМ вивчалась за допомогою експресії CD68. Імуногістохімічне дослідження препаратів ЧКМ оцінювалось нами кількісним методом загальноприйнятою методикою візуального підрахунку імуно-реактивних ядер клітин МП та КО.

#### **5.1. Характеристика проліферативної активності за експресією Ki67 МП ЧКМ в контрольній групі щурів, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином**

Ми оцінювали три популяції експресії антигену за ступенем активності: висока мітотична активність, низька мітотична активність та відсутність мітотичної активності. Ступень активності клітин ми визначали за інтенсивністю забарвлення ядер клітин з проліферативною активністю, оцінка проводилась візуально. Інтенсивно забарвлені ядра клітин відносили до високої мітотичної активності. Середньо забарвлені – до низької мітотичної активності. Низько забарвлені та незабарвлені клітини ми відносили до популяції з відсутньою мітотичною активністю.

Дані представленні у абсолютних числах. Визначались нерівномірні зміни в залежності від експериментальних груп та термінів

Дані експресії Ki67 у контрольній групі та в групі при введенні триптореліну представлені в таблиці 5.1 та на рисунку 5.1.

Таблиця 5.1

**Імуногістохімічне дослідження експресії Ki67 МП ЧКМ в  
експерименті при введенні триптореліну**

Ki67 трипторелін	Висока мітотична активність	Низька мітотична активність	Відсутність мітотичної активності
Контроль	3,12±0,125	24,33±1,368	27,23±1,528
1-ий місяць	14,03±0,985***	18,86±1,053**	23,35±1,322*
3-ий місяць	28,98±1,455***/###	42,31±2,698***/###	40,52±2,512***/###
6-ий місяць	9,88±0,789***/###	19,63±1,265***/#	36,01±2,359##
9-ий місяць	6,75±0,587*/##	13,72±0,918**/###	25,12±1,554**
12-ий місяць	8,55±0,821*/##	20,16±1,326**/#	28,81±1,685

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

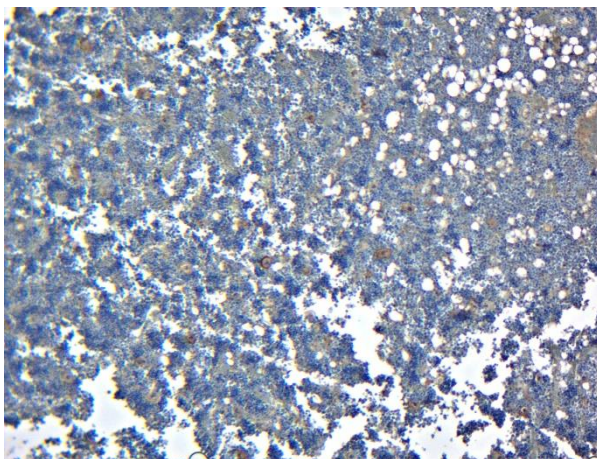
- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

***Висока мітотична активність Ki67 при введенні триптореліну***

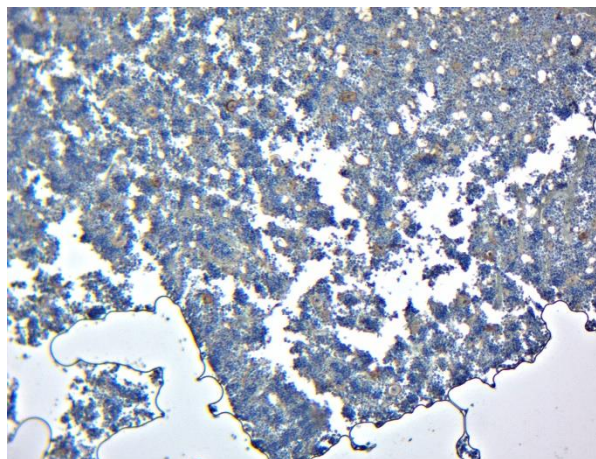
Висока мітотична активність експресії Ki67 в групі контролю та при введенні триптореліну показала, що суттєві зміни проявилися в збільшенні показнику на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,001$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-й місяць дослідження визначалося суттєве збільшення кількості клітин з високою мітотичною активністю у порівнянні із першою експериментальною групою при  $p < 0,001$ .

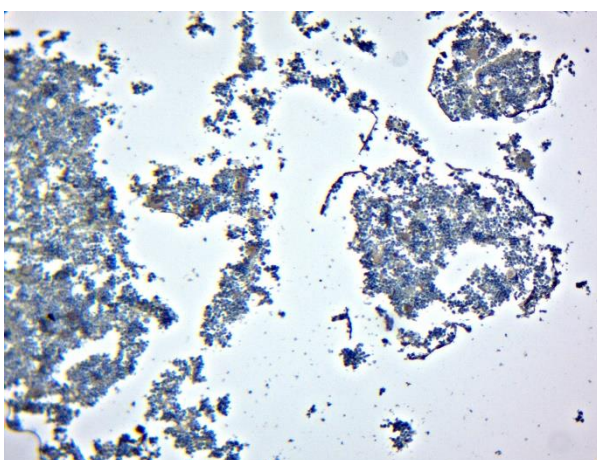
Контрольна група



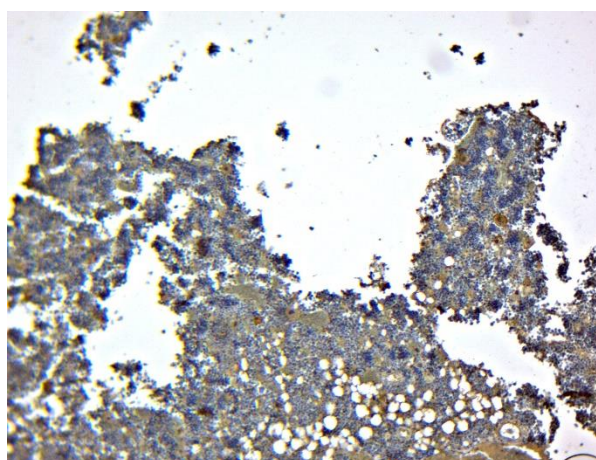
6-й місяць експерименту



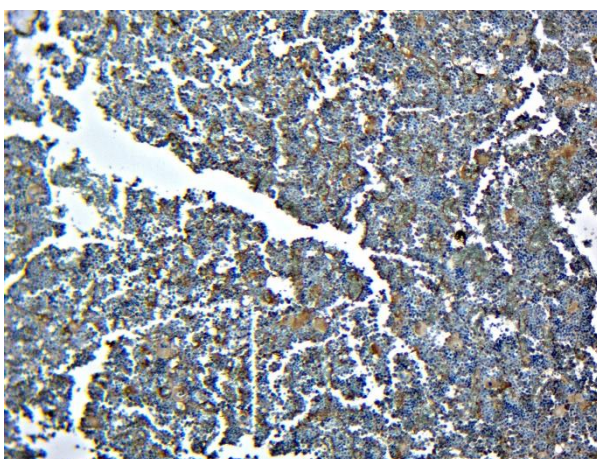
1-й місяць експерименту



9-й місяць експерименту



3-й місяць експерименту



12-й місяць експерименту

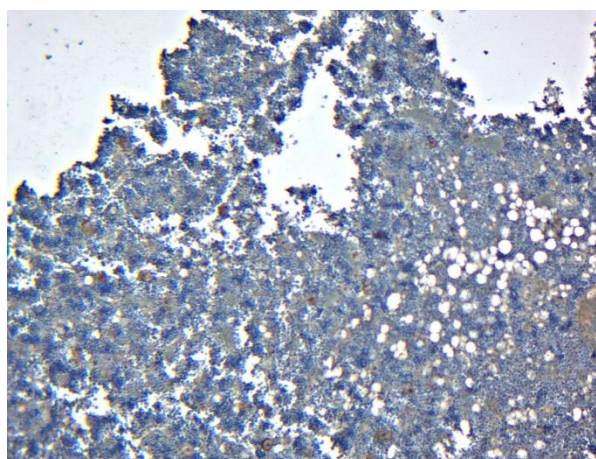


Рис. 5.1. Імуногістохімічне дослідження ЧКМ з антитілами до Кі67 групи із введенням триптореліну. Фарбування ядер з гематоксиліном Майєра.

Збільшення Об.40х, ок. 10х.



При введенні триптореліну визначався ріст кількості клітин з високою проліферативною активністю, з достовірністю при  $p < 0,001$ , на 6-й місяць спостереження

На 9-й місяць експерименту при введенні триптореліну у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали вже менше збільшення кількості клітин, але достовірне при  $p < 0,01$ .

Кількісний показник клітин з високою мітотичною активністю на 12-й місяць дослідження виріс у порівнянні з групою контролю, більш суттєво ніж на 9 місяць, та достовірно при  $p < 0,01$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості клітин з високою мітотичною активністю на 3-й місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення кількісного показника не визначалось, мінімальне значення у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось суттєве збільшення кількості активних клітин між 1-м місяцем та 3-м місяцем спостереження при  $p < 0,001$ .

Порівняння кількісного показника проліферативної активності клітин між 3-м та 6-м місяцем показало різке та значне зменшення кількості клітин, при  $p < 0,001$ .

Порівнюючи дані дослідження (таблиця 5.1.), між 6-м та 9-м місяцем при ми спостерігали незначне зменшення кількості клітин з високою мітотичною активністю, але достовірне при  $p < 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяці експерименту визначалось збільшення кількості мітотично активних клітин, але достовірність різниці є несуттєвою при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники високої мітотичної активності клітин при введенні триптореліну, що приведені у таблиці 5.1, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальне зменшення кількісного

показника при введенні триптореліну у порівнянні між групами визначалась між 3-м та 6-м місяцем спостереження при  $p < 0,001$ .

### ***Низька мітотична активність Кі67 при введенні триптореліну***

В таблиці 5.1 представлені дані нашого дослідження кількісний показник клітин з низькою мітотичною активністю експресії, в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що суттєві зміни проявилися в зменшенні їх кількості на 1-й місяць спостереження при  $p < 0,01$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-й місяць дослідження при введенні триптореліну визначалося суттєве збільшення кількості клітин при  $p < 0,001$ .

При введенні триптореліну на 6-й місяць спостереження визначалося зменшення кількості клітин з низькою проліферативною активністю, з достовірністю при  $p < 0,05$ .

Ми спостерігали значне зменшення кількісного показника клітин з низькою мітотичною активністю, достовірно при  $p < 0,001$ , на 9-й місяць експерименту.

На 12-й місяць дослідження кількість клітин знизилась, але достовірність різниці є несуттєвою при  $p < 0,05$  у порівнянні із контрольною групою.

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості клітин із низькою мітотичною активністю на 3-й місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зниження кількісного показника клітин спостерігалась на 9-й місяць спостереження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалося суттєве та різке збільшення кількості клітин з низькою проліферативною активністю між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ .

Порівняння кількісного показника клітин при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення кількості клітин, з достовірністю різниці при  $p < 0,001$ .

Порівнюючи дані нашого дослідження, між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали зменшення кількості проліферативно активних клітин, достовірне при  $p < 0,01$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось збільшення кількості клітин, але достовірність різниці суттєва при  $p < 0,01$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники клітин з низькою мітотичною активністю при введенні триптореліну відображених у таблиці 5.1, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальне зниження кількісного показника при введенні триптореліну у порівнянні між термінами визначалась між 3-м та 6-м місяцем спостереження при  $p < 0,001$ .

#### ***Відсутність мітотичної активності Ki67 при введенні триптореліну***

В таблиці 5.1 представленні дані нашого дослідження кількісний показник клітин з відсутньою мітотичною активністю, в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що зміни проявилися в незначному, але достовірному зменшенні їх кількості на 1-й місяць спостереження при  $p < 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-й місяць дослідження при введенні триптореліну визначалося суттєве та різке збільшення кількості клітин при  $p < 0,001$ .

При введенні триптореліну на 6-й місяць спостереження визначалось збільшення кількості зрілих клітин, але не таке різке, з достовірністю при  $p < 0,01$ .

Ми спостерігали незначне зменшення кількісного показнику клітин з відсутньою мітотичною активністю, але недостовірне при  $p > 0,05$ , на 9-й місяць експерименту.

На 12-й місяць дослідження кількість клітин збільшилась, але достовірність різниці є несуттєвою при  $p < 0,05$  у порівнянні із контрольною групою.

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості клітин із відсутністю мітотичної активності на 3-й місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зниження кількісного показника зрілих клітин спостерігалась на 1-й місяць спостереження, але не достовірне при  $p > 0,05$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось суттєве та різке збільшення кількості клітин з відсутньою проліферативною активністю між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ .

Порівняння кількісного показника зрілих клітин при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало недостовірне та незначне зменшення кількості клітин, при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого дослідження, між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали зменшення кількості проліферативно неактивних клітин, достовірне при  $p < 0,01$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось незначне збільшення кількості клітин, достовірність різниці несуттєва при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники клітин з відсутньою мітотичною активністю при введенні триптореліну відображених у таблиці 5.1, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між групою контролю та 1-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальне зниження кількісного показника при введенні триптореліну у порівнянні між термінами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,01$ .

Дані експресії Ki67 у контрольній групі та в групі при введенні триптореліну з кверцетином відображені в таблиці 5.2 та на рисунку 5.2.

Таблиця 5.2



**Імуногістохімічне дослідження експресії Ki67 МП ЧКМ в експерименті при введенні триптореліну з кверцетином**

Ки67 трипторелін +кверцетин	Висока мітотична активність	Низька мітотична активність	Відсутність мітотичної активності
Контроль	3,12±0,125	24,33±1,368	27,23±1,528
1-ий місяць	13,44±0,912***	16,94±1,003**	24,42±1,389
3-ий місяць	23,01±1,187***/###	32,52±2,181***/##	37,17±2,305***/##
6-ий місяць	8,98±0,405***/##	18,33±1,147***/#	33,56±2,209*/#
9-ий місяць	4,75±0,265**/#	16,41±1,008##	25,85±1,563*
12-ий місяць	8,32±0,798**/##	19,93±1,258*/#	28,47±1,693

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \* <0,05; \*\* <0,01; \*\*\* <0,001.

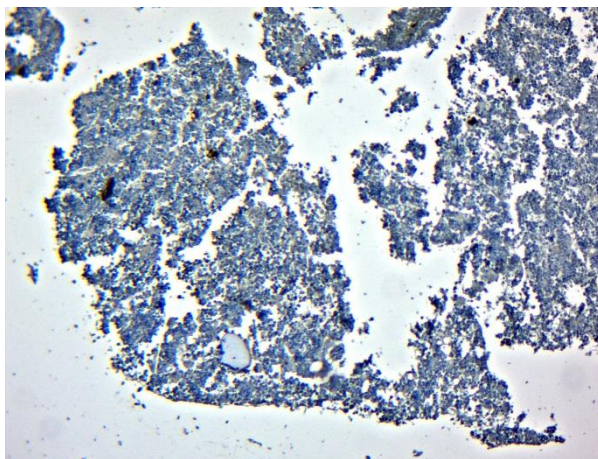
- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: # <0,05; ## <0,01; ### <0,001.

***Висока мітотична активність Ки67 при введенні триптореліну з кверцетином***

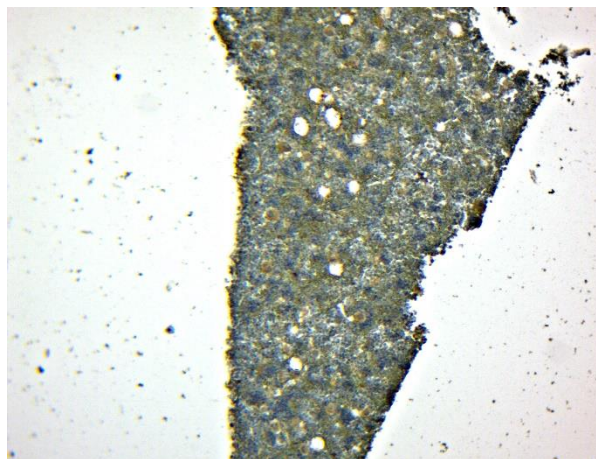
Висока мітотична активність експресії Ки67 в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показала, що суттєві зміни проявилися в збільшенні показнику на 1-ий місяць спостереження при  $p < 0,001$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-й місяць дослідження визначалося більш суттєве збільшення кількості клітин з високою мітотичною активністю у порівнянні із першою експериментальною групою при  $p < 0,001$ .

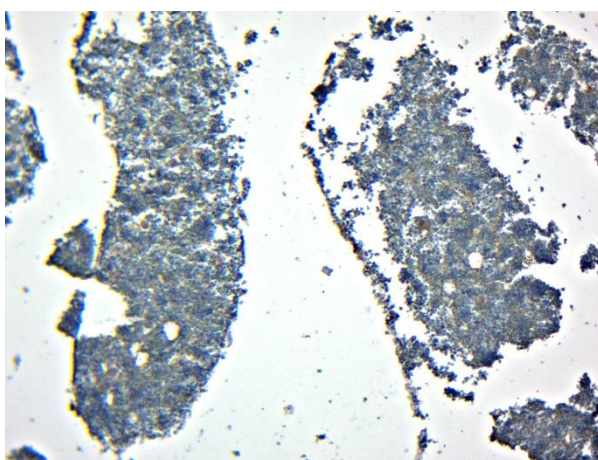
Контрольна група



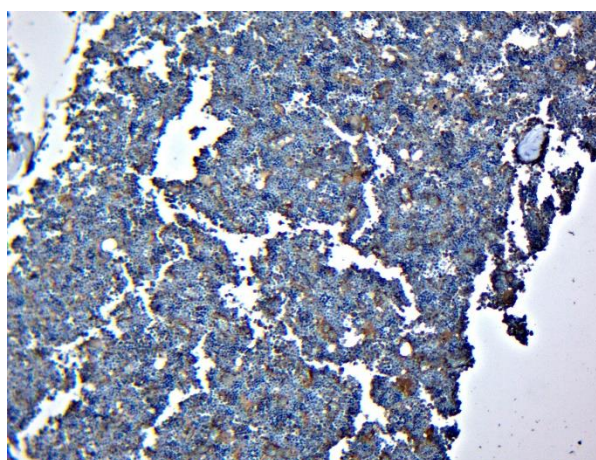
6-й місяць експерименту



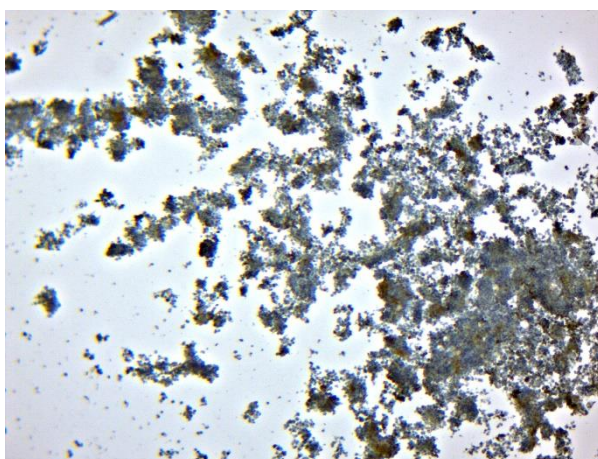
1-й місяць експерименту



9-й місяць експерименту



3-й місяць експерименту



12-й місяць експерименту

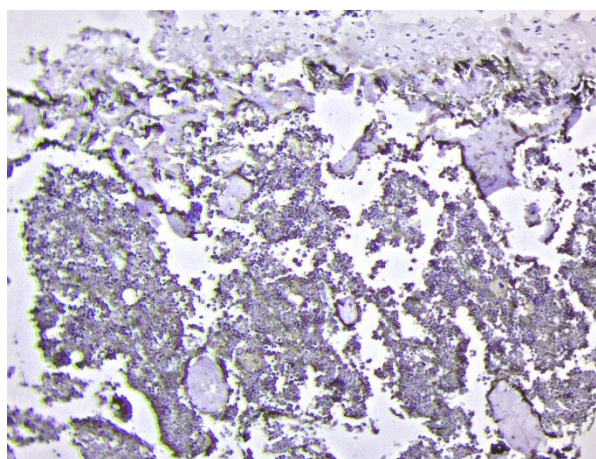


Рис. 5.2. Імуногістохімічне дослідження ЧКМ з антитілами до Кі67 групи із введенням триптореліну з кверцетином. Фарбування ядер з гематоксиліном Майєра. Збільшення Об.40х, ок. 10х.

При введенні триптореліну з кверцетином визначався ріст кількості клітин з високою проліферативною активністю, менш суттєвий, але достовірний при  $p < 0,01$ , на 6-ий місяць спостереження.

На 9-ий місяць експерименту при введенні триптореліну з кверцетином у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали мінімальне збільшення кількості клітин, але достовірне при  $p < 0,05$ .

Кількісний показник клітин з високою мітотичною активністю на 12-й місяць дослідження зріс у порівнянні з групою контролю, більш суттєво ніж на 9-й місяць, та достовірно при  $p < 0,01$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості клітин з високою мітотичною активністю при введенні триптореліну з кверцетином на 3-й місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення кількісного показника не визначалось, мінімальне значення у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось суттєве збільшення кількості активних клітин між 1-м місяцем та 3-м місяцем спостереження при  $p < 0,001$ .

Порівняння кількісного показника проліферативної активності клітин між 3-м та 6-м місяцем показало різке та значне зменшення кількості клітин, при  $p < 0,001$ .

Порівнюючи дані дослідження (таблиця 5.2.), між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали менш значне зменшення кількості клітин з високою мітотичною активністю, але достовірне при  $p < 0,01$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось збільшення кількості мітотично активних клітин, достовірність різниці є суттєвою при  $p < 0,01$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники високої мітотичної активності клітин при введенні триптореліну з кверцетином, що приведені у таблиці 5.2, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальне зменшення

кількісного показника при введенні триптореліну з кверцетином у порівнянні між групами визначалась між 3-м та 6-м місяцем спостереження при  $p < 0,001$ .

***Низька мітотична активність Ki67 при введенні триптореліну з кверцетином***

В таблиці 5.2 представленні дані нашого дослідження, кількісний показник клітин з низькою мітотичною активністю експресії Ki67, в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що суттєві зміни проявилися в зменшенні їх кількості на 1-й місяць спостереження при  $p < 0,01$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-й місяць дослідження при введенні триптореліну з кверцетином визначалося суттєве збільшення кількості клітин при  $p < 0,01$ .

При введенні триптореліну з кверцетином на 6-й місяць спостереження визначалося зменшення кількості клітин з низькою проліферативною активністю, з достовірністю при  $p < 0,05$ .

Ми спостерігали більш значне зменшення кількісного показника клітин з низькою мітотичною активністю, достовірне при  $p < 0,01$ , на 9-й місяць експерименту.

На 12-й місяць дослідження кількість клітин знизилась, достовірність різниці є суттєвою при  $p < 0,05$  у порівнянні із контрольною групою.

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості клітин із низькою мітотичною активністю на 3-й місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зниження кількісного показника клітин спостерігалась на 9-й місяць спостереження при  $p < 0,01$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалося суттєве та різке збільшення кількості клітин з низькою проліферативною активністю між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ .

Порівняння кількісного показника клітин при введенні триптореліну з кверцетином між 3-м та 6-м місяцем показало зменшення кількості клітин, з достовірністю різниці при  $p < 0,001$ .

Порівнюючи дані нашого дослідження, між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали зменшення кількості проліферативно активних клітин, але недостовірне при  $p > 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось збільшення кількості клітин, достовірність різниці суттєва при  $p < 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники клітин з низькою мітотичною активністю при введенні триптореліну з кверцетином відображених у таблиці 5.2, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальне зниження кількісного показника при введенні триптореліну з кверцетином у порівнянні між термінами визначалась між 3-м та 6-м місяцем спостереження при  $p < 0,001$ .

### ***Відсутність мітотичної активності Ki67 при введенні триптореліну з кверцетином***

В таблиці 5.2 представленні дані нашого дослідження кількісний показник клітин з відсутньою мітотичною активністю, в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показав, що зміни проявилися в незначному, та недостовірному зменшенні їх кількості на 1-й місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-й місяць дослідження при введенні триптореліну з кверцетином визначалося суттєве та різке збільшення кількості клітин при  $p < 0,01$ .

При введенні триптореліну з кверцетином на 6-й місяць спостереження визначалось збільшення кількості зрілих клітин, але не таке різке, з достовірністю при  $p < 0,05$ .



Ми спостерігали незначне зменшення кількісного показнику клітин з відсутньою мітотичною активністю, але недостовірне при  $p > 0,05$ , на 9 місяць експерименту.

На 12-й місяць дослідження кількість клітин збільшилась, але достовірність різниці є несуттєвою при  $p < 0,05$  у порівнянні із контрольною групою.

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості клітин із відсутністю мітотичної активності на 3-й місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зниження кількісного показника зрілих клітин спостерігалась на 1-й місяць спостереження, але не достовірне при  $p > 0,05$  у порівнянні із групою контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось суттєве та різке збільшення кількості клітин з відсутньою проліферативною активністю між 1-м місяцем та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ .

Порівняння кількісного показника зрілих клітин при введенні триптореліну з кверцетином між 3-м та 6-м місяцем показало достовірне та незначне зменшення кількості клітин, при  $p < 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого дослідження, між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали зменшення кількості проліферативно неактивних клітин, достовірне при  $p < 0,05$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось незначне збільшення кількості клітин, достовірність різниці несуттєва при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники клітин з відсутньою мітотичною активністю при введенні триптореліну з кверцетином відображених у таблиці 5.2, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальне зниження кількісного показника при введенні триптореліну з

кверцетином у порівнянні між термінами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,05$ .

## 5.2. Характеристика макрофагальної активності за експресією CD68 МП ЧКМ в контрольній групі щурів, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином

Таблиця 5.3

### Цитоплазматична активність ЧКМ за експресією CD68 при введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином

CD68	Трипторелін	Трипторелін +Кверцетин
Контроль	7,02±0,285	7,02±0,285
1 місяць	7,75±0,308	7,94±0,338
3 місяць	14,69±1,136***/###	13,92±1,181***/###
6 місяць	12,92±0,938###	12,13±0,907###
9 місяць	8,93±0,836**/#	8,41±0,818**/#
12 місяць	7,95±0,886	7,63±0,581

Примітка: - достовірність різниці між попереднім терміном дослідження: \*  $< 0,05$ ; \*\*  $< 0,01$ ; \*\*\*  $< 0,001$ .

- достовірність різниці між групою контролю та різними термінами дослідження: #  $< 0,05$ ; ##  $< 0,01$ ; ###  $< 0,001$ .

Імуногістохімічне дослідження тканини ЧКМ при експресії з антитілами до CD68 експериментальних груп показали інтенсивну позитивну цитоплазматичну реакцію в моноцитах та резидентних макрофагах МП та його оточенні. Здебільшого серед них макрофагальна активність визначалась у моноцитах. Кількість у середньому їх склала 1:7 відповідно у контрольній групі. Крім макрофагів та клітин МП подекуди спостерігалася слабка позитивна реакція на цитоплазмі ендотеліоцитів та ретикулярних клітинах ЧКМ, але до уваги ми їх не брали.

Дані представленні у абсолютних числах (таблиця 5.3). Визначались нерівномірні зміни в залежності від експериментальних груп та термінів.

***Цитоплазматична активність ЧКМ за експресією CD68 при введенні триптореліну***

В таблиці 5.3 та на рисунку 5.3 представленні дані нашого дослідження кількісний показник клітин з макрофагальною активністю, в групі контролю та при введенні триптореліну показав, що зміни проявилися в незначному, та недостовірному збільшенню їх кількості на 1-ий місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-ий місяць дослідження при введенні триптореліну визначалося різке, суттєве та максимальне збільшення кількості клітин при  $p < 0,001$ .

При введенні триптореліну на 6-й місяць спостереження збільшення кількості клітин, але не таке різке, з достовірністю при  $p < 0,001$ .

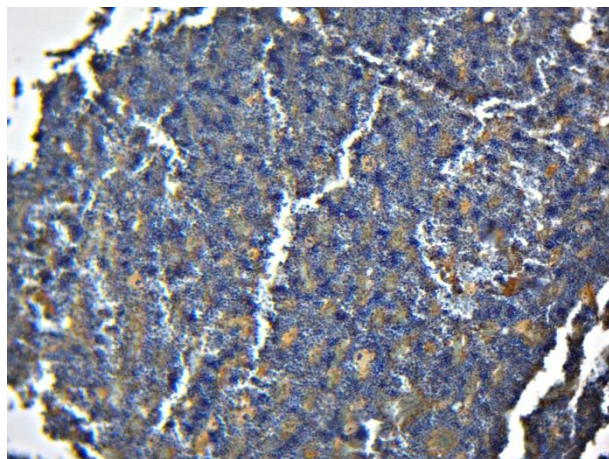
Ми спостерігали незначне збільшення кількісного показнику клітин з макрофагальною активністю, але достовірне при  $p < 0,05$ , на 9-й місяць експерименту.

На 12-й місяць дослідження кількість клітин зменшилась, незначно та недостовірно при  $p > 0,05$  у порівнянні із контрольною групою.

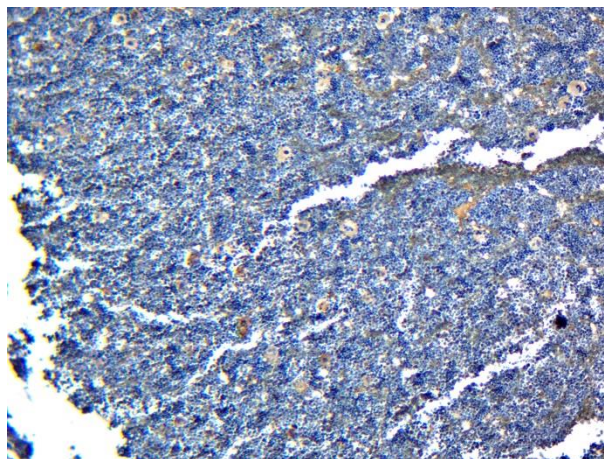
Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості клітин із цитоплазматичною активністю на 3-й місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зниження кількісного показника клітин не визначалось, мінімальне значення у групі контролю.



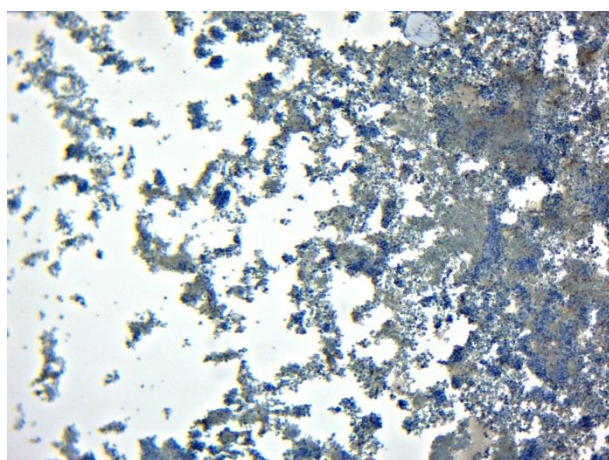
Контрольна група



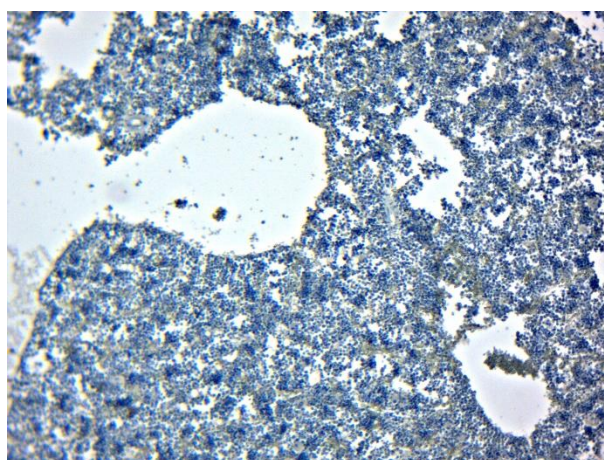
6-й місяць експерименту



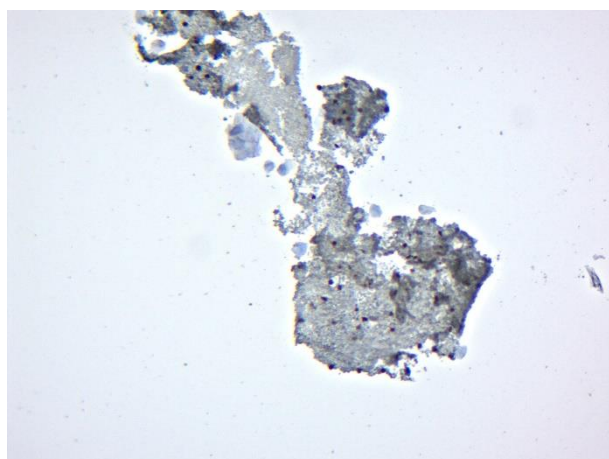
1-й місяць експерименту



9-й місяць експерименту



3-й місяць експерименту



12-й місяць експерименту

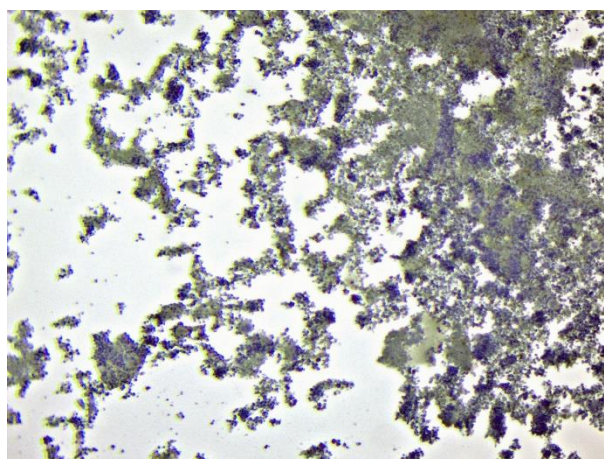


Рис. 5.3. Імуногістохімічне дослідження ЧКМ з антитілами до CD68 групи із введенням триптореліну. Фарбування з гематоксиліном Майєра. Збільшення

Об.40х, ок. 10х.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну на різних етапах дослідження визначалось суттєве та різке збільшення кількості клітин з цитоплазматичною активністю між 1-й місяцем та 3-й місяцем дослідження при  $p < 0,001$ .

Порівняння кількісного показника клітин з макрофагальною активністю при введенні триптореліну між 3-м та 6-м місяцем показало незначне та недостовірне зменшення кількості, при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані нашого дослідження, між 6-м та 9-м місяцем ми спостерігали зменшення кількості клітин, достовірне при  $p < 0,01$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось незначне зменшення кількості клітин, достовірність різниці несуттєва при  $p > 0,05$ .

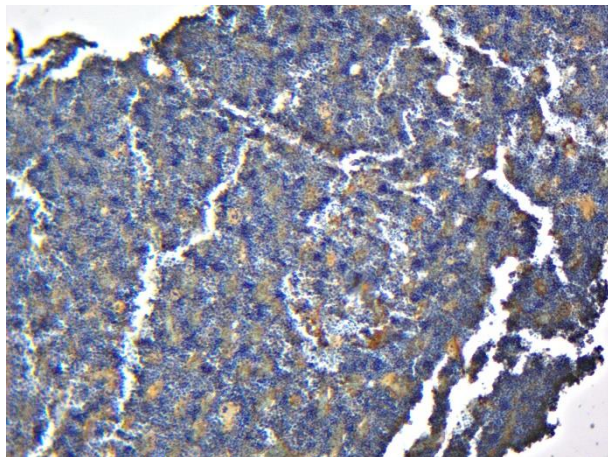
Таким чином порівнюючи кількісні показники клітин з цитоплазматичною активністю при введенні триптореліну відображених у таблиці 5.3, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальне зниження кількісного показника при введенні триптореліну у порівнянні між термінами визначалась між 6 та 9 місяцем спостереження при  $p < 0,01$ .

***Цитоплазматична активність ЧКМ за експресією CD68 при введенні триптореліну з кверцетином***

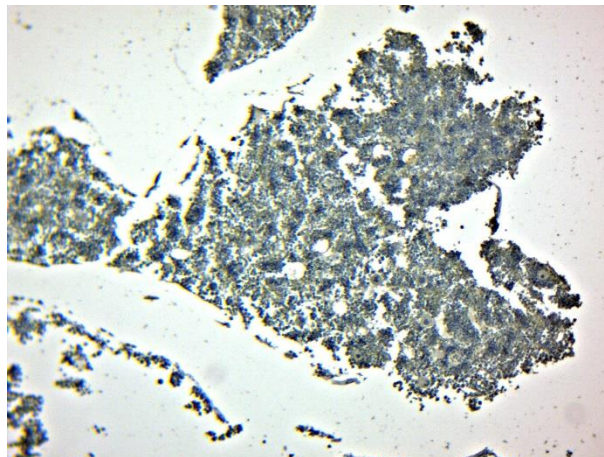
Цитоплазматична активність ЧКМ за експресією CD68 при введенні триптореліну з кверцетином представлена у таблиці 5.3 та на рисунку 5.4.



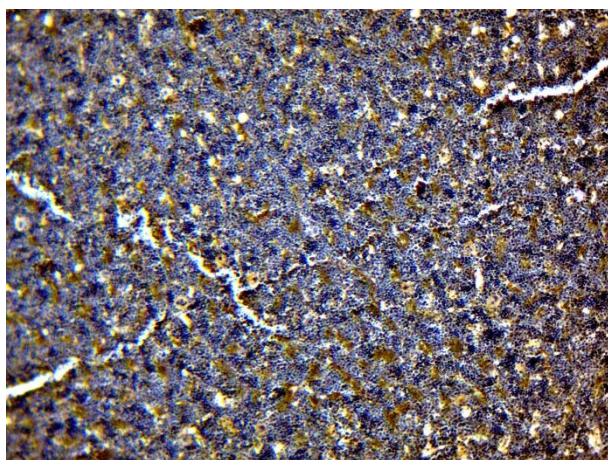
Контрольна група



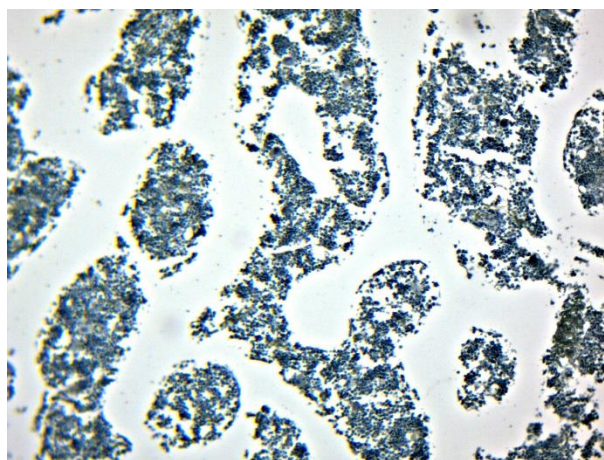
6-й місяць експерименту



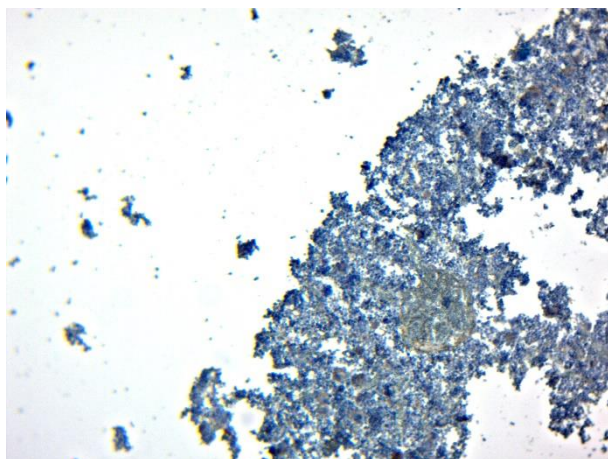
1-й місяць експерименту



9-й місяць експерименту



3-й місяць експерименту



12-й місяць експерименту

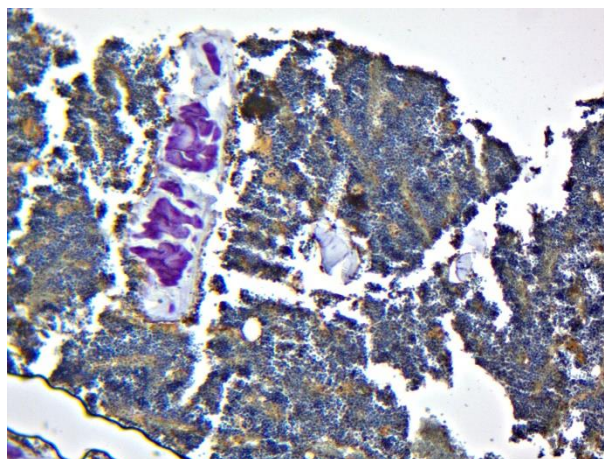


Рис. 5.4. Імуногістохімічне дослідження ЧКМ з антитілами до CD68 групи із введенням триптореліну з кверцетином. Фарбування з гематоксиліном Майєра. Збільшення Об.40х, ок. 10х.

Цитоплазматична активність експресії CD68 в групі контролю та при введенні триптореліну з кверцетином показала, що зміни проявилися в збільшенні показнику на 1-й місяць спостереження при  $p > 0,05$  у порівнянні з групою контролю.

На 3-й місяць дослідження визначалося суттєве збільшення кількості клітин з макрофагальною активністю у порівнянні із першою експериментальною групою при  $p < 0,001$ .

При введенні триптореліну з кверцетином визначався ріст кількості клітин з макрофагальною активністю, з достовірністю при  $p < 0,001$ , на 6-й місяць спостереження

На 9-й місяць експерименту при введенні триптореліну з кверцетином у порівнянні з контрольною групою ми спостерігали вже менше збільшення кількості клітин, але достовірне при  $p < 0,05$ .

Кількісний показник клітин з цитоплазматичною активністю на 12-й місяць дослідження виріс у порівнянні з групою контролю, але недостовірно, при  $p > 0,05$ .

Таким чином визначається максимальне достовірне збільшення кількості клітин з макрофагальною активністю на 3-й місяць дослідження при  $p < 0,001$  у порівнянні із групою контролю. Максимальне зменшення кількісного показника не визначалось, мінімальне значення у групі контролю.

При порівнянні між групами при введенні триптореліну з кверцетином на різних етапах дослідження визначалось суттєве збільшення кількості цитоплазматично активних клітин між 1-м місяцем та 3-м місяцем спостереження при  $p < 0,001$ .

Порівняння кількісного показника макрофагальної активності клітин між 3-м та 6-м місяцем показало незначне зменшення кількості клітин, при  $p > 0,05$ .

Порівнюючи дані дослідження (таблиця 5.4.), між 6-м та 9-м місяцем при ми спостерігали значне зменшення кількості клітин з цитоплазматичною активністю, достовірне при  $p < 0,01$ .

У свою чергу між 9-м та 12-м місяцем експерименту визначалось незначне зменшення кількості клітин, достовірність різниці несуттєва при  $p > 0,05$ .

Таким чином порівнюючи кількісні показники макрофагальної активності клітин при введенні триптореліну з кверцетином, що приведені у таблиці 5.4, максимальне збільшення кількості клітин визначалось між 1-м та 3-м місяцем дослідження при  $p < 0,001$ . У свою чергу максимальне зменшення кількісного показника при введенні триптореліну з кверцетином у порівнянні між групами визначалась між 6-м та 9-м місяцем спостереження при  $p < 0,01$ .

### 5.3 Резюме

1. Аналіз даних отриманих при проведенні імуногістохімічного дослідження при введенні триптореліну та кверцетину на різних термінах дослідження показав асинхронні зміни.

2. При введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином максимальне значення експресії Ki67 МП ЧКМ та КО з високою мітотичною активністю визначалось на 3-й місяць експерименту  $28,98 \pm 1,455$  та  $23,01 \pm 1,187$  відповідно, мінімальне значення у групі контролю  $3,12 \pm 0,125$ .

3. При введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином максимальне значення експресії Ki67 МП ЧКМ та КО з низькою мітотичною активністю визначалось на 3-й місяць експерименту  $42,31 \pm 2,698$  та  $32,52 \pm 2,181$  відповідно, мінімальне значення на 9-й місяць спостереження  $13,72 \pm 0,918$  та  $16,41 \pm 1,008$  відповідно.

4. При введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином максимальне значення експресії Ki67 МП ЧКМ та КО з відсутністю мітотичної активності визначалось на 3-й місяць експерименту  $40,52 \pm 2,512$  та  $37,17 \pm 2,305$  відповідно, мінімальне значення на 1-й місяць спостереження  $23,35 \pm 1,322$  та  $24,42 \pm 1,389$  відповідно.

5. При введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином максимальне значення експресії CD68 МП ЧКМ та КО визначалось на 3-й

місяць експерименту  $14,69 \pm 1,136$  та  $13,92 \pm 1,181$  відповідно, мінімальне значення у групі контролю  $7,02 \pm 0,285$ .

6. Таким чином введення триптореліну викликає порушення гормональної регуляції за системою гіпоталамус-гіпофіз-яєчко-ЧКМ, що призводить до кількісних та якісних змін в клітинах МП ЧКМ, та підтверджується проліферативною активністю за Ki67. Його максимальний вплив визначається на 3-й місяць спостереження і характеризується підвищенням інтенсивності синтезу білка в клітинах з активним клітинним циклом, а власне клітинами-попередниками моноцитопоезу. При введенні триптореліну виникає розширення пулу клітин з високим рівнем мітотичної активності, а саме моноцитів, що в свою чергу дозволяє адаптуватися до потреб гомеостазу в різних органах та системах організму.

7. Збільшення кількості клітин із експресією CD68 в структурі ЧКМ підтверджує скорочення часу перетворення стовбурових клітин у високодиференційовані клітини крові, а саме в моноцити. Максимальна цитоплазматична експресія CD68 проявлялась з 3-го по 6-й місяці в двох експериментальних групах, що свідчило про реалізацію імунореактивних клітин після виходу з компартменту-попередника та входу в компартмент-диференціювання. Але повного відновлення показників на 12-ий місяць спостереження не визначалось, що може свідчити про патологічний вплив триптореліну на організм в цілому.

Результати даного розділу висвітлені у наукових працях аспіранта [338, 339, 340, 341, 342, 351].

1. Мартиненко Р.В., Шепітько В.І., Стецук Є.В., Борута Н.В., Якушко О.С., Мартиненко В.Б. Комплексне гістологічне та імуногістохімічне дослідження моноцитопоезу у щурів з визначенням проліферативної активності по експресії Ki67 та CD68+ в експерименті // Світ медицини та біології. – 2021. – №4 (78). – С. 229–232.
2. Martynenko, R., Shepitko, V., Stetsuk, Y., Boruta, N., Rud, M., Vilkhova, O., Moskalenko, R., & Martynenko, V. (2023). Expression of Ki67 and



CD68+ cells of red bone marrow monocyte sprout under triptorelin administration in the hypothalamic-pituitary-testis regulatory system: the experimental study. INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine), 19(6), 412–418.

3. Вивчення кількісних і якісних показників Ki-67 та CD 68+ моноцитопоезу щурів в експерименті / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько, Н. В. Борута, О. В. Вільхова // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвячена 100-річчю з дня народження професора І. О. Жутаєва, м. Полтава, Україна, 14 квітня 2022 р. – Полтава, 2022. – С. 33–34.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На основі проведеного комплексного морфологічного та морфометричного дослідження, з використанням сучасних, адекватних меті дослідження методів, нами вивчались клітини МП – монобласти, промоноцити та моноцити, а також КО – адипоцити, ретикулярні клітини та макрофаги. Було встановлено, що клітини у групі контролю (1 група), при введенні триптореліну (2 група) та при введенні триптореліну з кверцетином (3 група), реагували неоднаково та асинхронно, що підтверджено морфометричним дослідженням. Нами оцінювались такі параметри, як кількість клітин, їх площа, площа ядер цих клітин та ЯЦС.

Препарати ЧКМ були значно васкуляризовані за рахунок синусоїдних капілярів. Синусоїдні капіляри містили фенестри, через які, зрілі клітини крові проникали в загальний кровотік.

При оцінці морфологічних змін клітин, як МП, так і КО, значних відмінностей у структурі, забарвленні та пропорціях клітин не визначалось між групою контролю та на різних термінах дослідження.

Порівнюючи дані літературних джерел [6,8,10-14] з отриманими нами даними, монобласти в усіх групах дослідження представляли собою клітини стало округлої форми. Ядро сферичної, округлої, овальної або іноді бобоподібної форми, світло фіолетового кольору. Цитоплазма синього кольору, тонка, однорідна, з інтенсивно забарвленою периферією та світлим обідком навколо ядра клітини.

В свою чергу промоноцити візуалізувались як клітини, що мали округлу або овальну форму. Ядро фіолетового або темно синього кольору, овальної або бобоподібної форми. Цитоплазма неоднорідна, містила ніжну пилеподібну азурофільну зернистість, тонка, сірувато-блакитного, а іноді світло-синього кольору.



Моноцити були представлені зрілими клітинами моноцитарного ряду. Ядро світло-фіолетового або синього забарвлення, досить різноманітної форми – бобоподібної, округлої, овальної, у вигляді метелика, петлі, гриба, підковоподібної, кільцеподібної, іноді сегментоване. Контур нерівний, фестончатий. Ядро моноциту більш світле ніж ядра нейтрофілів та лімфоцитів, за рахунок оксихроматину, в структурі ядра. Ядро займає більшу або частіше рівну цитоплазмі частину клітини. Цитоплазма сірувато-блакитного забарвлення, димчата, нерідко містить зернистість та вакуолі.

При оцінці КО адипоцити виглядали, як «вільні отвори». Розміри клітин досить різнокаліберні. Форма більше округла або овальна. Майже всю клітину займала велика жирова вакуоль, без включень. Цитоплазма виглядала вузьким обідком у вигляді контуру, забарвлена в світло-блакитний колір, умовно однорідної структури; ядро дрібне, відтиснене до периферії, форма ближча до округлої, фіолетового кольору.

На гістологічних препаратах ЧКМ, ретикулярні клітини, розташовувалися ексцентрично. Ядро мали округлої або овальної форми, іноді з загостреними краями, структура ажурна, іноді нерівномірно-сітчаста, що нагадувало ядро моноциту, частіше розташовано в центрі клітини або біля стінки, мало 1-2 ядерця. Цитоплазма забарвлена в сірувато-блакитний або світло-блакитний колір, частіше з не різко окресленими контурами, іноді з зернистістю.

Макрофаги мали неправильну та різноманітну форму (округлу, овальну, бобоподібну, продовгувату у вигляді метелика, петлі, гриба, підковоподібну, кільцеподібну). Ядро займало меншу частину клітини, мало овальну, продовгувату або округлу форму, темно-фіолетового забарвлення, хроматин нещільний, сітчастої структури. Цитоплазма рясна, світло-сірого кольору, без чітких контурів, містила множинні різноманітні включення: гранули різного кольору та розмірів, вакуолі, зруйновані клітини, ядра, пігменти, краплі жиру, іноді бактерії та інше.

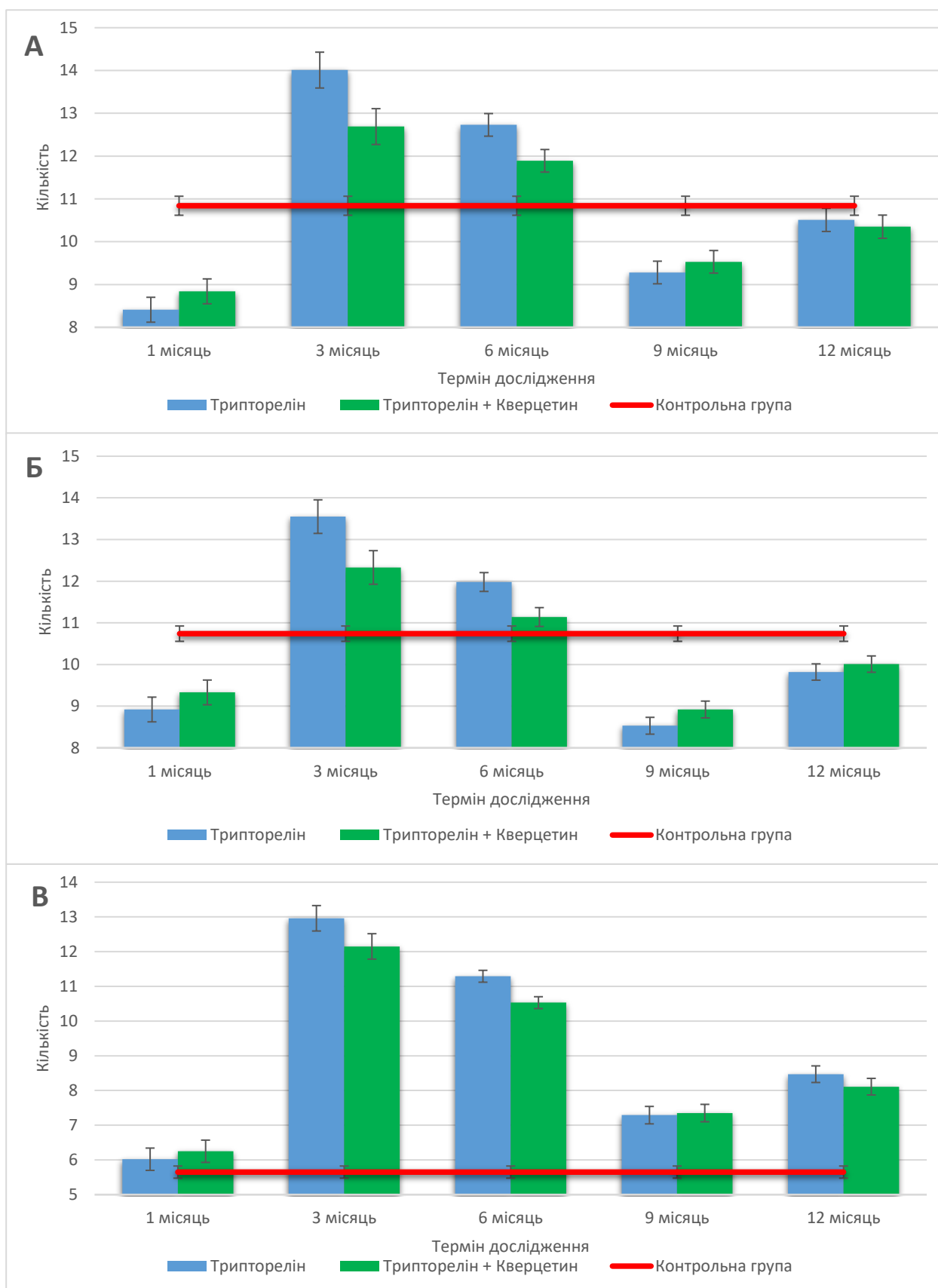


Рис 6.1. Кількісна характеристика клітин МП (А-монобласти, Б промоноцити, В – моноцити) в групах контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцитином

Застосування статистичного аналізу показало, що клітини МП у групі контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином на різних термінах дослідження реагували з різною динамікою показників (рис 6.1).

Нами було встановлено, що кількісний показник моноцитів, в порівнянні з монобластами та промоноцитами МП у препаратах ЧКМ, в досліджених групах суттєво менший. Даний факт ми зустріли в літературі, та на нашу думку причиною цієї різниці став швидкий вихід зрілих форм у кровотік [14-17,19,23-26]. Як явствує з отриманих нами даних (рис 6.1), зміни мали певну синхронність, максимальний пік на 3-й місяць для усіх клітин МП, а максимальне зменшення на 1-й та 9-й місяць спостереження. При введенні триптореліну встановлено суттєве збільшення кількості монобластів до  $14,01 \pm 0,427$ , промоноцитів –  $13,55 \pm 0,409$ , моноцитів –  $12,96 \pm 0,398$  на 3-й місяць спостереження та максимальне зменшення кількості на 1-й місяць (монобласти –  $8,41 \pm 0,335$ , промоноцити –  $8,92 \pm 0,346$ , моноцити –  $6,02 \pm 0,331$ ) і 9-й місяць спостереження (монобласти –  $9,28 \pm 0,302$ , промоноцити –  $8,53 \pm 0,238$ , моноцити –  $7,29 \pm 0,254$ ). На 12-й місяць спостереження кількісні показники МП суттєво не відрізняються від групи контролю для монобластів та промоноцитів, моноцити вирости до  $8,47 \pm 0,254$ . При введенні триптореліну з кверцетином встановлено максимальне збільшення кількісного показника монобластів –  $12,69 \pm 0,419$ , промоноцитів –  $12,33 \pm 0,403$ , моноцитів –  $12,15 \pm 0,366$  на 3-й місяць спостереження та максимальне зменшення кількості монобластів на 1-й місяць –  $8,84 \pm 0,291$ , промоноцитів на 9-й місяць –  $8,92 \pm 0,202$ , моноцитів мінімальне значення у групі контролю –  $5,65 \pm 0,175$ . На 12-й місяць спостереження кількісні показники монобластів та промоноцитів суттєво не відрізняються від групи контролю, але кількість моноцитів зросла до –  $8,11 \pm 0,239$ .

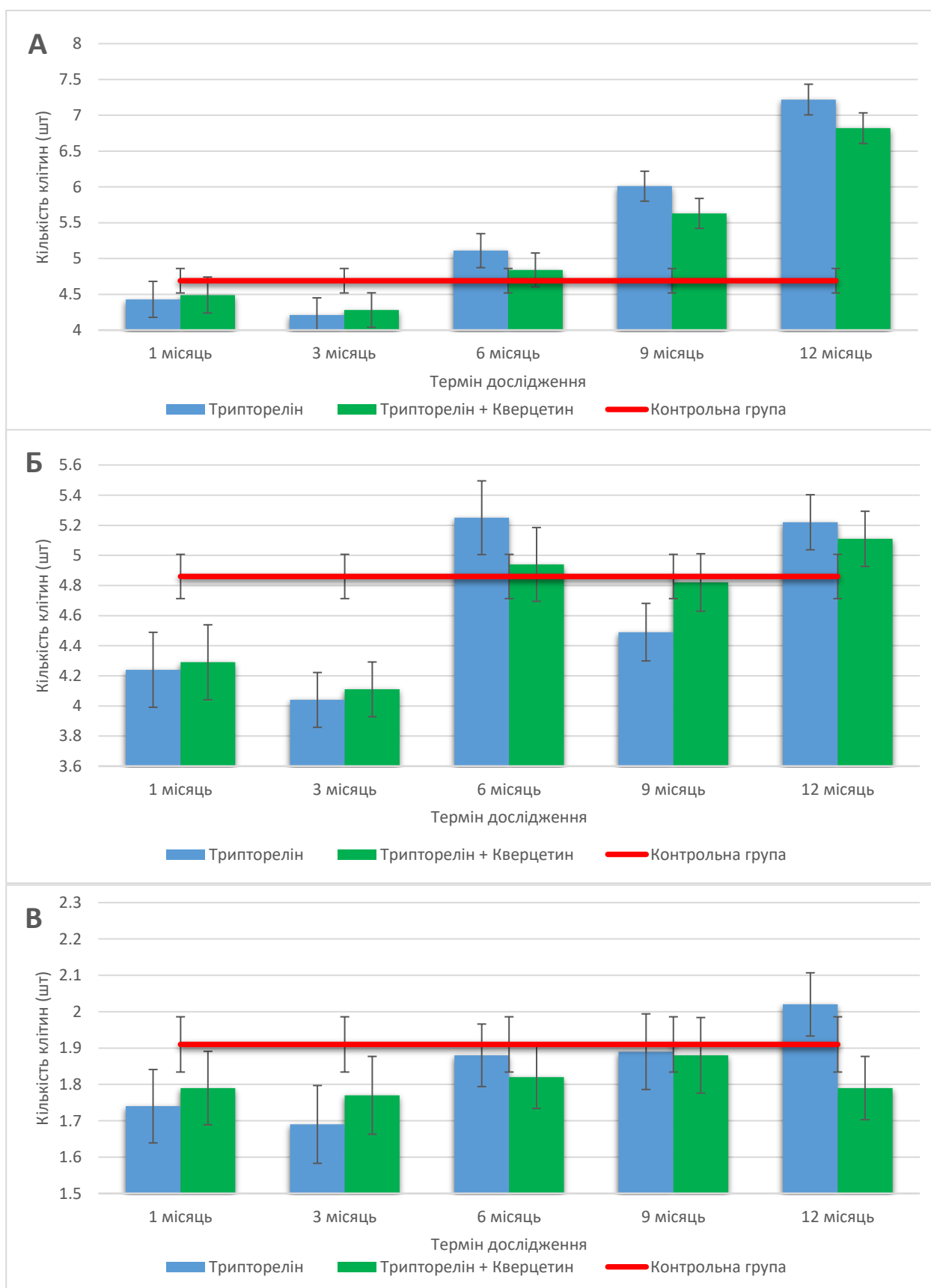


Рис 6.2. Кількісна характеристика КО (А-адипоцити, Б - ретикулярні клітини, В – макрофаги) в групах контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцитином

Порівнюючи дані між групами при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином зміни суттєво не відрізняються та мають спільну закономірність, але визначається більш згладжена динаміка коливань показників у 3-й групі.

Застосування статистичного аналізу показало, що КО зберігають встановлений нами факт, не однакової та асинхронної реакції клітин, який характерний при введенні триптореліну та триптереліну з кверцетином на різних термінах дослідження (рис 6.2). Але ця асинхронність, мала різні піки збільшення та зменшення для кожної з досліджуваних клітин.

При введенні триптореліну, кількісний параметр клітин оточення суттєво збільшився тільки для адипоцитів ( $7,22 \pm 0,259$ ) на 12-й місяць дослідження при  $p < 0,001$ . Ретикулярні клітини та макрофаги не виявляли скільки-небудь суттєвих змін кількісного параметра при  $p < 0,05$ . Тільки визначалось зменшення кількості ретикулярних клітин ( $4,04 \pm 0,214$ ) на 3-й місяць спостереження. Але спостерігались достовірні зміни між термінами.

При введенні триптореліну з кверцетином, кількісний параметр клітин оточення суттєво збільшився тільки для адипоцитів ( $6,82 \pm 0,214$ ) на 12-й місяць дослідження при  $p < 0,001$ . Суттєвих змін кількісного параметру ретикулярних клітин та макрофагів не визначалось при  $p < 0,05$ . Але спостерігались достовірні зміни між термінами.

Порівнюючи отримані результати кількісного показника в групах при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином встановлені зміни суттєво не відрізняються та мають спільну закономірність, але визначається менш значне коливання показників у 3-й групі.

У свою чергу, при оцінці нами площі досліджуваних клітин у групі контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином клітини МП мали не суттєві зміни на всіх термінах спостереження, а КО реагували більш динамічними змінами (рис 6.3, 6.4).

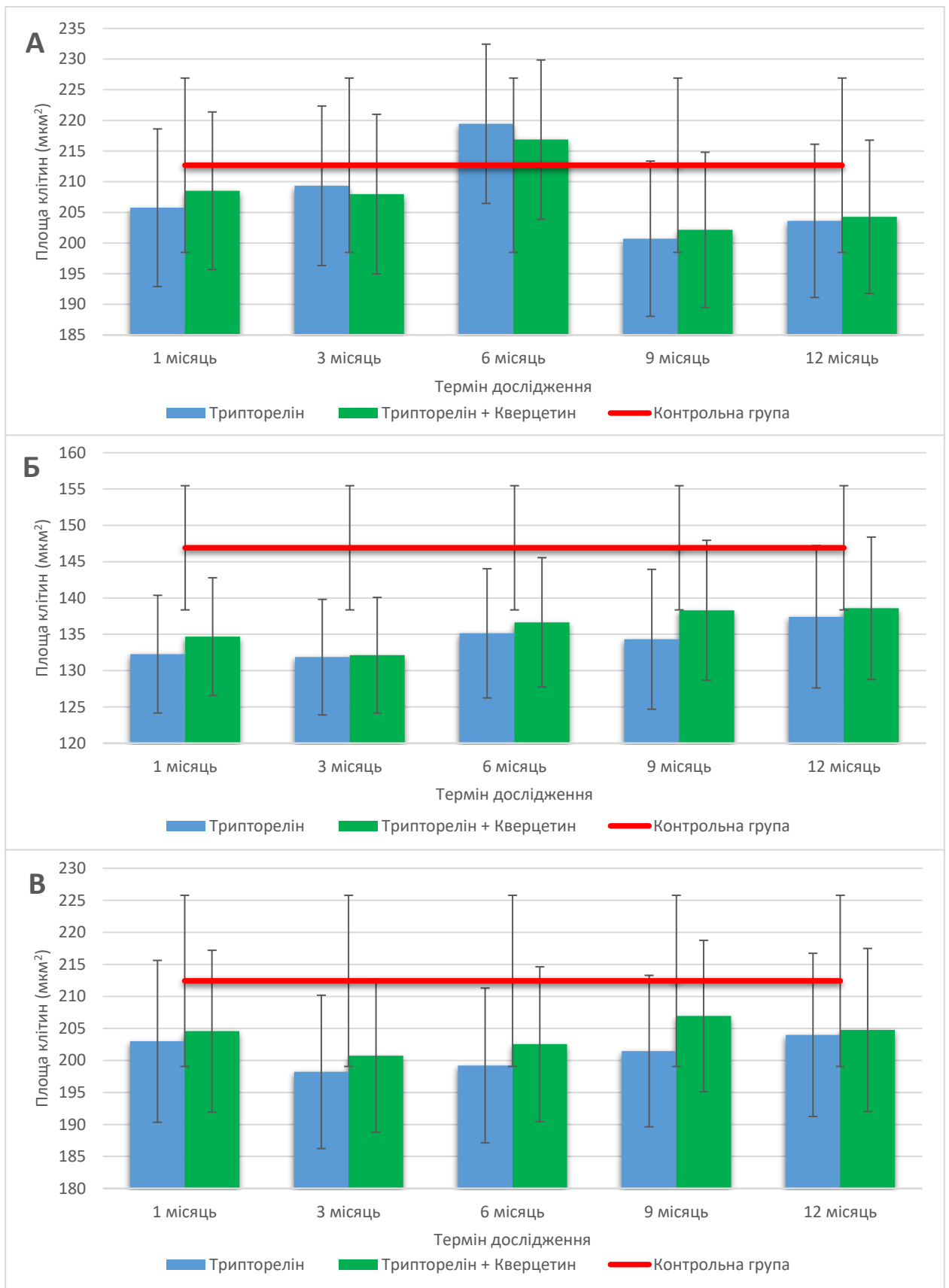


Рис 6.3. Характеристика площі клітин МП (А-монобласти, Б - промоноцити, В – моноцити) в групах контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцитином

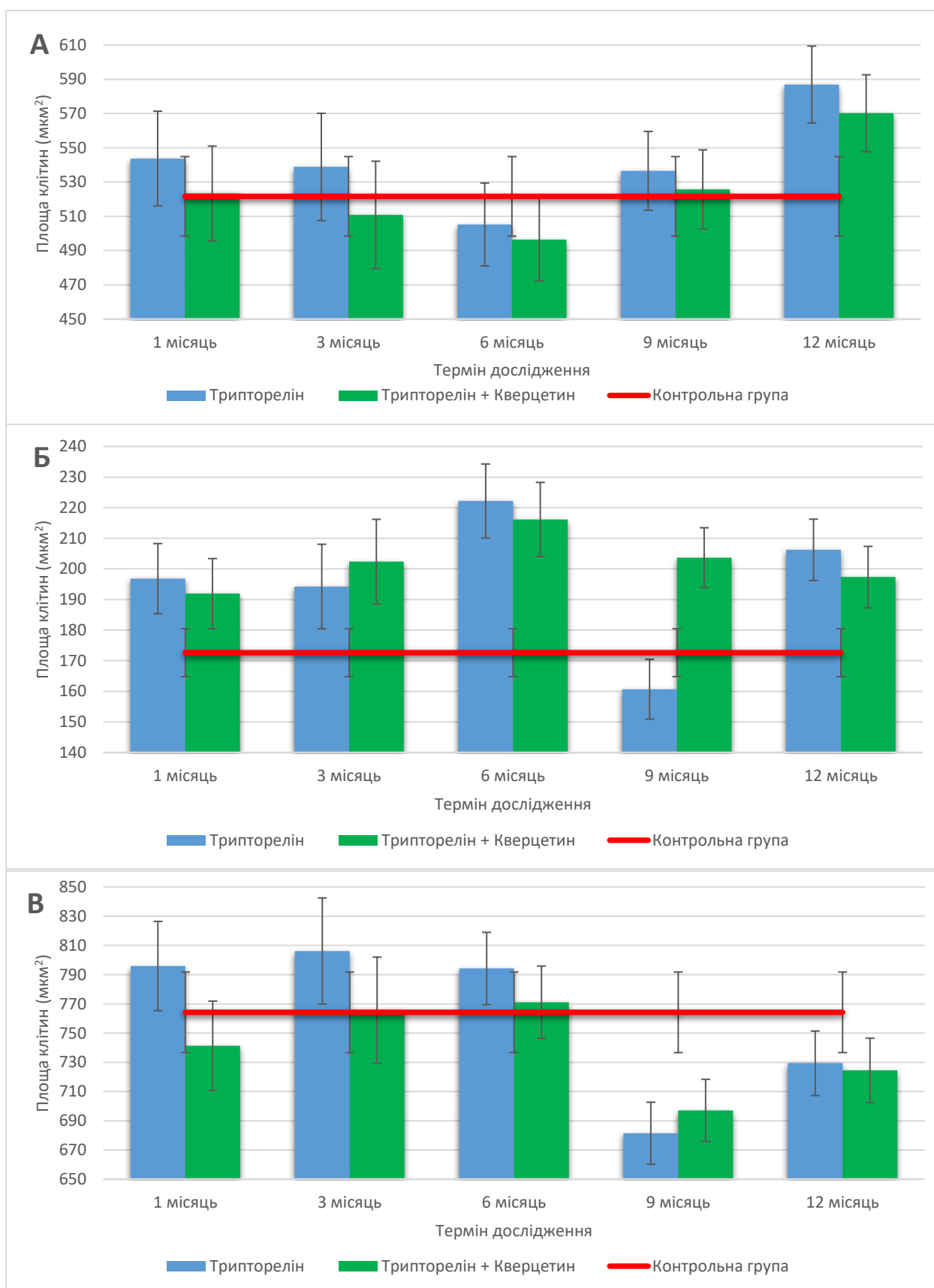


Рис 6.4. Характеристика площі КО (А-адипоцити, Б - ретикулярні клітини, В – макрофаги) в групах контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцитином

Морфометричні показники площі клітин МП показали, що при порівнянні цих параметрів групи контролю з групами на різних термінах дослідження при введенні триптореліну, визначалась відсутність яких-небудь суттєвих та достовірних змін при  $p > 0,05$ . Можна лише констатувати, що ці показники значно менші для промоноцитів в МП.

Морфометричні показники площі клітин досліджених клітин МП показали, що при порівнянні цих параметрів групи контролю з групою при введенні триптореліну з кверцетином на різних термінах дослідження, нами не було виявлено будь-яких суттєвих та достовірних змін при  $p > 0,05$ . Можна лише констатувати, що ці показники значно менші для промоноцитів в МП.

У свою чергу при порівнянні групи при введенні триптореліну та групи при введенні триптореліну з кверцетином ми не спостерігали жодних значних відмінностей на всіх термінах спостереження.

Аналізуючи площу КО у групі контролю, 2-й та 3-й групах ми не спостерігали жодної сталої динаміки у змінах, клітини реагували асинхронно.

Аналіз морфометричного параметру площі КО при введенні трипторелі показав, що для адипоцитів визначалося достовірне збільшення площі ( $586,92 \pm 23,949$ ) на 12-й місяць експерименту, при  $p < 0,05$ . Для макрофагів встановлено достовірне зменшення площі на 9-й місяць дослідження ( $681,44 \pm 22,553$ ), при  $p < 0,05$ . Для ретикулярних клітин виявлялось збільшення площі  $222,19 \pm 12,555$  на 6-й місяць дослідження при  $p < 0,01$ .

При введенні триптореліну з кверцетином площа КО змінювалось аналогічно, для адипоцитів визначалося достовірне збільшення площі ( $570,17 \pm 22,434$ ) на 12-й місяць експерименту, при  $p < 0,05$ . Для макрофагів встановлено достовірне зменшення площі на 9-й місяць дослідження ( $697,09 \pm 21,249$ ), при  $p < 0,05$ . Для ретикулярних клітин виявлялось збільшення площі  $216,17 \pm 12,095$  на 6-й місяць дослідження при  $p < 0,01$ .



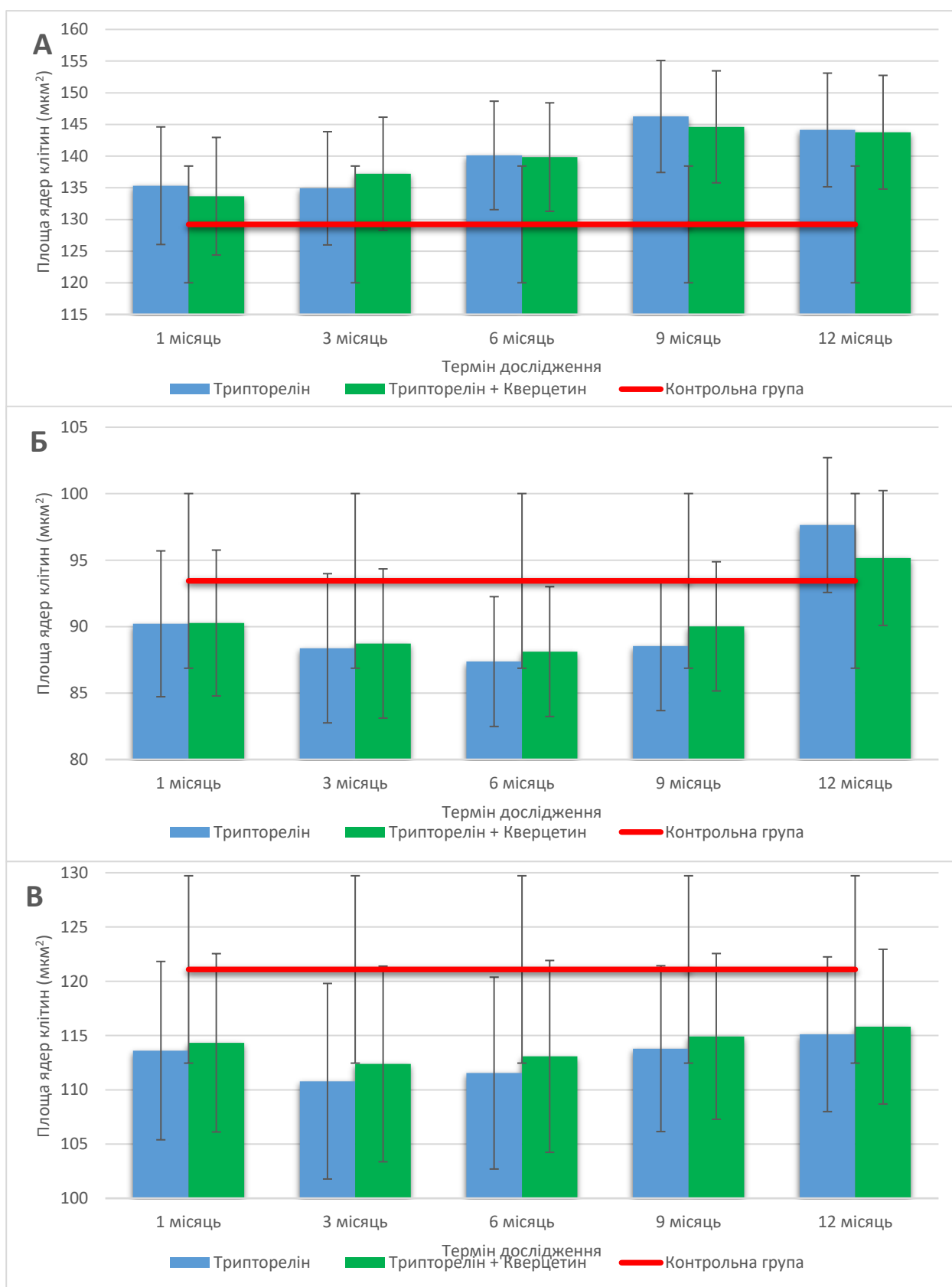


Рис 6.5. Характеристика площі ядер клітин МП (А-монобласти, Б - промоноцити, В – моноцити) в групах контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином

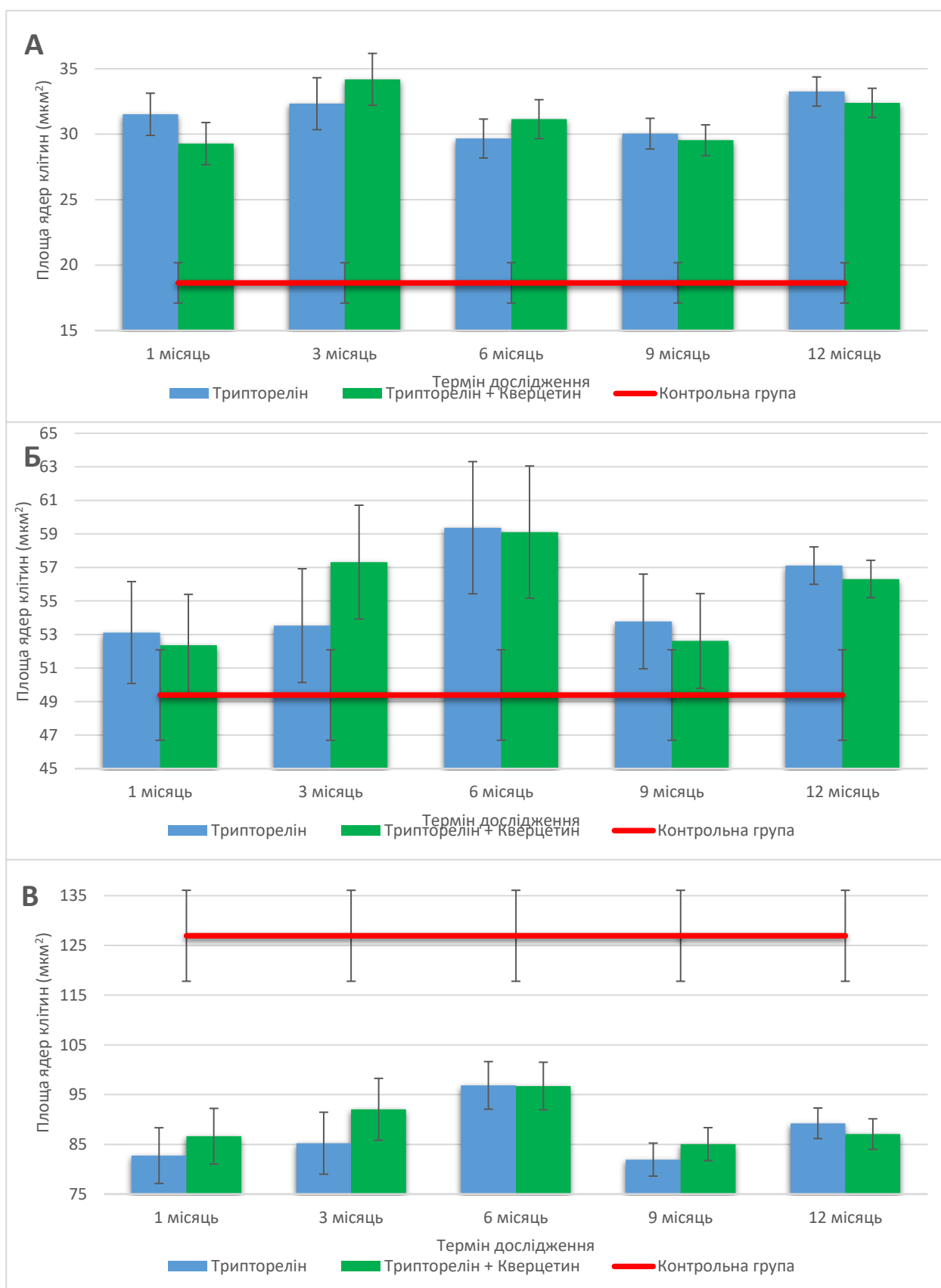


Рис 6.6. Характеристика площі ядер КО (А-адипоцити, Б - ретикулярні клітини, В – макрофаги) в групах контролю, при введенні трипотореліну та при введенні трипотореліну з кверцитином

Отже, при порівнянні площі КО у 2-й та 3-й групах експерименту, ми спостерігали схожу динаміку змін, але при введенні триптореліну з кверцетином показники були не настільки значимі. Однак звертає на себе увагу показник площі ретикулярних клітин на 9-й місяць експерименту, де показник 2-й групи ( $160,69 \pm 14,148$ ) та 3-й групи ( $203,68 \pm 9,781$ ).

Оцінюючі дані наших експериментів у групі контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптороліну з кверцетином, площа ядер клітин МП не мала значних коливань, на відміну від КО (рис 6.5, 6.6).

Морфометричні показники площі ядер досліджених клітин МП показали, що при порівнянні цих параметрів групи контролю з групами на різних термінах дослідження при введенні триптореліну, ми спостерігали відсутність яких-небудь суттєвих та достовірних змін при  $p > 0,05$ .

Схожі показники площі ядер МП ми отримали при введенні триптореліну з кверцетином та не спостерігали будь-яких суттєвих та достовірних змін при  $p > 0,05$ .

Отже показники при введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином не мали значних відмінностей. Але ми спостерігали загальну, хоч і не достовірну динаміку, площа ядер монобластів зростає у порівнянні з контрольною групою, в свою чергу площа ядер моноцитів у всіх термінах була не достовірно нижча за групу контролю.

Площа ядер КО, на відміну від клітин МП, достовірно та суттєво змінювалась на всіх термінах спостереження та для обох експериментальних груп.

Морфометричний аналіз площі ядра при введенні триптореліну показав, що максимальне збільшення площі ядер адипоцитів визначалось на 12-й місяць дослідження ( $33,26 \pm 1,183$ ) при  $p < 0,001$ , ретикулярних клітин ( $59,37 \pm 4,086$ ) на 6-й місяць дослідження при  $p < 0,05$ . Площа ядер макрофагів зменшилась на всіх термінах у порівнянні із контрольною групою ( $126,94 \pm 9,146$ , мінімальне значення макрофагів визначалось ( $81,93 \pm 3,342$ ) на 9-й місяць спостереження при  $p < 0,001$ .

У свою чергу при введенні триптореліну з кверцетином аналіз площі ядра показав, що максимальне збільшення площі ядер адипоцитів виявлялось на 3 місяць дослідження ( $34,19 \pm 1,982$ ) при  $p < 0,001$ , ретикулярних клітин ( $57,32 \pm 3,392$ ) на 6-й місяць дослідження при  $p < 0,05$ . Площа ядер макрофагів зменшилась на всіх термінах у порівнянні із контрольною групою ( $126,94 \pm 9,146$ ), мінімальне значення макрофагів визначалось ( $85,04 \pm 3,321$ ) на 9-й місяць спостереження при  $p < 0,001$ .

Отже, ми спостерігали значні зміни площі ядер КО, але значної відмінності показників між 2-ю та 3-ю групою експерименту ми не відмічали. В свою чергу площа ядер адипоцитів значно зросла у всіх термінах у порівнянні з контрольною групою при  $p < 0,001$ . Однак площа ядер макрофагів знизилась у всіх термінах дослідження у порівнянні з контрольною групою.

Оцінюючі дані наших експериментів у групі контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптороліну з кверцетином, ЯЦС клітин МП та КО зазнав значних змін (рис 6.7, 6.8).

Аналізуючі ЯЦС МП при введенні триптореліну цей показник достовірно збільшувався для монобластів ( $0,729 \pm 0,023$ ) на 9-й місяць дослідження ( $p < 0,01$ ), в порівнянні з групою контролю. Максимальний ріст показника монобластів визначався також між 6-м ( $0,638 \pm 0,024$ ) та 9-м ( $0,729 \pm 0,023$ ) місяцем спостереження, але достовірність різниці була лише при  $p < 0,05$ . Для промоноцитів і моноцитів збільшення або зменшення цього показника являється не суттєвим.

Аналогічні зміни ЯЦС спостерігались при введенні триптореліну з кверцетином, а саме показник достовірно збільшувався для монобластів ( $0,715 \pm 0,029$ ) на 9-й місяць дослідження ( $p < 0,01$ ), в порівнянні з групою контролю. Максимальний ріст показника монобластів визначався також між 6-й ( $0,645 \pm 0,023$ ) та 9-й ( $0,715 \pm 0,029$ ) місяцем спостереження, але

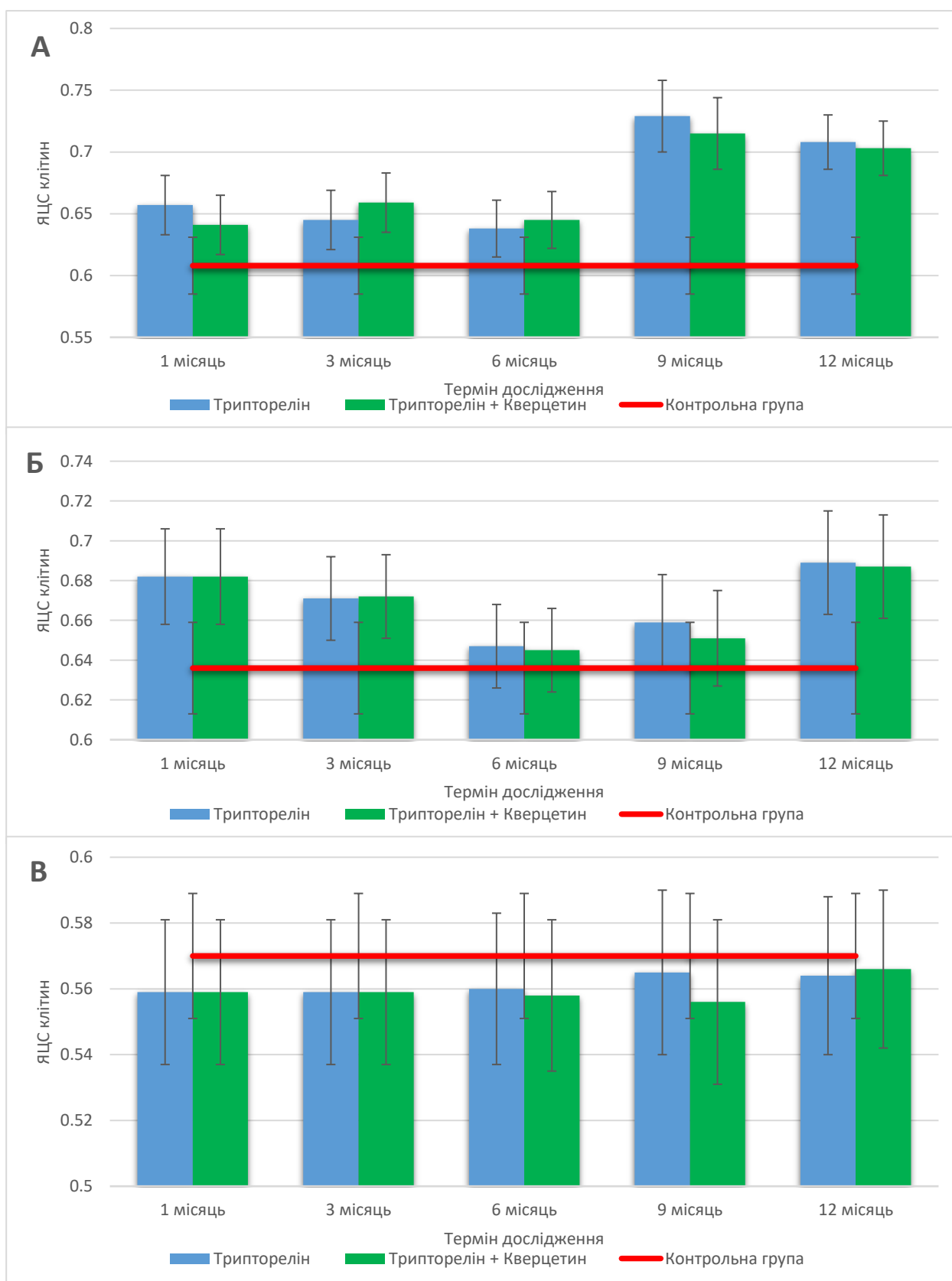


Рис 6.7. Характеристика ЯЦС клітин МП (А-монобласти, Б - промоноцити, В – моноцити) в групах контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцитином

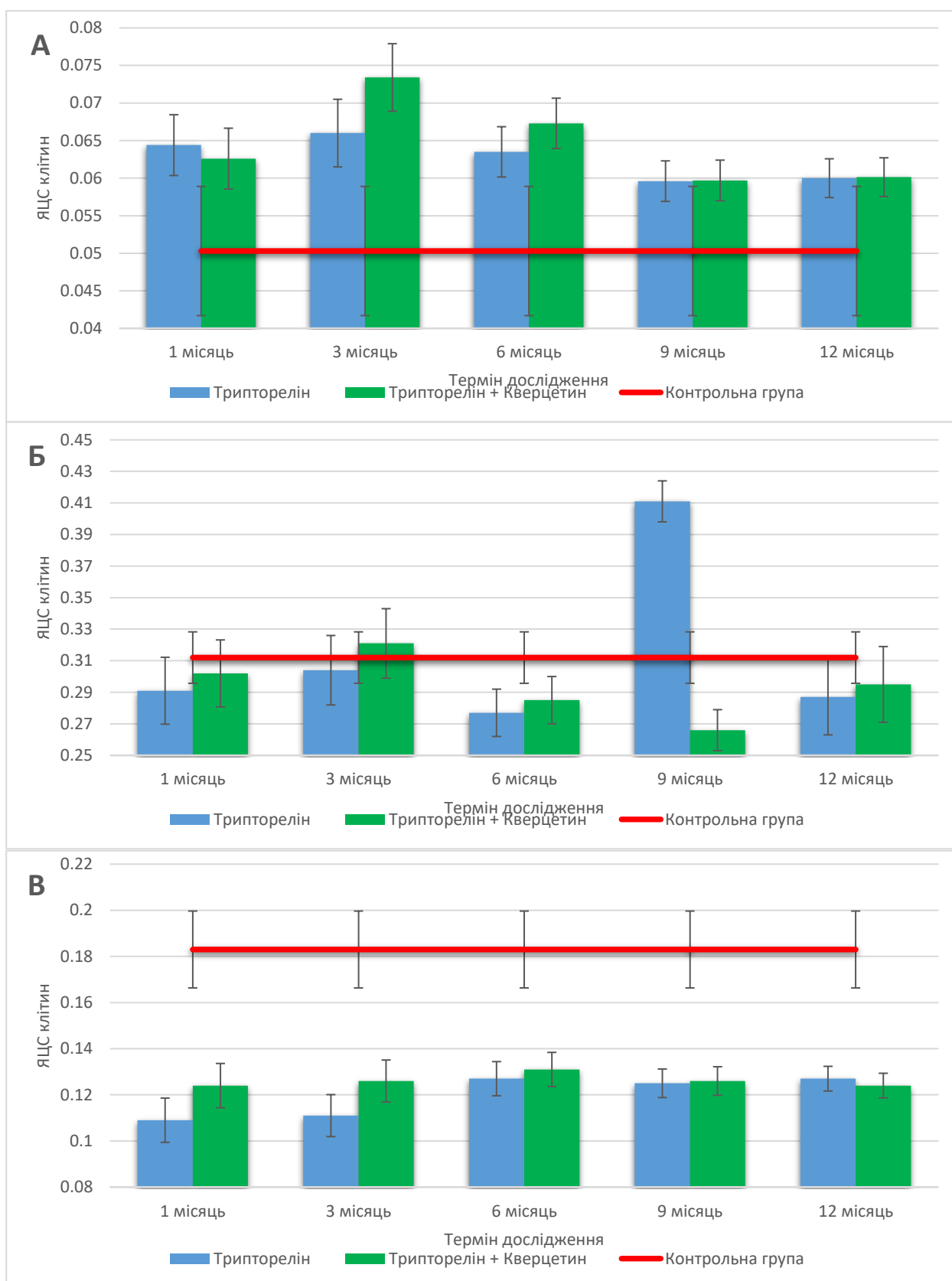


Рис 6.8. Характеристика ЯЦС КО (А-адипоцити, Б - ретикулярні клітини, В – макрофаги) в групах контролю, при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином

достовірність різниці була лише при  $p < 0,05$ . Для промоноцитів і моноцитів збільшення або зменшення цього показника являється не достовірним та не суттєвим.

Отже оцінюючи ЯЦС МП достовірні зміни спостерігались на 9-й та 12-й місяць експерименту у вигляді достовірного русту лише для монобластів. Інші клітини достовірно не змінювались. При порівнянні даних 2-ї та 3-ї групи ми не спостерігали значних відмінностей.

Аналізуючи зміни ЯЦС КО ми спостерігали різкі та асинхронні зміни.

При введенні триптореліну ЯЦС змінюється не однаково. Максимальне збільшення ЯЦС адипоцитів ( $0,066 \pm 0,042$ ) на 3-й місяць дослідження при  $p < 0,05$ , ретикулярних клітин ( $0,411 \pm 0,03$ ) на 9-й місяць дослідження при  $p < 0,01$ . Виявляється суттєве зменшення ЯЦС макрофагів на всіх термінах дослідження при порівнянні з контрольною групою, мінімальне значення ( $0,109 \pm 0,0073$ ) на 1-й місяць дослідження при  $p < 0,01$ .

В свою чергу аналіз ЯЦС при введенні триптореліну з кверцетином показує максимальне збільшення ЯЦС адипоцитів ( $0,0734 \pm 0,0045$ ) на 6-й місяць дослідження при  $p < 0,01$ , ретикулярних клітин ( $0,321 \pm 0,022$ ) на 3-й місяць дослідження при  $p > 0,05$ . Виявляється суттєве зменшення ЯЦС макрофагів на всіх термінах дослідження при порівнянні з контрольною групою ( $0,183 \pm 0,0166$ ), мінімальне значення ( $0,124 \pm 0,0096$ ) на 1-й місяць дослідження при  $p < 0,01$ .

Отже на всіх термінах визначалось збільшення ЯЦС адипоцитів у порівнянні з групою контролю, в свою чергу макрофаги відреагували зменшенням ЯЦС на всіх термінах експерименту, але значних відмінностей між групами не визначалось. Значних коливань ЯЦС ретикулярних клітин для обох груп експерименту та на всіх термінах не визначалось, крім 9-го місяця при введенні триптореліну де ми спостерігали достовірний ріст показника при  $p < 0,01$ .

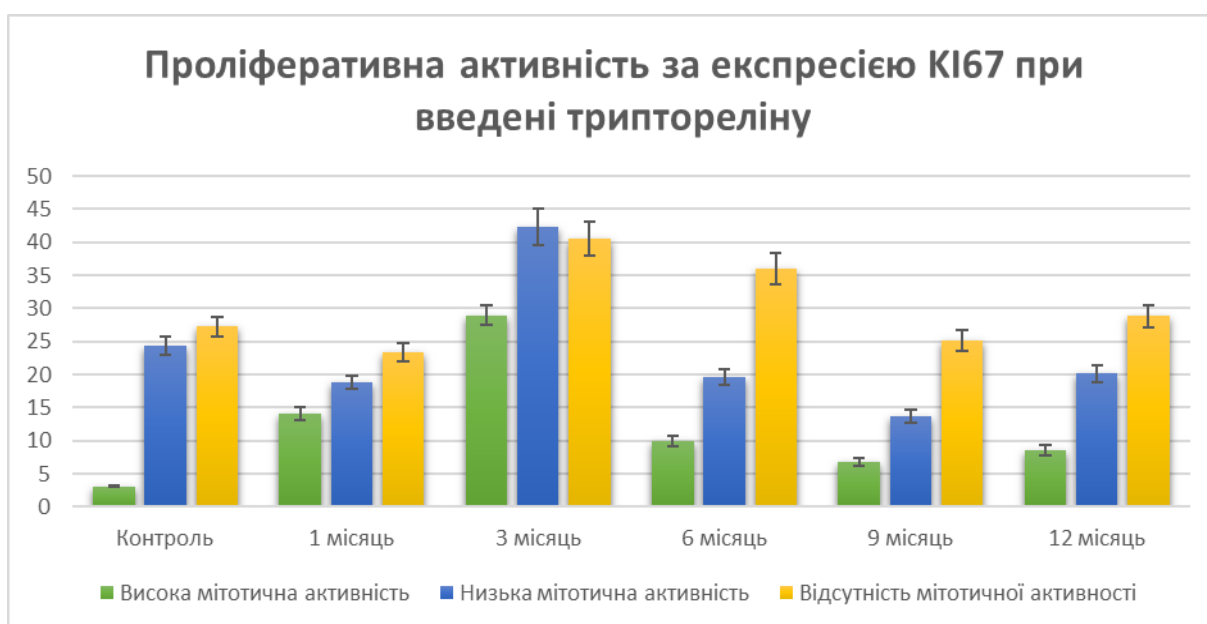
Аналіз даних отриманих при проведенні імуногістохімічного дослідження при введенні триптореліну та кверцетину на різних термінах

дослідження показав асинхронні зміни, що не заперечують даним літератури [72,74,77,85-87,91].

Отримані дані проліферативної активності представлені на рисунку 6.9.

Оцінюючі дані отримані при введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином максимальне значення експресії Ki67 МП ЧКМ та КО з високою мітотичною активністю у порівнянні із контрольною групою визначалось на 3-й місяць експерименту  $28,98 \pm 1,455$  та  $23,01 \pm 1,187$  відповідно при  $p < 0,001$ , мінімальне значення у групі контролю  $3,12 \pm 0,125$ .

А



Б

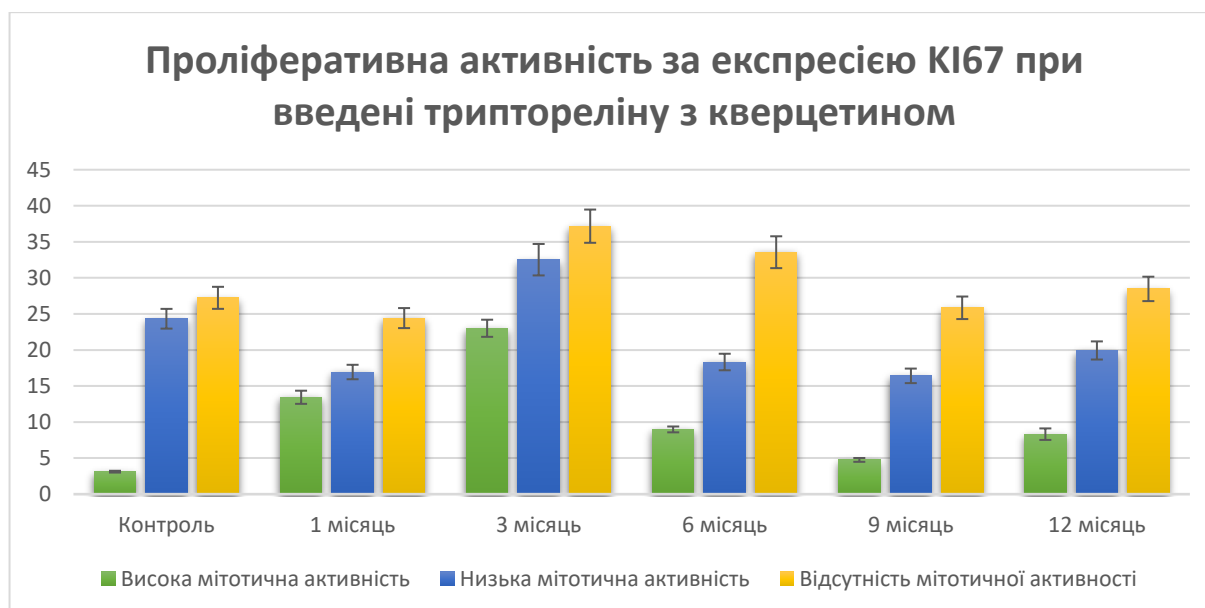




Рис 6.9. Проліферативна активність за експресією Ki67 при введенні триптореліну (А) та при введенні триптореліну з кверцетином (Б)

Максимальний ріст кількості клітин з високою мітотичною активністю при введенні триптореліну визначався між 1-м ( $14,03 \pm 0,985$ ) та 3-м ( $28,98 \pm 1,455$ ) місяцем спостереження, достовірність різниці при  $p < 0,001$ , максимальне зниження між 3-м ( $28,98 \pm 1,455$ ) та 6-м ( $9,88 \pm 0,789$ ) місяцем експерименту, достовірність різниці при  $p < 0,001$ . В свою чергу при введенні триптореліну з кверцетином максимальний ріст визначався між групою контролю ( $3,12 \pm 0,125$ ) та 1-м місяцем ( $13,44 \pm 0,912$ ) дослідження, при  $p < 0,001$ , максимальне зменшення між 3-м ( $23,01 \pm 1,187$ ) та 6-м ( $8,98 \pm 0,405$ ) місяцем, при  $p < 0,001$ .

При введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином максимальне значення експресії Ki67 МП ЧКМ та КО з низькою мітотичною активністю визначалось на 3-й місяць експерименту  $42,31 \pm 2,698$  та  $32,52 \pm 2,181$  відповідно у порівнянні із контрольною групою, мінімальне значення на 9-й місяць спостереження  $13,72 \pm 0,918$  та  $16,41 \pm 1,008$  відповідно.

Максимальний ріст кількості клітин з низькою мітотичною активністю при введенні триптореліну визначався між 1-м ( $18,86 \pm 1,053$ ) та 3-м ( $42,31 \pm 2,698$ ) місяцем спостереження, достовірність різниці при  $p < 0,001$ , максимальне зниження між 3-м ( $42,31 \pm 2,698$ ) та 6-м ( $19,63 \pm 1,265$ ) місяцем експерименту, достовірність різниці при  $p < 0,001$ . В свою чергу при введенні триптореліну з кверцетином максимальний ріст визначався між 1-м ( $16,94 \pm 1,003$ ) та 3-м місяцем ( $32,52 \pm 2,181$ ) дослідження, при  $p < 0,001$ , максимальне зменшення між 3-м ( $32,52 \pm 2,181$ ) та 6-м ( $18,33 \pm 1,147$ ) місяцем, при  $p < 0,001$ .

При введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином максимальне значення експресії Ki67 МП ЧКМ та КО з відсутністю мітотичної активності визначалось на 3-й місяць експерименту  $40,52 \pm 2,512$  та  $37,17 \pm 2,305$  відповідно, мінімальне значення на 1-й місяць спостереження  $23,35 \pm 1,322$  та  $24,42 \pm 1,389$  відповідно.

Максимальний ріст кількості клітин з відсутністю мітотичної активності при введенні триптореліну визначався між 1-м ( $23,35 \pm 1,322$ ) та 3-м ( $40,52 \pm 2,512$ ) місяцем спостереження, достовірність різниці при  $p < 0,001$ , максимальне зниження між 6-м ( $36,01 \pm 2,359$ ) та 9-м ( $25,12 \pm 1,554$ ) місяцем експерименту, достовірність різниці при  $p < 0,01$ . В свою чергу при введенні триптореліну з кверцетином максимальний ріст визначався між 1-м ( $24,42 \pm 1,389$ ) та 3-м місяцем ( $37,17 \pm 2,305$ ) дослідження, при  $p < 0,001$ , максимальне зменшення між 6-м ( $33,56 \pm 2,209$ ) та 9-м ( $25,85 \pm 1,563$ ) місяцем, при  $p < 0,05$ .

Аналіз даних цитоплазматичної активності за експресією CD68 приведений у рисунку 6.10.

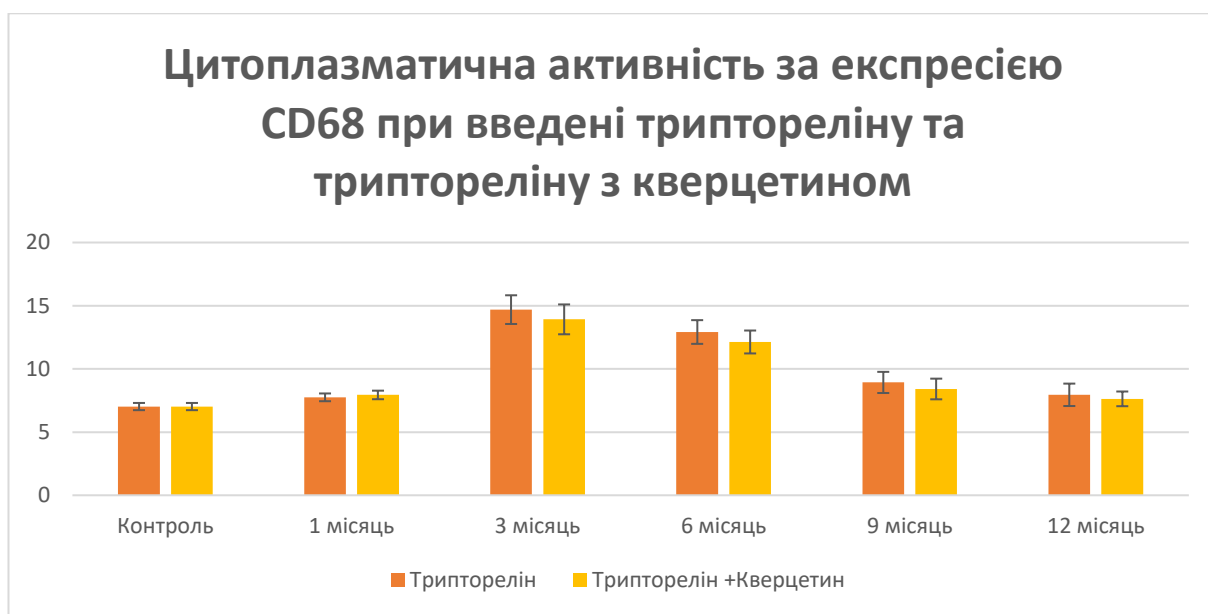


Рис 6.10. Цитоплазматична активність за експресією CD68 при введенні триптореліну та при введенні триптореліну з кверцетином

При введенні триптореліну та триптореліну з кверцетином максимальне значення експресії CD68 МП ЧКМ та КО визначалось на 3-й місяць експерименту  $14,69 \pm 1,136$  та  $13,92 \pm 1,181$  відповідно, мінімальне значення у групі контролю  $7,02 \pm 0,285$ .

Максимальний ріст кількості клітин з цитоплазматичною активністю при введенні триптореліну визначався між 1-м ( $7,75 \pm 0,308$ ) та 3-м ( $14,69 \pm 1,136$ ) місяцем спостереження, достовірність різниці при  $p < 0,001$ , максимальне зниження між 6-м ( $12,92 \pm 0,938$ ) та 9-м ( $8,93 \pm 0,836$ ) місяцем експерименту, достовірність різниці при  $p < 0,01$ . В свою чергу при введенні триптореліну з кверцетином максимальний ріст визначався між 1-м ( $7,94 \pm 0,338$ ) та 3-м місяцем ( $13,92 \pm 1,181$ ) дослідження, при  $p < 0,001$ , максимальне зменшення між 6-м ( $12,13 \pm 0,907$ ) та 9-м ( $8,41 \pm 0,818$ ) місяцем, при  $p < 0,01$ .

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та шляхи вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у дослідженні реакції структурних компонентів МП та КО ЧКМ у щурів на введення триптореліну, що призводить до депривації синтезу гормонів, а саме ЛГ та ФСГ, з наступною корекцією цього стану введенням вуглеводмодифікованого препарату «Кверцетин».

1. Структурні компоненти МП та КО ЧКМ у контрольній групі щурів на світлооптичному рівні відповідають загальним принципам будови та структурно-функціональної організації органу. ЧКМ складався із стромального (кісткові балки та ретикулярна тканина), судинного (капіляри соматичного і синусоїдного типу) та клітинного компонентів. Клітинний компонент МП кількісно представлений монобластами -  $10,84 \pm 0,222$ , промоноцитами -  $10,74 \pm 0,184$  та моноцитами -  $5,65 \pm 0,175$ . КО ЧКМ у контрольній групі представлені адипоцитами -  $4,69 \pm 0,171$ , ретикулярними клітинами -  $4,86 \pm 0,147$  та макрофагами -  $1,91 \pm 0,076$ .

2. Досліджувані нами морфометричні параметри (площа клітин, площа ядер клітин та ЯЦС) МП та КО у контрольній групі становили: монобласти -  $212,69 \pm 14,219$ ,  $129,22 \pm 9,216$ ,  $0,608 \pm 0,023$  відповідно; промоноцити -  $146,91 \pm 8,551$ ,  $93,44 \pm 6,571$ ,  $0,636 \pm 0,023$  відповідно; моноцити -  $212,42 \pm 13,362$ ,  $121,09 \pm 8,632$ ,  $0,571 \pm 0,019$  відповідно; адипоцити -  $521,65 \pm 23,218$ ,  $18,64 \pm 1,542$ ,  $0,0503 \pm 0,0086$  відповідно; ретикулярні клітини -  $172,63 \pm 7,835$ ,  $49,39 \pm 2,698$ ,  $0,312 \pm 0,0163$  відповідно; макрофаги -  $764,21 \pm 27,564$ ,  $126,94 \pm 9,146$ ,  $0,183 \pm 0,0166$  відповідно.

3. Кількісний показник клітин МП при введенні триптореліну збільшувався з максимумом на 3-й місяць (монобласти - на 29,2%, промоноцити - на 26,1%, моноцити - на 129,4%) та 6-й місяць (монобласти - на 17,4%, промоноцити - на 11,5%, моноцити - на 99,8%). 1-й місяць спостереження відзначився суттєвим зменшенням кількості клітин в МП (монобласти - на 22,4%, промоноцити - на 16,9%). На 9-й місяць дослідження

визначалось зниження кількісного показника МП (монобласти - на 14,4%, промоноцити - на 20,6%), з відновленням до рівня контрольної групи на 12-й місяць дослідження (монобласти знизились на 3,1%, промоноцити - на 8,6%, моноцити зросли на 49,9%). Морфометричні дані площі клітин, площі ядер досліджених клітин та ЯЦС МП при порівнянні цих параметрів у групі контролю з групами на різних термінах дослідження при введенні триптореліну, показали відсутність будь-яких суттєво достовірних змін.

4. Введення триптореліну призводить до структурних змін в КО, а саме кількість адипоцитів максимально зросла на 12-й місяць експерименту (53,9%). Відмічались синхронні зміни кількісних та якісних показників площі адипоцитів, які зросли на 12,5%, площа ядер також збільшилася на 78,4%, ЯЦС було максимально виражено на 3-й місяць (28,1%). Ретикулярні клітини не мали будь-яких достовірних змін, у порівнянні з групою контролю як в кількісних так і в якісних показниках. Кількість та площа макрофагів при введенні триптореліну достовірно не змінювалась на всіх термінах спостереження. У свою чергу площа ядер клітин максимально зменшувалась на 9-й місяць (35,5%) та ЯЦС максимально зменшувалось на 1-ий місяць (40,4%).

5. Кількісний показник клітин МП при введенні триптореліну з кверцетином максимально збільшувався на 3-й місяць (монобласти - на 17,1%, промоноцити - на 14,8%, моноцити - на 115,1%) та 6-й місяць (монобласти - на 9,7%, промоноцити - на 3,7%, моноцити - на 86,4%). На 1-й місяць спостереження визначалось суттєве зменшення кількісного показника МП (монобласти - на 18,5%, промоноцити - на 13,1%, моноцити зросли на 10,6%). На 9-й місяць дослідження визначалось зниження кількісного показника МП (монобласти - на 12,1%, промоноцити - на 16,9%, моноцити зросли на 30,1%). Оцінюючи морфометричні зміни, а саме площу клітин, площу ядер клітин та ЯЦС ми не спостерігали значних та достовірних коливань показників.

6. Аналізуючи КО при введенні триптореліну з кверцетином жодних візуальних змін морфологічної структури клітин не спостерігалось.

Визначалися значні структурні зміни адипоцитів, а саме збільшення кількісного показника та площі клітин з піком на 12-й місяць експерименту, кількісний показник - на 45,4%, площа клітин на 9,3%. Площа ядер адипоцитів та ЯЦС зросли на всіх термінах експерименту, максимально на 3-й місяць: площа ядер - на 83,4%, ЯЦС - на 45,9%. Ретикулярні клітини реагували нерівномірно та нечітко в усіх досліджуваних параметрах, та не мали достовірних змін. У свою чергу кількість та площа макрофагів значно не змінювались у порівнянні з контрольною групою, на відміну від площі ядер, що максимально зменшилось на 9-й місяць (33,1%) та ЯЦС, яке максимально зменшилось на 1-й місяць (32,2%).

7. Введення триптореліну викликає порушення гормональної регуляції за системою гіпоталамус-гіпофіз-яєчко-ЧКМ, що призводить до кількісних та якісних змін в клітинах МП ЧКМ, та підтверджується проліферативною активністю за Кі67.Його максимальний вплив визначається на 3-й місяць спостереження і характеризується підвищенням інтенсивності синтезу білка в клітинах з активним клітинним циклом, а власне клітинами-попередниками моноцитопоезу. При введенні триптореліну виникає розширення пулу клітин з високим рівнем мітотичної активності, а саме моноцитів, що в свою чергу дозволяє адаптуватися до потреб гомеостазу в різних органах та системах організму.

8. Збільшення кількості клітин із експресією CD68 в структурі ЧКМ підтверджує скорочення часу перетворення стовбурових клітин у високодиференційовані клітини крові, а саме в моноцити. Максимальна цитоплазматична експресія CD68 проявлялась з 3-го по 6-й місяці в двох експериментальних групах, що свідчило про реалізацію імунореактивних клітин після виходу з компартменту-попередника та входу в компартмент-диференціювання. Але повного відновлення показників на 12-й місяць спостереження не визначалось, що може свідчити про патологічний вплив триптореліну на організм в цілому.

9. При порівнянні даних груп, отриманих при введенні триптореліну та в групі при введенні триптореліну з кверцетином ми спостерігали спільні тенденції та синхронні закономірності змін кількісних та якісних показників на всіх термінах дослідження. На підставі аналізу статистичних даних показників в групі при введенні триптореліну з кверцетином, ми можемо стверджувати, що вони були достовірно нижчі ніж у групі при введенні триптореліну. Це вказує, що введення препарату кверцетину зумовлює позитивний вплив на клітини МП та КО ЧКМ на тлі депривації ЛГ та ФСГ, який характеризується зменшенням патологічної дії гормонального дисбалансу в регуляції моноцитопоезу за рахунок протизапальної, мембрано-стабілізуючої та оксидантної дії природних рибофлавоноїдів, що входять до його складу.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

В роботі представлені основні структурні ознаки та морфометричні показники, які можуть слугувати в якості критеріїв при оцінці морфофункціонального стану червоного кісткового мозку з метою поглибленого розуміння відомих в клінічній практиці захворювань і синдромів, що супроводжуються його дисфункцією.

Отримані результати обґрунтовують доцільність введення триптореліну та кверцетину, та їх вплив на МП та КО ЧКМ, і можуть слугувати у якості матеріалу доклінічних досліджень при комплексному лікуванні захворювань.

Дані нашого дослідження можуть бути використанні для подальшого вивчення комплексних змін гомеостазу, та окремо структурної функції червоного кісткового мозку при введенні триптореліну.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Litwin MS, Tan H. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*. 2017;317(24):2532–2542. doi:10.1001/jama.2017.7248.
2. Kunal Desai, Jeffrey M McManus, Nima Sharifi, Hormonal Therapy for Prostate Cancer, *Endocrine Reviews*, Volume 42, Issue 3, June 2021, Pages 354–373. doi:10.1210/endrev/bnab002.
3. Boccon-Gibod L, van der Meulen E, Persson BE. An update on the use of gonadotropin-releasing hormone antagonists in prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2011 Jun;3(3):127-40. doi: 10.1177/1756287211414457. PMID: 21904569; PMCID: PMC3159401.
4. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on prostate cancer. 2016. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>.
5. Луцик ОД, Чайковський ЮБ, редактори. Гістологія. Цитологія. Ембріологія: підручник. Вінниця: Нова Книга;2018. 592 с.
6. Борута НВ, Білаш СМ, Шепітько ВІ. Морфофункціональна організація червоного кісткового мозку шурів в нормі: монографія. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»;2019. 101 с.
7. Панікар ІІ, Горальський ЛП, Колеснік НЛ. Морфологія та імуногістохімія органів імуногенезу свиней у період постнатальної адаптації: монографія. Полтава,2015. 258 с.
8. Travlos GS. Normal structure, function, and histology of the bone marrow. *Toxicol Pathol*. 2006;34(5):548-65. doi: 10.1080/01926230600939856. PMID: 1706794/
9. Lucas D. Structural organization of the bone marrow and its role in hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2021 Jan;28(1):36-42. doi: 10.1097/MOH.0000000000000621. PMID: 33177411; PMCID: PMC7769132.
10. Wu Q, Zhang J, Lucas D. Anatomy of Hematopoiesis and Local Microenvironments in the Bone Marrow. Where to? *Front Immunol*. 2021



- Nov 11;12:768439. doi: 10.3389/fimmu.2021.768439. PMID: 34858426; PMCID: PMC8632041..
11. Nebesna ZM. Morphological bases of structural organization of red bone marrow for experimental studies. *World of medicine and biology*. 2017;3(61):173- 177.
  12. Гаврилов ОК, Козинец ГИ, Черняк НБ. Клетки костного мозга и периферической крови: Медицина; 1985. 288 с.
  13. Jin X, Kruth HS. Culture of Macrophage Colony-stimulating Factor Differentiated Human Monocyte-derived Macrophages. *J Vis Exp*. 2016 Jun 30;(112):54244. doi: 10.3791/54244. PMID: 27404952; PMCID: PMC4993314.
  14. Nielsen MC, Andersen MN, Møller HJ. Monocyte isolation techniques significantly impact the phenotype of both isolated monocytes and derived macrophages *in vitro*. *Immunology*. 2020 Jan;159(1):63-74. doi: 10.1111/imm.13125. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31573680; PMCID: PMC6904589.
  15. Daigneault M, Preston JA, Marriott HM, Whyte MK, Dockrell DH. The identification of markers of macrophage differentiation in PMA-stimulated THP-1 cells and monocyte-derived macrophages. *PLoS One*. 2010 Jan 13;5(1):e8668. doi: 10.1371/journal.pone.0008668. PMID: 20084270; PMCID: PMC2800192.
  16. Coillard A, Segura E. *In vivo* Differentiation of Human Monocytes. *Front Immunol*. 2019 Aug 13;10:1907. doi: 10.3389/fimmu.2019.01907. PMID: 31456804; PMCID: PMC6700358.
  17. Fulzele K, Krause DS, Panaroni C, Saini V, Barry KJ, Liu X, et al. Myelopoiesis is regulated by osteocytes through Gs $\alpha$ -dependent signaling. *Blood*. 2013;121(6):930-9. doi: 10.1182/blood-2012-06-437160.
  18. Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD. Effects of the dietary flavonoid quercetin upon performance and health. *Curr Sports Med Rep*. 2009 Jul-Aug;8(4):206-13. doi: 10.1249/JSR.0b013e3181ae8959. PMID: 19584608.

19. Aguirre L, Arias N, Macarulla MT, Gracia A, Portillo MP. Beneficial effects of quercetin on obesity and diabetes. *Open Nutraceuticals Journal*. 2011;4:189–198.
20. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Inflammation and Immunity. *Nutrients*. 2016 Mar 15;8(3):167. doi: 10.3390/nu8030167. PMID: 26999194; PMCID: PMC4808895.
21. Vaidya A, Kale V. Hematopoietic Stem Cells, Their Niche, and the Concept of Co-Culture Systems: A Critical Review. *J Stem Cells*. 2015;10(1):13-31.
22. Нибирицкий ПП, Сагарадзе ГД, Ефименко АЮ, Макаревич ПИ, Ткачук ВА. Ниша стволовой клетки. *Цитология*. 2018;60(8): 575-586. doi: 10.31116/tsitol.2018.08.01.
23. Паюшина ОВ. Кроветворное микроокружение и роль мезенхимных стромальных клеток в его организации. *Успехи современной биологии*. 2015;135(1):52–63.
24. Kfoury Y, Scadden DT. Mesenchymal cell contributions to the stem cell niche. *Cell Stem Cell*. 2015;16:239–253.
25. Семенова НЮ, Бессмельцев СС, Ругаль ВИ. Биология ниши гемопоэтических стволовых клеток. *Клин. онкогематол*. 2014; 7(4): 501–510.
26. Sugiyama T, Nagasawa T. Bone marrow niches for hematopoietic stem cells and immune cells. *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2012;11(3):201–206.
27. Greenbaum AM, Revollo LD, Woloszynek JR, Civitelli R, Link DC. N-cadherin in osteolineage cells is not required for maintenance of hematopoietic stem cells. *Blood*. 2012;120(2):295-302. doi: 10.1182/blood-2011-09-377457.
28. Bromberg O, Frisch BJ, Weber JM, Porter RL, Civitelli R, Calvi LM. Osteoblastic N-cadherin is not required for microenvironmental support and regulation of hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood*. 2012;120(2):303-313. doi:10.1182/blood-2011-09-377853.

29. Greenbaum A, Hsu YM, Day RB, Schuettpelz LG, Christopher MJ, Borgerding JN, et al. CXCL12 in early mesenchymal progenitors is required for haematopoietic stem-cell maintenance. *Nature*. 2013;495(7440):227–30.
30. Nombela-Arrieta C, Pivarnik G, Winkel B, Canty KJ, Harley B, Mahoney JE, et al. Quantitative imaging of haematopoietic stem and progenitor cell localization and hypoxic status in the bone marrow microenvironment. *Nat Cell Biol*. 2013;15(5):533-43. doi: 10.1038/ncb2730.
31. Blin-Wakkach C, Rouleau M, Wakkach A. Roles of osteoclasts in the control of medullary hematopoietic niches. *Arch Biochem Biophys*. 2014;561:29-37. doi: 10.1016/j.abb.2014.06.032. Epub 2014 Jul 3. PMID: 24998177.
32. Mansour A, Abou-Ezzi G, Sitnicka E, Jacobsen SE, Wakkach A, Blin-Wakkach C. Osteoclasts promote the formation of hematopoietic stem cell niches in the bone marrow. *J Exp Med*. 2012;209(3):537-549. doi:10.1084/jem.20110994.
33. Tang Y, Wu X, Lei W, Pang L, Wan C, Shi Z, et al. TGF-beta1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. *Nat Med*. 2009;15(7):757-65. doi: 10.1038/nm.1979.
34. Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- $\beta$  signaling in bone remodeling. *J Clin Invest*. 2014;124(2):466-72. doi: 10.1172/JCI70050.
35. Adams GB, Chabner KT, Alley IR, Olson DP, Szczepiorkowski ZM, Poznansky MC, et al. Stem cell engraftment at the endosteal niche is specified by the calcium-sensing receptor. *Nature*. 2006;439(7076):599-603. doi: 10.1038/nature04247.
36. Lam BS, Cunningham C, Adams GB. Pharmacologic modulation of the calcium-sensing receptor enhances hematopoietic stem cell lodgment in the adult bone marrow. *Blood*. 2011;117(4):1167-75. doi: 10.1182/blood-2010-05-286294.
37. Uslu M, Albayrak E, Kocabaş F. Temporal modulation of calcium sensing in hematopoietic stem cells is crucial for proper stem cell expansion and

- engraftment. *J Cell Physiol.* 2020;235(12):9644-9666. doi: 10.1002/jcp.29777.
38. Kandarakov O, Belyavsky A, Semenova E. Bone Marrow Niches of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 18;23(8):4462. doi: 10.3390/ijms23084462. PMID: 35457280; PMCID: PMC9032554.
39. Asada N, Takeishi S, Frenette PS. Complexity of bone marrow hematopoietic stem cell niche. *Int J Hematol.* 2017;106:45–54. doi: 10.1007/s12185-017-2262-9.
40. Klammer S, Voermans C. The role of novel and known extracellular matrix and adhesion molecules in the homeostatic and regenerative bone marrow microenvironment. *Cell Adh Migr.* 2014;8(6):563-577. doi:10.4161/19336918.2014.968501.
41. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature.* 2014;505(7483):327-334. doi:10.1038/nature12984.
42. Breitbach M, Kimura K, Luis TC, Fuegemann CJ, Woll PS, Hesse M, et al. In Vivo Labeling by CD73 Marks Multipotent Stromal Cells and Highlights Endothelial Heterogeneity in the Bone Marrow Niche. *Cell Stem Cell.* 2018 Feb 1;22(2):262-276.e7. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.008. PMID: 29451855.
43. Broudy VC, Kovach NL, Bennett LG, Lin N, Jacobsen FW, Kidd PG. Human umbilical vein endothelial cells display high-affinity c-kit receptors and produce a soluble form of the c-kit receptor. *Blood.* 1994 Apr 15;83(8):2145-52. PMID: 7512842.
44. Mead AJ, Neo WH, Barkas N, Matsuoka S, Giustacchini A, Facchini R, et al. Niche-mediated depletion of the normal hematopoietic stem cell reservoir by Flt3-ITD-induced myeloproliferation. *J Exp Med.* 2017 Jul 3;214(7):2005-2021. doi: 10.1084/jem.20161418. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28637883; PMCID: PMC5502426.
45. Mitroulis I, Kalafati L, Bornhäuser M, Hajishengallis G, Chavakis T. Regulation of the Bone Marrow Niche by Inflammation. *Front Immunol.* 2020

- Jul 21;11:1540. doi: 10.3389/fimmu.2020.01540. PMID: 32849521; PMCID: PMC7396603.
46. Nagasawa T. Bone and Stem Cells. Bone marrow microenvironment niches for hematopoietic stem and progenitor cells. *Clin Calcium*. 2014;24(4):517-526.
  47. Nagasawa T. Bone and marrow niches for hematopoiesis. *Clin Calcium*. 2012;22(11):1659-67.
  48. Aoki K, Kurashige M, Ichii M, Higaki K, Sugiyama T, Kaito T, et al. Identification of CXCL12-abundant reticular cells in human adult bone marrow. *Br J Haematol*. 2021 May;193(3):659-668. doi: 10.1111/bjh.17396. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33837967; PMCID: PMC8252541.
  49. Link TM, Lin JC, Newitt D, Meier N, Waldt S, Majumdar S. Computergestützte Strukturanalyse des trabekulären Knochens in der Osteoporosedagnostik [Computer-assisted structure analysis of trabecular bone in the diagnosis of osteoporosis]. *Radiologe*. 1998 Oct;38(10):853-9. German. doi: 10.1007/s001170050434. PMID: 9830666.
  50. Liu Y, Chen Q, Jeong HW, Koh BI, Watson EC, Xu C, et al. A specialized bone marrow microenvironment for fetal haematopoiesis. *Nat Commun*. 2022 Mar 14;13(1):1327. doi: 10.1038/s41467-022-28775-x. PMID: 35288551; PMCID: PMC8921288).
  51. Hoeffel G, Chen J, Lavin Y, Low D, Almeida FF, See P, et al. C-Myb(+) erythro-myeloid progenitor-derived fetal monocytes give rise to adult tissue-resident macrophages. *Immunity*. 2015 Apr 21;42(4):665-78. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.011. PMID: 25902481; PMCID: PMC4545768.
  52. Hoeffel G, Ginhoux F. Ontogeny of Tissue-Resident Macrophages. *Front Immunol*. 2015 Sep 22;6:486. doi: 10.3389/fimmu.2015.00486. PMID: 26441990; PMCID: PMC4585135.
  53. Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, David E, Keren-Shaul H, Merad M, et al. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local

- microenvironment. *Cell*. 2014 Dec 4;159(6):1312-26. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.018. PMID: 25480296; PMCID: PMC4437213.).
54. Ehninger A, Trumpp A. The bone marrow stem cell niche grows up: mesenchymal stem cells and macrophages move in. *J Exp Med*. 2011 Mar 14;208(3):421-8. doi: 10.1084/jem.20110132. PMID: 21402747; PMCID: PMC3058583.
55. Дыгай АМ, Шахов ВП. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопоэза.; 1989. 224 с.).
56. Mikhail BD, Steintraesser L. Regulation of human adipose-derived stromal cell osteogenic differentiation by insulin-like growth factor-1 and platelet-derived growth factor- $\alpha$ . *Plast Reconstr Surg*. 2011 Feb;127(2):1022-1023. doi: 10.1097/PRS.0b013e318200ad65. PMID: 21285848
57. Gimble JM. The function of adipocytes in the bone marrow stroma. *New Biol*. 1990 Apr;2(4):304-12. PMID: 2288904.
58. Hangoc G, Daub R, Maze RG, Falkenburg JH, Broxmeyer HE, Harrington MA. Regulation of myelopoiesis by murine fibroblastic and adipogenic cell lines. *Exp Hematol*. 1993 Apr;21(4):502-7. PMID: 8462659.
59. Okuyama R, Yanai N, Obinata M. Differentiation capacity toward mesenchymal cell lineages of bone marrow stromal cells established from temperature-sensitive SV40 T-antigen gene transgenic mouse. *Exp Cell Res*. 1995 Jun;218(2):424-9. doi: 10.1006/excr.1995.1175. PMID: 7796878.
60. Wang H, Leng Y, Gong Y. Bone Marrow Fat and Hematopoiesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 28;9:694. doi: 10.3389/fendo.2018.00694. PMID: 30546345; PMCID: PMC6280186.
61. Naveiras O, Nardi V, Wenzel PL, Hauschka PV, Fahey F, Daley GQ. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. *Nature*. 2009 Jul 9;460(7252):259-63. doi: 10.1038/nature08099. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19516257; PMCID: PMC2831539.

62. Чертков ИЛ, Гуревич ОА. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение: Медицина; 1984. 240с.
63. Reddi AH, Huggins CB. Formation of bone marrow in fibroblast-transformation ossicles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975 Jun;72(6):2212-6. doi: 10.1073/pnas.72.6.2212. PMID: 1056025; PMCID: PMC432727.
64. de Oliveira RC, Wilson SE. Fibrocytes, Wound Healing, and Corneal Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Feb 7;61(2):28. doi: 10.1167/iovs.61.2.28. PMID: 32084275; PMCID: PMC7326569.
65. Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M, Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science*. 2010 Feb 5;327(5966):656-61. doi: 10.1126/science.1178331. Erratum in: *Science*. 2010 Dec 3;330(6009):1319. PMID: 20133564; PMCID: PMC2887389.
66. Tacke F, Randolph GJ. Migratory fate and differentiation of blood monocyte subsets. *Immunobiology*. 2006;211(6-8):609-18. doi: 10.1016/j.imbio.2006.05.025. Epub 2006 Jul 10. PMID: 16920499.
67. Ceciliani F, Ávila Morales G, De Matteis G, Grandoni F, Furioso Ferreira R, Roccabianca P, et al. Methods in isolation and characterization of bovine monocytes and macrophages. *Methods*. 2021 Feb;186:22-41. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.06.017. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32622986.
68. Wong KL, Tai JJ, Wong WC, Han H, Sem X, Yeap WH, et al. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):e16-31. doi: 10.1182/blood-2010-12-326355. Epub 2011 Jun 7. PMID: 21653326.
69. Ziegler-Heitbrock L, Ancuta P, Crowe S, Dalod M, Grau V, Hart DN, et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*. 2010 Oct 21;116(16):e74-80. doi: 10.1182/blood-2010-02-258558. Epub 2010 Jul 13. PMID: 20628149.
70. Martínez-Ramos S, Rafael-Vidal C, Pego-Reigosa JM, García S. Monocytes and Macrophages in Spondyloarthritis: Functional Roles and Effects of

- Current Therapies. *Cells*. 2022 Feb 2;11(3):515. doi: 10.3390/cells11030515. PMID: 35159323; PMCID: PMC8834543.
71. Zhang LJ, Yan C, Schouteden S, Ma XJ, Zhao D, Peters T, Verfaillie CM, Feng YM. The Impact of Integrin  $\beta$ 2 on Granulocyte/Macrophage Progenitor Proliferation. *Stem Cells*. 2019 Mar;37(3):430-440. doi: 10.1002/stem.2961. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30537419; PMCID: PMC6849781.
72. Souza COS, Elias-Oliveira J, Pastore MR, Fontanari C, Rodrigues VF, Rodriguez V, , et al. CD18 controls the development and activation of monocyte-to-macrophage axis during chronic schistosomiasis. *Front Immunol*. 2022 Oct 3;13:929552. doi: 10.3389/fimmu.2022.929552. PMID: 36263057; PMCID: PMC9574367.
73. Henneke P, Takeuchi O, Malley R, Lien E, Ingalls RR, Freeman MW, et al. Cellular activation, phagocytosis, and bactericidal activity against group B streptococcus involve parallel myeloid differentiation factor 88-dependent and independent signaling pathways. *J Immunol*. 2002 Oct 1;169(7):3970-7. doi: 10.4049/jimmunol.169.7.3970. PMID: 12244198.
74. Wright SD, Detmers PA, Aida Y, Adamowski R, Anderson DC, Chad Z, et al. CD18-deficient cells respond to lipopolysaccharide in vitro. *J Immunol*. 1990 Apr 1;144(7):2566-71. PMID: 1969452).
75. Ingalls RR, Golenbock DT. CD11c/CD18, a transmembrane signaling receptor for lipopolysaccharide. *J Exp Med*. 1995 Apr 1;181(4):1473-9. doi: 10.1084/jem.181.4.1473. PMID: 7535339; PMCID: PMC2191975.
76. Medvedev AE, Flo T, Ingalls RR, Golenbock DT, Teti G, Vogel SN, et al. Involvement of CD14 and complement receptors CR3 and CR4 in nuclear factor-kappaB activation and TNF production induced by lipopolysaccharide and group B streptococcal cell walls. *J Immunol*. 1998 May 1;160(9):4535-42. PMID: 9574560.
77. Flaherty SF, Golenbock DT, Milham FH, Ingalls RR. CD11/CD18 leukocyte integrins: new signaling receptors for bacterial endotoxin. *J Surg Res*. 1997 Nov;73(1):85-9. doi: 10.1006/jsre.1997.5195. PMID: 9441798.



78. Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Adv Immunol.* 2001;78:1-56. doi: 10.1016/s0065-2776(01)78001-7. PMID: 11432202.
79. Wilkes DS, Webb TJ. *Encyclopedia of Respiratory Medicine.* Elsevier; 2006. CD11/18; p. 338-343.
80. Ross EA, Devitt A, Johnson JR. Macrophages: The Good, the Bad, and the Gluttony. *Front Immunol.* 2021 Aug 12;12:708186. doi: 10.3389/fimmu.2021.708186. PMID: 34456917; PMCID: PMC8397413.
81. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012 Mar;122(3):787-95. doi: 10.1172/JCI59643. Epub 2012 Mar 1. PMID: 22378047; PMCID: PMC3287223.
82. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.* 2008 Dec;8(12):958-69. doi: 10.1038/nri2448. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2010 Jun;10(6):460. PMID: 19029990; PMCID: PMC2724991
83. Ambarus CA, Krausz S, van Eijk M, Hamann J, Radstake TR, Reedquist KA, et al. Systematic validation of specific phenotypic markers for in vitro polarized human macrophages. *J Immunol Methods.* 2012 Jan 31;375(1-2):196-206. doi: 10.1016/j.jim.2011.10.013. Epub 2011 Oct 29. PMID: 22075274
84. Barros MH, Hauck F, Dreyer JH, Kempkes B, Niedobitek G. Macrophage polarisation: an immunohistochemical approach for identifying M1 and M2 macrophages. *PLoS One.* 2013 Nov 15;8(11):e80908. doi: 10.1371/journal.pone.0080908.
85. Chistiakov DA, Killingsworth MC, Myasoedova VA, Orekhov AN, Bobryshev YV. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab Invest.* 2017 Jan;97(1):4-13. doi: 10.1038/labinvest.2016.116. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27869795.
86. Iqbal AJ, McNeill E, Kapellos TS, Regan-Komito D, Norman S, Burd S, Smart N, Machemer DE, Stylianou E, McShane H, Channon KM, Chawla A, Greaves DR. Human CD68 promoter GFP transgenic mice allow analysis of

- monocyte to macrophage differentiation in vivo. *Blood*. 2014 Oct 9;124(15):e33-44. doi: 10.1182/blood-2014-04-568691. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25030063; PMCID: PMC4192756.
87. Zhang J, Li S, Liu F, Yang K. Role of CD68 in tumor immunity and prognosis prediction in pan-cancer. *Sci Rep*. 2022 May 12;12(1):7844. doi: 10.1038/s41598-022-11503-2. PMID: 35550532; PMCID: PMC9098459.
88. Brooks E, Simmons-Arnold L, Naud S, Evans MF, Elhosseiny A. Multinucleated giant cells' incidence, immune markers, and significance: a study of 172 cases of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2009 Jun;3(2):95-9. doi: 10.1007/s12105-009-0110-9. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19644545; PMCID: PMC2715459.
89. Barros MH, Hauck F, Dreyer JH, Kempkes B, Niedobitek G. Macrophage polarisation: an immunohistochemical approach for identifying M1 and M2 macrophages. *PLoS One*. 2013 Nov 15;8(11):e80908. doi: 10.1371/journal.pone.0080908. PMID: 24260507; PMCID: PMC3829941.
90. Bobryshev YV. Dendritic cells and their role in atherogenesis. *Lab Invest*. 2010 Jul;90(7):970-84. doi: 10.1038/labinvest.2010.94. Epub 2010 May 10. PMID: 20458277.
91. Amanzada A, Malik IA, Blaschke M, Khan S, Rahman H, Ramadori G, Moriconi F. Identification of CD68(+) neutrophil granulocytes in in vitro model of acute inflammation and inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(4):561-70. Epub 2013 Mar 15. PMID: 23573303; PMCID: PMC3606846.
92. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) Analogues. [Updated 2018 Mar 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547863>.

93. Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011, pp. 1764.
94. Bolton EM, Lynch T. Are all gonadotrophin-releasing hormone agonists equivalent for the treatment of prostate cancer? A systematic review. *BJU Int.* 2018 Sep;122(3):371-383. doi: 10.1111/bju.14168. Epub 2018 May 8. PMID: 29438592.
95. Van Poppel H, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists. *Int J Urol.* 2012 Jul;19(7):594-601. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.02997.x. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22416801.
96. Breul J, Lundström E, Purcea D, Venetz WP, Cabri P, Dutailly P, et al. Efficacy of Testosterone Suppression with Sustained-Release Triptorelin in Advanced Prostate Cancer. *Adv Ther.* 2017 Feb;34(2):513-523. doi: 10.1007/s12325-016-0466-7. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28028737; PMCID: PMC5331090.
97. Merseburger AS, Hupe MC. An Update on Triptorelin: Current Thinking on Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Adv Ther.* 2016 Jul;33(7):1072-93. doi: 10.1007/s12325-016-0351-4. Epub 2016 May 31. PMID: 27246172; PMCID: PMC4939158.
98. Romero E, Vélez de Mendizabal N, Cendrós JM, Peraire C, Bascompta E, , et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model of the testosterone effects of triptorelin administered in sustained release formulations in patients with prostate cancer. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Sep;342(3):788-98. doi: 10.1124/jpet.112.195560. Epub 2012 Jun 12. PMID: 22691297.
99. Hands KE, Alvarez A, Bruder JM. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced pituitary apoplexy in treatment of prostate cancer: case report and review of literature. *Endocr Pract.* 2007 Oct;13(6):642-6. doi: 10.4158/EP.13.6.642. PMID: 17954421.
100. Guerra Y, Lacuesta E, Marquez F, Raksin PB, Utset M, Fogelfeld L. Apoplexy in non functioning pituitary adenoma after one dose of leuprolide

- as treatment for prostate cancer. *Pituitary*. 2010;13(1):54-9. doi: 10.1007/s11102-009-0202-2. PMID: 19842040.
101. Metbulut AP, Adıgüzel KT, İslamoğlu C, Boyraz M, Mısırlıoğlu ED. Evaluation of Hypersensitivity Reactions with Leuprolide Acetate and Triptorelin Acetate in Children. *Indian J Endocrinol Metab*. 2021 Nov-Dec;25(6):527-531. doi: 10.4103/ijem.ijem\_333\_21. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35355908; PMCID: PMC8959209.
102. Kirkgoz T, Karakoc-Aydiner E, Bugar F, Yavas Abali Z, Helvacıoğlu D, Kiykim A, et al. Management of Systemic Hypersensitivity Reactions to Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues during Treatment of Central Precocious Puberty. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(1):66-72. doi: 10.1159/000505329. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31972562.
103. Cheung TK, Lo KW, Lam CW, Lau W, Lam PK. A crossover study of triptorelin and leuprorelin acetate. *Fertil Steril*. 2000 Aug;74(2):299-305. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00598-7. Erratum in: *Fertil Steril* 2000 Nov;74(5):1060. PMID: 10927048.
104. Ipsen Ltd. Decapeptyl SR. 22.5 mg. Summary of product characteristics. 2015. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24154>.
105. Miao J, Yan Q, Wang L, Wang X. Three cases of transient hyperthyroidism after triptorelin treatment - case report and literature review. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Sep;34(9):734-735. doi: 10.1080/09513590.2018.1445710. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29484896.
106. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1340-52.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25754159; PMCID: PMC4446235.

107. Kirkland JL, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation. *J Intern Med.* 2020 Nov;288(5):518-536. doi: 10.1111/joim.13141. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32686219; PMCID: PMC7405395.
108. Oh JH, Karadeniz F, Seo Y, Kong CS. Effect of Quercetin 3-*O*- $\beta$ -D-Galactopyranoside on the Adipogenic and Osteoblastogenic Differentiation of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 28;21(21):8044. doi: 10.3390/ijms21218044. PMID: 33126698; PMCID: PMC7663619.
109. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006 Jan;2(1):35-43. doi: 10.1038/ncprheum0070. PMID: 16932650.
110. Pino AM, Rosen CJ, Rodríguez JP. In osteoporosis, differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) improves bone marrow adipogenesis. *Biol Res.* 2012;45(3):279-87. doi: 10.4067/S0716-97602012000300009. PMID: 23283437; PMCID: PMC8262098.
111. Phinney DG, Kopen G, Isaacson RL, Prockop DJ. Plastic adherent stromal cells from the bone marrow of commonly used strains of inbred mice: variations in yield, growth, and differentiation. *J Cell Biochem.* 1999 Mar 15;72(4):570-85. PMID: 10022616.
112. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature.* 2002 Jul 4;418(6893):41-9. doi: 10.1038/nature00870. Epub 2002 Jun 20. Erratum in: *Nature.* 2007 Jun 14;447(7146):879-80. PMID: 12077603.
113. Zhang Q, Chang B, Zheng G, Du S, Li X. Quercetin stimulates osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells through miRNA-206/connexin 43 pathway. *Am J Transl Res.* 2020 May 15;12(5):2062-2070. PMID: 32509200; PMCID: PMC7270039.

114. Takada I, Kouzmenko AP, Kato S. Wnt and PPAR $\gamma$  signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Aug;5(8):442-7. doi: 10.1038/nrrheum.2009.137. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19581903.
115. Xiao J, Bai W. Bioactive phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(6):827-829. doi: 10.1080/10408398.2019.1601848. PMID: 31070480.
116. Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacogn Rev*. 2016 Jul-Dec;10(20):84-89. doi: 10.4103/0973-7847.194044. PMID: 28082789; PMCID: PMC5214562.
117. Lesjak M, Beara I, Simin N, Pintać D, Majkić T, Bekvalac K, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *J. Funct. Foods*. 2018 Jan; 40: 68–75.
118. Patel RV, Mistry BM, Shinde SK, Syed R, Singh V, Shin HS. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent. *Eur J Med Chem*. 2018 Jul 15;155:889-904. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.06.053. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29966915.
119. Papież MA. The effect of quercetin on oxidative DNA damage and myelosuppression induced by etoposide in bone marrow cells of rats. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(1):7-11. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24644549.
120. Maurya AK, Vinayak M. Anticarcinogenic action of quercetin by downregulation of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and protein kinase C (PKC) via induction of p53 in hepatocellular carcinoma (HepG2) cell line. *Mol Biol Rep*. 2015 Sep;42(9):1419-29. doi: 10.1007/s11033-015-3921-7. Epub 2015 Aug 27. PMID: 26311153.
121. Maurya AK, Vinayak M. Modulation of PKC signaling and induction of apoptosis through suppression of reactive oxygen species and tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1): key role of quercetin in cancer

- prevention. *Tumour Biol.* 2015 Nov;36(11):8913-24. doi: 10.1007/s13277-015-3634-5. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26076811.
122. Sharmila G, Athirai T, Kiruthiga B, Senthilkumar K, Elumalai P, Arunkumar R, et al. Chemopreventive effect of quercetin in MNU and testosterone induced prostate cancer of Sprague-Dawley rats. *Nutr Cancer.* 2014;66(1):38-46. doi: 10.1080/01635581.2014.847967. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24320139.
123. Sharmila G, Bhat FA, Arunkumar R, Elumalai P, Raja Singh P, Senthilkumar K, et al. Chemopreventive effect of quercetin, a natural dietary flavonoid on prostate cancer in in vivo model. *Clin Nutr.* 2014 Aug;33(4):718-26. doi: 10.1016/j.clnu.2013.08.011. Epub 2013 Sep 3. PMID: 24080313.
124. Ali H, Dixit S. Quercetin attenuates the development of 7, 12-dimethyl benz (a) anthracene (DMBA) and croton oil-induced skin cancer in mice. *J Biomed Res.* 2015 Apr;29(2):139-44. doi: 10.7555/JBR.29.20130025. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25859269; PMCID: PMC4389114.
125. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules.* 2019 Mar 21;24(6):1123. doi: 10.3390/molecules24061123. PMID: 30901869; PMCID: PMC6470739.
126. Kobori M, Takahashi Y, Akimoto Y, Sakurai M, Matsunaga I, Nishimuro H, et al. Chronic high intake of quercetin reduces oxidative stress and induces expression of the antioxidant enzymes in the liver and visceral adipose tissues in mice. *J. Funct. Foods.* 2015 May;15:551–560. doi: 10.1016/j.jff.2015.04.006.
127. Granado-Serrano AB, Martín MA, Bravo L, Goya L, Ramos S. Quercetin modulates Nrf2 and glutathione-related defenses in HepG2 cells: Involvement of p38. *Chem Biol Interact.* 2012 Jan 25;195(2):154-64. doi: 10.1016/j.cbi.2011.12.005. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22197970.
128. Jahan S, Iftikhar N, Ullah H, Rukh G, Hussain I. Alleviative effect of quercetin on rat testis against arsenic: a histological and biochemical study.

- Syst Biol Reprod Med. 2015 Apr;61(2):89-95. doi: 10.3109/19396368.2014.998350. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25539033.
129. Wang J, Miao M, Zhang Y, Liu R, Li X, Cui Y, et al. Quercetin ameliorates liver injury induced with Tripterygium glycosides by reducing oxidative stress and inflammation. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015 Jun;93(6):427-33. doi: 10.1139/cjpp-2015-0038. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25894526.
130. Unsal C, Kanter M, Aktas C, Erboga M. Role of quercetin in cadmium-induced oxidative stress, neuronal damage, and apoptosis in rats. *Toxicol Ind Health*. 2015 Dec;31(12):1106-15. doi: 10.1177/0748233713486960. Epub 2013 May 3. PMID: 23645211.
131. Adedara IA, Subair TI, Ego VC, Oyediran O, Farombi EO. Chemoprotective role of quercetin in manganese-induced toxicity along the brain-pituitary-testicular axis in rats. *Chem Biol Interact*. 2017 Feb 1;263:88-98. doi: 10.1016/j.cbi.2016.12.019. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28040552.
132. Yazıcı S, Ozcan CU, Hismiogullari AA, Sunay FB, Ozcan T, Berksoy EA, Aksoz E. Protective Effects of Quercetin on Necrotizing Enterocolitis in a Neonatal Rat Model. *Am J Perinatol*. 2018 Apr;35(5):434-440. doi: 10.1055/s-0037-1608660. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29132181.
133. Yao Z, Gu Y, Zhang Q, Liu L, Meng G, Wu H, et al. Estimated daily quercetin intake and association with the prevalence of type 2 diabetes mellitus in Chinese adults. *Eur J Nutr*. 2019 Mar;58(2):819-830. doi: 10.1007/s00394-018-1713-2. Epub 2018 May 12. PMID: 29754250.
134. Veith C, Drent M, Bast A, van Schooten FJ, Boots AW. The disturbed redox-balance in pulmonary fibrosis is modulated by the plant flavonoid quercetin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017 Dec 1;336:40-48. doi: 10.1016/j.taap.2017.10.001. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28987380.
135. Farrag Y, Ide W, Montero B, Rico M, Rodríguez-Llamazares S, Barral L, et al. Preparation of starch nanoparticles loaded with quercetin using



- nanoprecipitation technique. *Int J Biol Macromol*. 2018 Jul 15;114:426-433. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.03.134. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29580996.
136. Zargar S, Siddiqi NJ, Ansar S, Alsulaimani MS, El Ansary AK. Therapeutic role of quercetin on oxidative damage induced by acrylamide in rat brain. *Pharm Biol*. 2016 Sep;54(9):1763-7. doi: 10.3109/13880209.2015.1127977. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26730789.
137. Ola MS, Ahmed MM, Shams S, Al-Rejaie SS. Neuroprotective effects of quercetin in diabetic rat retina. *Saudi J Biol Sci*. 2017 Sep;24(6):1186-1194. doi: 10.1016/j.sjbs.2016.11.017. Epub 2016 Dec 3. PMID: 28855811; PMCID: PMC5562465.
138. Animal models for the molecular and mechanistic study of lymphatic biology and disease. / W. S. Shin, S. G. Rockson, M. Merad [et al.] // *Ann. N – Y. Acad. Sci.* – 2008. – № 1131. – P. 50–74.]
139. Закон України “Про захист тварин від жорстокого поводження” IV від 21.02.2006 р., № 3447.; Use of animals in research: [secretary general E. Banda]. – European Science Foundation Policy briefing. – 2000. – № 9. – P. 1–6.
140. Общие этические принципы работы с экспериментальными животными при проведении медицинских и биологических исследований / Національний конгрес з біоетики (Київ 17-20 вересня 2001 р.) // *Ж. АМН України.* – 2001. – Т. 7, №4. – С. 814–816.].
141. Albadrani GM, Binmowyna MN, Bin-Jumah MN, El-Akabawy G, Aldera H, Al-Farga AM. Quercetin protects against experimentally-induced myocardial infarction in rats by an antioxidant potential and concomitant activation of signal transducer and activator of transcription. *J Physiol Pharmacol*. 2020 Dec; 71(6): 125-7. doi: 10.26402/jpp.2020.
142. Botté MC, Lerrant Y, Lozach A, Bérault A, Counis R, Kottler ML. LH down-regulates gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor, but not GnRH, mRNA levels in the rat testis. *J Endocrinol*. 1999; 162(3): 40915. doi:10.1677/joe.0.1620409.

143. Меркулов ГА. Курс патологической техники. Медицина, Ленинградское отделение. 1969: 168-171.
144. Старченко П. Застосування методу пластинації в стереоморфологічних дослідженнях. Вісник проблем біології і медицини. 2006; Вип 2: 420-422.
145. Bahriy MM, Dibrova VA, editors. *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen*. Vinnytsya: Nova knyha; 2016. 328s. [in Ukrainian].
146. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*. 2019;1897:289-298. doi: 10.1007/978-1-4939-8935-5\_25. PMID: 30539453; PMCID: PMC6749998.
147. Kashdan E, Duncan D, Parnell A, Schattler H. Mathematical methods in systems biology. *Math Biosci Eng*. 2016 Dec 1;13(6):i-ii. doi: 10.3934/mbe.201606i.
148. Yatabe Y, Dacic S, Borczuk AC, Warth A, Russell PA, Lantuejoul S, Beasley MB, Thunnissen E, Pelosi G, Rekhtman N, Bubendorf L, Mino-Kenudson M, Yoshida A, Geisinger KR, Noguchi M, Chirieac LR, Bolting J, Chung JH, Chou TY, Chen G, Poleri C, Lopez-Rios F, Papotti M, Sholl LM, Roden AC, Travis WD, Hirsch FR, Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Wistuba I, Moreira AL. Best Practices Recommendations for Diagnostic Immunohistochemistry in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019 Mar;14(3):377-407. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.005.
149. Csala A, Zwinderman AH. Multivariate Statistical Methods for HighDimensional Multiset Omics Data Analysis. In: Husi H, editor. *Computational Biology [Internet]*. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019 Nov 21. Chapter 5. 201.
150. Yu SC, Qi X, Hu YH, Zheng WJ, Wang QQ, Yao HY. [Overview of multivariate regression model analysis and application]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2019 Mar 6;53(3):334-336. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.03.020.

151. Eisele J, Haynes G, Kreuzer K, Rosamilia T. Characterisation and toxicological assessment of Neutral Methacrylate Copolymer for GRAS evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2013 Dec;67(3):392-408. doi: 10.1016/j.yrtph.2013.08.019.

**“ЗАТВЕРДЖУЮ”**

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного університету  
професор В. М. Дворник  
«30» \_\_\_\_\_ 2023 року



## **АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Пропозиція для впровадження:** зміни моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення при довготривалому введенні триптореліну ацетату в експерименті.

**1. Установа-розробник, автор:** Полтавський державний медичний університет; Мартиненко Роман Віталійович – аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології.

**2. Джерела інформації:** Мартиненко Р.В. Кількісні та якісні зміни моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення при довготривалому введенні триптореліну ацетату в експерименті / Р.В. Мартиненко, В.І. Шепітько, Л.Б. Пелипенко, Н.В. Борута, В.Б. Мартиненко, О.В. Вільхова, Є.В. Стецук // Світ медицини та біології. – 2023. – №1 (83). – С. 214-218.

**3. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету

**4. Форма впровадження:** впроваджено в педагогічний процес кафедри патологічної анатомії та судової медицини, як матеріал для лекцій і практичних занять.

**5. Термін впровадження:** квітень-червень 2023 року.

**6. Суть впровадження:** матеріали, що подаються аспірантом Мартиненко Р.В., мають теоретичне та практичне значення для розуміння змін моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення при довготривалому введенні триптореліну ацетату в експерименті.

**7. Зауваження та пропозиції:** немає

**8. Протокол № 1 від 30.08. 2023 р.**

Пропозиція для впровадження ухвалена на засіданні кафедри патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету.

**Завідувач кафедри патологічної анатомії  
та судової медицини  
Полтавського державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор**

**Іван СТАРЧЕНКО**



**“ЗАТВЕРДЖУЮ”**

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного університету  
професор В. М. Дворник  
«26» 06 2023 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** результати гістологічного та імуногістохімічного дослідження моноцитопоезу у щурів з визначенням проліферативної активності по експресії KI67 та CD68+ в експерименті.
- 2. Установа-розробник, автор:** Полтавський державний медичний університет; Мартиненко Роман Віталійович – аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології.
- 3. Джерела інформації:** Мартиненко Р.В. Комплексне гістологічне та імуногістохімічне дослідження моноцитопоезу у щурів з визначенням проліферативної активності по експресії KI67 та CD68+ в експерименті / Р.В. Мартиненко, ВІ. Шепітько, Є.В. Стецук, Н.В. Борута, О.С. Якушко, В.Б. Мартиненко // Світ медицини та біології. – 2021. – №4 (78). – С. 229-232.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету
- 5. Форма впровадження:** впроваджено в педагогічний процес кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією, як матеріал для лекцій і практичних занять.
- 6. Термін впровадження:** квітень-червень 2023 року.
- 7. Суть впровадження:** матеріали, що подаються аспірантом Мартиненко Р.В., мають теоретичне та практичне значення для розуміння результатів гістологічного та імуногістохімічного дослідження моноцитопоезу у щурів з визначенням проліферативної активності по експресії KI67 та CD68+ в експерименті.
- 8. Зауваження та пропозиції:** немає
- 9. Протокол №21 від 26.06 2023 р.**  
Пропозиція для впровадження ухвалена на засіданні кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету.

Завідувач кафедри анатомії  
з клінічною анатомією  
та оперативною хірургією  
Полтавського державного  
медичного університету  
д.біол.н., професор



**ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ**  
Найм. начальник відділу кадрів  
Г. Бойко

Сергій БІЛАШ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Полтавського державного медичного університету

професор В. М. Дворник  
« 15 » \_\_\_\_\_ 2023 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиція для впровадження:** стану моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення при довготривалому введенні триптореліну ацетату в експерименті.

- 1. Установа-розробник, автор:** Полтавський державний медичний університет; Мартиненко Роман Віталійович – аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології.
- 2. Джерела інформації:** Мартиненко Р.В. Кількісні та якісні зміни моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення при довготривалому введенні триптореліну ацетату в експерименті / Р.В. Мартиненко, В.І. Шепітько, Л.Б. Пелипенко, Н.В. Борута, В.Б. Мартиненко, О.В. Вільхова, Є.В. Стецук // Світ медицини та біології. – 2023. – №1 (83). – С. 214-218.
- 3. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Полтавського державного медичного університету
- 4. Форма впровадження:** впроваджено в педагогічний процес кафедри анатомії людини, як матеріал для лекцій і практичних занять.
- 5. Термін впровадження:** квітень-червень 2023 року.
- 6. Суть впровадження:** матеріали, що подаються аспірантом Мартиненко Р.В., мають теоретичне та практичне значення для розуміння стану моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення при довготривалому введенні триптореліну ацетату в експерименті.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає
- 8. Протокол № 5 від 15.11 2023 р.**

Пропозиція для впровадження ухвалена на засіданні кафедри анатомії людини Полтавського державного медичного університету.

Завідувач кафедри анатомії людини  
Полтавського державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор

Олег ШЕРСТЮК



**Затверджую**  
В.о. проректора з наукової роботи  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
д.мед.н., професор Оксана МАКАРЧУК  
« 5 » \_\_\_\_\_ 2023 року



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** результати комплексного дослідження моноцитопоезу у щурів з визначенням проліферативної активності по експресії KI67 та CD68+ в експерименті.
2. **Установа-розробник, автор:** Полтавський державний медичний університет; Мартиненко Роман Віталійович – аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології.
3. **Джерела інформації:** Мартиненко Р.В. Комплексне гістологічне та імуногістохімічне дослідження моноцитопоезу у щурів з визначенням проліферативної активності по експресії KI67 та CD68+ в експерименті / Р. В. Мартиненко, В. І. Шепітько, Є. В. Стецук, Н. В. Борута, О. С. Якушко, В. Б. Мартиненко // Світ медицини та біології. – 2021. – №4 (78). – С. 229-232.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в педагогічний процес кафедри гістології, цитології та ембріології, як матеріал для лекцій і практичних занять.
6. **Термін впровадження:** квітень-червень 2023 року.
7. **Суть впровадження:** матеріали, що подаються аспірантом Мартиненко Р.В., мають теоретичне та практичне значення для розуміння особливостей будови клітин моноцитопоезу у щурів з визначенням проліферативної активності по експресії KI67 та CD68+ в експерименті.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає
9. **Протокол засідання кафедри № 369** від 29 червня 2023 р.

Завідувач кафедри гістології,  
цитології та ембріології  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
д.мед.н., професор

Сергій ГЕРАЩЕНКО

Затверджую

Проректор закладу вищої освіти

з наукової роботи

Тернопільського національного

медичного університету

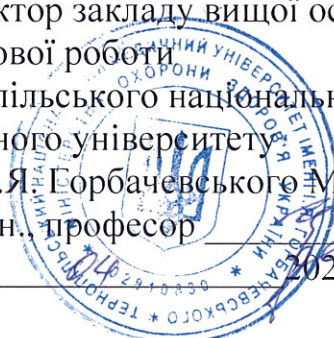
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

д.біол.н., професор

Кліщ І.М.

« 18 »

2023 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** «Стан моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення при довготривалому введенні триптореліну ацетату в експерименті».
- 2. Установа розробника, автор:** Полтавський державний медичний університет; Мартиненко Роман Віталійович – аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології.
- 3. Джерело інформації:** Мартиненко Р.В. Кількісні та якісні зміни моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення при довготривалому введенні триптореліну ацетату в експерименті / Р.В. Мартиненко, В.І. Шепітько, Л.Б. Пелипенко, Н.В. Борута, В.Б. Мартиненко, О. В. Вільхова, Є. В. Стецук // Світ медицини та біології. – 2023. – №1 (83). – С. 214-218.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
- 5. Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри гістології та ембріології, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
- 6. Термін впровадження:** квітень-червень 2023 року.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.
- 8. Протокол засідання кафедри № 4 від 18 квітня 2023 р.**

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри гістології та ембріології  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України  
доктор біологічних наук, професор

Зоя НЕБЕСНА





Затверджую  
В.о. першого проректора  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
професор Андрій ГРИЦИК  
« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 року



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** стан моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення при довготривалому введенні триптореліну ацетату в експерименті.
2. **Установа-розробник, автор:** Полтавський державний медичний університет; Мартиненко Роман Віталійович – аспірант кафедри гістології, цитології та ембріології.
3. **Джерела інформації:** Мартиненко Р.В. Кількісні та якісні зміни моноцитарного диферону червоного кісткового мозку та клітин мікрооточення при довготривалому введенні триптореліну ацетату в експерименті / Р.В. Мартиненко, В.І. Шепітько, Л.Б. Пелипенко, Н.В. Борута, В.Б. Мартиненко, О. В. Вільхова, Є. В. Стецук // Світ медицини та біології. – 2023. – №1 (83). – С. 214-218.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** впроваджено в педагогічний процес кафедри анатомії людини як матеріал для лекцій, практичних занять та наукову роботу.
6. **Термін впровадження:** квітень-жовтень 2023 року.
7. **Суть впровадження:** матеріали, що подаються аспірантом Мартиненко Р.В., мають теоретичне та практичне значення для розуміння особливостей будови структурних компонентів клітин мікрооточення червоного кісткового мозку при довготривалому введенні триптореліну ацетату в експерименті.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає
9. **Протокол засідання кафедри** № 3 від 19.10 2023 р.

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

Оксана ПОПАДИНЕЦЬ