

Міністерство охорони здоров'я України

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія»

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

ISSN 2077-1096

СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: Том 9, Випуск 4 (28) 2009 ЧАСТИНА 3
ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

Матеріали

Всеукраїнської науково-практичної конференції

«Медична наука - 2009»

(Полтава, 10-11 грудня 2009р.)

ЕСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА МОРФОЛОГІЯ

С Т А Т Т І

ОКИСНА АКТИВНІСТЬ СУДИННОЇ СТІНКИ В УМОВАХ РОЗВИТКУ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В КРОЛІВ <i>Атаман Ю.О.</i>	8
РОЛЬ АЛЛОФИБРОБЛАСТОВ В ПРОЦЕССАХ РЕГЕНЕРАЦИИ РАН <i>Абрафикова Л.Г., Петренко Т.Ф., Кошій С.В., Гончарук Е.И.</i>	11
ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПІДЙОМУ ТА МОБІЛІЗАЦІЇ КЛАПТІВ ТА АУТОТРАНСПЛАНТАТІВ У СКРОНЕВІЙ ТА ВИЛИЧНІЙ ДІЛЯНКАХ <i>Аветіков Д.С.</i>	16
ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ТА ФУНКЦІЇ ФІЛЬТРАЦІЙНОГО БАР'ЄРУ НИРОК У ЩУРІВ В НОРМІ. <i>Баскевич О.В., Левицький В.А.</i>	19
КОРРЕКЦИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО И КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ МЕТОДОМ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕНА АПОЕ ₂ <i>Белошицкий В.В., Гридина Н.Я., Цыба Л.А., Величко О.Н.</i>	23
ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО ПРЕПАРАТА АНТИТРОМБОЗНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ГЕМИЦЕЛЛЮЛОЗ <i>Владимирская Т.Э., Веялкина Н.Н., Адамович А.В., Криворот С.Г., Торгашев В.И.</i>	29
ДИФУЗНІ ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ В БАГАТОШАРОВОМУ ПЛОСКОМУ ЕПІТЕЛІЇ СПРАВЖНІХ ГОЛОСОВИХ СКЛАДОК ГОРТАНІ <i>Гасюк Ю.А., Зачевило С.В.</i>	32
МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПІДЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ВПЛИВОМ ЦИСПЛАТИНУ <i>Гвоздик І.М.</i>	36
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ УШКОДЖЕНЬ РОГІВКИ ОКА ГЛУТАРГІНОМ <i>Горлачова П.М.</i>	40
СИНДРОМ ІНФУЗІЇ ПРОПОФОЛУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ КОМБІНУВАННЯ З АНАЛЬГЕТИКАМИ <i>Дмитрієв Д.В.</i>	43
CONCEPTUAL MODELS OF TREE-SHAPE ARTERIAL BED STRUCTURE. <i>Dovgiallo Yu. V., Beshulia O. O., Tomash D. S.</i>	47

QSAR-ПІДХІД ДО ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ Кленіна О. В.	50
ГІСТО- ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПРОВІДНИКОВОГО АПАРАТУ СІДНИЧОГО НЕРВА ЩУРА ПІСЛЯ ВПЛИВУ ЗАГАЛЬНОЇ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ. Клінко Я.О.	53
ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ NO/NO СИНТАЗИ, ЩО РЕАЛІЗУЮТЬСЯ ДОЗО-ЗАЛЕЖНИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ, ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИСГОМЕОСТАЗУ ТА У ЙОГО ПОЄДНАННІ ЗІ СТРЕСОМ Кондрю М.М.	56
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДУ ТЕНЗІОГОРМОНОСКЛЕРОЗУЮЧОГО ЛІКУВАННЯ ГЕАНГІОМ У ДІТЕЙ Коноплицький Д. В.	62
МІТОПРОТЕКТИВНІ ТА НЕЙРОПРОТЕКТИВНІ ЕФЕКТИ ПОХІДНИХ БЕНЗОТІАЗОЛУ EX VIVO Кравченко К.О.	65
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УШЕК СЕРДЦА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ КАРДИОСКЛЕРОЗЕ Куприянова Л.С., Сидоренко Р.В.	69
БУДОВА ГУБЧАСТОЇ РЕЧОВИНИ ПОПЕРЕКОВИХ ХРЕБЦІВ ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР РІЗНОГО ВІКУ Кутя С.А.	74
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ НЕФРЭКТОМИИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ НЕФРОПАТИИ Лазарев К.Л., Сатаева Т.П., Захарова А.Н.	77
МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОФЛОРИ ВЕРХНІХ ТА НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ДЕЛІРІЙ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ПНЕВМОНІЇ Лук'яненко Т. В.	81
ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ГРУППЫ ТРОФИНОТРОПИНОВ МИТОКОРРЕКТИНА M2, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ КЛЕТОЧНОЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ Макаренко А.Н., Карандеева Н.И.	84
АНАТОМО-ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ СТРУКТУР СЕРДЦА ПРИ ДВОЙНОМ ВЫХОДЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ИЗ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА Малов А.Е.	88
НО-ЕРГІЧНА СИСТЕМА ТКАНИН ПАРОДОНТА ЗА УМОВ ОМЕПРАЗОЛ-ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ Манько А.М.	91
ОЦІНКА ПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ ДЕСФЕРІОКСАМІНУ, ТРИМЕТАЗИДИНУ, ДИМЕТИЛТІОСЕЧОВИНИ ТА ГЕНІСТЕЇНУ ПРИ УРАЖЕННІ НИРОК ЩУРІВ ЦИСПЛАТИНОМ Машевська О.В., Пентюк О.О.	94
ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ ТА СІРКОВІСНИХ АМІНОКИСЛОТ В РЕГУЛЯЦІЇ ТОНУСУ НИРКОВИХ АРТЕРІЙ ТА ФІЛЬТРАЦІЇ В НИРКАХ Мельник А.В.	98
КРИБРОЗНА ФОРМА ВНУТРІШНЬОПРОТОВОКОВОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЗІВСТАВЛЕННІ З ЇЇ ОНТОГЕНЕЗОМ Ніколенко Д.Є.	102
ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПАТОГЕНЕЗІ ПОВТОРНОЇ ЛЕГКОЇ ЧМТ Носов А.Т., Каджая М.В.	105
АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ВІДДІЛІВ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРА В НОРМІ Онисько Р. М.	109
СВІТЛООПТИЧНІ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ Пастухова В.А.	112
ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СУДИННО-СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТУ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНОГО ВІДДІЛУ ЗОРОВОГО НЕРВУ. Пера-Васильченко А.В., Ройко Н.В.	115
ДИНАМИКА АКТИВНОСТІ NADP-ЗАВИСИМИХ ДЕГІДРОГЕНАЗ В МОЗГЕ КРЫС В ПРОЦЕСЕ ВОСХОДЯЩЕГО ОНТОГЕНЕЗА Руденко В.В., Сухова Л.Л.	117
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ФОСФАТИДИЛХОЛИНОВЫХ ЛИПОСОМ ДЛЯ ОЦЕНКИ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ Русланов А.Д., Башилов А.В.	120
ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОНЬЮНКТИВИТЕ Селиванова О.В.	127
ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ НЕЙРОНО-ГЛИАЛЬНО-КАПИЛЛЯРНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МАНУАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ПОСТЦЕНТРАЛЬНОЙ ИЗВИЛИНЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА МУЖЧИН Сероух А.Г.	129
СТРОЕНИЕ ЗУБНОГО МЕШОЧКА ЗАЧАТКОВ МОЛОЧНЫХ РЕЗЦОВ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОДОНТОГЕНЕЗА Старченко И.И., Прилуцкий М.К.	132
ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ОРНІТИНДЕКАРБОКСИЛАЗИ ТА А-АМІЛАЗИ ЗА УМОВ ОМЕПРАЗОЛ-ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ В СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЩУРІВ Сухомлин А.А.	134
КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ДЛЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДВУМЕРНЫХ ЦИФРОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ АНАТОМИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ - TDI ANALIZER. Томаш Д.С., Бешуля О.А.	138

СТАН СИСТЕМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ ГІПОТИРЕОЗУ ПРЕПАРАТОМ "ЙОДИД-100" ТА А-ТОКОФЕРОЛОМ <i>Тучак О.І.</i>	143
ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ВПЛИВУ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ НА СТРУКТУРУ НИРОК ПЛОДУ <i>Храброва О.П., Сисоєнко О.П., Бабахіна Є.В., Ізоркіна І.І.</i>	146
ЗМІНИ В СИСТЕМІ ЕЛАСТАЗА-ІНГІБІТОРИ ПРОТЕОЛІЗУ В ТКАНИНАХ СЕРЦЯ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ ДИФТЕРІЙНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ <i>Цвєткова М.М., Кришталь М.В.</i>	149
ІМУНОМОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ПРИ STREPTOCOCCUS PYOGENES СЕПСИСІ <i>Циганенко А.Я., Мішина М.М., Курбанов Р.А., Мішин Ю.М.</i>	152
СОСТОЯНИЕ СПИНАЛЬНОГО ДВИГАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА В УСЛОВИЯХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕОРГАНИЗАЦИИ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ <i>Чеботарев М.А., Еремеев А.А., Балтина Т.В., Плещинский И.Н.</i>	156
ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ ТА РЕКСОДУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ТВАРИН З ГОСТРИМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПЕРИТОНИТОМ <i>Черняшова В.В.</i>	159
ВЛИЯНИЕ ЛАКТАТА НА АКТИВНОСТЬ АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ <i>Шатова О.П., Хомутов Е.В., Зинкович И.И.</i>	163
РАССТРОЙСТВА КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ СТЕРОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА <i>Шпаченко Н.Н., Зенько Н.А., Золотухин С.Е., Чирах Т.М.</i>	166
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПРОЧНОСТИ ОСТЕОСИНТЕЗА ПОВРЕЖДЕНИЙ АКРОМИАЛЬНО-КЛЮЧИЧНОГО СОЧЛЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫМИ ФИКСАТОРАМИ <i>Шпаченко Н.Н., Приколота В.Д., Карпинский М.Ю., Суббота И.А.</i>	171
Тези	
MODERN VIEW ON PROBLEMS OF SPLEEN TISSUE AUTOIMPLANTATION AFTER SPLENECTOMY <i>Нрыччук А.М., Vysotsky O.Yu., Nikorych A.G.</i>	176
STRUCTURAL VARIANTS OF ILEOCECAL JUNCTION IN 8-MONTH OLD FETUSES <i>Proniaiev D.V., Yasinskyi M.M., Paskar A.A., Kalytuk S.P.</i>	176
SPECIFIC CHARACTERISTICS OF ULTRASOUND EXAMINATION OF GASTROESOPHAGEAL JUNCTION IN CHILDREN <i>Tovkach Yu., Balanova A., Chepyshko S., Serdylets O.</i>	177
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА И ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПРИ НАРУШЕНИИ ИХ ФОРМИРОВАНИЯ В ПЕРВЫЕ 12 НЕДЕЛЬ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ОНТОГЕНЕЗА. <i>Абдул-Оглы Л.В.</i>	177
ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНТИНИКОТИНОВЫХ КОМПОЗИЦИЙ В ПОДОСТРЫХ ОПЫТАХ <i>Адамович А.В., Римжа Е.А., Тарасюк И.В., Юрага Т.М.</i>	178
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ОРГАНИЗМЕ <i>Алексеев Р.В., Рисованая Л.М.</i>	179
ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК ГЛИОМЫ С6 ПОД ДЕЙСТВИЕМ СЫВОРОТКИ <i>Балашевич Т.В., Гронская Р.И., Никандров В.Н.</i>	180
РАЗЛИЧИЯ ЭКСПРЕССИИ KI-67 ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ И АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЭНДОМЕТРИЯ <i>Бавдарбекова М.М.</i>	181
ВИВЧЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ. <i>Білай І.М., Пругло Є.С., Сафонов А.А.</i>	181
ФОРМА УПОРЯДКОВАНOSTІ ТЕРМІНАЛЬНИХ ВОРСИН ПЛАЦЕНТИ ЛЮДИНИ <i>Блищавенко Ю.В.</i>	182
ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ МАЗІ З ФЕНСУКЦИНАЛОМ <i>Бойко М.О., Гладких О.І., Кустова С.П.</i>	182
ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБНОЇ КОНТАМІНАЦІЇ МАЗІ З ФЕНСУКЦИНАЛОМ ПРИ ТРИВАЛОМУ ЗБЕРІГАННІ <i>Бойко М.О., Кустова С.П., Стрілець О.П.</i>	183
ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ЗІЛІЗА НА ТИРЕОЇДНИЙ СТАТУС ТА СТАН ВІЛЬНОРАДІКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ <i>Бортник Ю.В.</i>	184
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИТРОМБОЗНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА <i>Веялкина Н.Н., Владимирская Т.Э., Швед И.А., Адамович А.В.</i>	185
ВПЛИВ НОВОГО ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРА НА ОСНОВІ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ НА ПРОЦЕСИ АБСОРБЦІЇ В НОРМІ ТА ПРИ МЕХАНІЧНОМУ ПОШКОДЖЕННІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ <i>Висоцький А.А.</i>	186
СПЕКТР РОЗПОДІЛУ ПОТЕНЦІЙНОГО АНТИГІПОКСАНТУ МІГУ-2 В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ У НОРМІ Й ПРИ ГІПОКСИЧНОМУ СИНДРОМІ <i>Вітохіна Н.В.</i>	186
ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ У ТАБЛЕТКАХ НА ПАРАМЕТРИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕПАТИТУ <i>Войтенко А.Г.</i>	187

ОЦІНКА УШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ КАЛОВОМУ ПЕРИТОНІТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ЛІПІНОМ <i>Герасимчук М.Р.</i>	187
ЗАЛЕЖНІСТЬ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ ПЛОДІВ ВІД ПОРУШЕННЯ ДОЗРІВАННЯ ПЛАЦЕНТИ <i>Гречко Д.І., Давиденко І.С.</i>	188
ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ <i>Данієв М.В., Гнатюк Л.В., Данилевич Ю.О., Левандовська К.В.</i>	189
МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СТІНКИ СЕРЦЯ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТІ В ДИНАМІЦІ <i>Джалілова Е.А., Пальтов Є.В., Кривко Ю.Я.</i>	190
МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РОГІВКИ ТА СТРУКТУРИ ВЕНОЗНОЇ ПАЗУХИ ОКА ЩУРІВ В НОРМІ <i>Дмитрієв Г.М., Пальтов Є.В., Вільхова І.В., Кирик Х.А., Кривко Ю.Я.</i>	190
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ БЕЗПЕЧНИХ ТА ЕФЕКТИВНИХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ ПОХІДНИХ ПІРИДИНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ <i>Драпак І.В.</i>	191
ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЧАШЕЧНО-ЛОХАНОЧНОГО КОМПЛЕКСА ПОЧЕК ЧЕЛОВЕКА ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА ПО ПОЛОВОМУ ПРИЗНАКУ <i>Евтушенко И.Я.</i>	191
НОВИЙ ПРИСТРІЙ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ТВЕРДОЇ ОБОЛОНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ <i>Журавльова Ю.П.</i>	192
УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГОНАДОТРОПІВ АДЕНОГІПОФІЗУ НА РАННІХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ <i>Жураківська О.Я., Левицький В.А.</i>	192
ВЛИЯНИЕ СУРФАКТАНТ-СОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ОСТРОМ ГНОЙНОМ СИНУСИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Завалий М.А., Балабанцев А.Г., Загоруйко А.К., Орел А.Н., Шапран С.В., Завалий А.А.</i>	193
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ <i>Запорожец И.А., Суханосов Р.А., Терещенко А.А., Горяинова Г.В., Кондрусик Н.Ю.</i>	194
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТРОЕНИИ ТИМУСА НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАНА <i>Захаров А.А., Тарасов К.М., Каценко С.А.</i>	195
ВПЛИВ ПІДСКІРНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ НА КІЛЬКІСНІ ТА ЯКІСНІ ВЛАСТИВОСТІ ТКАНИННИХ БАЗОФІЛІВ (ТБ) СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ АСЕПТИЧНОМУ ПЕРИТОНІТІ <i>Кацай В.В.</i>	195
МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ НЕЙРОГЛІЇ В М'ЯЗОВО-КИШКОВОМУ СПЛЕТЕННІ СТРАВОХОДУ ПІСЛЯ ОДНОБІЧНОГО ПЕРЕТИНУ ВАГОСИМПАТИЧНОГО СТОВБУРА. <i>Кіщук Б.М., Кліщ І.П.</i>	195
СТАН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ. <i>Кліщ І.П.</i>	196
СТВОРЕННЯ НОВИХ АНЕСТЕЗУЮЧИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПРАКТИКИ – ВАЖЛИВА МЕДИЧНА ТА ЕКОНОМІЧНА ПРОБЛЕМА НА УКРАЇНІ <i>Коваленко О.Ю., Коваленко Є.В.</i>	197
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ФИБРОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Коваленко И.С.</i>	197
ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗОН ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ІНФОРМАЦІЙНО-ХВИЛЬОВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ РІЗНІЙ ПАТОЛОГІЇ <i>Коптєв М. М.</i>	198
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОЦІНКА ГАРЯЧКИ ПРИ УВЕДЕННІ ПІРОГЕНАЛУ В ДОЗАХ 10, 25, 50 МКГ/КГ <i>Копчук Т.Г., Роговий Ю.Є.</i>	199
ТЕРМІНАЦІЙНІ ПЕРІОДИ ДІЇ НВЧ ВИПРОМІНЮВАННЯ. <i>Кошарний В.В.</i>	199
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ В МАЗКАХ-ОТПЕЧАТКАХ АОРТЫ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ АТЕРОГЕНЕЗА <i>Криворот С.Г., Штогрин П.С., Владимирская Т.Э., Швед И.А.</i>	200
АНАЛІЗ ПРОЦЕСІВ РОЗПОДІЛУ ПОТЕНЦІЙНОГО ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРА ВІТІН-1 У ЩУРІВ В НОРМІ І З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ <i>Крилова О.В.</i>	201
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГЛУБОКИХ ОЖОГОВЫХ РАНАХ КОЖИ ПРИ МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ КСЕНОПРОТЕКТОРАМИ <i>Кузнецов Н.Ю., Письменная Е.В., Лесовой Д.Е., Артюхов А.А.</i>	202
АНАЛІЗ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПЕРСПЕКТИВНИХ ФІТОАНАЛЬГЕТИКІВ <i>Курт-Аметова Г.С.</i>	202
THE EFFECT OF MELATONIN ON THE ACTIVITY OF LACTATE DEHYDROGENASE IN THE RAT LIVER UNDER CONDITIONS OF ALLOXAN DIABETES <i>Kushnir O. Yu., Yaremii I. M.</i>	203
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ <i>Левих А.Е.</i>	203

СКРИНІНГ ЗАСОБІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ СЕРЕД НОВИХ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ КОМПЛЕКСІВ ГЕРМАНІЮ З ГІДРОКСОКИСЛОТАМИ <i>Лук'янчук В.Д., Житіна І.О.</i>	204
ЦЕРЕБРАЛ – НОВИЙ ПРЕПАРАТ ГРУППИ ТРОФИНОТРОПИНОВ – ЕНДОГЕННОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ СРЕДСТВ <i>Макаренко А.Н., Карандеева Н.И.</i>	205
ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА КОРЕКЦІЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕХАНІЧНОЇ ЖОВТЯНИЦІ <i>Мамчур Д.В. Бессєдін О.М.</i>	206
МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТРЕСПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ НОВОГО АДАПТОГЕННОГО ЗАСОБУ ПОЛЛЕНТАРУ <i>Мищенко О.Я.</i>	206
ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТІВ РІЗНОЇ БУДОВИ НА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЕРИТРОЦИТІВ У ДОСЛІДАХ IN VITRO <i>Мокляк Є.В., Савельєва О.В.</i>	207
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НЕОПІОЇДНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ НА ДІЛАТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ АОРТИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ <i>Нефьодов О.О., Шепетько М.В.</i>	208
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЙОДУ ТА СЕЛЕНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ, ПРОЦЕСІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ <i>Николишин Л.В., Воронич-Семченко Н.М.</i>	208
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ КОРТЕКСИНА ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА <i>Новикова Л.Н.</i>	209
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СТРУКТУРНИХ ПАРАМЕТРІВ НА ПРОТИПУХЛИННУ АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДОНУ З НОРБОРНЕНОВИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛІ <i>Олійник І. І.</i>	210
ВПЛИВ АЛЬТАНОВОЇ МАЗІ НА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ПРИ ТРАВМАТИЧНОМУ ПАРОДОНТИТІ <i>Олійник Н.О., Чечотіна С.Ю.</i>	210
АНАТОМІЯ МАТКОВИХ ТРУБ У 9-МІСЯЧНИХ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ <i>П'ятницька Т.В.</i>	211
АНАТОМИЧЕСКИЙ ГИСТЕРЕЗИС ПОЧЕЧНЫХ ЧАШЕК В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВО-ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ <i>Падалица М.А., Терещенко А.О.</i>	211
ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ INOS, ЦОГ-2 ТА 5-ЛОГ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УЛЬЦЕРОГЕННОГО КОЛІТУ <i>Панасюк Н.Б., Таловер М.В.</i>	212
ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС НИРОК ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ <i>Пасевич С.П., Заморський І.І.</i>	213
ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ НАД'ЯЄЧКА ЩУРІВ В РІЗНІ ВІКОВІ ПЕРІОДИ <i>Пастухова В.А.</i>	214
ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОНО-ГЛИАЛЬНО-КАПИЛЛЯРНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В ПАРАГИППОКАМПАЛЬНОЙ ИЗВИЛИНЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА <i>Пирятинская Н.Е.</i>	214
БАЛАНС МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОБЛАСТИ РЕГЕНЕРАТА НИЖНЕЧЕЛЮСТНОЙ КОСТИ НА ФОНЕ СВИНЦОВОГО ОТРАВЛЕНИЯ И АНТИТОКСИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ «МАГНЕ В6» <i>Плеханова К.А., Мостовой С.О.</i>	215
ЗМІНИ СЕЛЕЗІНКИ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПОРТАЛЬНІ ГІПЕРТЕНЗІЇ. <i>Прокопець К.О., Ковальський М.П.</i>	215
АКТИВНІСТЬ ТРАНСАМІНАЗ В КРОВІ ТВАРИН ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ЗМІН. <i>Регеда М.С., Семенціє Н.Г.</i>	216
РІВЕНЬ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ КРОВІ ЗА УМОВ СИНДРОМУ ТРИВАЛОГО РОЗЧАВЛЮВАННЯ ТА ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ КООРДИНАЦІЙНОЮ СПОЛУКОЮ ГЕРМАНІЮ <i>Рисухіна Н.В.</i>	217
БЕЗПЕКА ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЯК СКЛАДОВА ЇХ ЯКОСТІ <i>Савченко Л.П., Бисага Є.І., Євтіфєєва О.А., Георгіянц В.А.</i>	217
РІВЕНЬ ІЗОФОРМ ЦИТОХРОМУ Р-450 ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА ЗАСТОСУВАННЯ КОРВІТИНУ <i>Садовник О.В.</i>	218
ВИВЧЕННЯ ПРОСТОРОВОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ЛАНОК КРОВОНОСНОГО МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ЛЮДИНИ У ЄДНОСТІ З ТКАНИННИМИ УТВОРЕННЯМИ ШЛУНКОВИХ ЗАЛОЗ. <i>Свінцицька Н.Л.</i>	218
СУДИННІ РЕГІОНИ ВНУТРІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ЖІНКИ <i>Сізов О.С.</i>	219
ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ АНГІОТЕНЗИН-І-КОНВЕРТУЮЧОГО ФЕРМЕНТУ НА СТРУКТУРНІ УРАЖЕННЯ ТКАНИН НИРОК ЩУРІВ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ТИРОКСИНУ <i>Скрипниченко Г.В.</i>	220
ОЦІНКА КОНЦЕНТРАЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ НИРОК ПРИ СОЛЬОВОМУ НАВАНТАЖЕННІ <i>Слободян К.В., Роговий Ю.Є.</i>	220
ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ В СІРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ В НОРМІ <i>Созуйко Ю.Р., Кривко Ю.Я.</i>	221

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РІЗНИХ СПОСОБІВ МОДЕЛЮВАННЯ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ Стахов В.В.	221
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЗМІН СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ АСЕПТИЧНОМУ ОРХІТІ ТА ПРИ ПІДШКІРНІЙ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЛАЦЕНТИ Стецюк Є.В.	222
ВПЛИВ ПІДШКІРНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО РЕТИНІТУ НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ У ЩУРІВ Стецюк О.О.	223
ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА Стрілець О.П., Трутаєв І.В., Стрельников Л.С.	223
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМОВ ЭКСКРЕТОРНЫХ СЕКТОРОВ В ДВУХСЕКТОРНОЙ ПОЧКЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЕЕ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ Сухоносоев Р.А., Терещенко А.А., Кондрусик Н.Ю., Ткаченко О.Н., Горяинова Г.В.	224
ВЛИЯНИЕ ДЕСТРУКЦИИ ЧАСТЕЙ МИНДАЛЕВИДНОГО ТЕЛА НА НЕЙРОНЫ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЯДЕР СПИННОГО МОЗГА Тарасов К.Н., Горшунова О.Ю., Гречишкин Д.А., Васильчук И.А., Моисеева М.И.	224
СТРУКТУРНА РЕОРГАНІЗАЦІЯ КАРДІОРЕСПІРАТОРНИХ НЕЙРОНІВ ДОВГАСТОГО МОЗКУ ПРИ ІНСУЛЬТАХ ПІВКУЛЬОВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ Тертишний С.І.	225
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОРГАНОВ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИМУНОФАНА И ЦИКЛОФОСФАНА Ткачева Е.Н., Петизина О.Н., Шмуклер Ю.Л., Чебарова Ю.Л., Кащенко С.А.	226
РОЛЬ ГИПОТАЛАМУСА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛЕТАУЩИХ КОМПОНЕНТОВ ЭПОКСИДНЫХ СМОЛ Фомина К.А.	226
АНТИЛИЗОЦИМНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИЧЕСКИХ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ НЕКОТОРЫХ ПРОБИОТИКОВ Хувядж Джоме	227
ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДУ АМІННОЇ СОЛІ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИОЦТОВОЇ КИСЛОТИ Цесткова Я.А.	228
АНАТОМИЧЕСКИЕ СВЯЗИ КЛЕТЧАТКИ ПЕРЕДНЕГО ОКОЛОГЛОТОЧНОГО ПРОСТРАНСТВА С КЛЕТЧАТОЧНЫМИ ПРОСТРАНСТВАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ. Центило В.Г., Павленко М.Ю., Крайникова Э.В.	229
АНАТОМИЧЕСКИЕ СВЯЗИ КЛЕТЧАТКИ ПОДЪЯЗЫЧНОГО ПРОСТРАНСТВА С ПРИЛЕЖАЩИМИ АНАТОМИЧЕСКИМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ. Центило В.Г., Павленко М.Ю., Крайникова Э.В.	230
АНАТОМИЧЕСКИЕ СВЯЗИ КЛЕТЧАТОЧНЫХ ПРОСТРАНСТВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ С КЛЕТЧАТКОЙ ПРЕНАДГОРТАННИКОВОГО ПРОСТРАНСТВА. Центило В.Г., Павленко М.Ю., Крайникова Э.В.	231
КЛЕТЧАТОЧНЫЕ СЛОИ СОННОГО ТРЕУГОЛЬНИКА, ИМЕЮЩИЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ БЛОКОВ УДАЛЯЕМЫХ ТКАНЕЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ШЕЙНОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ Центило В.Г., Крайникова Э.В., Павленко М.Ю.	232
АНАТОМИЧЕСКИЕ СВЯЗИ КЛЕТЧАТОЧНЫХ СЛОЕВ ПОДНИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО ТРЕУГОЛЬНИКА, ИМЕЮЩИЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И ФОРМИРОВАНИЯ БЛОКОВ УДАЛЯЕМЫХ ТКАНЕЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ШЕЙНОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ. Центило В.Г., Крайникова Э.В., Павленко М.Ю.	233
ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЇ ФТОРХІНОЛОНІВ ТА ЦЕФАЛОСПОРИНІВ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВІДТВОРЕНІ МОДЕЛІ ЗМІШАНИХ БІОПЛІВОК МІКРООРГАНІЗМІВ, ЧИННИКІВ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ Циганенко А.Я., Мішина М.М., Дубовик О.С., Мішин Ю.М.	234
ВПЛИВ ЕФІРНИХ ОЛІЙ НА ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК МІКРООРГАНІЗМІВ, ЗБУДНИКІВ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ Циганенко А.Я., Мішина М.М., Курбанов Р.А., Мішин Ю.М.	234
ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ТА КОМП'ЮТЕРНО-МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФІБРОЗУ РІЗНОГО СТУПЕНЮ ТА ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ Шебеко Ю.О.	235
УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ СОМАТО- И ЛАКТОТРОПНЫХ КЛЕТОК АДЕНОГИПОФИЗА ПРИ ИММУНОСУПРЕССИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ Шмуклер Ю.Л., Чебарова Ю.А., Бобрышева А.А., Бобрышева И.В., Кащенко С.А.	235
ТУЧНЫЕ АСТРОЦИТЫ НИССЛЯ – МАРКЕР «КРИТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ» ИНФАРКТА ГОЛОВНОГО МОЗГА Шулятникова Т.В.	236
РОЗРОБКА РЕЖИМУ ВВЕДЕННЯ ПОТЕНЦІЙНОГО АНТИГІПОКСАНТУ ОК – 5 В ЕКСПЕРИМЕНТІ Шутка А. О.	236
ВПЛИВ РЕКСОДУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ Яремчук О.З.	237

ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

СТАТТІ

ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ ПО ТЕМАТИКЕ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ ИНОСТРАННЫМ СТУДЕНТАМ: ТРУДНОСТИ ПРОЦЕССА ОБУЧЕНИЯ И ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Журавлева Л.В., Янкевич А.А., Федоров В.А., Бобронникова Л.Р.238

АКТУАЛЬНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ МИРОВОЗЗРЕНИЯ БУДУЩЕГО ВРАЧА С УЧЕТОМ СОВРЕМЕННЫХ ПРОБЛЕМ БИОЭТИКИ

Площенко Ю.А., Яровенко В.В.241

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ МАТЕРІАЛУ З ТЕОРІЇ ЙМОВІРНОСТЕЙ ТА МАТЕМАТИЧНОЇ СТАТИСТИКИ В КУРСІ БІОФІЗИКИ ДЛЯ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ

Пудова С.С.245

МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ІНТЕГРАЦІЯ ВИКЛАДАННЯ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ В МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ

Рождественский Е.Ю., Сидун М.С., Кривобок А.Г., Митрофанова Т.А., Павленко В.И.249

ЕЛЕМЕНТИ ДИСТАНЦІЙНОЇ ОСВІТИ В УМОВАХ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЇ СИСТЕМИ НАВЧАННЯ: МЕТОДОЛОГІЯ ТА ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ

Шкурупій Д.А.252

ТЕЗИ

ТЕНДЕНЦІЇ ФОРМУВАННЯ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ СОЦІАЛЬНОЇ ПОЛІТИКИ ДЕРЖАВИ ЩОДО ПІДВИЩЕННЯ ДОХОДІВ, РІВНЯ ЖИТТЯ ТА ЗАХИСТУ НАСЕЛЕННЯ

Веремей С.А., Бєлікова І.В.255

АД'ЕКТИВНІ ЛЕКСИЧНІ ОДИНИЦІ ВТОРИННОЇ НОМІНАЦІЇ ТА ЇХ ВЖИВАННЯ У МЕДИЧНІЙ ТЕРМІНОЛОГІЇ

Гаврильска К.Г.256

ПРОБЛЕМИ ВДОСКОНАЛЕННЯ МЕДИЧНОЇ ТЕРМІНОЛОГІЇ

Глушко К.О., Сологоров І.М.257

ЯВИЩЕ МІЖМОВНОЇ ОМОНІМІЇ, ПАРОНІМІЇ ПРИ ПЕРЕКЛАДІ МЕДИЧНИХ ТЕКСТІВ

Демченко Н.М.257

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ «ІСТОРІЇ УКРАЇНИ» В ІНОЗЕМНИХ ГРУПАХ

Джадан О.І.258

ОСОБЛИВОСТІ НАВЧАЛЬНО-ВИХОВНОГО ПРОЦЕСУ В УМОВАХ ГЕНДЕРНОЇ ОСВІТИ

Зінченко Н. О.258

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИХ РОЗРОБОК ДО ЗАНЯТЬ З ФІЗІОЛОГІЇ В УМОВАХ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЇ СИСТЕМИ ВИКЛАДАННЯ

Кащенко О.А., Хоинко О.С.259

ЗАВДАННЯ НА ПЕРЕКЛАД ЯК ЗАСІБ ФОРМУВАННЯ МІЖКУЛЬТУРНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМПЕТЕНЦІЇ

Костенко В.Г.259

ВПЛИВ МЕТОДИЧНОЇ РОБОТИ КАФЕДРИ НА ЯКІСТЬ НАВЧАННЯ НА ЗАОЧНИХ БАЗАХ

Кравець О.В., Площенко Ю.О., Єхалов В.В.260

ДИФФЕРЕНЦІАЦІЯ ОБУЧЕННЯ СТУДЕНТОВ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ НА КАФЕДРЕ УРОЛОГИИ ДОНЕЦКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. М. ГОРЬКОГО

Кривобок А.Г., Гузенко В.Н., Виненцов Ю.А.261

ГУМАНІЗАЦІЯ ТА ГУМАНІТАРИЗАЦІЯ НАВЧАЛЬНО-ВИХОВНОЇ РОБОТИ НА КАФЕДРІ ОПЕРАТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ТА ТОПОГРАФІЧНОЇ АНАТОМІЇ

Ледовський А. Г.263

ІНТЕРВ'Ю ЯК ОБОВ'ЯЗКОВИЙ НЕАКАДЕМІЧНИЙ КРИТЕРІЙ ЗАРАХУВАННЯ ДО МЕДИЧНИХ ШКІЛ ВЕЛИКОЇ БРИТАНІЇ

Паламаренко І.О.263

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ ВИКЛАДАЧА І СТУДЕНТІВ У НАВЧАЛЬНО-ВИХОВНОМУ ПРОЦЕСІ

Пісоцька О.О., Знаменська І.В.264

ИНТЕГРАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В НООСФЕРНОМ ОБРАЗОВАНИИ.

Смоквица И.В., Смоквин В.Д.265

НА ПЕРЕТИНІ ДВОХ НАУК :СУДОВО-МЕДИЧНА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЯ

Хижняк В.В.266

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

Шевченко І.М., Бакурідзе-Маніна В.Б.267

Матеріали

Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медицина наука -2009»

(Полтава, 10-11 грудня 2009р.)

ЕСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА МОРФОЛОГІЯ

СТАТТІ

УДК 616.13:616.14–092.9:616.379–008.64

ОКИСНА АКТИВНІСТЬ СУДИННОЇ СТІНКИ В УМОВАХ РОЗВИТКУ АЛОКСАНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В КРОЛІВ

Атаман Ю.О.

Сумський державний університет

У досліджах на кролях показано, що одноразове внутрішньовенне введення тваринам алоксану (100 мг/кг) веде до зменшення споживання кисню ізольованими смужками грудної і черевної аорти, легеневої артерії, задньої порожнистої вени. Пригнічення тканинного дихання в стінках венозних судин спостерігали на 3, 7 і 14 добу, а у вивчених артеріях — на 7 і 14 добу після введення препарату.

Ключові слова: артерії, вени, алоксан, цукровий діабет, окиснення.

Вступ

Серед хронічних ускладнень цукрового діабету, розвиток яких зумовлює високу смертність хворих на цю недугу, перше місце посідають ураження артеріальних судин, що їх позначають терміном "макроангіопатії". До основної форми макроангіопатій – атеросклерозу – сьогодні додають і такий поширений різновид судинних уражень, як кальцифікацію середньої оболонки великих артеріальних судин – артеріосклероз Менкеберга [7–11]. Незважаючи на доведений в багатьох клінічних дослідженнях зв'язок між цукровим діабетом і склерозом менкебергівського типу, патогенетичні механізми такого зв'язку до нині залишаються нез'ясованими.

Одна з теорій, що намагається пояснити розвиток кальцифікації кровоносних судин, в основу цього процесу покладає первинні порушення метаболізму судинної стінки і зокрема її енергетичного забезпечення [1]. Проведені кілька десятиріч тому дослідження показали, що відтворення в експерименті різних моделей діабету

закономірно веде до істотного пригнічення різних видів обміну речовин у тканинах артеріальних судин [4,5,16]. Проте, без відповіді залишилися питання, чи має таке пригнічення універсальний характер, тобто розвивається в усіх типах судин (артеріях і венах), і як пов'язані ці зміни з розвитком дистрофічно-склеротичних уражень судинної стінки. Що є первинним, а що – вторинним: розлади енергозабезпечення кровоносних судин чи процес ушкодження судинної стінки з явищами кальцифікації?

Аби відповісти на це питання ми провели власні дослідження, у яких дослідили динаміку змін одного з центральних показників енергетичного обміну – інтенсивності тканинного дихання – у ранні строки відтворення експериментального алоксанового діабету в кролів, коли ще не виявляються характерні для артеріосклерозу Менкеберга морфологічні зміни артеріальної стінки.

Мета дослідження

Метою даного дослідження стало визначення

інтенсивності споживання кисню препаратами артеріальних і венозних судин кролів у ранні строки розвитку алоксанового діабету.

Матеріал та методи дослідження

Досліди виконано на 24 кролях-самцях віком 6 міс, маса яких становила 2,0-2,2 кг. Тварин було поділено на чотири групи (по 6 у кожній): інтактні кролі (I) та дослідні тварини з алоксановим діабетом (II-IV).

Цукровий діабет відтворювали одноразовим внутрішньовенним введенням тваринам алоксану (SIGMA Aldrich) з розрахунку 100 мг на 1 кг маси. Алоксан вводили в ізотонічному розчині натрію хлориду (загальний об'єм розчину складав 5 мл) у крайову вену вуха кролів, що були позбавлені їжі протягом 18 год. Контрольним тваринам внутрішньовенно вводили таку ж само кількість ізотонічного розчину NaCl.

Два дослідні кролі загинули наприкінці першої доби після введення алоксану. Інших тварин забивали за допомогою повітряної емболії через 3 (II група), 7 (III) і 14 днів (IV) після ін'єкції алоксану.

Контроль концентрації глюкози в крові здійснювали перед початком експерименту, через 3, 7 і 14 діб. Глюкозу крові визначали за допомогою експрес-аналізатора "GLUCOCARD".

Одразу після забою тварин виділяли грудну і черевну аорту, легеневу артерію, задню порожнисту вену. Судини поміщали в чашку Петрі з розчином Кребса, за допомогою гострого леза очищали їх від прилеглої жирової тканини і адвентиції, розрізали їх так, щоб утворювалися спіральні смужки.

Визначення споживання кисню ізольованими смужками артерій і вен здійснювали манометричним методом [3]. Для проведення дослідів в умовах, наближених до фізіологічних, за допомогою тягарців масою в 1 г (для вен) і 4 г (для артерій) створювали пасивне розтягнення су-

динних смужок. Інкубація препаратів проходила в 10 мл насиченого киснем розчину Кребса, вміст глюкози в якому становив 10 ммоль/л. Насичення розчину киснем відбувалося протягом 10 хв. Сталу температуру у водяній бані підтримували за допомогою системи ультратермостат, змішувик, магнітна мішалка. Після переходу системи в стаціонарний стан (30 хв) протягом 2 год через півгодинні інтервали проводили реєстрацію дихання, використовуючи манометри Варбурга.

Показник поглинання кисню (Q_{O_2}) виражали в мкл $O_2 \cdot$ мг сухої маси⁻¹ · год⁻¹.

Увесь цифровий матеріал опрацьовано методами статистики з використанням критерію t Стьюдента та непараметричних статистичних методів (критерію Вілкоксона-Манна-Вітні) [2,4].

Результати та їх обговорення

Однократне введення кролям алоксану (100 мг/кг) супроводжується значним підвищенням концентрації глюкози в крові, що відображає розвиток у тварин цукрового діабету. Так, рівень базальної глікемії у них становив (у ммоль/л) через 3 доби 22,4±0,33; через 7 діб – 18,5±0,92; через 14 діб – 16,8±1,42 проти 4,6±0,17 у контролі. Максимальний рівень гіперглікемії відзначали через 3 доби після введення алоксану, що є характерним для даної моделі цукрового діабету [12].

Уже через 3 доби від початку експерименту реєстрували істотне зменшення інтенсивності споживання кисню препаратами всіх вивчених кровоносних судин (табл.). Так, окисна активність грудної аорти зменшувалася проти контрольних значень на 20,5%, черевної аорти – на 7,5%, легеневої артерії – на 9,8%, задньої порожнистої вени – на 22,4%. Проте, тільки у венозній стінці виявлені зміни споживання кисню виявилися статистично достовірними ($p < 0,05$).

Таблиця

Споживання кисню (Q_{O_2}) ізольованими смужками кровоносних судин кролів у різні строки після одноразового введення тваринам алоксану (100 мг/кг) (мкл $O_2 \cdot$ мг сухої маси⁻¹ · год⁻¹; $M \pm m$)

	Контроль(I група)	Введення алоксану		
		через 3 доби (II група)	через 7 діб (III група)	через 14 діб (IV група)
Грудна аорта	1,22±0,09	0,97±0,08	0,78±0,10**	0,64±0,05***
Черевна аорта	1,60±0,14	1,48±0,10	1,24±0,09	0,92±0,07**
Легенева артерія	2,64±0,21	2,38±0,16	1,86±0,11**	1,20±0,09***
Задня порожниста вена	4,82±0,40	3,74±0,26*	2,64±0,13***	1,72±0,12***

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – статистично достовірні розбіжності відносно контролю

Через 7 діб після введення алоксану зменшення інтенсивності тканинного дихання становило в грудній аорті – 36,1%, черевній аорті – 22,5%, легеневій артерії – 26,5%, задній порожнистій вені – 45,2% проти контрольних значень. У всіх вивчених судинах пригнічення тканинного дихання було статистично достовірним.

Максимальне зменшення показника Q_{O_2} реєстрували через 14 діб від початку експеримен-

ту. У грудній аорті воно складало при порівнянні з контролем 47,5%, черевній аорті – 42,5%, легеневій артерії – 54,5%, задній порожнистій вені – 64,3%.

У літературі є дані про пригнічення тканинного дихання артеріальних судин у щурів з алоксановим діабетом. Так, введення алоксану щурам супроводжується зменшенням споживання кисню аортальною стінкою на 20-50%, якщо порів-

нювати з вихідними значеннями [13-15]. Такі ж порушення відзначали і за умов відтворення стрептозотоцинового діабету. Зокрема, Dahlkvist зі співавтор.[6] показав, що через 2 тижні від початку розвитку стрептозотоцинового діабету в щурів інтенсивність окиснення глюкози в аортальній тканині зменшується у 8 разів, пірувату – в 1,5-2 рази, γ -гідроксибурату – у 1,5 рази. Порушення окиснення екзогенної глюкози аортальною стінкою починали реєструвати вже через 24 години після введення стрептозотину.

У проведених нами дослідженнях таку ж закономірність виявлено і в артеріях кролів з алоксановим діабетом, що може свідчити про універсальний характер впливу різних діабетогенних агентів на метаболізм артеріальної стінки. Водночас нами встановлено, що пригнічення тканинного дихання за цих умов розвивається не тільки в аорті, а й у легеневій артерії і у венах кролів. Цікавим є те, що ступінь пригнічення споживання кисню цими судинами є більшим, якщо порівнювати з грудною і черевною аортою. На підставі цього можна вести мову про певну закономірність: що вищий вихідний рівень окисної активності судин, то в більшій мірі пригнічується в них тканинне дихання в умовах алоксанового діабету.

Відповідно до енергодефіцитної теорії артеріосклерозу [1] порушення енергозабезпечення судинної стінки є важливим чинником ушкодження її клітинних елементів і наступної кальцифікації. Цілком можливо, що виявлене нами пригнічення окисної активності артерій і вен відіграє важливу роль у розвитку дистрофічно-склеротичних змін судинної стінки у тварин з експериментальним діабетом.

Висновки

1. Одноразове введення кролям алоксану веде до розвитку хронічної гіперглікемії і прогресуючого зменшення інтенсивності споживання кисню препаратами як артеріальних, так і венозних судин.
2. Рівень пригнічення тканинного дихання в судинах з вищою вихідною окисною активністю (легенева артерія, задня порожниста вена) був більшим, якщо порівнювати з судинами, що вирізняються низьким базальним значенням споживання кисню (грудна і черевна аорта).
3. Зменшення споживання кисню препаратами кровоносних судин, яке свідчить про порушення енергозабезпечення судинної стінки діабетичних тварин, може бути патогенетичним чинником ушкодження клітин і подальшого розвитку дистрофічно-склеротичних змін (артеріосклерозу Мен-

кеберга).

Література

1. Быць Ю.В. Сравнительно-патологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки / Ю.В. Быць, В.П.Пишак, А.В.Атаман – К.-Черновцы: Прут, 1999. – 330с.
2. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В.Гублер, А.А.Генкин – Л.: Медицина, Ленинградское отд., 1973. – 141с.
3. Тринус Ф.П. Методика одновременной регистрации сокращения и дыхания изолированной мускулатуры сосудов / Ф.П. Тринус // Фармакол. и токсикол.– 1963.– Т.26, №3.– С. 375-377.
4. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В.Ю. Урбах – М.: Медицина, 1975. – 295с.
5. Arnqvist H.J. Effect of exposure to diabetic and fasted plasma on glucose oxidation in rat aorta / H.J. Arnqvist, H.H. Dahlkvist // Horm. Metab. Res.– 1988.– V.20.– P. 730-733.
6. Dahlkvist H.H. Influence of diabetes on oxidation of exogenous substrates in rat aorta / H.H. Dahlkvist, H.J. Arnqvist, K. Norrby // Diabete Metab.– 1981.– V.7.– P. 275-281.
7. Edmonds M.E. Medial arterial calcification and diabetes mellitus / M.E. Edmonds // Z. Kardiol.– 2000.– V.89.– P. 101-104.
8. Everhart J.E. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes / J.E. Everhart, D.J. Pettitt, W.C. Knowler [et al.] // Diabetologia.– 1988.– V.31.– P. 16-23.
9. Fadini G.P. The good and the bad in the link between insulin resistance and vascular calcification / G.P. Fadini, P. Pauletto, A. Avogaro, M. Rattazzi // Atherosclerosis.– 2007.– V.193.– P. 241-244.
10. Fuchs U. Arterial calcification in diabetics / U. Fuchs, P. Caffier, H.G. Schulz, P. Wieniecki // Virch. Arch. – 1985.– V.407.– P. 431-439.
11. Goldberg I.J. Diabetic vascular disease. An experimental objective / I.J. Goldberg, H.M. Dansky // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2006.– V.26.– P. 1693-1701.
12. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // Diabetologia.– 2008. – V.51. – P.216-226.
13. Morrison A.D. Effects of elevated glucose concentrations on the metabolism of the aortic wall / A.D. Morrison, R.S. Clements, A.I. Winegrad // J. Clin. Invest.– 1972.– V.51.– P. 3114-3123.
14. Wertheimer H.E. Physiologic and pathologic influences on the metabolism of rat aorta / H.E. Wertheimer, A.V. Ben-Tor // Circ. Res.– 1961.– V.9.– P. 23-28.
15. Winegrad A.I. Alterations in aortic metabolism in diabetes / A.I. Winegrad, S. Yalcin, P.D. Mulcahy // On the nature and treatment of diabetes.– Amsterdam etc.: Excerpta medica foundation, 1965.– P. 452-462.
16. Yalcin S. Defect in glucose metabolism in aortic tissue from alloxan diabetic rabbits / S. Yalcin, A.I. Winegrad // Am. J. Physiol.– 1963.– V.205.– P. 1253-1259.

Реферат

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ АЛЛОКСАНОВОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У КРОЛИКОВ

Атаман Ю.А.

Ключевые слова: артерии, вены, аллоксан, сахарный диабет, окисление.

В опытах на кроликах показано, что однократное внутривенное введение животным аллоксана (100 мг/кг) вызывает уменьшение потребления кислорода изолированными полосками грудной и брюшной аорты, легочной артерии, задней полой вены. Угнетение тканевого дыхания в стенке венозных сосудов наблюдали на 3, 7 и 14 сутки, а в изученных артериях – на 7 и 14 сутки после введения препарата.

Summary

OXIDATIVE ACTIVITY OF THE VASCULAR WALL UNDER THE DEVELOPMENT OF ALLOXAN DIABETES IN RABBITS

Ataman Yu.O.

Key words: arteries, veins, alloxan, diabetes, oxidation, rabbits.

The experiments on rabbits has shown the single intravenous injection of alloxan in a dose of 100 mg/kg leads to the reduction of oxygen consumption by the isolated thoracic and abdominal aorta, pulmonary artery and vena cava posterior strips. Inhibition of tissue respiration is observed in the venous wall for 3, 7 and 14 days, and in the studied arteries for 7 and 14 days after drug injection.

УДК 611.018.21:616.5-001.17-003.93

РОЛЬ АЛЛОФИБРОБЛАСТОВ В ПРОЦЕССАХ РЕГЕНЕРАЦИИ РАН

Абрафикова Л.Г., Петренко Т.Ф., Коций С.В., Гончарук Е.И.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

В работе представлены данные по изучению влияния аллофибробластов на процессы регенерации экспериментальных ран у животных. Исследована возможность применения различных носителей для фибробластов. Изучена динамика изменений острофазовых белков в сыворотке крови экспериментальных животных.

Ключевые слова: аллофибробласты, клеточная терапия, скорость заживления ран, острофазовые белки.

Кожа млекопитающих содержит много региональных стволовых клеток, что и обуславливает ее высокую регенеративную возможность. Небольшие травматические повреждения кожи, как правило, быстро заживают. Тяжелые травмы кожи требуют специального лечения [6]. В целом ряде случаев классические методы лечения ран не дают желаемого результата. Альтернативой традиционным методам лечения являются методы клеточной терапии.

Применение кератиноцитов, диплоидных клеток, фибробластов, клеток печени, легкого для лечения ран дает хорошие результаты. Такие трансплантаты хорошо приживлялись и стимулировали эпителизацию ран [4]. Перспективным направлением в лечении долго незаживающих ран является применение алло- или аутофибробластов. При нанесении суспензии клеток на раневую поверхность возникает проблема их иммобилизации во избежание потери клеточного материала.

Целью данной работы являлся выбор носителя для аллофибробластов, обеспечивающий фиксацию клеток на раневой поверхности, и выяснение роли фибробластов в процессах регенерации ран.

Для удобства нанесения клеток на раны используют различные носители: пористые плен-

ки, изготовленные из биологических полимеров (коллаген, хитозан и др.), специальный полужидкий гель [8]. В ИПКиК НАН Украины был разработан носитель для клеток на основе метилцеллюлозы [5].

По данным литературы гель на основе метилцеллюлозы нетоксичен, физиологически инертен, обладает биологической устойчивостью, большой сорбционной, эмульгирующей, смачивающей и адгезивной способностью [2]. Метилцеллюлоза используется в бессывороточных средах для суспензионного культивирования клеточных культур [10] как иммобилизирующее клетки вещество при выращивании смешанных колоний гемопоэтических клеток [9].

В качестве покрытия при хирургических вмешательствах широко используется «Геласпон» (Германия), представляющий собой пористую пленку из биологического полимера.

В представленной работе была изучена возможность применения губки «Геласпон» и метилцеллюлозы в качестве носителей для аллофибробластов и исследовано влияние аллофибробластов на процессы регенерации в экспериментальных ранах у лабораторных крыс линии «Вистар».

Матеріали і методи

Биоптаты кожи крыс брали с внутренней стороны задней лапы, предварительно удаляли шерсть, место забора обрабатывали спиртом (70%). Биоптат помещали в стерильный раствор Хенкса с антибиотиками (100 ЕД/мл пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина). Затем биоптат кожи измельчали на фрагменты размером 1 - 2 мм². Полученные кусочки помещали в чашки Петри дермальной частью вниз, добавляли культуральную среду, содержащую 90% питательной среды ДМЕМ с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Чашки Петри с эксплантатами инкубировали в условиях насыщающей влажности при 370 С в воздушной среде с 5 % CO₂. При образовании монослоя в чашках, клетки снимали при помощи смеси версена с трипсином (4:1) и переносили в культуральные флаконы. Культуру клеток пассировали по мере формирования монослоя. Посевная концентрация фибробластов составляла 2 - 5×10⁴ кл/см² поверхности культурального флакона.

Изучение влияния губки «Геласпон» и метилцеллюлозы (МЦ) на функциональную активность аллофибробластов. Клетки инкубированные в ростовой среде с добавлением метилцеллюлозы в конечной концентрации 1,5 %. Время инкубации составляло 24 часа. По истечению данного времени клетки отмывали от среды с МЦ путем добавления раствора Хенкса с последующим центрифугированием в течение 10 мин при 1000 об/мин. Супернатант удаляли и добавляли стандартную ростовую среду. Высеивали в культуральные флаконы и инкубировали. Кусочки губки «Геласпон» раскладывали в чашки Петри диаметром 3,5 см. Суспензию клеток фибробластов в ростовой среде наносили на губку с последующей инкубацией в стандартных условиях. За ростом клеток наблюдали визуально в инвертированном микроскопе.

Экспериментальный раздел работы с животными выполнен на базе вивария ИПК и К НАН Украины. Эксперименты с животными проводили согласно „Загальних принципів експериментів на тваринах“, одобренных I Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 20.09.04 г.), а также в соответствии с положениями «Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985 г.).

Асептическое воспаление кожи и подкожной клетчатки моделировали на крысах линии Wistar путём подкожного введения 0,5 мл 9% раствора уксусной кислоты в область спины. Все оперативные вмешательства на животных, включая декаптацию, проводили под ингаляционным эфирным наркозом.

Аппликацию суспензии клеток в МЦ осуществляли при помощи пипетки Пастера, предварительно смешивая суспензию клеток с 3 % МЦ. Губку «Геласпон» перед аппликацией пропитывали суспензией клеток в течение 40 - 60 мин.

Размеры накладываемой губки соответствовали размерам ран. Количество клеток, вносимых на 1 см² составляло 1×10⁵ клеток. Суспензию клеток готовили на растворе Хенкса.

Динамику изменения площади раневой поверхности определяли методом планиметрии Поповой Л.Н. [7]. Планиметрию раны осуществляли до начала лечения, а затем на 7-й, 14-й и 21-й дни эксперимента. Площадь ран рассчитывали при помощи компьютерной программы Axio Vision Rel 4.7. Скорость заживления раны (СЗР) или индекс Поповой, выраженный в процентах, рассчитывали по формуле:

$$СЗР = (S - S_n) \times 100 / S \times t,$$

где S — величина площади раны при предшествующем измерении, S_n — величина площади раны в настоящий момент, t — число дней между первым и последующим измерением [7].

Биохимические методы. Исследования острофазовых белков воспаления в сыворотке крови экспериментальных животных проводили на базе клинической лаборатории ХГДБ № 16. Определяли содержание церулоплазмينا и гликопротеидов. В исследованиях использовали унифицированные методы лабораторной диагностики [3], приборы и стандартные наборы реактивов фирмы «Филист-Диагностика», контрольные сыворотки фирмы «Филист-Диагностика», Днепропетровск.

Результаты

Клетки фибробластов, посеянные в культуральную среду с добавлением 1,5% МЦ, находились в суспензионном состоянии. Единичные клетки оседали на дно культурального флакона и распластывались. При замене среды с МЦ на стандартную культуральную среду клетки фибробластов прикреплялись к субстрату, распластывались и пролиферировали. Формирование монослоя наблюдали в те же сроки, что и у контрольных образцов.

При культивировании клеток на губке «Геласпон» наблюдали ее деградацию через 72 часа. На дне культурального флакона формировался монослой. Монослой формировался в те же сроки, что и в контрольных образцах.

Полученные данные дают нам основание предположить, что МЦ и губка «Геласпон» могут быть использованы в качестве носителей аллофибробластов при лечении ран. Клетки в МЦ и губке «Геласпон» находились в активном функциональном состоянии, близком к таковому в коже.

При нанесении МЦ на раны гель образовывал пленку в течение 5 - 10 мин по всему периметру раневой поверхности.

Губка «Геласпон» после аппликации и легкого прижатия к раневой поверхности, плотно прилегала к раневой поверхности.

На первом этапе были проведены исследования влияния пористой губки «Геласпон» и геля МЦ на процессы заживления ран у крыс (табл. 1).

Табл. 1. Скорость заживления ран при использовании фибробластов на различных носителях

Вариант	Скорость заживления ран, %		
	7 сутки	14 сутки	21 сутки
	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$
I	7,38±0,82	5,72±2,63	11,87±0,65
II	8,89±0,72 ¹	11,54±0,62 ^{1,2}	14,03±0,63 ^{1,2}
III	9,27±1,05 ^{1,5}	3,51±0,15 ^{1,5}	14,29±0,52 ^{1,5}
IV	0,66±0,53 ^{1,3}	7,87±0,53 ^{1,3}	13,15±0,23 ¹
V	2,98±0,83 ^{1,4}	9,69±0,54 ^{1,4}	13,83±0,09 ¹

Примечание: I - контроль, без лечения; II - нанесение МЦ; III - нанесение фибробластов в МЦ; IV-нанесение пленки «Геласпон»; V – нанесение фибробластов в пленке «Геласпон».

¹ – различия достоверны по сравнению с контролем соответствующих сроков, ² - различия варианта II достоверны по сравнению с вариантом III соответствующих сроков, ³ - различия варианта IV достоверны по сравнению с вариантом III соответствующих сроков, ⁴ - различия варианта V достоверны по сравнению с вариантом IV соответствующих сроков, ⁵ - различия варианта V достоверны по сравнению с вариантом III соответствующих сроков.

Установлено, что нанесение МЦ на рану способствовало незначительному заживлению. Скорость заживления ран (СЗР) в контроле через 7 суток после их формирования составляла 7,38±0,82 %, что было в 1,5 раза ниже, чем при использовании МЦ. При нанесении губки «Геласпон» скорость заживления на 7 сутки составляла 0,66±0,53 %, что в 11,2 раз была ниже, чем в контроле. В последующие 14 суток (с момента формирования ран) СЗР при использовании МЦ составляла 11,54±0,62 %, что достоверно выше (в 2 раза), чем у животных в контрольной группе в эти же сроки наблюдения, а при использовании губки «Геласпон» 7,87±0,53 %, что достоверно ниже, чем в контроле (в 1,4 раза). К 21 суткам наблюдения (с момента формирования ран) СЗР у животных с нанесением МЦ составляла 14,03±0,63%, что было достоверно выше, чем контроле. У животных СЗР под пленкой «Геласпон» составляла 13,15±0,23 %, что было незначительно ниже, чем в СЗР в контроле, но различия были достоверны.

Нанесение на раневую поверхность МЦ с фибробластами не привело к достоверным изменениям СЗР по сравнению с СЗР при внесении только МЦ. Эти показатели на 7 сутки наблюдения составляли 9,27±1,05 % и 8,89±0,72 %, соответственно. При нанесении на рану губки «Геласпон» с фибробластами скорость заживления раны увеличилась в 4,5 раза, по сравнению с СЗР в группе животных с нанесением губки без фибробластов. На 14 сутки наблюдения в группах животных, которым на рану наносили фибробласты в МЦ или в губке «Геласпон» СЗР составляла 13,51±0,15 % и 9,69±0,54 %, соответственно, что достоверно выше, чем в контрольной группе, и достоверно выше, чем при нанесении на рану МЦ или губки «Геласпон» без клеток. На 21 сутки наблюдалась та же тенденция, что и на 14 сутки.

При сравнении СЗР при нанесении фибробластов в МЦ и в губке «Геласпон» установлено, что на 7 сутки после начала лечения СЗР составляла 9,27±1,05 % и 2,98±0,83 % соответственно. Фибробласты, нанесенные в МЦ значительно ускоряли процесс заживления ран, СЗР

при таком лечении была в 3,1 раза выше, чем при использовании губки «Геласпон». К 14 суткам разница между СЗР в группе животных которым наносили фибробласты в МЦ составляла 3,82 % по сравнению с группой животных, которым наносили фибробласты на губке «Геласпон». И совсем небольшие, но достоверные, различия между этими группами отмечали на 21 сутки. Репаративные процессы в ране под губкой «Геласпон» с фибробластами протекали значительно медленнее, чем при использовании в качестве носителя МЦ на протяжении всего срока наблюдения.

Раневой процесс сопровождается изменением ряда биохимических показателей крови. Главным органом, реагирующим на процессы, протекающие в ране, является печень. Белки, синтезирующиеся в печени и поступающие в кровоток, определяют в известной степени течение воспалительного процесса. Для наблюдения за течением процессов регенерации нами были выбраны несколько медленно реагирующих маркеров острофазового процесса, что позволило судить об эффективности метода клеточной терапии. Одними из реактантов острой фазы являются гликопротеиды. Условно к реактантам относятся церулоплазмин и серомукоиды. Повышение этих острофазовых белков отмечается через 24 - 48 часов после повреждений тканей различной этиологии.

Повышение концентрации острофазовых белков связано со стремлением организма к восстановлению нарушенного гомеостаза и созданию условий для репаративных процессов.

Известно, что концентрация гликопротеидов начинает возрастать через 24 часа от начала воспаления. В сыворотке животных контрольной группы к моменту формирования ран уровень гликопротеидов (Гл) возрастал в 1,6 раз по сравнению с сывороткой интактных животных (табл. 2).

К 7 суткам уровень Гл возрастал в 2,0 раза. На 14 - 21 сутки концентрация этого острофазового белка постепенно снижался, достигая нормы к 25 суткам.

При аппликации на раны МЦ и губки «Геласпон» без фибробластов уровень Гл в сыворотке на 7 сутки достоверно не отличался от показателей Гл в сыворотке нелеченых животных. К 14 суткам уровень Гл достоверно снижался в подопытных группах, которым наносили фибробласты, независимо от применяемого носителя. На

21 сутки норма Гл была отмечена только у животных, которым наносили фибробласты в МЦ. У животных, на раны которых наносилась губка «Геласпон» с фибробластами, показатель Гл был незначительно выше нормы, но различия достоверны.

Табл. 2.

Содержание гликопротеидов в сыворотке крови при различных способах лечения ран у лабораторных крыс

Вариант	Содержание гликопротеидов, г/л			
	0 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки
	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$
I	0,34±0,13			
II	0,53±0,02 ¹	0,69±0,023 ¹	0,51±0,03 ¹	0,46±0,026 ¹
III		0,67±0,02 ^{1,2}	0,47±0,02 ^{1,2}	0,42±0,02 ^{1,2}
IV		0,49±0,017 ^{1,2,3}	0,40±0,01 ^{1,2,3}	0,33±0,02 ^{1,2,3}
V		0,68±0,035 ¹	0,48±0,02 ^{1,2}	0,40±0,02 ^{1,2}
VI		0,42±0,01 ^{1,2,4}	0,38±0,02 ^{1,2,4}	0,37±0,04 ^{1,2,4}

Примечание: I - контроль, интактные животные; II - контроль, без лечения; III - нанесение МЦ; IV - нанесение фибробластов в МЦ; V - нанесение пленки «Геласпон»; VI - нанесение фибробластов в пленке «Геласпон».

¹ - различия достоверны по сравнению с контролем I; ² - различия достоверны по сравнению с контролем II соответствующих сроков; ³ - различия варианта III достоверны по сравнению с вариантом IV соответствующих сроков; ⁴ - различия варианта V достоверны по сравнению с вариантом VI соответствующих сроков.

Одним из белков острофазового показателя, вовлеченного в процесс заживления ран, является церулоплазмин (Ц). Он имеет большое значение для уменьшения воспалительного процесса. Церулоплазмин устраняет свободные радикалы внеклеточно и может защищать клетки от перекисного окисления липидов, вызванного супероксидом и другими радикалами [1]. Уровень Ц возрастает через 48 часов после на-

чала воспаления.

К моменту формирования ран в группе животных, не получавших лечение, уровень Ц возрастал в 1,8 раза по сравнению с нормой (табл. 3). На 7 сутки этот показатель возрастал в 2,5 раза. Снижение уровня Ц в сыворотке крови началось на 21 сутки, показатели Ц вернулись к норме к 30 суткам.

Табл. 3.

Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови при различных способах лечения ран у лабораторных крыс

Вариант	Содержание церулоплазмينا, мг/л				
	0 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки	25 сутки
	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	$\bar{X} \pm S\bar{x}$
I	278,5±18,4				
II	497,3±25,2 ¹	689,3±22,1 ¹	539,5±25,3 ¹	438,5±26,1 ¹	412,4±25,9 ¹
III		595,0±21,7 ^{1,2}	479,8±29,2 ¹	402,3±20,4 ^{1,2}	325,6±16,7 ^{1,2}
IV		433,3±22,9 ^{1,2,3}	276,5±20,2 ^{1,2,3}	279,5±22,0 ^{1,2,3}	276,7±13,8 ^{1,2,3}
V		582,67±24,2 ^{1,2}	507,67±19,9 ^{1,2}	397,8±14,3 ^{1,2}	300,1±21,4 ^{1,2}
VI		605,67±15,2 ^{1,2,4}	475,8±20,5 ^{1,2,4}	403,5±12,4 ^{1,2,4}	280,5±14,5 ^{1,2,4}

Примечание: I - контроль, интактные животные; II - контроль, без лечения; III - нанесение МЦ; IV - нанесение фибробластов в МЦ; V - нанесение пленки «Геласпон»; VI - нанесение фибробластов в пленке «Геласпон».

¹ - различия достоверны по сравнению с контролем I; ² - различия достоверны по сравнению с контролем II соответствующих сроков; ³ - различия варианта III достоверны по сравнению с вариантом IV соответствующих сроков; ⁴ - различия варианта V достоверны по сравнению с вариантом VI соответствующих сроков.

При использовании аппликации МЦ без фибробластов уровень Ц был достоверно ниже, чем в группе животных без лечения на протяжении всего срока наблюдения 7 - 21 суток, но превышал показатели контрольной группы животных. При внесении фибробластов в МЦ на 14 и 21 сутки содержание Ц соответствовало норме. При использовании в качестве носителя губки

«Геласпон» показатель Ц возвращался к норме к 25 суткам.

Заключение

На основании полученных экспериментальных данных был сделан выбор иммобилизатора для фибробластов. Гель на основе МЦ сам по себе оказывал лечебное действие, о чем свидетельствовали показатели скорости заживления

ран и белки острой фазы воспаления. Аппликация геля МЦ с фибробластами ускоряла процессы репарации в ране, восстанавливала гомеостаз организма.

Применение в качестве иммобилизатора губки «Геласпон» по эффекту действия на репаративные процессы уступает метилцеллюлозе при данной модели патологии. Такой метод нанесения фибробластов на рану показал недостаточную эффективность.

Возможно, применение губки «Геласпон» на первой фазе раневого процесса задерживает отторжение некротических тканей, не смешивается с раневым экссудатом, тем самым ухудшая условия течения раневого процесса.

После деградаци губки фибробласты начинают активно участвовать в репаративных процессах поврежденных тканей, что и отражается в процессе уменьшения площади ран и нормализации острофазовых показателей сыворотки крови, с некоторым запозданием, по сравнению с процессами регенерации в ранах леченых фибробластами в МЦ геле.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой репаративной активности аллофибробластов при лечении ран. Эти результаты могут лечь в основу метода лечения трофических язв, ожогов и долго незаживающих ран у человека. При этом в качестве иммобилизатора клеток можно использовать 1,5 % гель метилцеллюлозы, который усиливает репаративный процесс фибробластов.

Литература

1. Алексеева Н.М. Изменение активности церулоплазмينا в сыворотке крови под воздействием различных факторов // Гигиена и санитария. – 1991. - № 8. – С.70 - 71

Реферат

РОЛЬ АЛЛОФІБРОБЛАСТІВ В ПРОЦЕСАХ РЕГЕНЕРАЦІЇ РАН

Абрафікова Л.Г., Петренко Т.Ф., Кошій С.В., Гончарук Є.І.

Ключові слова: аллофібробласти, клітинна терапія, швидкість заживлення ран, гострофазові білки.

В роботі представлені дані по вивченню впливу аллофібробластів на процеси регенерації експериментальних ран у тварин. Досліджена можливість застосування різних носіїв до фібробластів. Вивчена динаміка змін гострофазових білків у сироватці крові експериментальних тварин.

Summary

ROLE OF ALLOFIBROBLASTS IN THE PROCESSES OF WOUND REGENERATION

Abrafikova L.G., Petrenko T.F., Koshchiy S.V., Honcharuk Ye.I.

Key words: allofibroblasts, cell therapy, wound healing rate, acute phase proteins.

The paper presents the data on the effect of allofibroblasts on the regenerative processes of experimental wounds in animals. There have been studied the potentials in using various carriers for fibroblasts and the dynamics in acute phase protein changing in blood serum of test animals.

2. Алюшин М.Т., Артемьев А.И., Тракман Ю.Г. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике. - М.: Медицина, 1974. – 152 с.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДПресс-информ, 2004. – 920 с.
4. Колосов Н.Г., Повещенко О.В., Ефремов А.В., Самарин Д.М., Селедцова Г.В., Козлов В.А. Использование фетальных клеток и тканей в лечении поверхностных ран и трофических язв. - Трансплантация фетальных тканей и клеток. Сб.науч.ст./ Под ред. В.И.Кулакова, Г.Т.Сухих. // Бюл. эксперим.биологии и медицины.- 1998. - Т. 126. – С. 1286.
5. Патент №64540, Україна, МПК А61К35/48. Препарат Ембріогель для зовнішнього застосування та спосіб його отримання/ О.І. Гончарук, С.В. Кошій, Т.П. Петренко, А.А. Гапон, О.Б. Ревенко, В.І. Грищенко. Заявл. 24.06.03, №2003065810. Публ. 16.02.04. Бюл. № 2, С. 442
6. Раны и раневая инфекция. / Под ред. М.И. Кузина и Б.М. Костюченко. – М.: Медицина, 1990. - С.83 - 102
7. Рациональная антимикробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей / Под ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. – М., 2003
8. Смирнова Т.Д., Парамонова Б.А., Царева Т.Р., Мустейкис Д.Г., Еропкин М.Ю., Комаров А.М., Карпухина Л.Г. Кудояров М.Ф.// Использование диплоидных клеток человека, выращенных на пористых пленках, при восстановлении ожоговых ран // Цитология. - 1999. – Т. 41, № 3-4. - С. 313
9. Fauser A.A., Messner H.A. Granuloerythropoietic colonies in human bone marrow peripherae blood and cord blood. // Blood. – 1978 – Vol. 52. – P. 1243 - 1248
10. Nagle S.C., Tribbe H.R., Gary N.D. “ A Chemically Defined Medium for Growth of Animal Cells in Suspension // Proc.Soc.exp.Biol.Med. - 1963. – Vol. 112. – P. 340 – 344

УДК: 616-089.844

ТОПОГРАФОАНАТОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПІДЙОМУ ТА МОБІЛІЗАЦІЇ КЛАПТІВ ТА АУТОТРАНСПЛАНТАТІВ У СКРОНЕВІЙ ТА ВИЛИЧНІЙ ДІЛЯНКАХ

Аветіков Д.С.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

На сучасному етапі розвитку вітчизняної пластичної естетичної та реконструктивно-відновлювальної хірургії її розвиток залежить від точної кореляції даних топографічної анатомії щодо ділянок — донорських зон ангіосомних клаптів та аутоотрансплантатів. Прогрес пластичної хірургії, на сьогоднішній день, в значній мірі визначає макро-мікроскопічна анатомія. Заміщення дефектів та деформацій тканин щелепно-лицевої ділянки для досягнення оптимального не лише функціонального, а і косметичного результатів доцільно проводити шляхом підйому та мобілізації поряд розташованих тканин. Перспективними ділянками для підйому та мобілізації клаптів та аутоотрансплантатів є скронева і вилична. При підйомі та мобілізації клаптів та аутоотрансплантатів, що розташовані у ділянках, що досліджувалися, треба враховувати топографію структур м'яких тканин цього регіону.

Ключові слова: скронева ділянка, вилична ділянка, ангіосомний клапоть, ауто трансплантат.

На сучасному етапі розвитку вітчизняної пластичної естетичної та реконструктивно-відновлювальної хірургії її розвиток залежить від точної кореляції даних топографічної анатомії щодо ділянок — донорських зон ангіосомних клаптів та аутоотрансплантатів [2, 4, 7]. Прогрес пластичної хірургії, на сьогоднішній день, в значній мірі визначає макро-мікроскопічна анатомія [1, 5].

Заміщення дефектів та деформацій тканин щелепно-лицевої ділянки для досягнення оптимального не лише функціонального, а і косметичного результатів доцільно проводити шляхом підйому та мобілізації поряд розташованих тканин [2, 3]. Але у літературі зустрічаються лише одиничні публікації, присвячені обґрунтуванню методів пластики, при яких підшкірно-жирова клітковина, поверхнева фасція у щелепно-лицевій ділянці відшаровуються на обмеженій ділянці або повністю зберігаються інтактними [6]. При цьому другим етапом проводиться максимальний зсув всього опорного сполучнотканинного комплексу при збереженні його структурних зв'язків з дермою і власною фасцією регіону [1, 5]. Перспективними ділянками для підйому та мобілізації клаптів та аутоотрансплантатів є скронева і вилична.

Робота є фрагментом тем: «Морфологія судинно-нервових взаємовідношень органів голови та шиї людини в нормі та під дією зовнішніх чинників у віковому аспекті» та «Розробка і удосконалення методів діагностики, лікування, реабілітації і профілактики вроджених і набутих захворювань, дефектів і деформацій щелепно-лицевої ділянки», яка виконується на кафедрі пропедевтики хірургічної стоматології з реконструктивною хірургією голови і шиї, номер державної реєстрації 0105V004081.

Метою дослідження було вивчення регіонарних особливостей будови м'яких тканин виличної та скроневої ділянок для оптимізації методик підйому та мобілізації шкірно-жирових клаптів та аутоотрансплантатів.

Матеріали та методи дослідження

Топографоанатомічні дослідження були проведені на 289 свіжих та 87 бальзамованих трупах людей. Гістотопографічні зрізи і тотальні плівкові препарати готувалися для дослідження наступними методами: забарвлення за Ван - Гізоном; забарвлення за Хартон на еластин; імпрегнація нітратом срібла, поляризаційна мікроскопія.

Результати та їх обговорення

Проведені цілеспрямовані топографоанатомічні дослідження показали, що середня товщина всіх шарів тканин варіювала від 8,7 до 9,4 мм. Товщина епідермісу досягала 115-128 мкм. В цілому товщина епідермісу варіабельна у зв'язку з впровадженням в нього структур сосочкового шару дерми. До нього вдаються сосочки заввишки до 90-98 мкм, відстань між сусідніми сосочками ~ 45-65 мкм, ширина яких коливається від 20 до 25 мкм. Товщина дерми досягає 1990 мкм. У дермі безліч волосяних фолікулів. Від дерми йдуть тяжи в товщу підшкірної жирової клітковини до поверхневої фасції. Ширина вказаних тяжів коливається від 190 до 230 мкм. Між тяжами лежать жирові часточки заввишки 2 мм (2000мкм) і шириною 1-1,2 мм. Ці тяжі можна розглядати як перемички системи, що ковзає, а жирові часточки між ними - як своєрідні демпфери, функції яких реалізуються при бічному зсуві шкіри. Жирові часточки перекочуються при бічних деформаціях шкіри. До сполучнотканинних перемичок місцями фіксовані вени діаметром до 250-300 мкм. Описані перемички без меж переходять в поверхневу фасцію, формуючи єдиний комплекс: дерма - сполучнотканинних перемички - поверхнева фасція. Товщина поверхневої фасції від 550 до 630 мкм, вона товщає в місцях проходження в ній артерій і вен. Фасція добре оформлена, складається з компактних пучків волокон. Під вказаними відрогамі визначаються поверхневий і глибокий листи поверхневої фасції, які розділені між собою тонким прошарком рихлої сполучної тканини. У поверхневому листку ви-

значається до 7-10 шарів, товщина може досягати від 750 до 920 мкм. Множинні шари в поверхневу листку фасції, мабуть, також можна розглядати як системи, що ковзають. Рідкісні еластичні волокна виявляються тільки в дермі і відрогам, що відходять від неї.

Чинниками зсуву шкірного покриву у даній ділянці є сполучнотканинні перемички від дерми до поверхневої фасції і пластинчаста власна фасція.

Від дерми відходять тяжі в підшкірну жирову клітковину. Повна товщина підшкірної жирової клітковини – 2300-2400 мкм. Товщина субдермальних тяжів в окремих ділянках досягає 500 - 600 мкм. Розміри жирових часточок, що сформувалися: подовжніх – 1900-2000 мкм, поперечних, - 5600-6000 мкм, і дрібні часточки розмірами 600х800 мкм. Відрогі влітають в поверхневі шари апоневрозу. У апоневрозі виділяють 2 шари: глибокий щільний 180-220 мкм, поверхневий рихлий до 750 мкм. Під апоневрозом залягає пластинчаста будова фасція завтовшки 600х800 мкм, що складається з 4, іноді 5 шарів.

По мірі наближення до верхнього краю скронево-очномовного вузла топографічні взаємовідношення змінюються. Сполучнотканинні відрогі від різних структур даної ділянки фіксуються до вказаного вузла. Не дивлячись на опору в ділянці формування фасціального вузла, виявляються структури, що володіють значними об'ємами деформативних можливостей.

Ми отримували препарати на рівні верхньої скроневої лінії в місці формування скронево-очномовного фасціального вузла. Товщина епідермісу в цій ділянці коливається від 40 до 110 мкм. Сосочки дерми відносно рідкісні, заввишки від 40 до 50 мкм, шириною 20-25 мкм. Відстань між сосочками від 40 до 100 мкм. Зустрічаються ділянки, де на протязі до 300 мкм немає типових сосочків. Товщина дерми в середньому складає 1,6 - 1,8 мм. Вона утворена переплетенням компактно розташованих пучків волокон. Під дермою розташований шар підшкірної жирової клітковини, товщиною 500-600 мкм. Відрогі, що йдуть від дерми, розділяють жирову клітковину на дольки. При витягнутій формі дольок їх розмір складає 650х1900 мкм. Дана форма дольок характерна для бічної деформації шкіри. Відрогі, що йдуть від дерми мають товщину від 200 до 350 мкм. Пройшовши через жирову клітковину, вони влітають в поверхневу фасцію, товщина якої 300 мкм. Між поверхневою і власною фасцією - тонкий прошарок сполучної тканини з одиничними включеннями жирових клітин. Глибше розташована власна скронева фасція, товщиною 1500 мкм. У ній добре спостерігаються два шари. Мікроскопічне дослідження дозволяє виділити в кожному з шарів пластинчасту будову. Кількість пластин в кожному шарі - від 8 до 10. Під даною фасцією визначається скронева м'яз. Чинниками ковзання в даній ділянці є перемички від дерми до поверхневої фасції. При

бічному зсуві шкіри її переміщення можливе на довжину перемичок. При цьому відбувається деформація і сплюснення жирових дольок. Елементами, що забезпечують зсув шкіри, є також перемички між поверхневою і власною фасцією, а також між листками власної фасції.

Наступні препарати отримували на рівні лобово-скуластого шва. Товщина епідермісу в середньому складає 90-110 мкм. Товщина дерми – 1,2 - 1,5 мм. Сосочковий шар дерми представлений сосочками сплюснень - 20-40 мкм. Мінімальна відстань між сосочками 25-30 мкм. В той же час ділянки до 250 мкм можуть не мати сосочків. Підшкірна жирова клітковина стоншена і складає в середньому 300 мкм. Її розділяють тяжі сполучної тканини, товщиною до 300 мкм, що йдуть від дерми. До тяжів прилягають артерії і вени діаметром 140-160 мкм. Вказані тяжі включаються у фасцію, що розташована на скронево-окулярній лінії.

Товщина дерми у скроневої ділянці у проекції лобового відростку виличної кістки складає в середньому 1100-1300 мкм. Від неї відходять відрогі в належну жирову клітковину, товщина якої досягає 500-600 мкм. Відрогі, що відходять, досягають в ширині 100-140 мкм. Жирові дольки витягнуті, розміром 200х1200 мкм. У поверхневу фасцію влітають відрогі, що відходять від дерми. Поверхнева фасція товщиною 200-400 мкм обплітає пучки кругового м'яза ока.

Виділені фасціальні оболонки ми розглядаємо як розщеплений фрагмент поверхневої фасції, між листками якої розташований шар *pars palpebralis m. orbicularis oculi*. Волокнисті структури поверхневої фасції в пахвових шарах влітають в пучки волокон скронево-очномовного фасціального вузла.

Висновки

1. При підйомі та мобілізації клаптів та аутотрансплантатів, що розташовані у скроневої та виличної ділянці, треба враховувати топографію структур м'яких тканин цього регіону.
2. Структури м'яких тканин можуть виконувати як функцію ковзання, так і опорну функцію, що треба враховувати при відшарування та ротації клаптів та аутотрансплантатів.

Література

1. Абушкіна В.Г. Закрытие гнойных ран у детей методом мягкотканного растяжения : дисс. ... канд. мед наук. – Уфа, 2002. – 24 с.
2. Березовський В.А., Колотило Н.Н. Биофизические характеристики тканей человека. – К. : Наукова думка, 1990. – 192 с.
3. Воробьева Н.Ф., Иванова О.В., Лазарева В.А., Якимов Ю.Л. Соединительная ткань, как «орган плазмодсорбции» // Материалы III съезда анатомов, гистологов и эмбриологов Российской Федерации. – Тюмень, 1994. – С. 44-45.
4. Каган И.И. Соединительнотканная структура органов в аспекте микрохирургии // Морфология. – 2002. – Т. Т. 121, № 2-3. – С. 60.

5. Мулдашев Э.Р., Муслимов С.А., Нигматулин Р.Т. и др.. регенеративная хирургия на основе трансплантационных технологий аллоплант // Морфология. – 2002. - № 3. – С. 107-109.
6. Ali-Salaam P., Kashgarian M., Davila J, Persing Anatomy of the Caucasianalar groove // Plast. Re-constr. Surg. -2002. - Vol.10, №1. - P. 261-266.
7. Faguer K., Domp martin A., Barrellier M.T. et al. Early surgical treatment of Cyrano-nose haemangiomas with Rethi incision // Br. J. Plast. Surg. - 2002. - Vol. 55, № 6. - P. 498-503.

Реферат

ТОПОГРАФОАНАТОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПОДЪЕМА И МОБИЛИЗАЦИИ ЛОСКУТОВ И АУТОТРАНСПЛАНТАТОВ В ВИСОЧНОЙ И СКУЛОВОЙ ОБЛАСТЯХ

Аветиков Д.С.

Ключевые слова: височная область, скуловая область, ангиосомный лоскут, аутоотрансплантат.

На современном этапе развития пластической эстетичной и реконструктивно-восстановительной хирургии ее развитие зависит от точной корреляции данных топографической анатомии относительно к областям – донорским зонам ангиосомных лоскутов и аутоотрансплантатов. Прогресс пластической хирургии на сегодняшний день в значительной степени определяет макромикроскопическая анатомия. Замещения дефектов и деформаций тканей челюстно-лицевой области для достижения оптимального не только функционального, но и косметического результатов целесообразно проводить путем подъема и мобилизации рядом расположенных тканей. Перспективными донорскими зонами для подъема и мобилизации лоскутов и аутоотрансплантатов являются височная и скуловая области. При подъеме и мобилизации лоскутов и аутоотрансплантатов в областях, которые исследовались, нужно учитывать топографию структур мягких тканей этого региона.

Summary

TOPOGRAPHICAL AND ANATOMICAL GROUNDS FOR LIFTING AND MOBILIZATION OF GRAFTS AND AUTOGRAFTS IN TEMPORAL AND MALAR REGIONS

Avetikov D.S.

Key words: temporal region, malar region, angiosomal graft, autograft.

The outcomes of plastic esthetic and reconstructive surgery depends on the accurate correlation between the data of topographic anatomy and the regions – donor sites of angiosomal grafts and autografts. Nowadays the progress of plastic surgery is mainly determined by the macro- and microscopic anatomy. Replacement of defects and tissue deformities of maxillofacial in order to obtain the optimal both functional and cosmetic results should be carried out by the lifting and mobilization of adjacent tissues. Promising donor places for lifting and mobilization of the grafts and autotransplants are the temporal and malar regions. The topography of soft tissues of the regions should be taken into the account as well.

УДК: 616-092.9 + 611.611 + 616.61 + 616-089.583.29

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ТА ФУНКЦІЙ ФІЛЬТРАЦІЙНОГО БАР'ЄРУ НИРОК У ЩУРІВ В НОРМІ.

Баскевич О.В., Левицький В.А.

Івано-Франківський національний медичний університет

В статті представлені дані про вікові зміни структурних компонентів фільтраційного бар'єру нирок щурів. Показано, що морфологічні і морфометричні показники тісно корелюють з функціональними і відображають загальнобіологічні закономірності росту і старіння організму.

Ключові слова: щурі, нирка, фільтраційний бар'єр, онтогенез

Вступ

Відомо, що нирки відіграють важливу роль у виведенні із організму продуктів обміну речовин, регуляції водного балансу і кількості та складу більшості електролітів, що забезпечує стабільність сольового гомеостазу і кислотно-лужної рівноваги [2,7,8]. Незважаючи на велику кількість наукових досліджень, які присвячені морфофункціональним особливостям нирки, вивчення структурної організації нефрона, мікроциркуляторного русла (МЦР) та інтерстиціальної тканини до останнього часу є предметом пристальної уваги багатьох дослідників [1,5,6,7]. У зв'язку з стрімким розвитком трансплантології нирок їх гісто-ультраструктура вивчена на достатньому рівні [1,3,7,8], хоча структурні особливості становлення фільтраційного бар'єру і його функціональних властивостей в постнатальному періоді онтогенезу залишаються поза увагою вчених [8]. Разом з тим вони набувають великого значення для розуміння вікових особливостей структурнофункціональних проявів зі сторони фільтраційного бар'єру нирок при різноманітних їх патологічних станах. Тому мета даної роботи полягає у комплексному вивченні гісто-ультраструктури і функціональних показників фільтраційного бар'єру нирки у віковому аспекті.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведені на 15 щурах-самцях лінії Wistar трьох вікових груп: I – 2-х місячні (молоді) щурі; II – 12-и місячні (дорослі) і III – 30-и місячні (старі) щурі. Тварин в період дослідження утримували на стандартному раціоні віварію, всі маніпуляції з ними проводилися згідно “Правил гуманного поводження з експериментальними тваринами” і “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”.

Для оцінки функціональних особливостей фільтраційного бар'єру нирки досліджували водовидільну функцію нирок в умовах спонтанного діурезу, з визначенням вмісту сечовини і креатиніну у сечі. Для вивчення морфологічних і морфометричних особливостей фільтраційного

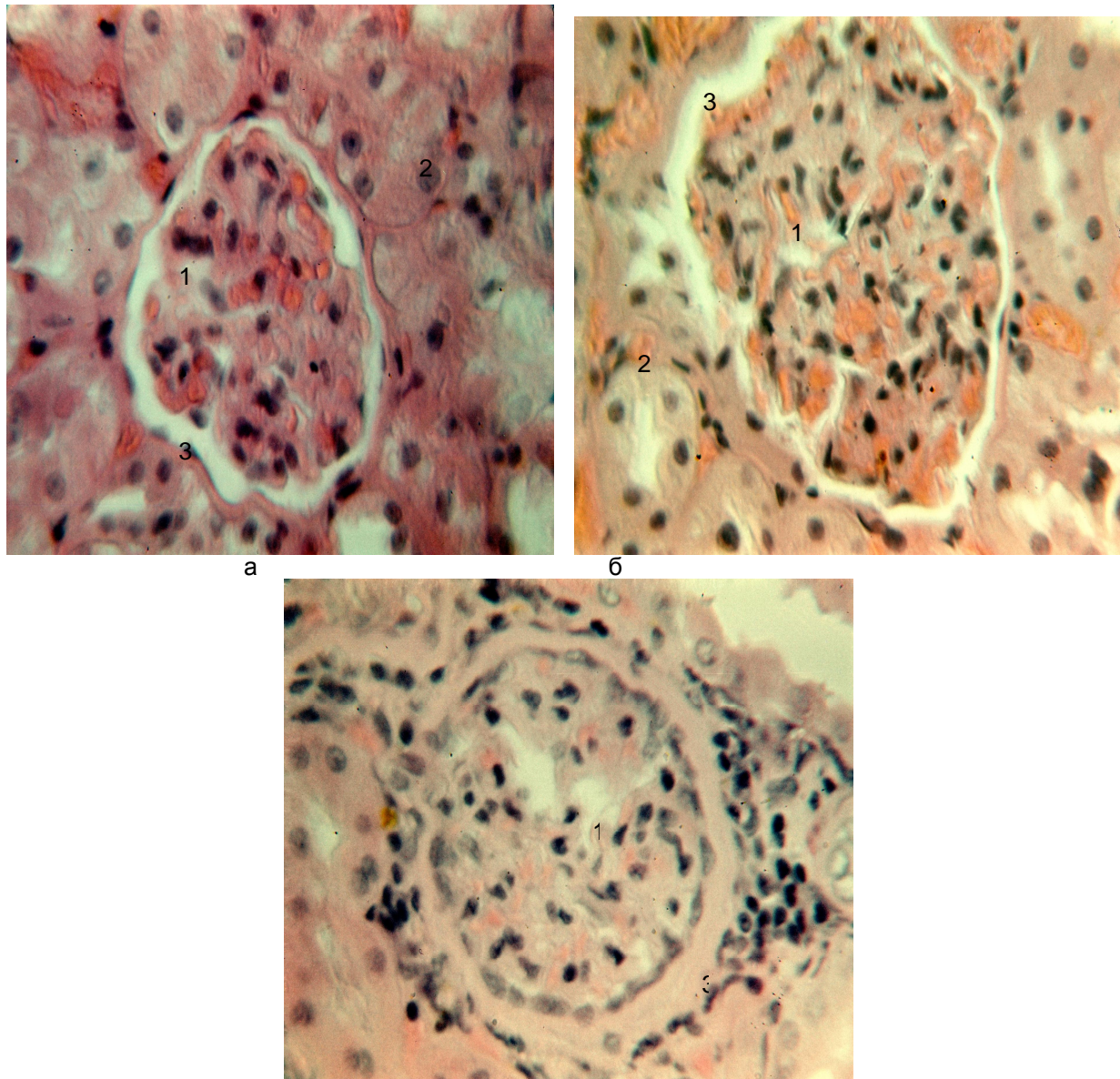
бар'єру гістологічні зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином. Матеріал для електронної мікроскопії готували за загальноприйнятою методикою. Отримані результати обробляли статистичним параметричним методом порівняння середніх величин за допомогою t-критерія Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті дослідження встановлено, що ниркове тільце (рис. 1) складається із клубочка капілярів та частково приносяної і виносяної артерії, які оточуються капсулою клубочка. Нами відмічено, що всі морфометричні параметри ниркових тілець у великій мірі залежать від віку тварин. Так, у віці 12 місяців їх площа складає в середньому $3968,0 \pm 112,3$ мкм², тоді як у 2-х і 30-ти місячних щурів вона є меншою відповідно на 35,4% і 25,2%. Така ж закономірність характерна і для величини судинного клубочка, тоді як площа просвіту клубочкової капсули є найбільшою у молодих і найменшою або зовсім відсутньою у старих щурів (табл. 1). У дорослих і старих щурів поміж петлями клубочкових капілярів добре ідентифікуються мезангіальні клітини, тоді як у молодих тварин вони не виявляються. Цей факт можна пояснити тим, що у 2-х місячних щурів значна частина клубочків знаходиться ще в стадії формування [4], а у щурів третьої вікової групи спостерігається ізольована атрофія судинного клубочка (зменшення як діаметра капілярів, так і їх кількості) і виражені склеротичні зміни з розростанням сполучної тканини по всьому периметру клубочка, що супроводжується звуженням або повною оклюзією (обструкцією) просвіту капсули.

На субмікроскопічному рівні загальна структурна організація фільтраційного бар'єру нирки у щурів усіх вікових груп має спільні ознаки. Вона представлена ендотеліоцитами клубочкових капілярів, базальною мембраною та епітеліальними клітинами (подоцитами) вісцерального листка клубочкової капсули, а за останніми даними [7,8] ще й мезангіальними клітинами.

* Публікація є результатом частини науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини “Морфофункціональний стан мікроциркуляторного русла (МЦР) і клітинних елементів органів і тканин після дії загальної глибокої гіпотермії” (номер держреєстрації 0103U00941).



В

Рис. 1. Гістологічна будова ниркових тілець у 2-х (а), 12-ти (б) і 30-ти (в) місячних щурів у нормі.

1 – клубочок капілярів, 2 – ниркові каналці, 3 – капсула клубочка

Забарвлення: гематоксилін-еозин. Зб.: а: ок 10, об. 40; б, в: ок 7, об. 40

Поряд з цим існують і суттєві вікові відмінності. Так, у дорослих щурів ендотеліоцити мають сплюснений вигляд, а в їх периферичній зоні виявляються велика кількість перекритих діафрагмою фенестр діаметром до 0,1 мкм. Відкриті пори, на які вказують окремі автори [1], нами не виявлялися. Цитоплазма ядромісткої зони цих клітин містить характерний для ендотеліоцитів інших судин набір клітинних органел, кількість яких візуально є меншою у аналогічних клітинах молодих та старих щурів. Поряд з цим у молодих щурів постійними і багаточисленними елементами цитоплазми ендотеліоцитів є мікрофіламенти, кількість яких у дорослих та старих тварин різко зменшується або вони повністю зникають. Крім того, у щурів III групи в цитоплазмі ендотеліальних клітин клубочкових капілярів

виявляються дегенеративнозмінені органели. Контакти між сусідніми ендотеліоцитами у молодих щурів є відкритими прямими, у дорослих - вони зберігаються відкритими, але у більшості випадків мають лускоподібний чи інтердигітуючий характер. У старих тварин у таких контактах виявляються ділянки «облітерації», тобто поверхневі шари плазмолем сусідніх клітин зливаються між собою. Ще однією особливістю є поява у щурів третьої вікової групи складчастих і потовщених базальних мембран за рахунок розволокнення їх середнього електроннощільного шару, які не спостерігаються у щурів іншого віку. Клітини, які формують вісцеральний листок капсули клубочка (подоцити) у щурів всіх вікових груп мають полігональну форму, а їх цитолема формує цитоплазматичні відростки, які тісно ко-

нтакують з базальною мембраною капілярів. Просторова організація відростків подоцитів є дуже характерною і представлена у вигляді виступаючих з цитоплазми педикул. Між педиклами утворюються вузькі простори – фільтраційні щілини, які перекриваються діафрагмами, чим створюється селективний бар'єр для макромолекул плазми крові. Структурною особливістю подоцитів у щурів першої і другої вікових груп є наявність в їх цитоплазмі значної кількості мікрофіламентів, які майже відсутні в подоцитах 30 місячних щурів. Це позбавляє можливості подоцитів у старих щурів, з однієї сторони, здійснювати контроль за діаметром клубочкових капілярів, з іншої – регулювати розмір міжпедиклярних фільтраційних щілин.

У структурі ниркового клубочка виділяється ділянка судинного полюсу, яка представлена аферентною і еферентною клубочковими артеріолами, юктагломерулярними клітинами і щільною плямою дистальної частини канальця нефрона.

На світлооптичному рівні стінки аферентної та еферентної клубочкових артеріол мають принципово подібну гістологічну будову і представлені ендотеліоцитами, гладком'язовими клітинами і оточуючою їх пухкою неоформленою сполучною тканиною. Електронномікроскопічне вивчення цих артеріол дозволило нам виявити деякі вікової особливості тонкої будови структурних компонентів їх стінок. Так, у дорослих щурів ендотеліальний шар аферентних артеріол часто утворює виступи, які на поперечному перерізі утворюються 3-4 близько контактуючими між со-

бою ендотеліоцитами із протилежних сторін стінки. Подібні утворення спостерігаються також в артеріальних судинах великого діаметру і відомі в літературі як "подушки Конті" [5]. На нашу думку, ці невеликі випинання, так само як і "подушки Конті", відіграють важливу роль у регуляції гемодинаміки і здатні протидіяти надлишковій силі пульсової хвилі та високому кров'яному тиску в аферентних артеріолах, створюючи певні резервні можливості судинної стінки [8]. У молодих щурів такі виступи є ледь помітними, що наводить на думку про їх початкове формування, а у старих тварин вони є зовсім відсутніми, що може вказувати на зниження або повне вичерпання резервних можливостей організму в цілому [4].

Згідно з морфометричними даними у молодих і дорослих щурів існує статистично вірогідна різниця ($P < 0,01$) у величині діаметра просвіту аферентної та еферентної клубочкових артеріол (див. табл. 1), за рахунок чого створюється відповідний капілярний тиск у нирковому клубочку [4], що є структурно-функціональною основою першої фази сечоутворення - фільтрації плазми крові у просвіт капсули клубочка [2,8]. Така ж статистично вірогідна різниця у цих вікових групах тварин спостерігається у товщині стінки та площі середньої оболонки приносячої та виносної артеріол ($P < 0,01$). При цьому безперечно, що як діаметр просвіту, так і товщина стінки та площа середньої оболонки цих судин у молодих тварин є меншою у порівнянні із дорослими. У старих тварин вірогідної різниці у згаданих параметрах аферентної та еферентної артеріол не відмічається ($P > 0,05$) (див. табл. 1).

Таблиця 1
Морфометричні показники складових частин ниркових тілець у щурів різного віку в нормі ($M \pm m$; $n=15$)

Показники	Вік, міс		
	2	12	30
Площа ниркового тільця, мкм^2	2560,0 \pm 84,5	3968,0 \pm 112,3	2959,0 \pm 96,8
Площа капілярного клубочка, мкм^2	1586,0 \pm 61,3	3243,0 \pm 106,5	2619,0 \pm 87,9
Площа просвіту капсули нефрона, мкм^2	974,0 \pm 19,5	725,0 \pm 32,9	340,0 \pm 31,4
Діаметр просвіту, мкм			
аферентної артеріоли	5,87 \pm 0,31	8,61 \pm 0,25	6,31 \pm 0,53
еферентної артеріоли	3,42 \pm 0,15	5,38 \pm 0,12	5,95 \pm 0,42
Товщина стінки, мкм			
аферентної артеріоли	3,04 \pm 0,10	3,83 \pm 0,11	4,06 \pm 0,09
еферентної артеріоли	1,67 \pm 0,08	2,14 \pm 0,09	3,75 \pm 0,06
Площа середньої оболонки, мкм^2			
аферентної артеріоли	97,97 \pm 8,69	168,33 \pm 7,51	187,57 \pm 5,12
еферентної артеріоли	53,62 \pm 1,86	85,34 \pm 1,98	123,46 \pm 1,23

До однієї з онтогенетичних особливостей будови артеріол ниркового клубочка необхідно віднести топографію та кількість юктагломерулярних клітин, які розташовуються в середній оболонці кінцевих відділів приносячих артеріол і суттєво відрізняються від звичайних гладком'язових клітин, оскільки містять у своїй цито-

плазмі електроннощільні гранули реніну, які мають різну форму і величину.

Нами встановлено, що найменша кількість юктагломерулярних клітин виявляється в стінці аферентних артеріол молодих щурів, де вони займають відрізок довжиною тільки 2,0-2,5 мкм . Такі клітини мають невеликих розмірів округле

ядро, поодинокі цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі, мітохондрії та незначну кількість гранул реніну. У дорослих і старих щурів відрізок аферентних артеріол, зайнятих юктагломерулярними клітинами, збільшується відповідно в 2 і 3 рази. а у старих тварин останні виявляються не тільки в середній оболонці приносячої, а і виносячої артеріоли. Ці клітини мають великих розмірів видовжене чи овальне ядро, добре розвинену гранулярну ендоплазматичну сітку і комплекс Гольджі, численні мітохондрії та велику кількість гранул реніну. Крім того, слід відмітити, що юктагломерулярні клітини аферентних артеріол молодих щурів не мають тісного контакту із клітинами щільної плями дистальних звивистих каналців, оскільки між ними розташовується базальна мембрана нефрона, тоді як у дорослих та старих щурів така мембрана є відсутньою і між юктагломеру-

лярними клітинами та клітинами щільної плями існує тісний контакт.

Вікові особливості будови фільтраційного бар'єру, аферентних, еферентних артеріол та окремих елементів юктагломерулярного апарату нирок визначають певні вікові ознаки їх сечовидільної функції. Нами відмічено, що у розрахунку на 100 г маси тіла тварин найбільшим спонтанним діурез є у молодих щурів (табл. 2), що пояснюється ще неповною сформованістю у них фільтраційного бар'єру і є особливістю раннього етапу онтогенезу [6,7,9] і загальним принципом побудови та функціонування органів і систем [5]. У дорослих тварин він дещо зменшується, але є достатнім для підтримання водно-сольового гомеостазу. У старих тварин він є найменшим і відображає виявлені нами склеротичні зміни у складових компонентах фільтраційного бар'єру.

Таблиця 2

Біохімічні показники стану фільтраційного бар'єру нирки у щурів різного віку в нормі ($M \pm m$; $n=15$)

Показники	Вік, міс		
	2	12	30
Спонтанний діурез, мл/6год/100г	24,6 \pm 1,9	16,3 \pm 1,2	10,1 \pm 1,2
Сечовина, моль/л	408,32 \pm 13,14	439,4 \pm 16,71	387,25 \pm 19,01
Креатинін, моль/л	1,16 \pm 0,03	1,32 \pm 0,09	0,94 \pm 0,05

Кількісні показники, які відображають вікові особливості сечовидільної функції нирок, корелюють з якісними. Якщо у молодих та дорослих щурів виведення з організму таких речовин як сечовина та креатинін не страдає, то у старих щурів, судячи із наших даних (див.табл. 2), екскреція цих речовин значно зменшується.

Висновки: 1. У дорослих щурів ниркове тільце має типову будову і складається із клубочка капілярів та частково приносячої і виносячої артеріол, які оточуються капсулою клубочка, добре ідентифікуються мезангіоцити, а юктагломерулярні клітини займають значну частину кінцевого відділу аферентних артеріол, їх цитоплазма містить велику кількість гранул реніну.

2. У молодих щурів складові частини ниркового тільця є ще не повністю сформованими, площа просвіту клубочкової капсули є більшою ніж у дорослих тварин, мезангіоцити не виявляються, а юктагломерулярні клітини займають невелику ділянку аферентних артеріол, їх цитоплазма містить поодинокі гранули реніну.

3. У старих щурів компоненти ниркового тільця склерозуються, просвіт клубочкової капсули значно звужується або повністю облітерується, в цитоплазмі мезангіоцитів та юктагломерулярних клітин виявляється велика кількість гранул реніну, а останні виявляються не тільки в середній оболонці приносячої, а і виносячої артеріоли.

4. Функціональні показники фільтраційної активності нирок перебувають у прямій залежності від морфологічних змін фільтраційного бар'єру.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні вікових особливостей морфо-

функціональних змін окремих компонентів фільтраційного бар'єру нирки в умовах гіпотермії.

Література

1. Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов / Под ред. О.В. Волковой, В.А. Шахламова, А.А. Миронова. – М. : Медицина, 1987. – С. 356.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. чл.-кор. АМН України Стефанова О.В. – К. : 2001. – 528 с.
3. Кропачев Андрей Юрьевич. Особенности морфологии почек при различных вариантах развития обструктивной уропатии: диссертация на соискание учёной степени кандидата мед. наук: 03.00.25 / Кропачев Андрей Юрьевич. – Волгоград.: ГОУВ-ПО "Волгоградский государственный медицинский университет, 2008. – 98 с.
4. Сікора В.В. Морфологічна характеристика компонентів нефрону нирки в нормі та за дії іонізуючого випромінювання в дозі 0,1 Гр / В.В. Сікора // Вісн. СумДУ. Сер. : Медицина. – 2004. – Т. 70, № 11. – С. 19–23.
5. Судаков К. В. Теория функциональных систем: постулаты и принципы построения организма человека в норме и при патологии / К.В. Судаков // Патол. физиол. и эксперим. тер. – 2007. – № 4. – С. 2–11.
6. Сулаєва О.М. Особливості постнатального нефрогенезу у потомства самок щурів з компенсованим порушенням функції нирок : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.03.09 / О.М. Сулаєва. – К., Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця, 2001. – 20 с.
7. Терещук Б.П. Вікові особливості реакції нирки при дії денервації, ішемії та деліmfатизації: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.03.09 / Б.П. Терещук. – Сімферополь : Крим. держ. мед. ун-т ім. С.І.Георгієвського, 2004. – 20 с.

8. Фидарова А.М. Некоторые морфологические и функциональные особенности почек в условиях острой почечной недостаточности // Тез. Докл. VI

конф. молодых ученых СОГМА. – Владикавказ, 2007. – С.116-117.

9. Шейман Дж. А. Патофизиология почки / Дж.А. Шейман. – М. - СПб, 1999. – 346 с.

Реферат

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИИ ФИЛЬТРАЦИОННОГО БАРЬЕРА ПОЧЕК У КРЫС В НОРМЕ

Баскевич О.В., Левицкий В.А.

Ключевые слова: крысы, почки, фильтрационный барьер, онтогенез.

В статье представлены сведения об возрастных изменениях структурных компонентов фильтрационного барьера почек крыс. Отмечено, что морфологические и морфометрические показатели этой структуры тесно коррелируют с функциональными и отражают общебиологические закономерности роста и старения организма.

Summary

AGE-SPECIFIC CHANGES IN STRUCTURE AND FUNCTION OF THE FILTRATIONAL KIDNEY BARRIER IN RATS IN NORM

Baskevych O.V., Levytskyi V.A. .

Key word: rat, kidney, filtration barrier, ontogenesis.

The paper focuses on the age-specific changes in the structural components of rats' filtration kidney barrier. It should be mentioned the morphological and morphometric indices of this structure closely correlate with functional indices and reflect general biological regularities of the body growth and aging.

УДК 616.1/.9-055.5/.7-092]-085:616.891:616.831-001.001.6

КОРРЕКЦИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО И КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ МЕТОДОМ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕНА АПОЕ₂

Белошицкий В.В., Гридина Н.Я., Цыба Л.А., Величко О.Н.

Институт нейрохирургии АМН Украины, г. Киев

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, г. Киев

Цель работы - изучение влияния генной терапии, вызывающей индукцию синтеза изоформы $\varepsilon 2$ аполипопротеина Е в ткани травмированного мозга, на выраженность двигательных расстройств и нарушения памяти и обучаемости при ЧМТ в эксперименте. Тяжелая ЧМТ наносилась крысам под общей анестезией свободным падением груза массой 450 г с высоты 1,5 м. Внутривенная инфузия катионных липосом DOTAP, несущих 25 мкг плазмидного вектора pCMV · SPORT6 с кДНК гена апоЕ₂, выполнялась при помощи осмотических помп ALZET. Оценка посттравматического неврологического дефицита проводилась по шкале двигательной дисфункции в день начала эксперимента, до нанесения травмы (0-й день) и с 1-го по 7-й дни после травмы. Когнитивные функции (пространственная память и обучаемость) оценивались в водном лабиринте Морриса в течение 7-10 дней после травмы. Результаты исследования показывают, что индукция синтеза в нервной ткани изоформы $\varepsilon 2$ АпоЕ с помощью плазмидного вектора, доставляемого в клетки при помощи катионных липосом, способствует более быстрому регрессу неврологических и когнитивных нарушений при экспериментальной черепно-мозговой травме.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, генная терапия, АпоЕ₂, двигательные нарушения, когнитивные нарушения

Актуальной проблемой современного общества и медицины остаются последствия ЧМТ. Только в США от 2,5 до 6,5 миллионов человек испытывают социально-экономические трудности, связанные с неврологическими, когнитивными и психосоциальными последствиями ЧМТ [5]. Это оправдывает разработку методов лечения, воздействующих на клеточно-молекулярные звенья патогенеза ЧМТ, лежащие в основе посттравматического неврологического и когнитивного дефицита.

Одним из перспективных способов нейропротекции при ЧМТ может стать генная терапия - метод, позволяющий индуцировать в клетках поврежденного мозга синтез тех или иных бел-

ков с потенциальным терапевтическим эффектом.

Аполипопротеин Е (апоЕ обозначает ген; АпоЕ обозначает белок) – гликопротеин плазмы крови, играющий центральную роль в метаболизме, транспорте и регуляции уровней холестерина и триглицеридов. После ЧМТ синтез АпоЕ приобретает важнейшее значение для репарации липидного компонента мембран нейронов и глиоцитов, обеспечивая транспорт холестерина и фосфолипидов в ранней и промежуточной фазах процесса реиннервации. При ЧМТ у АпоЕ-дефицитных животных выявляют более грубые структурные изменения и худший функциональный исход [4,6].

У человека существует 3 изоформы белка АпоЕ - $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$, которые отличаются наличием аргинина либо цистеина в 112-й и 158-й позициях аминокислотной последовательности. Первоначально аллель апоЕ $\epsilon 4$ был идентифицирован как фактор риска развития болезни Альцгеймера. Было доказано, что носительство аллеля $\epsilon 4$ гена апоЕ сопровождается дисфункцией липид-транспортных систем и в случае ЧМТ связано с худшим ростом нейритов и моделированием синапсов. Носительство $\epsilon 4$ -аллеля прямо коррелирует с наличием более массивных структурных проявлений ЧМТ у человека, худшими исходами травмы и развитием отдаленных последствий травмы, в частности - болезни Альцгеймера [3]. Возможность повлиять на баланс между внутриклеточными процессами, которые, с одной стороны, осуществляют эффекты первичной травмы и последующих вторичных повреждений мозга, а с другой стороны, обеспечивают регенеративно - репаративные процессы в ЦНС, в настоящее время предоставляется с помощью трансфера в клетки травмированного мозга гена апоЕ2.

Целью работы было изучение влияния генной терапии, вызывающей индукцию синтеза изоформы $\epsilon 2$ аполипопротеина Е в ткани травмированного мозга, на выраженность двигательных расстройств и нарушений памяти и обучаемости при ЧМТ в эксперименте.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на 15 крысах-самцах линии Wistar с массой тела от 350 до 400 г разводки вивария Института нейрохирургии. Животные были разбиты на 3 группы:

- **Контроль-1** - группа, в которой животным не наносилась ЧМТ и не выполнялось каких-либо хирургических манипуляций с лечебной целью (интактные животные).
- **Контроль-2** - группа животных с экспериментальной ЧМТ и установкой в левый боковой желудочек канюли, соединенной с подкожным резервуаром, заполненным физиологическим раствором вместо лекарственного препарата.
- **Опыт** - группа животных с экспериментальной ЧМТ и установкой в левый боковой желудочек канюли, соединенной с подкожным резервуаром для внутрижелудочковой инфузии препарата катионных липосом с плазмидным вектором, несущим ген апоЕ2, в посттравматическом периоде.

Нанесение экспериментальной ЧМТ и все хирургические манипуляции выполнялись под наркозом, который обеспечивался внутривенной инъекцией раствора тиопентала натрия (50 мг/кг). После завершения эксперимента на 10 сутки животные были умерщвлены с помощью внутривенной инъекции раствора тиопентала натрия (200 мг/кг). Мозг извлекали из полости

черепе для оценки эффективности трансфекции (определения мРНК, транскрибируемой с гена апоЕ2) методом обратнотранскриптной полимеразной цепной реакции (RT-PCR) и гистологического исследования. Результаты последних, опубликованные нами ранее [1,2], свидетельствуют, что генная терапия, направленная на индукцию синтеза изоформ АпоЕ в ткани головного мозга крыс с ЧМТ, оказывает положительный эффект на структуру и ультраструктуру гиппокампа, значительно снижая вторичную гибель его нейронов.

Моделирование ЧМТ. Для воспроизведения у крыс тяжелой ЧМТ использовалась "модель ударного ускорения" [7,10], обеспечивающая развитие, в основном, диффузных повреждений мозга. Под общей анестезией выполнялся продольный разрез скальпа головы длиной 2 см по средней линии с обнажением bregma (точки пересечения коронарного и сагиттального швов черепа) и lambda (точки пересечения сагиттального и ламбдовидного швов). После обнажения свода черепа крысы распатором и высушивания костной поверхности к кости прочно с помощью зубного цемента фиксировался так называемый "шлем" - круглая стальная пластина диаметром 1 см - в срединном положении между коронарным и ламбдовидным швами. Травма наносилась падением с высоты 1,5 м на "шлем" груза массой 450 г с тупой поверхностью, что обеспечивает ускорение движения головы при минимальном локальном воздействии груза в точке приложения травмирующей силы.

Создание векторных конструкций для генной терапии. В работе были использованы кДНК гена апоЕ2 человека, субклонированная в вектор pUC18, предоставленная профессором G. Dickson и исследователем Т. Athanasopoulos (факультет биохимии Королевского Лондонского университета, Великобритания) и вектор pCMV•SPORT6 ("Invitrogen", США), имеющий цитомегаловирусный промотор и сигнал полиаденилирования SV40, что позволяет экспрессировать клонированную в нем последовательность ДНК в эукариотических клетках. кДНК гена апоЕ2 переклонировали в вектор pCMV•SPORT6, по сайтам рестриктаз SmaI и SalI, вектор обрабатывали рестриктазами HindIII и SalI, при этом концы ДНК после обработки рестриктазой HindIII тупили с помощью фрагмента Кленова. Полученную конструкцию pCMV•SPORT6-APOE2 выделяли в препаративных количествах методом щелочного лизиса используя реактивы и колонки tip 500 фирмы "Qiagen" (США).

Внутрижелудочковые инфузии плазмидного вектора, несущего ген апоЕ2. Для доставки препарата в головной мозг крыс после нанесения травмы мы использовали «Наборы для мозговых инфузий» и осмотические помпы ALZET (производство DURECT Corp., США). 10 осмотических помп были заполнены в соответствии с

инструкцией производителя: 5 штук - физиологическим раствором (группа *Контроль-2*), и 5 штук - препаратом катионных липосом с плазмидным вектором, несущим ген апоЕ2 (группа *Опыт*). Использовалась модель помпы 2001D, обеспечивающая непрерывную инфузию препарата со скоростью 8 микролитров в час на протяжении 25 часов, что составляло суммарно около 200 мкл. Крысам группы *Опыт* проводилась внутрижелудочковая инфузия 25 мкг плазмидной ДНК. Препарат катионных липосом/ДНК готовился с помощью реактива DOTAP Methosulfate (5 мкл на 1 мкг ДНК) (SIGMA-ALDRICH, США) в соответствии с инструкцией производителя. Система, состоящая из канюли, катетера и осмотической помпы, собиралась в соответствии с инструкцией производителя. Сразу после нанесения травмы голова животного фиксировалась в стереотаксическом аппарате. "Шлем" и зубной цемент удалялись. В подкожном пространстве спины животного, начиная от нижнего края разреза и далее через межлопаточное пространство, корнцангом формировался карман для осмотической помпы. В точке проекции переднего рога левого бокового желудочка при помощи бормашины круглой фрезой на кость свода черепа накладывалось фрезевое отверстие. Использовались следующие стереотаксические координаты переднего рога бокового желудочка: кзади от bregma - 0,8 мм, латерально - 1,5 мм, дорсовентрально - 4,8 мм. Канюля длиной 5 мм устанавливалась через фрезевое отверстие и фиксировалась к поверхности черепа зубным цементом. Осмотическая помпа погружалась в подкожный карман. Кожная рана ушивалась узловыми атравматическими швами. Животное извлекалось из стереотаксического аппарата и помещалось в клетку.

Оценка нарушений двигательной функции. При оценке посттравматических двигательных дисфункций у крыс нами использовался наиболее часто употребляемый метод [9]. Исследователь, неинформированный о принадлежности животных к той или иной экспериментальной группе, оценивает по 5-балльной шкале (от 0 - тяжелого поражения до 4 - нормальной силы или двигательной функции) следующие показатели: 1) сгибание левой передней лапки при поднимании животного за хвост; 2) сгибание правой передней лапки при поднимании животного за хвост; 3) сгибание левой задней лапки в то время, когда передние конечности находятся на ровной поверхности, а задние поднимаются тягой за хвост; 4) сгибание правой задней лапки в то время, когда передние конечности находятся на ровной поверхности, а задние поднимаются тягой за хвост; 5) способность противостоять боковому толчку влево; 6) способность противостоять боковому толчку вправо; 7) способность стоять на наклонной поверхности в левой позиции (левым боком вверх); 8) способность стоять на наклонной поверхности в правой позиции

(правым боком вверх); 9) способность стоять на наклонной поверхности в вертикальной позиции. В трех последних тестах максимальной оценкой в 4 балла оценивается способность животного стоять на плоскости, наклоненной под углом в 40°, 3 балла - 37,5°, 2 балла - 35°, 1 балл - 32,5° и 0 баллов - <32,5°.

В нашем исследовании оценка двигательной функции проводилась в группах *Контроль-2*, *Опыт* в день начала эксперимента, до нанесения травмы, (0-й день) и с 1-го по 7-й дни после травмы. В группе *Контроль-1* данный показатель оценивался в течение тех же 8 дней. Общий функциональный показатель для каждого животного определяется суммированием баллов, полученных во всех тестах.

Оценка нарушений когнитивных функций. Нарушения когнитивных функций после экспериментальной ЧМТ выявляли с помощью оценки пространственной памяти в водном лабиринте Морриса. Поскольку расстройства памяти сохраняются после экспериментальной ЧМТ более продолжительное время по сравнению с двигательными нарушениями [8], исследование животных в водном лабиринте Морриса проводили в период с 7-х по 10-е сут после травмы, чтобы имеющийся ранее неврологический дефицит не повлиял на способность животных плавать, делая недостоверными результаты данного теста.

Водный лабиринт Морриса представлял собой круглый бак диаметром 140 см и высотой 45 см, заполненный теплой водой, которая делалась непрозрачной с помощью красителя (высота заполнения бака водой — 30 см). В постоянное место бака помещали подвижную платформу диаметром 10 см и высотой 28 см, поверхность которой находится на 2 см ниже поверхности воды. На 7–8–9–10-е сут после нанесения травмы проводили 16 "тренировок" животных (4 в день), в которых они обучались находить платформу, полагаясь на внешние визуальные ориентиры. Во время каждой из 4 "тренировок" в течение дня животное погружали поочередно в одну из 4 постоянных "стартовых позиций" (их очередность в течение дня была случайной). После достижения животным платформы его оставляли там в течение 30 с, а затем переносили в клетку. Между "тренировками" в течение дня выдерживался 4-минутный интервал. В каждый день исследования для каждой крысы определяли показатель "времени поиска" - среднее для 4 "тренировок" время (в секундах), затраченное животным на достижение платформы. На основе этих данных определяли среднее "время поиска" для каждой из групп эксперимента в конкретный день исследования. Увеличение "времени поиска" свидетельствует о большем дефиците пространственной памяти.

Обработку данных осуществляли методами вариационной статистики. Результаты W-теста показали, что все выборки в сравниваемых

группах были распределены по нормальному закону. Поэтому для оценки статистической вероятности различий между средними значениями параметров в сравниваемых группах использовали *t*-критерий Стьюдента. Достоверными считались различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Влияние трансфекции клеток головного мозга крыс геном апоЕ2 на динамику двигательной дисфункции и когнитивных нарушений при экспериментальной ЧМТ. Исследование невроло-

гических нарушений по шкале оценки двигательной дисфункции показало, что экспериментальная ЧМТ в группе *Контроль-2* вызывает выраженный неврологический дефект, который демонстрирует тенденцию к постепенному регрессу к 7-м суткам после травмы ($35,0 \pm 0,70$ балла до нанесения травмы, $15,4 \pm 3,43$ балла в 1-е сутки, $26,9 \pm 3,16$ балла на 7-е сутки). Данный показатель во все сроки исследования (1-7 сутки) оставался достоверно отличным от данных группы *Контроль-1*, то есть от нормы.

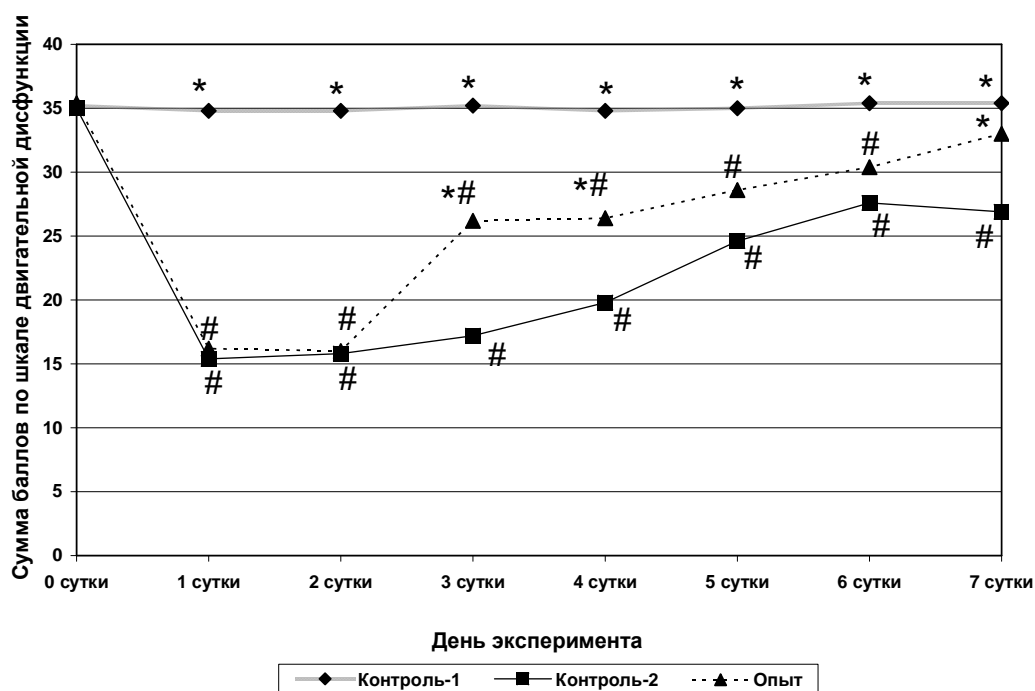


Рис. 1. Влияние генной терапии с использованием гена апоЕ2 на динамику неврологического дефицита у крыс с экспериментальной ЧМТ

* - Различие с группой *Контроль-2* достоверно

- Различие с группой *Контроль-1* достоверно

В группах *Опыт* проведенное лечение способствовало тому, что неврологический дефицит после травмы регрессировал быстрее по сравнению с группой *Контроль-2* (ЧМТ без лечения). Сумма баллов по шкале оценки двигательной дисфункции на 3-и, 4-е и 7-е сутки в опытной группе достоверно превышала аналогичные показатели группы *Контроль-2* ($26,2 \pm 3,96$ балла в группе *Опыт* по сравнению с $17,2 \pm 3,11$ баллами в *Контроле-2* на 3-и сутки, $26,4 \pm 3,36$ балла в *Опыте* по сравнению с $19,8 \pm 3,11$ баллами в *Контроле-2* на 4-е сутки, $33,0 \pm 2,91$ балла в группе *Опыт* по сравнению с $26,9 \pm 3,16$ баллами в группе *Контроль-2* на 7-е сутки). В последнем сроке исследования (7-е сутки) данные группы (ЧМТ+генная терапия) существенно не отличались от результата группы *Контроль-1*, то есть достигали нормальных зна-

чений.

Оценка влияния генной терапии на динамику расстройств пространственной памяти у крыс с ЧМТ показало, что уже в первый день проведения исследования в водном лабиринте Морриса (7-е сутки после травмы) было отмечено достоверное отличие "времени поиска" платформы в группах *Контроль-2* и *Опыт* (соответственно $86,4 \pm 4,32$ с и $83,2 \pm 4,22$ с) от значения этого показателя в группе *Контроль-1* ($69,2 \pm 2,15$ с). Такое различие объясняется тем, что в группе *Контроль-1* (крысы без ЧМТ) животные быстрее находили платформу уже в ходе 3-й и 4-й "тренировок" первого дня исследования (7-е сутки после травмы). В последующие дни в группе *Контроль-1* "время поиска" платформы быстро сокращалось. В отличие от этого, в группе *Контроль-2* (ЧМТ без лечения) "время поиска"

уменьшалось более медленными темпами и во все сроки исследования достоверно превышало аналогичный показатель группы *Контроль-1* – соответственно $74,2 \pm 3,27$ с и $17,2 \pm 2,28$ с на 8-е сутки, $64,7 \pm 4,03$ и $16,2 \pm 1,80$ с на 9-е сутки, $61,2 \pm 3,62$ с и $9,6 \pm 2,16$ с на 10-е сутки. Это указывает, что экспериментальная ЧМТ в нашем исследовании вызывала у животных отчетливый дефицит пространственной памяти, значительно ухудшала их обучаемость.

В группе *Опыт* было отмечено положительное влияние трансфекции ткани головного мозга

геном апоЕ2 на регресс когнитивных нарушений у экспериментальных животных. "Время поиска" было достоверно меньшим по сравнению с таковым в группе *Контроль-2* (ЧМТ без лечения) на 8-е и 9-е сутки, в группе *Опыт-2* - на 7-е, 8-е, 9-е и 10-е сутки. Так, на 8-е сутки эксперимента значение этого показателя в опытной группе составляло $49,9 \pm 4,72$ с по сравнению с $74,2 \pm 3,27$ с в группе *Контроль-2*, на 9-е сутки - $36,5 \pm 3,26$ с по сравнению с $64,2 \pm 4,03$ с, а на 10-е сутки - $31,8 \pm 4,63$ с по сравнению с $61,2 \pm 3,62$ с (различия достоверны во все указанные сроки).

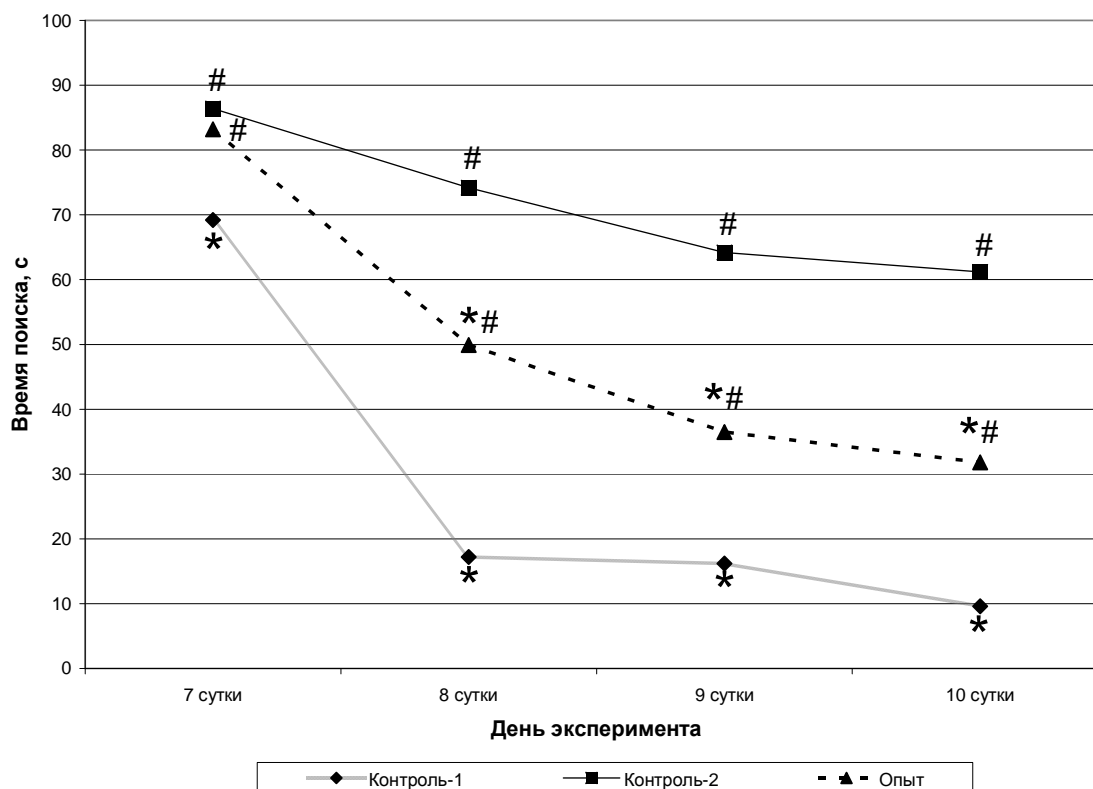


Рис.2. Влияние генной терапии с использованием гена апоЕ2 на динамику когнитивных нарушений у крыс с экспериментальной ЧМТ

* - Различие с группой *Контроль-2* достоверно

- Различие с группой *Контроль-1* достоверно

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в нашем эксперименте трансфекция клеток травмированного мозга геном апоЕ2 способствует более быстрому регрессу неврологического дефицита и уменьшению когнитивных нарушений, в частности снижению дефицита пространственной памяти и обучаемости.

Выводы

1. Генная терапия является перспективным методом лечения неврологических и когнитивных последствий черепно-мозговой травмы.
2. Индукция синтеза изоформы $\epsilon 2$ аполипопротеина Е в ткани головного мозга с помощью плазмидного вектора, доставляемого в клетки катионными липосомами, эффективно способствует регрессу неврологического дефицита и когнитивных нарушений при экспериментальной

черепно-мозговой травме у крыс.

Литература

1. Белошицкий В.В. Основные направления применения генной терапии при черепно-мозговой травме // Вісн. Українського товариства генетиків і селекціонерів. – 2005. – Т.3, №1-2. – С.15-20.
2. Белошицкий В.В. Влияние генной терапии на структурные проявления черепно-мозговой травмы в эксперименте / В.В. Белошицкий, В.М. Семенова, Н.Я. Гридина [и др.] // Укр. нейрохірург. журн. – 2009. – №1. – 14-20.
3. Педаченко Е.Г. Аполипопротеин Е: физиологическая роль и возможная терапевтическая эффективность при черепно-мозговой травме / Е.Г. Педаченко, В.В. Белошицкий, И.Г. Васильева // Нейрохірургія. – 2003. – №1. – С.59-65.
4. Chen Y. Motor and cognitive deficits in apolipoprotein E-deficient mice after closed head injury / Y. Chen, L.

- Lomnitski, D.M. Michaelson, E. Shohami // *Neuroscience*. - 1997. - V.80, №4. - P.1255-1262.
5. Fujimoto S.T. Motor and cognitive function evaluation following experimental traumatic brain injury / S.T. Fujimoto, L. Longhi, K.E. Saatman [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 2004. - V.28. - P.365-378.
 6. Lynch J.R. Apolipoprotein E affects the central nervous system response to injury and the development of cerebral edema / J.R. Lynch, J.A. Pineda, D. Morgan [et al.] // *Ann. Neurol.* - 2002. - V.51, №1. - P.113-117.
 7. Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics / A. Marmarou, M.A. Foda, W. van den Brink [et al.] // *J. Neurosurg.* - 1994. - V.80. - P. 291 - 300.
 8. Morris R.G.M. Developments of a water maze procedure for studying spatial learning in the rat // *J. Neurosci. Methods*. - 1984. - V.11. - P. 47- 60.
 9. Philips M.F. Neuroprotective and behavioral efficacy of nerve growth factor-transfected hippocampal progenitor cell transplants after experimental traumatic brain injury / M.F. Philips, G. Mattiasson, T. Wieloch [et al.] // *J. Neurosurg.* - 2001. - V.94, № 5. - P. 765-774.
 10. Yang X.Y., Yang S.Y., Zhang J.N., Xue L. Experimental study on expression and activation of caspase 3 after acute brain trauma// *Proceedings 12th World Congress of Neurosurgery*. - 2001. - P. 155-157.

Резюме

КОРЕКЦІЯ НЕВРОЛОГІЧНОГО Й КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ МЕТОДОМ ГЕННОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ГЕНУ АПОЕ2

Білошицький В.В., Гридіна Н.Я., Циба Л.О., Величко О.М.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, генна терапія, АпоЕ2, рухові розлади, когнітивні порушення

Мета роботи – вивчення впливу генної терапії, що викликає індукцію синтезу ізоформи ε2 аполіпопротеїну Е в тканині травмованого мозку, на виразність рухових розладів і порушень пам'яті та здатності до навчання при черепно-мозковій травмі (ЧМТ) в експерименті. Тяжка ЧМТ завдавалась щурам під загальною анестезією в результаті вільного падіння вантажу вагою 450 г з висоти 1,5 м. Внутрішньошлуночкова інфузія катіонних ліпосом DOTAP, що несли 25 мкг плазмідного вектору рCMV•SPORT6 з кДНК гену апоЕ3, виконувалась за допомогою осмотичних pomp ALZET. Оцінка посттравматичного неврологічного дефіциту виконувалась за шкалою рухової дисфункції в день початку експерименту (0-й день) та з 1-го до 7-го дня після травми. Когнітивні функції (просторова пам'ять та здатність до навчання) оцінювали у водному лабіринті Морріса впродовж 7-10 днів після травми. Результати дослідження показують, що індукція синтезу ізоформи ε2 АпоЕ за допомогою плазмідного вектору, що доставлявся в клітини за допомогою катіонних ліпосом, сприяє більш швидкому регресові неврологічних і когнітивних розладів при експериментальній ЧМТ.

Summary

CORRECTION OF NEUROLOGIC AND COGNITIVE DEFICIENCY UNDER EXPERIMENTAL CRANIOCEREBRAL TRAUMA BY GENE THERAPY WITH THE APOE2 GENE

Biloshytsky V.V., Gridina N.Ya., Tsyba L.O., Velychko O.M.

Key words: craniocerebral trauma, gene therapy, apoE2, motor dysfunction, cognitive disorders

The research was aimed to study the effect of gene therapy causing the induction of apoE ε2 synthesis in damaged brain tissue on the level of motor dysfunction and memory and learning disorders after experimental craniocerebral trauma (CCT). Severe CCT in rats was inflicted under the general anesthesia by free fall of the weight (450 g) from a height of 1.5 m. The mixture of cation DOTAP liposomes and 25 μg of plasmid vector pCMV•SPORT6 with cDNA of APOE2 gene was infused intraventricularly. The estimation of posttraumatic neurologic deficiencies was performed according to the scale of motor dysfunction at the beginning of the experiment (0 day) and from the 1st to the 7th day after CCT. Cognitive functions (spatial memory and learning abilities) were tested by means of Morris water maze within 7-10 days after CCT. The data obtained show the cationic liposome-mediated APOE2 gene transfer causes the quicker regress of neurologic and cognitive disorders after experimental CCT.

УДК 615.273.55:547.458.87]:615.099.07:616-07-092.9

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО ПРЕПАРАТА АНТИТРОМБОЗНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ГЕМИЦЕЛЛЮЛОЗ

Владимирская Т.Э., Веякина Н.Н., Адамович А.В., Криворот С.Г., Торгашев В.И.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск

НИИ физико-химических проблем БГУ, г.Минск

В статье приведены результаты токсикологической оценки нового препарата антитромбозного действия на основе гемицеллюлоз на организм белых крыс в ходе острого опыта. Среднесмертельная доза для данного вида животных при однократном внутрижелудочном и внутривенном введении не определена и составляет более 5600 и 800 мг/кг соответственно. Показано, что среднесмертельная доза исследуемого препарата при однократном подкожном введении белым крысам составляет $744,05 \pm 105,85$ мг/кг.

Ключевые слова: препарат антитромбозного действия, острая токсичность.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной инвалидности и смертности населения всех экономически развитых стран мира. Наиболее частым проявлением ССЗ является развитие инфаркта миокарда и инсульта мозга, а также гангрены нижних конечностей. В основе данных заболеваний лежит развитие тромбоза в коронарных, мозговых и периферических артериях [1].

Основным препаратом, применяемым в настоящее время для предотвращения тромбообразования, является антикоагулянт прямого действия гепарин. В связи с тем, что гепарин добывается из лёгких крупного рогатого скота и мукозы свиней, препарат является потенциальным переносчиком вируса "коровьего бешенства" и иммунодефицита и должен проходить обязательный контроль на соответствующие вирусы, контроль жесткий, дорогостоящий и дефицитный.

Альтернативу гепарину за рубежом представляет пентозанполисульфат (SP-54) – прямой антикоагулянт последнего поколения. Положительной отличительной особенностью этого препарата является то, что он изготавливается из древесины бука и не требует тестирования на наличие вирусов "коровьего бешенства" и СПИ-Да [2].

НИИ физико-химических проблем Белорусского государственного Университета был разработан препарат антитромбозного действия на основе сульфатированных полисахаридов (гемицеллюлоз) – пентозанполисульфат натрия. Важным этапом разработки и внедрения в клиническую практику нового отечественного антикоагулянта, являются доклинические исследования данного препарата.

Целью настоящей работы явилось изучение в эксперименте острой токсичности антикоагулянта пентозанполисульфата натрия в двух лекарственных формах – порошок и 10% раствор для инфузий на белых крысах.

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены в стационарном vivarii БелМАПО белых крысах обоего пола линии Вистар массой 223-258 г. Животные содер-

жались в условиях стационарного vivaria на полноценном стандартном пищевом рационе согласно установленным нормам. Для питья мелких лабораторных животных использовались автопоилки. Кормление производилось в фиксированное время. В аналогичных условиях содержались животные контрольной группы. До начала эксперимента животные находились под карантинным наблюдением в течение двух недель. В течение 24 часов накануне введения препарата животные были лишены корма.

Для определения значений острой токсичности исследуемого препарата были использованы следующие лабораторные тесты и критерии оценки: смертность животных, внешний вид, поведение, состояние шерстного покрова и видимых слизистых, симптомы интоксикации, потребление пищи и воды, масса тела, массы отдельных внутренних органов, изучение гистологической структуры органов с выраженными макроскопическими изменениями.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями по доклиническому изучению безопасности лекарственных средств [3, 4].

Внутрижелудочно порошковую форму препарата вводили однократно крысам в объеме 1 мл. Для интрагастрального введения раствора экспериментальным животным использовали металлические зонды равного диаметра. Для внутривенного и подкожного введения использовали инфузионную форму препарата, 10% раствор пентозанполисульфата натрия. Внутривенно препарат вводили однократно крысам в объеме 2мл в хвостовую вену. Подкожно препарат вводили однократно крысам в объеме 6-1 мл при помощи инъекции в межлопаточную область. Дозы для введения рассчитывались на основании последних данных массы тела животных.

По истечении срока наблюдения животных (опытных и контрольных) забивали путем мгновенной декапитации с соблюдением принципов биоэтики (в соответствии со стандартами GLP) на фоне тиопенталового наркоза [5]. После некропии проводили макроскопическое исследование внутренних органов животных.

Результаты и их обсуждение

При однократном внутрижелудочном введении исследуемого препарата белым крысам в дозе 5600 мг/кг гибели животных течение срока наблюдения (14 суток) не происходило.

Через сутки после введения препарата отмечена диарея и повышенное потребление воды. В целом животные имели нормальный внешний вид, охотно поедали корм.

Внешний вид, поведение, состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек подопытных животных в течение всего периода наблюдения (14 суток) не были изменены.

Макроскопическая картина внутренних органов животных в опытной группе не отличалась от таковой у животных контрольной группы. Патологических изменений не выявлено.

Таким образом, при внутрижелудочном введении исследуемого препарата в дозе 5600 мг/кг смертности животных не наблюдалось, значение LD₅₀ не установлено, данный параметр превышает значение вышеуказанной дозы.

При внутривенном введении в дозе 800 мг/кг отмечена гибель одного животного через сутки после введения препарата.

Остальные животные мало отличались от контрольной группы (снижена двигательная активность), внешний вид и состояние шерстного покрова, кожи и видимых слизистых оболочек подопытных животных в течение всего периода наблюдения не были изменены.

Отмечено снижение массы тела животных опытной группы по сравнению с контрольной.

Таким образом, при внутривенном введении исследуемого препарата в дозе 800 мг/кг наблюдалась единичная смертность животных, значение LD₅₀ не установлено, данный параметр превышает значение вышеуказанной дозы.

При подкожном введении препарата белым крысам в дозе 2400 мг/кг отмечена гибель всех (4) животных. Во время вскрытия павших животных, на месте инъекции отмечена обширная гематома.

При подкожном введении препарата в дозе 1200 мг/кг группе животных (n=10), отмечена гибель 8 животных. При вскрытии наблюдались обширные подкожные кровоизлияния на месте инъекции. Желудок и верхние отделы кишечника наполнены жидким содержимым с примесью крови, содержание крови в нижних отделах желудочно-кишечного тракта отмечалось в меньшей степени. Остальные внутренние органы без видимых изменений.

У всех животных этой группы наблюдалось наличие крови в кале, также отмечено угнетение двигательной активности и пищевого поведения животных.

При подкожном введении препарата в дозе 800 мг/кг группе животных (n=10), отмечена гибель 7 животных. Смерть животных фиксировалась на 1-3 сутки эксперимента. Начиная со вторых суток, у всех экспериментальных живот-

ных наблюдалось повышенное потребление воды и наличие крови в кале, на месте инъекции наблюдался значительный отек.

При вскрытии павших животных отмечена обширная гематома в месте инъекции, кишечник заполнен кровью. На макроскопическом уровне наблюдались полиочаговые кровоизлияния в слизистой желудка и тонкой кишки крыс.

При микроскопическом исследовании отмечались распространенные поверхностные эрозии слизистой оболочки желудка с некрозом, отторжением эпителия.

При подкожном введении препарата в дозе 400 мг/кг группе животных (n=10) отмечена гибель 2 животных на вторые сутки после введения исследуемого препарата.

У выживших животных в течение первой недели наблюдения отмечено снижение двигательной активности, и пищевого поведения. Отечность в области холки сохранялась на протяжении всего срока наблюдения.

При макроскопическом исследовании желудка и кишечника крыс – полиочаговые кровоизлияния и изъязвления в слизистой желудка и тонкой кишки. На микроскопическом уровне – распространенные поверхностные эрозии слизистой оболочки желудка с некрозом, отторжением эпителия. В отдельных препаратах наблюдались язвы – дефект распространяется до мышечной пластинки слизистой оболочки.

Данные расчета показателя ЛД₅₀ представлены в таблице:

Таблица
Расчетные показатели среднесмертельной дозы препарата «Сульфазем» для крыс при подкожном введении

ЛД ₅₀	744,05
Стандартная ошибка ЛД ₅₀	105,85
Нижняя граница ЛД ₅₀ (LD ₅₀ LCL)	527,57
Верхняя граница ЛД ₅₀ (LD ₅₀ UCL)	960,54
Уровень значимости	0,05

Полученные нами результаты исследования острой токсичности разрабатываемого препарата антитромбозного действия, согласуются с литературными данными об острой токсичности аналогичных препаратов [6], которые также указывают на низкую токсичность пентозанполисульфата натрия при внутрижелудочном и внутривенном введении и отмечают смертность животных при подкожном введении.

Выводы

Однократное внутрижелудочное введение исследуемого препарата антитромбозного действия белым крысам в максимально допустимом объеме (доза 5600 мг/кг) не вызывало гибели животных, следовательно LD₅₀ данного препарата при пероральном введении для крыс >5600мг/кг.

При внутривенном введении исследуемого препарата белым крысам в дозировке 800мг/кг наблюдалась единичная гибель животного, следовательно LD₅₀ данного препарата при внутривенном введении для крыс >800 мг/кг.

Подкожное введение исследуемого препарата белым крысам в дозах 2400, 1200, 800 и 400 мг/кг вызывало гибель животных, расчетный показатель LD₅₀ данного препарата при подкожном введении для крыс составил 744,05 ± 105,85 мг/кг.

Литература

1. Tendera M. Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe / M. Tendera // Eur. Heart J. – 2005. – V.7. – P.5-10.
2. Оболенский С.В. Пентозанполисульфат (SP-54) как альтернатива гепарина при искусственном

кровообращении (экспериментальное исследование) / С.В. Оболенский, В.В. Козлов // Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. акад. им. И.И. Мечникова. – 2007. – № 1. – С. 100 - 102.

3. Методические указания "Постановка исследований в объеме первичной токсикологической оценки веществ". – N 48-9405 от 30.06.94. – МЗ РБ, Мн., 1996. – С. 8-13.
4. Руководящий нормативный документ РД-126-91. «Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP)» – М., 1992. – 80 с.
5. Обезболивание животных в эксперименте : Методические рекомендации. – М., 1985. – 54 с.
6. Abdo K.M. Toxicity and carcinogenicity of Elmiron in F344/N rats and B6C3F1 mice following 2 years of gavage administration // K.M. Abdo, J.D. Johnson, A.Nyska // Arch. Toxicology. – 2003. – V.77, №12. – P. 702-711.

Реферат

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НОВОГО ПРЕПАРАТУ АНТИТРОМБОЗНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ГЕМІЦЕЛЮЛОЗ

Владимирська Т.Э., Вєялкіна Н.М., Адамович А.В., Криворот С.Г., Торґашов В.І.

Ключові слова: препарат антитромбоної дії, гостра токсичність.

В статті наведено результати токсикологічної оцінки нового препарату антитромбоної дії на основі геміцелюлоз на організм білих щурів в ході гострого досліду. Середньосмертельна доза для даного виду тварин при одноразовому внутрішньошлунковому та внутривенному введенні не визначена і складає більш як 5600 и 800 мг/кг відповідно. Показано, що середньосмертельна доза досліджуваного препарату при одноразовому підшкірному введенні складає 744,05 ± 105,85мг/кг.

Summary

INVESTIGATION OF ACUTE TOXICITY OF NEW MEDICINE BASED ON HEMICELLULOSE WHICH HAS ANTI-THROMBOTIC EFFECT

Vladimirskaya T.E., Veyalkina N.N., Adamovich A.V., Krivorot S.G., Torgashev V.I.

Key words: substance, antithrombotic effect, acute toxicity.

The paper presents the results of toxicological estimation of a new drug based on hemicellulose which has antithrombotic properties. The estimation was carried out on white rats during the acute experiment. Mean lethal dose of tested drug for the animals has not been determined by single intragastric and intravenous introduction and most likely is above 5 600 and 800 mg/kg, accordingly. It has been shown that 744,05 ± 105,85 mg/kg is the mean lethal dose of investigated substance by subcutaneous introduction for the white rats.

УДК: 616.225-006.04-018-074

ДИFUЗНІ ГІПЕРПЛАСТИЧНІ ПРОЦЕСИ В БАГАТОШАРОВОМУ ПЛОСКОМУ ЕПІТЕЛІЇ СПРАВЖНІХ ГОЛОСОВИХ СКЛАДОК ГОРТАНІ

Гасюк Ю.А., Зачепило С.В.

ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Встановлено, що у багатошаровому плоскому епітелії справжніх голосових складок гортані існує три рівні структурно-функціональної організації. Диференціюванні і проліферація епітеліоцитів регулюється системою внутрієпітеліальних макрофагів: клітинами Лангерганса, дендритними клітинами I і II типу. В результаті порушень регуляції в епітелії виникають дифузні гіперпластичні процеси, які проявляються в базальному і парабазальному шарах акантозом або вегетацією, в шипуватому — паракератозом чи дискератозом, а в зернистому і роговому — справжнім кератозом чи гуперкератозом.

Вступ

Справжні голосові складки гортані покриті багатошаровим плоским незроговілим епітелієм. В ході постнатального онтогенезу внаслідок комплексного впливу факторів зовнішнього середовища цей різновид епітелію підлягає значній структурній перебудові [1; 2; 3]. Згідно класичної теорії [9], структурно-функціональна організація епітеліоцитів базального та парабазального шару регулюється клітинами Лангерганса, які являють собою центри окремих епідермальних проліферативних одиниць. Диференціювання шипуватих та зернистих епітеліоцитів регулюється дендритними клітинами I типу та II типу [5; 7]. Очевидно, що виникнення дифузних гіперпластичних процесів в багатошаровому плоскому епітелії пов'язано із порушенням функції клітин системи внутрішньоепітеліальних макрофагів. В той же час дифузні гіперпластичні процеси являють собою зворотні передпухлинні стани, на фоні яких можуть виникати певні гістологічні різновиди плоскоклітинного раку гортані.

В зв'язку з цим, вивчення структурно-функціональної організації багатошарового плоского епітелію справжніх голосових складок гортані, а також дифузних гіперпластичних процесів, які виникають в ньому, є актуальним та перспективним напрямком наукових досліджень.

Мета дослідження. Метою даного дослідження стало вивчення структурно-функціональної організації багатошарового плоского епітелію справжніх голосових складок гортані, а також дифузних гіперпластичних процесів, які виникають в ньому.

Об'єкт та методи дослідження

Об'єктом дослідження стала слизова оболонка справжніх голосових складок гортані. Вивчення структурно-функціональної організації багатошарового плоского епітелію проводилось на матеріалі, отриманому в Полтавському обласному судово-медичному бюро під час розтинів 11 осіб

зрілого віку (30-59 років), які померли від нещасних випадків. Дифузні гіперпластичні процеси в багатошаровому плоскому епітелії вивчались на матеріалі, який отримали в Полтавському обласному патолого-анатомічному бюро під час розтинів 12 осіб похилого віку (60-69 років), що померли від захворювань, не пов'язаних з патологією гортані.

Із отриманого матеріалу виготовляли гістологічні препарати за загальноприйнятою методикою, які забарвлювали гематоксилін-еозином, а також комбінованими гістохімічними методами забарвлення: ШИК-реакція - тіоніновим синім, ШИК-реакція з дофарбуванням за способом Бергмана, ШИК-реакція — тіоніновим синім з дофарбуванням за способом Бергмана. Крім того проводились імуногістохімічні дослідження з використанням моноклональних антитіл до високомолекулярного цитокератину (клон СК 34 βЕ 12, DakoCytomation). Ідентифікація клітин системи внутрішньоепітеліальних макрофагів в багатошаровому плоскому епітелії проводилась на кріостатних зрізах з використанням специфічного маркера Cd-4 («Сорбент», Росія).

Результати дослідження.

За результатами власних досліджень встановлено, що багатошаровий плоский епітелій справжніх голосових складок гортані характеризується незавершеним ортокератозом та має три рівні диференціювання епітеліоцитів, які регулюються клітинами системи внутрішньоепітеліальних макрофагів (клітинами Лангерганса та дендритними клітинами I типу та II типу).

Перший рівень структурно-функціональної організації багатошарового плоского епітелію розташований на рівні базального та парабазального (проміжного) шару. Базальні епітеліоцити в цитоплазмі містять тонофібрили та контактують із базальною мембраною за допомогою напівдесмосом, а між собою з'єднуються по полюсах завдяки десмосомоподібним контактам. Парабазальні клітини контактують за допомогою поляр-

* Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія" "Запальні та незапальні хвороби органів і систем людини, що формуються під впливом екологічних, стресових, імунних, метаболічних та інфекційних факторів. Стан гемо - гомеостазу, гемодинаміки при застосуванні традиційних та нетрадиційних засобів лікування", номер держреєстрації: 0198V000134.

них десмосом. В цитоплазмі епітеліоцитів базального та парабазального шару визначаються поодинокі тонофібрили та їх пучки – тонофіламенти, що підтверджується низьким ступенем експресії цитокератину СК 34 βЕ 12. Серед базального та парабазального шару розташовані клітини Лангерганса, які за допомогою цитоплазматичних відростків в межах своєї проліферативної одиниці контактують із клітинами даних шарів. Очевидно, завдяки кейлоноподібним речовинам вони пригнічують проліферативну активність базальних епітеліоцитів [4; 8; 9].

Другий рівень структурно-функціональної організації багатошарового плоского епітелію регулюється дендритними клітинами I типу. Останні виділяють цитокіни, які обумовлюють диференціювання темних та світлих шипуватих епітеліоцитів [5; 7]. Завдяки відросткам дендритні клітини I типу забезпечують горизонтальний анізоморфізм епітеліоцитів шипуватого шару. Темні шипуваті клітини в цитоплазмі містять тонофібрилярні структури та тонофіламенти, які виявляються безпосередньо навколо ядра, або на периферії цитоплазми, біля чисельних десмосом. В цитоплазмі світлих шипуватих клітин зберігається лише частина тонофібрилярних структур. Це пов'язано із частковим виходом останніх в розширені міжклітинні простори.

На рівні зернистого шару та маловираженого шару рогових лусочок розташований третій рівень структурно-функціональної організації, який очевидно регулюється дендритними клітинами II типу. В цитоплазмі зернистих клітин виявляються кератиносоми або гранули Одландора, які виділяють кератогіалінові маси. Останні разом із пучками тонофібрил формують тонофібрилярно-кератогіалінові комплекси. В зв'язку з цим в зернистих клітинах визначається більш низький ступінь експресії цитокератина СК 34 βЕ 12, в порівнянні із шипуватими епітеліоцитами. В деяких рогових лусочках, що десквамуються на поверхні епітелію у вигляді пластів, частково зберігаються пікнотичні ядра. Згідно літературним даним [6], такі рогові лусочки називаються «Т-клітинами» та свідчать про незавершений процес ортокератозу.

Таким чином в процесі диференціювання клітинних елементів багатошарового плоского епітелію відбуваються пошарові зміни орієнтації епітеліоцитів, а також їх ядер по відношенню до базальної мембрани. Згідно теорії [9], структурно-функціональна організація епітеліоцитів базального та парабазального шару регулюється клітинами Лангерганса, які являють собою центри окремих епідермальних проліферативних одиниць. За допомогою відростків в межах своєї епідермальної проліферативної одиниці вони контактують із епітеліоцитами даних шарів, обумовлюють їх верикальний анізоморфізм та

регулюють процеси проліферації та спеціалізації [4; 8; 9].

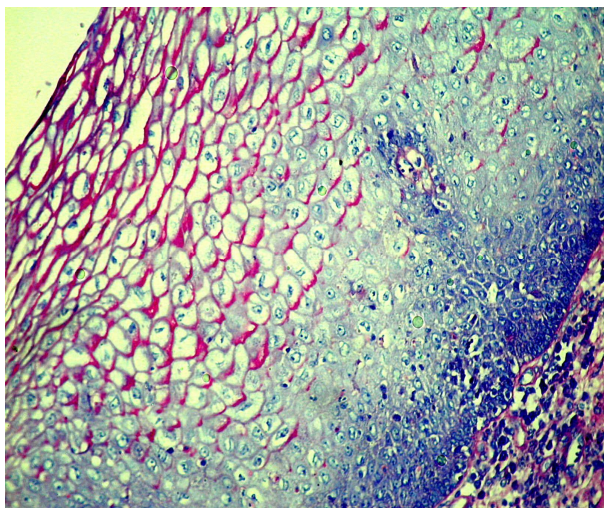
Проведені імуногістохімічні дослідження з використанням специфічного маркера Cd-4 дозволили ідентифікувати серед шарів багатошарового плоского епітелію клітини системи внутрішньоепітеліальних макрофагів. В нижніх відділах епітелію визначаються клітини з відростками, що розташовані перпендикулярно по відношенню до базальної мембрани (клітини Лангерганса). В шипуватому, а іноді в зернистому шарі спостерігається експресія дендритних клітин, які на відміну від клітин Лангерганса, розташовані косо, або навіть горизонтально по відношенню до базальної мембрани.

Таким чином клітини системи внутрішньоепітеліальних макрофагів (клітини Лангерганса та дендритні клітини I та II типу) формують різні рівні структурно-функціональної організації багатошарового плоского епітелію та регулюють диференціювання та проліферація його клітинних елементів.

За результатами власних досліджень встановлено, що у осіб похилого та старечого віку в багатошаровому плоскому епітелії справжніх головкових складок гортані визначаються дифузні гіперпластичні процеси.

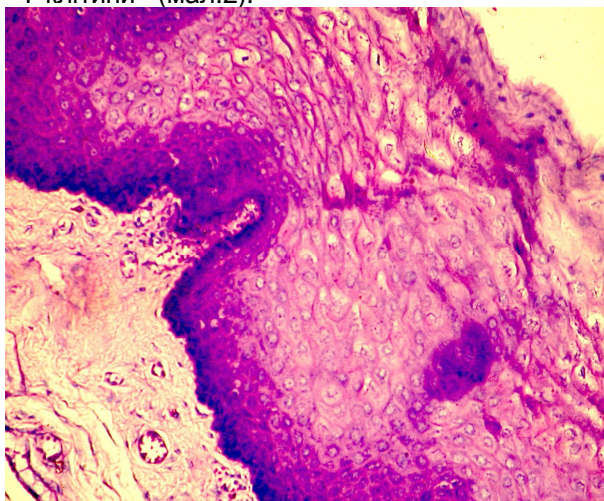
На першому структурно-функціональному рівні організації дифузні гіперпластичні процеси переважно проявляються у вигляді акантозу та вегетацій. Дані процеси виникають внаслідок різних варіантів постмітотичної міграції базальних клітин [4]. Акантоз виникає в разі, коли дві дочірні клітини залишаються в базальному шарі, що обумовлює неглибоке вrostання контурів базальної мембрани в підлеглу сполучну тканину. При міграції обох дочірніх клітин в парабазальний шар, або однієї в парабазальний, а іншої – в шипуватий, спостерігається глибоке вrostання епітелію в підлеглу сполучну тканину у вигляді вегетацій. Таким чином ділянки акантозу та вегетацій являють собою локальні адаптаційні тканинні реакції.

Дифузні гіперпластичні процеси на другому рівні структурно-функціональної організації проявляються паракератозом або дискератозом. При паракератозі серед шарів темних шипуватих клітин з'являються світлі шипуваті, а також одиничні зернисті епітеліоцити. Дискератоз виникає внаслідок руйнування тонофібрилярно-десмосомальних комплексів в клітинних елементах шипуватого шару. При цьому зруйновані ШИК-позитивні комплекси тонофібрилярних структур зміщуються до одного із полюсів світлих шипуватих клітин або виходять за їх межі – в міжклітинні простори (мал.1).



Мал. 1. Дискератоз в багатошаровому плоскому епітелії справжніх голосових складок гортані. Забарвлення ШИК-реакція - тіоніновим синім. 36. 20x10.

Звичайний кератоз та гіперкератоз являють собою дифузні гіперпластичні процеси, що виникають на третьому структурно-функціональному рівні організації. Звичайний кератоз виникає внаслідок гіперплазії світлих шипуватих клітин, а також вираженого паракератозу. Таким чином визначається потовщення шипуватого шару, а також нерівномірне потовщення зернистого. Крім того, за рахунок скупчення в міжклітинних просторах ШИК-позитивних структур спостерігається розшарування рогового шару. Гіперкератоз проявляється потовщенням рогового шару за рахунок ШИК-позитивних лусочок, що формують гомогенні поля, серед яких зустрічаються поодинокі рогові лусочки з пікнотичними ядрами – «Т-клітини» (мал.2).



Мал. 2. Гіперкератоз в багатошаровому плоскому епітелії справжніх голосових складок гортані. Забарвлення ШИК-реакція— тіоніновим синім та за способом Бергмана. 36. 20x10.

Таким чином, дифузні гіперпластичні процеси в багатошаровому плоскому епітелії справжніх голосових складок гортані виникають внаслідок порушень кератинізації епітеліоцитів. При зви-

чайному кератозі спостерігається посилення процесів ортокератозу та трансформація багатошарового плоского незроговілого епітелію в зроговілий. В разі, коли процеси кератинізації в епітелії закінчуються на рівні світлих шипуватих епітеліоцитів, виникає дискератоз. При цьому в світлих шипуватих клітинах спостерігаються апоптичні зміни. Внаслідок останніх зруйновані тонофібрилярні комплекси зміщуються до одного із полюсів або виходять в міжклітинні простори. При нерівномірному посиленні кератинізації в зернистих клітинах виникає гіперкератоз, який за рахунок без'ядерних та ядерних лусочок обумовлює потовщення рогового шару.

Виникнення таких варіантів патології зроговіння в багатошаровому плоскому епітелії справжніх голосових складок гортані очевидно пов'язано із порушенням функції клітин системи внутрішньоепітеліальних макрофагів. Це підтверджується результатами власних досліджень, які свідчать про зменшення їх кількості в даних ділянках або деструктивні процеси в їх цитоплазмі та відростках. Очевидно, що саме за рахунок порушень регуляції клітин системи внутрішньоепітеліальних макрофагів на певних рівнях структурно-функціональної організації багатошарового плоского епітелію справжніх голосових складок гортані виникають різні дифузні гіперпластичні процеси, що мають зворотній фоновий передпухлинний характер.

Висновки

1. В багатошаровому плоскому епітелії справжніх голосових складок гортані у осіб середнього віку визначаються три рівні структурно-функціональної організації. Епітеліоцити базального та парабазального шару складають перший рівень, темні та світлі шипуваті клітини – другий, зернисті клітини, а також маловиражений шар рогових лусочок – третій.
2. Диференціювання та проліферація епітеліоцитів в залежності від рівня структурно-функціональної організації регулюється різними клітинами системи внутрішньоепітеліальних макрофагів: клітинами Лангерганса, дендритними клітинами I або II типу.
3. В результаті порушень регуляції клітин системи внутрішньоепітеліальних макрофагів у осіб похилого та старечого віку в епітелії виникають дифузні гіперпластичні процеси, які проявляються в базальному та парабазальному шарі акантозом або вегетацією, в шипуватому – паракератозом або дискератозом, в зернистому та роговому шарі – справжнім кератозом або гіперкератозом.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження структурно-функціональної організації багатошарового плоского епітелію справжніх голосових складок, а також дифузних гіперпластичних процесів, які виникають в ньому, в подальшому можуть бути використані для вивчення

морфогенезу різних гістологічних типів плоскоклітинного раку гортані.

Література

1. Афанасьев Ю.И. Гистология / Ю.И.Афанасьев, Н.А.Юрина. - М.: Медицина, 1989. - 672 с.
2. Быков В.Л. Цитология и общая гистология: функциональная морфология клеток и тканей человека / В.Л. Быков. - СПб.: СОТИС, 1998. - 520 с.
3. Волкова О.В. Гистология, цитология и эмбриология: Атлас / О.В.Волкова, Ю.К.Елецкий. - М.: Медицина, 1996. - 544 с.
4. Михайлов И.Н. Структура и функции эпидермиса / И.Н. Михайлов. - М.: Медицина, 1979. - 240 с.
5. Banchereau J. Dendritic cells and the control of immunity / J. Banchereau, R. M. Steinman // Nature. - 1998. - Vol. 392. - P. 245-252.
6. Brody I. Observations on the fine structure of the horny layer in the normal human epidermis / I. Brody // J. Invest. Dermatol. - 1964. - Vol. 42. - P.27-31.
7. Lappin M. B. The role of dendritic cells in cutaneous immunity / M. B. Lappin, I. Kimber, M.Norval // Arch. Dermatol. Res. - 1996. - Vol. 288. - P. 109-121.
8. Merad M. Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions / M. Merad, M. G. Manz, H. Karsunky [et al.] // Nat. Immunol. - 2002. - Vol. 3. - P. 1135-1141.
9. Potten C.S. A model implicating the Langerhans cell in keratinocyte proliferation control / C.S. Potten, T. D. Allen // Differentiation. - 1976. - Vol. 5. - P. 43-47.

Реферат

ДИФFUЗНЫЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МНОГОСЛОЙНОМ ПЛОСКОМ ЭПИТЕЛИИ ИСТИННЫХ ГОЛОСОВЫХ СКЛАДОК ГОРТАНИ

Гасюк Ю.А., Зачепило С.В.

Ключевые слова: гиперпластические процессы в многослойном плоском эпителии.

Установлено, что в многослойном плоском эпителии истинных голосовых складок гортани существует три уровня структурно- функциональной организации. Дифференцировка и пролиферация эпителиоцитов регулируется системой внутриэпителиальных макрофагов: клетками Лангерганса, дендритными клетками I и II типа. В результате нарушений регуляции в эпителии возникают диффузные гиперпластические процессы, которые проявляются в базальном и парабазальном слое акантозом или вегетацией, в шиповатом – паракератозом или дискератозом, а в зернистом и роговом – истинным кератозом или гиперкератозом.

Summary

DIFFUSIVE HYPERPLASTIC PROCESSES IN MULTILAYERED SQUAMOUS EPITHELIUM OF VOCAL CORDS OF LARYNX

Gasyuk Yu.A., Zachepilo S.V.

Key words: hyperplastic processes, multilayered squamous epithelium.

It has been established that in the multilayered squamous epithelium of vocal cords of larynx there are three levels of structural and functional organization. Differentiation and proliferation of epithelial cells is regulated by the system of intraepithelial macrophages: Langerhans cells and dendritic cells of I and II type. As a result of regulation impairments in the epithelium there are diffusive hyperplastic processes which are noticed in the basale and parabasal layer by acanthosis or vegetation, and in the acanthaceous layer by a parakeratosis or dyskeratosis, and in grainy and horny layer – by a veritable keratosis or hyperkeratinization.

УДК 615.277.3+612.014.46 +616.316 +616-08 +543.544.942.2

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПІДЩЕЛЕПНОЇ ЗАЛОЗИ ПІД ВПЛИВОМ ЦИСПЛАТИНУ

Гвоздик І.М.

Івано-Франківський національний медичний університет

В експерименті на 25 білих щурах вивчено структуру підщелепної слинної залози під впливом цисплатину. Цисплатин вводили внутрішньоочеревинно в дозі 2 мг/кг маси один раз на тиждень протягом 9 тижнів. 10 інтактних тварин служили контролем. Матеріал забирали на 3, 7, 14, 21 і 28 доби після останнього введення препарату. Під впливом цисплатину в паренхімі і стромі підщелепної залози виникають значні морфологічні зміни. У паренхімі спостерігається колапс ацинусів. У динаміці досліджу від 3-ї до 28-ї доби зовнішній діаметр і площа ацинусів, висота і кількість сероцитів вірогідно зменшені. Епітеліоцити вставних, посмугованих і міжчасткової протоки мають ознаки ослизнення. Зовнішній діаметр вставних проток, їхній просвіт і висота епітеліоцитів зменшені до 14-ї доби, а їх кількість зменшена протягом досліджу. У посмугованих вивідних протоках зовнішній діаметр із 14-ї доби збільшується, а просвіт — зменшується. Зовнішній діаметр міжчасткової протоки розширюється, а просвіт має незначні відхилення від контролю, висота епітеліоцитів до 7-ї доби зменшується, а на кінець досліджу перевищує контроль. У стромі з тривалістю експерименту нарастають прояви фібротизації.

Ключові слова: цисплатин, підщелепна залоза, морфометрія.

Вступ

У пацієнтів, які отримували хіміотерапію, може виникнути дисфункція слинних залоз із розвитком такого ятрогенного ротового ускладнення як ксеростомія [1]. Після проведеного лікування виділення слини може або повернутися до нормального рівня або в інших випадках - зменшитися [2]. Ксеростомія має фізичні, соціальні і психологічні наслідки, оскільки слина відіграє важливу роль у створенні оптимальних умов у ротовій порожнині. Вона створює щоденний дискомфорт, що супроводжується негативними наслідками на соціальне життя [3]. Відомо, що при антибластотній терапії часто виникають гострі і хронічні ускладнення в тканинах ротової порожнини і порушення нормальних взаємовідношень в їх функціональних процесах [4,5]. На фоні недостатності слинних залоз у слизовій оболонці ротової порожнини можуть розвиватися запальні процеси часто з приєднанням інфекції (оральні мукозити) [6]. Перебіг запальних процесів не є типовим і має свої особливості. Частота патології слизової оболонки ротової порожнини коливається від 100% при лікуванні пухлин високодозною хіміотерапією і від 30-40% до 90% - при пухлинах негематологічної локалізації [7,8,9].

Мета дослідження — вивчити морфофункціональний стан підщелепної слинної залози під впливом цисплатину в експерименті.

Матеріали та методи дослідження

Цисплатин (Цисплатин КМП) вводили 25 білим дорослим щурам внутрішньоочеревинно в дозі 2 мг/кг маси один раз на тиждень протягом 9 тижнів. 10 інтактних тварин служили контролем. Матеріал забирали на 3, 7, 14, 21 і 28 доби після останнього введення. Утримання тварин та маніпуляції проводилися у відповідності до положень "Загальних етичних принципів експеримен-

тів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) та вимог Додатку 4 до "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин (Наказ МОЗ №755, 1977 р.). На кінець досліджу тварин виводили з експерименту передозуванням ефірного наркозу і забирали шматочки підщелепної слинної залози для патогістологічного дослідження. Матеріал фіксували в 10 % розчині формаліну, обробляли згідно загальноприйнятих методів. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Мікропрепарати піддавали гістологічному і морфометричному аналізу. Морфометричне дослідження проводилося на мікропрепаратах зрізів слизової оболонки ротової порожнини з використанням окуляр-мікрометра МОВ-1-15х. Вимірювали зовнішній діаметр і площу ацинуса, висоту і кількість сероцитів в ацинусі; а також зовнішній діаметр, просвіт, висоту і кількість епітеліоцитів вставних, посмугованих і міжчасткової вивідних проток підщелепної залози. Обробку отриманих у дослідженнях цифрових даних проводили варіаційно-статистичними методами з використанням персонального комп'ютера і програмного забезпечення "Statistica" та "Excel".

Результати та їх обговорення

Через 3 доби після останнього введення цисплатину ацинуси залози у стані колапсу. Їхній зовнішній діаметр зменшений до $(20,66 \pm 0,27)$ мкм, $p < 0,05$, інтактні тварини - $(24,48 \pm 0,36)$ мкм. Площа ацинуса вірогідно зменшилася до $(328,01 \pm 6,35)$ мкм², інтактні - $(435,80 \pm 12,90)$ мкм² ($p < 0,05$). Сероцити містили вакуолізовану цитоплазму і дрібні базофільні зерна. Їх ядра мали нечіткі контури і різні за формою. Траплялися дуже великі ядра сероцитів, навколо яких цитоплазма просвітлена або, навпаки, ущільнена. Висота сероцитів зменшилася до $(10,30 \pm 0,14)$ мкм, інтактні - $(11,81 \pm 0,16)$ мкм,

* Робота виконується в Івано-Франківському національному медичному університеті згідно плану в межах НДР "Вивчення стану стоматологічного здоров'я населення західного регіону України та розробка пропозицій щодо його збереження і покращення" (№ держреєстрації 010U004631)

$p < 0,05$. Кількість сероцитів на поперечному зрізі ацинуса змінилася незначно: до $7,47 \pm 0,24$, інтактні - $7,93 \pm 0,18$ ($p > 0,05$). Подекуди дуже важко розрізнити межі ацинусів, оскільки розташування сероцитів у них дезорганізоване.

В усіх полях зору виявлялися численні вставні протоки. Вставні вивідні протоки на поперечному перерізі не мали округлої форми. Навколо них виявлявся помірний набряк неоднакової товщини по периметру протоки. Ядра епітеліоцитів цих проток різко зсунуті в базальному напрямку і контуруються важко. Зовнішній діаметр вставної протоки зменшився до $(24,29 \pm 1,00)$ мкм, інтактні - $(30,26 \pm 0,42)$ мкм, $p < 0,05$, а діаметр просвіту, навпаки, збільшився до $(10,66 \pm 0,53)$ мкм, інтактні - $(8,90 \pm 0,24)$ мкм, $p < 0,05$. Висота епітеліоцитів по периметру стінки неоднакова, але менша $(7,38 \pm 0,38)$ мкм, ніж в інтактних тварин - $(10,25 \pm 0,24)$ мкм, $p < 0,05$. Їх цитоплазма в стані ослизнення - різко еозинофільна, вакуолізована.

У посмугованих вивідних протоках біля апікального полюсу епітеліоцитів виявляються вакуолі. Ядра епітеліоцитів дислоковані апікально, мають нечіткі контури і часто деформовані. Зовнішній діаметр посмугованих проток мало відрізнявся від інтактних і становив $(34,85 \pm 0,99)$ мкм, проти $(34,28 \pm 0,46)$ мкм в інтактних, $p > 0,05$. Їх просвіт значно розширився - до $(24,99 \pm 0,84)$ мкм, інтактні - $(14,19 \pm 0,47)$ мкм, $p < 0,05$. Це відбулося через значне потоншення епітелію, який вистеляє ці протоки. Висота епітеліоцитів стала $(5,32 \pm 0,45)$ мкм, у контролі - $(9,70 \pm 0,45)$ мкм, $p < 0,05$. Кількість епітеліоцитів на поперечному зрізі протоки не змінилася. Просвіти посмугованих проток виповнені згущеним вмістом, який подекуди прикріплений до внутрішньої поверхні стінки. Посмуговані вивідні протоки довкола оточені повнокровними гемосудинами. Особливо це чітко прослідковується на поздовжніх зрізах.

У міжчастковій сполучній тканині визначався значний набряк і повнокрів'я кровоносних судин. Міжчасткові вивідні протоки розширені. Їхній зовнішній діаметр досяг $(50,66 \pm 1,47)$ мкм, у контролі - $(40,41 \pm 0,82)$ мкм, $p < 0,05$. Просвіт помірно збільшений до $(29,76 \pm 1,07)$ мкм, у контролі - $(26,22 \pm 0,58)$ мкм, $p > 0,05$. Висота епітеліоцитів змінилася незначно - до $(9,54 \pm 0,20)$ мкм, інтактні - $(9,58 \pm 0,26)$ мкм, $p > 0,05$. Кількість епітеліоцитів зменшилася до $18,00 \pm 0,89$, інтактні - $22,20 \pm 0,71$, $p < 0,05$. У слизових відділах залози мукоцити переповнені слизом. Епітеліоцити стінки вивідних проток різко еозинофільні.

На 7-му добу експерименту паренхіма залози виглядала ущільненою. Більшість ацинусів у стані колапсу. Їхній зовнішній діаметр зменшений, площа менша від інтактних і зберігалася в межах попереднього терміну дослідження. Ядра сероцитів різні за розмірами, часто неправильної форми, мали нечіткі контури. Траплялися дуже великі ядра сероцитів із нерівномірною конденсацією

хроматину і пікнотичні ядра. Цитоплазма сероцитів була вакуолізованою і містила дрібну базофільну зернистість. Їхня висота така, як і на 3-ю добу дослідження, а кількість зменшилася до $6,47 \pm 0,16$, $p < 0,05$. В окремих частках прослідковувалася лише строма, а ацинуси відсутні.

Вставні вивідні протоки мають деформовані зовнішні контури і просвіти на поперечному перерізі. Навколо них виявлявся помірний набряк неоднаково по периметру стінки протоки. На фоні набряку контурувалися тонкі колагенові волокна. Зовнішній діаметр мало відрізнявся від попереднього терміну дослідження. Просвіт значно зменшений - до $(6,71 \pm 0,32)$ мкм, $p < 0,05$, головним чином, за рахунок зростання висоти епітеліоцитів до $(9,94 \pm 0,27)$ мкм, $p < 0,05$. Цитоплазма епітеліоцитів різко еозинофільна, вакуолізована, зі значним ступенем ослизнення цих клітин. Ядра епітеліоцитів контурувалися з трудом і були розміщені на базальному полюсі клітин. Кількість епітеліоцитів збереглася на рівні 3-ї доби експерименту.

У зменшених за зовнішнім діаметром і діаметром просвіту посмугованих вивідних протоках часто спостерігався згущений вміст, фіксований тонкими сполученнями до внутрішньої стінки протоки. У навколопротоковому просторі визначалися фібробласти. Епітеліоцити стали вищими, ніж на 3-ю добу дослідження, але їхня висота вздовж периметру проток неоднакова. Ядра епітеліоцитів зсунуті до центру. Кількість епітеліоцитів на поперечному зрізі у цей термін дослідження найменша - $9,61 \pm 0,22$, $p < 0,05$.

Просвіти міжчасткових проток також розширені і виповнені згущеним вмістом, який прикріплений до внутрішньої поверхні стінки. Висота епітеліоцитів продовжувала зменшуватися і стала $(6,16 \pm 0,24)$ мкм, $p < 0,05$. Ядра дислоковані апікально. Інколи біля апікального полюсу епітеліоцитів у згущеному вмісті виявлялися вакуолі, які відповідають таким при активному всмоктуванні їхнього вмісту. Кількість епітеліоцитів зменшена до $16,40 \pm 0,51$, $p < 0,05$, порівняно з інтактними і попереднім терміном дослідження. Міжчасткова сполучна тканина містить потужні пучки колагенових волокон, які розташовані неупорядковано. У слизових відділах залози мукоцити переповнені слизом. Епітеліоцити стінки вивідних проток різко еозинофільні.

14-а доба дослідження характеризувалася колапсом паренхіми залози. Зовнішній діаметр ацинусів зменшений, площа мало відрізнялася від попереднього терміну дослідження. Ацинуси деформовані. Навколо них прослідковувалися тонкі колагенові волокна. Висота сероцитів низька. Їхні ядра різні за розмірами, часто неправильної форми, із нечіткими контурами. Виявлялися пікнотичні ядра. Кількість сероцитів на поперечному перерізі ацинуса найменша з усіх термінів дослідження - $5,60 \pm 0,21$, $p < 0,05$.

Вставні вивідні протоки деформовані. Від цього терміну і до 28-ї доби досліді зовнішній і діаметр просвіту вставних проток збільшувався і перевершував такий у контролі і в перші терміни досліді. Навколо них помірний набряк неоднаково по периметру стінки протоки, на фоні якого прослідковувалися волокна сполучної тканини розташовані циркулярно. Цитоплазма епітеліоцитів стала менш еозинофільною і вакуолізованою – ослизнення епітеліоцитів вставних вивідних проток зменшилося, порівняно з попереднім терміном досліді. Ядра епітеліоцитів розташовані базально. Висота епітеліоцитів зросла до найбільшої і стала $(13,70 \pm 0,29)$ мкм, $p < 0,05$. Їх кількість зорстала і досягала контролю – $8,00 \pm 0,32$, $p > 0,05$.

Посмуговані вивідні протоки довкола оточені пучками колагенових волокон різної товщини. Їх зовнішній діаметр ще більше зростає, просвіт досяг розмірів контролю. Згущений, ущільнений вміст виявлявся в просвітах не всіх проток. У навколопротоковому просторі ідентифікували велику кількість фіброblastів. Епітеліоцити стали високими – $(13,81 \pm 0,39)$ мкм, $p < 0,05$, і залишалися такими до 28-ї доби. Кількість епітеліоцитів на поперечному зрізі стінки нормалізувалася. Спостерігалися ділянки відновлення епітеліоцитів.

Структура епітеліоцитів стінки міжчасткових проток змінилася в незначному ступені. Морфометричні показники характеризувалися збільшенням зовнішнього діаметру проток. Просвіти, навпаки, звужувалися. Ознаки ослизнення епітеліоцитів зменшилися. Ядра епітеліоцитів були дислоковані апікально. Висота епітеліоцитів збільшувалася до $(11,10 \pm 0,39)$ мкм, $p < 0,05$ – на 14-у добу, $(15,56 \pm 0,32)$ мкм, $p < 0,05$ – на 21-у добу і $(13,65 \pm 0,33)$ мкм, $p < 0,05$ – на 28-у добу. Їхня кількість стала найменшою з усіх термінів досліді. Міжчасткова сполучна тканина містила потужні пучки колагенових волокон.

На 21-у добу привертало увагу розростання сполучної тканини не тільки в міжчасткових перегородках, але й внутрішньочасткове – навколо проток і тонкі прошарки навколо ацинусів. В окремих частках – повний колапс ацинусів. Ацинуси мали вигляд ущільненої структури округлої форми. Просвіт не простежувався. Площа ацинуса продовжувала зменшуватися, а кількість сероцитів у них до кінця досліді зберігалася зменшеною. У цитоплазмі сероцитів спостерігалися ознаки білкової дистрофії. Вакуолі в цитоплазмі сероцитів траплялися рідко.

У динаміці досліді від 14-ї до 21-ї і 28-ї доби зовнішній діаметр вставних проток залишився великим, а просвіт наблизився до показників контролю. Подекуди в просвіті прослідковувався ущільнений еозинофільний вміст. У навколопротоковому просторі визначалися тонкі колагенові волокна. Посмуговані вивідні протоки містили епітеліоцити з центрально розташованим ядром.

Їхня висота найбільша з усіх термінів досліді. Кількість епітеліоцитів у стінці наблизилася до інтактних. Просвіт цих проток переважно розширений і вільний від вмісту. Навколо розширених міжчасткових проток виявлялися потужні товсті пучки сполучної тканини. Їх епітеліоцити мали найбільшу висоту з усіх термінів досліді. Ядра розміщувалися в центрі клітин.

Таким чином у динаміці експерименту спостерігалися альтеративні і компенсаторні морфологічно-функціональні зміни в паренхімі і стромі підщелепної слинної залози. Динаміка змін характеризувалася позитивними зрушеннями зі збільшенням терміну після останнього введення цисплатину. Водночас зовнішній діаметр і площа ацинусів не досягли рівня контролю, залишаючись вірогідно зменшеними. Кількість сероцитів на поперечному перерізі ацинуса зменшилася. Зміни в їхній цитоплазмі і ядрах (каріопікноз) свідчать про загибель певної частини сероцитів.

Підсумовуючи результати дослідження стану вставних вивідних проток, слід зауважити, що їхній зовнішній і діаметр просвіту на кінець досліді був збільшений, порівняно з контролем. Епітеліоцити стали вищими, а їх кількість зменшилася і не досягла показника інтактних тварин. У посмугованих і міжчасткових вивідних протоках зовнішній діаметр зазнав значного збільшення, а діаметр просвіту повернувся до показників контролю. Це пояснюється тим, що висота епітеліоцитів стала більшою. Водночас їхня кількість зменшилася. Наші результати співпадають із даними С.А. Sullivan et al. [10], що за умов хіміотерапії відбуваються значні гістопатологічні та імуноцитохімічні зміни в підщелепній слинній залозі – зменшення розмірів ацинарних клітин, які супроводжується зростанням фібротичних проявів, хронічного запалення, атипією ядер і вакуолізацією цитоплазми. Ми згодні з авторами в тому, що первинна дисфункція виявляється пов'язаною зі змінами числа ацинарних клітин підщелепної слинної залози, але не згодні, що стан системи вивідних проток після хіміотерапії збережений. У системі вивідних проток розгортаються патологічні зміни, які не компенсуються в повному об'ємі через 28 днів після припинення введення тваринам цисплатину. Причиною цього явища може слугувати кумуляція цисплатину в слинній залозі, а пошкодження епітеліальних клітин проток пов'язано зі швидким виведенням цисплатину через них у просвіт протоки і наступною його реабсорбцією [11].

Висновки

1. Встановлено, що під впливом цисплатину в паренхімі і стромі підщелепної залози виникають значні морфологічні зміни. У паренхімі спостерігається колапс ацинусів. У динаміці досліді від 3-ї до 28-ї доби їхній зовнішній діаметр, площа ацинусів, висота і кількість сероцитів вірогідно зменшена. Зміни в цитоплазмі сероцитів і каріопікноз свідчать за загибель певної частини се-

роцитів.

2. Епітеліоцити вставних, посмугованих і міжчасткової протоки мають ознаки ослизнення. Зовнішній діаметр вставних проток і їхній просвіт до 14-ї доби зменшується, висота епітеліоцитів зменшена до 14-ї доби, а їх кількість до кінця досліджу зменшена. У посмугованих вивідних протоках зовнішній діаметр із 14-ї доби збільшується, а просвіт – зменшується. Зовнішній діаметр міжчасткової протоки розширюється, а просвіт має незначні відхилення від контролю, висота епітеліоцитів до 7-ї доби зменшується, а на кінець досліджу перевищує контроль.

3. У стромі підщелепної залози з тривалістю експерименту наростають прояви фібротизації. У навколопротокових просторах вставних і посмун У навколопротоковому просторі визначаються тонкі колагенові волокна, а навколо міжчасткових проток – потужні товсті пучки сполучної тканини

Перспективи подальших досліджень. З'ясування етіології і патогенезу пошкоджень слинних залоз приведуть до пропозицій і реалізації попереджувальних заходів їхніх ятрогенних ускладнень. Розуміння побічних ефектів на слинні залози допоможе стоматологам і онкологам розпізнати їх ранні прояви і попередити їх розвиток.

Література

1. Jensen S.B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy / S.B.Jensen, A.M.Pedersen, J.Reibel [et al.] // Support Care Cancer. – 2003. – Vol.11, №4. – P.207-225.
2. Ohn K.E. Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications // K.E.Ohn, Y.B.Wahlin, P.O.Sjoden // Support Care Cancer. – 2001. – Vol.9. – P.247-257.
3. Fischer J. Phase III quality-of-life study results: impact of patients's quality of life to reduce xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer / J.Fischer // Int.J.Radiat.Oncol. –2003.- Vol.56. – P.832-836.
4. Sonis S.T. Oral complications of cancer therapy / S.T.Sonis, E.G.Fey // Oncology (Williston Park). – 2002. – Vol.16. – P.680-686.
5. Rojas de Morales T. pH and salivary sodium bicarbonate during the administration protocol for methotrexate in children with leukemia // T. Rojas de Morales, R.Navas, N.Viera [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2007. – Vol.12. – P.435-439.
6. Бобров А.П. Изменения слизистой оболочки полости рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии (обзор литературы) / А.П.Бобров, Т.Б.Ткаченко // Стоматология. – 2006. – №6. – С.70-73.
7. Epstein J.B. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy/ Review of pathogenesis, diagnosis, and management // J.B.Epstein, M.M.Schubert // Oncology (Huntingt). – 2003. – Vol.17, №12. – P.1767-1779.
8. Brown C.G. Clinical consequences of oral mucositis // C.G.Brown, J.Wingard // Semin. Oncol. Nurs. – 2004. – Vol.20, №1. – P.16-21.
9. Sonis S.T. The pathophysiology of mucositis / S.T.Sonis // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – Vol.4, №4. – P.277-284.
10. Sullivan C.A. Chemoradiation-induced cell loss in human submandibular glands / C.A.Sullivan, R.I.Haddad, R.B.Tishler [et al.] // Laryngoscope. – 2005. – Vol.115, №6. – P.958-964.
11. Kitashima S. Morphological Alterations of Submandibular Glands Caused by Cisplatin in the Rat / S.Kitashima // Kurume Med. J. – 2005. – Vol.52. – P.29-38.

Реферат

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЧЕЛЮСТНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦИСПЛАТИНА

Гвоздик И.М.

Ключевые слова: цисплатин, подчелюстная железа, морфометрия.

В эксперименте на 25 белых крысах изучена структура подчелюстной слюнной железы под влиянием цисплатина. Цисплатин вводили внутривентрально в дозе 2 мг/кг массы тела на протяжении 9 недель. 10 интактных животных служили контролем. Материал забирали на 3, 7, 14, 21 и 28 сутки после последнего введения препарата. Под влиянием цисплатина в паренхиме и строме подчелюстной железы возникают значительные морфологические изменения. В паренхиме наблюдается коллапс ацинусов. В динамике эксперимента от 3 до 28 сут наружный диаметр и площадь ацинусов, высота и количество сероцитов достоверно уменьшены. Эпителиоциты вставных, исчерченных и междольковых протоков имеют признаки ослизнения. Наружный диаметр вставных протоков, их просвет и высота эпителиоцитов уменьшена до 14 сут, а их количество уменьшается на протяжении эксперимента. В исчерченных выводных протоках наружный диаметр с 14 сут увеличивается, а просвет – уменьшается. Наружный диаметр междолькового протока расширяется, а просвет имеет незначительные отклонения от контроля, высота эпителиоцитов до 7 сут уменьшается, а на конец эксперимента превышает контроль. В строме с длительностью эксперимента нарастают проявления фибротизации.

Summary

MORPHO-FUNCTIONAL STATUS OF SUBMANDIBULAR SALIVARY GLAND UNDER INFLUENCE OF CISPLATIN

Gvozdk I.M.

Key words: cisplatin, submandibular salivary gland, morphometry.

The structure of the submandibular salivary gland was studied in the experiments on 25 white rats after cisplatin therapy. Cisplatin was injected intraperitoneally (2 mg/kg) and weekly for 9 weeks. 10 intact animals constituted the control group. Material was taken and studied on the 3rd, 7th, 14th, 21st and 28th days after the drug administration. Due to the effect of cisplatin the considerable changes arose in the parenchyma and stroma of the submandibular salivary gland. There was observed the collapse of acini within the paren-

chyma. Outer diameter and area of the acini, the height and quantity of serocytes decreased reliably from the 3rd to the 28th days of the experiment. Epitheliocytes of the intercalated duct, striated duct and interlobular duct had the signs of the mucous degeneration. Outer diameter, diameter of clear space of the intercalated ducts and the height of their epitheliocytes decreased to 14th day, but their quantity decreased during the experiment. Outer diameter of the interlobular duct increased and the diameter of clear space had insignificant changes from the control, the height of their epitheliocytes to 7th day decreased and to 28th day exceeded the control. The signs of fibrotization grew in stroma to the end of the experiment.

УДК 616.742-001-08-092.9

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ УШКОДЖЕНЬ РОГІВКИ ОКА ГЛУТАРГІНОМ

Горлачова П.М.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Робота є фрагментом дослідної НДР «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань органів травлення в сполученні з іншими захворюваннями систем організму» (державний реєстраційний номер 0106U000964).

На моделі ушкодження рогівки ока кролів обґрунтовано використання глутаргіну, про що свідчить нормалізація протеїназно-інгібіторного потенціалу, зменшення катаболізму фукопротеїнів та процесів вільно-радикального окислення, а також прискорення процесів репарації, формування ніжного рубця рогівки.

Ключові слова: рогівка, глутаргін.

Захворювання рогівки проявляються різноманітністю форм і видів. Серед очних хвороб вони становлять четверту частину. Захворюваннями рогівки обумовлено погіршення або втрата зору у значної кількості сліпих і людей з вадами зору. У світі налічується не менше 40 млн. хворих з більмами, які потребують операції пересадки рогівки. Пояснюється це тим, що рогівка, як сама зовнішня оболонка, схильна до дії фізичних, механічних та хімічних факторів зовнішнього середовища. Враховуючи онтогенетичну спорідненість та анатомічну близькість з кон'юнктивою, склерою, судинним трактом, рогівка легко втягується в запальний процес при захворюванні цих оболонок [1].

Майже постійна наявність мікрофлори в кон'юнктивальному мішку нерідко виявляється небезпечним навіть при мінімальному травмуванні рогівки. Слід враховувати і ту обставину, що рогівка є безсудинною тканиною. Умови її трофіки значно гірші, ніж інших оболонок ока. Вміст поживних речовин у ній мінімальний, що, безумовно, позначається на процесах репарації та регенерації [2].

Найбільш важкими серед ушкоджень рогівки є непроникаючі поранення в оптичній зоні рогівки, які захоплюють її строму. Навіть за сприятливим перебігом вони призводять до значного зниження гостроти зору. У гострій стадії процесу це зумовлене набряком і помутнінням в ділянці поранення, а в подальшому стійким помутнінням, рубцем рогівки у поєднанні з неправильним астигматизмом. Ушкодження поверхневих шарів рогівки супроводжуються появою болів, світлобоязні, слезотечії, блефароспазму, зорових розладів і вимагають негайного адекватного лікування.

Встановлено, що оксид азоту знижує запален-

ня і прискорює процес загоєння ран рогівки за рахунок прискорення міграції та проліферації клітин епітелію. Вплив NO на перебіг раневого процесу здійснюється через посилення активності макрофагів, нормалізації мікроциркуляції, збільшення дегідратації пошкоджених тканин, ослаблення запальної ексудації і клітинної проліферації. Відбувається посилення регенераторних процесів в епітелії і ендотелії, проліферація фібробластів і синтез колагену [3, 4].

На даний час ведуться інтенсивні розробки з отримання лікарських засобів, діючою речовиною яких є оксид азоту. Тому, нашу увагу привернув вітчизняний препарат – глутаргін. Діюча речовина глутаргіну – L – аргініну L – глутамат – сіль двох амінокислот. Препарат виробляє ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», в даний час зареєстровано три лікарські форми: таблетки для перорального застосування, що містять 0,25 глутаргіну, 4% водний розчин глутаргіну для внутрішньовенного введення і 40% концентрат глутаргіну для інфузій.

Мета дослідження: обґрунтування ефективності експериментальної корекції глутаргіном – донатором NO травматичних ушкоджень рогівки ока кролів.

Матеріал і методи дослідження

Моделювання ушкодження рогівки ока було проведено на 25 кролях (50 очей) породи «шиншила» (вагою 2,0 – 2,5 кг), які отримували повноцінне збалансоване харчування і перебували в належних санітарно-гігієнічних умовах віварію ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». Експерименти проводили з дотриманням рекомендацій, щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією.

Моделювання травми ока проводили під місцевою анестезією (ретробульбарне введення 1,5 мл 2% розчину новокаїну з дворазовою інстиляцією в кон'юнктивальну порожнину 0,5% розчину алкаїну). Проникаючи травму рогівки виконували за асептичних умов сколеним лезом бритви, що фіксувалось лезотримачем. Формували лінійний розтин в центральній частині рогівки, довжиною 3 мм. Під тіопенталовим наркозом проводили евтаназію тварин, із забором матеріалу для досліджень.

Тварин було розподілено на 4 групи: перша група – інтактна (10 очей); друга група – травма рогівки, евтаназія тварин на 7 добу (10 очей); третя група – експериментальна корекція ушкоджень рогівки (30 очей) 4% розчином препарату глутаргін в вигляді підкон'юнктивальних ін'єкцій (по 0,2 мл 1 раз на добу) та інстиляцій (по 2 краплі 6 разів на день) в оба ока тварин; четверта група – корекція ушкоджень рогівки (20 очей) препаратом тіотріазолін 1% в вигляді підкон'юнктивальних ін'єкцій (по 0,2 мл 1 раз на добу) та інстиляцій (по 2 краплі 6 разів на день) в оба ока тварин.

В гомогенаті рогівки ока досліджували загальну протеолітичну активність за Уголевим А.М. (1969) [5], активність α_1 – протеїназного інгібітору (α_1 – ІП) визначали за методом Веремеска К.М. (1988) [6]. Визначали вміст окисно – моди-

фікованих протеїнів [7, 8] та вміст вільної фукози за методом Шараєва П.Н. та співавт. [9]. Для проведення морфологічних досліджень око кролів фіксували у 10% нейтральному водному розчині формаліну з наступним сушінням в спиртах і заливкою в парафіні. Забарвлення проводили за Ван – Гізон та гематоксилін – еозином. Після протоколювання препаратів, характерні ділянки фотографували за допомогою «Мікрофото Olympus U-CMAD3».

Отримані результати експериментальних досліджень проаналізовані з використанням методів варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

Нами встановлено достовірно зростання в 3,4 рази загальної протеолітичної активності рогівки ока кролів на 7 добу після її ушкодження порівняно з контрольними тваринами (табл. 1). За цих умов активність α_1 – ІП рогівки ока кролів на 7 добу достовірно підвищилась відповідно у 2,2 рази, що свідчить про компенсаторний характер протеїназно-інгібіторного потенціалу рогівки ока (табл. 1).

Таким чином, протеїназно-інгібіторний потенціал рогівки ока кролів має компенсаторний характер, про що свідчить достовірне зростання активності протеїназ на тлі α_1 – ІП.

Таблиця 1.

Вплив глутаргіну на протеїназно – інгібіторний потенціал рогівки за її пораненням, ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність протеїназ гомогенату рогівки, мкмоль/г/хв	Активність α_1 -антитрипсину гомогенату рогівки, мкг/г
1.Інтактні тварини (чей)	3,74±0,07	1,41±0,03
2.Травма рогівки, евтаназія на 7 добу (10 очей)	12,67±0,38*	3,08±0,07*
3.Травма рогівки, лікування глутаргіном (30 очей)	5,30±0,22**	1,84±0,03**
4.Травма рогівки, лікування тіотріазоліном (20 очей)	10,90±0,34***	3,02±0,13

* $P_{1-2} < 0,05$; ** $P_{2-3} \leq 0,05$; *** $P_{2-4} \leq 0,05$

При застосуванні експериментальної корекції препаратом глутаргін 4% продовж 5 діб, нами встановлено вірогідно зменшення у 4,2 рази загальної протеолітичної активності порівняно з тваринами, яким відтворювали травму без корекції. Активність протеїназ в гомогенаті рогівки ока за умов введення тіотріазоліну зменшилась у 1,2 рази порівняно з групою тварин, яким моделювали ушкодження без корекції. Таким чином, глутаргін ефективно пригнічує активацію протеолітичних процесів, порівняно з тіотріазоліном.

Строма рогівки ока складається з сполучної тканини, екстрацелюлярний матрикс якої містить колагенові та неколагенові протеїни. Нами встановлено, що за умов ушкодження рогівки на 7 добу вміст вільної фукози вірогідно у 4,4 рази підвищився порівняно з контрольними тваринами. За експериментальної корекції глутаргіном, вміст вільної фукози у рогівці ока достовірно

зменшився в 2,6 разів порівняно з тваринами, яким моделювали ушкодження без корекції (табл. 2). При застосуванні препарату тіотріазоліну, який широко використовується для лікування ушкоджень рогівки, нами встановлено зниження у 2,2 рази вмісту вільної фукози порівняно з групою тварин з ушкодженням рогівки без корекції.

Інтегральним показником активації вільно-радикальних процесів є визначення вмісту окисно-модифікованих білків. За умов травми рогівки на 7 добу встановлено вірогідне зростання у 3 рази вмісту окисно-модифікованих білків порівняно з контрольними тваринами (табл. 2). При введенні глутаргіну впродовж 5 діб після травми рогівки, нами встановлено пригнічення вільно-радикального окислення, про що свідчить зменшення у 2,6 разів модифікованих протеїнів в рогівці порівняно з тваринами без корекції (табл. 2).

Таблиця 2.

Вплив глютаргіну на вміст фукози та окислювальну модифікацію протеїнів рогівки ока за її пораненням, (M±m)

Групи тварин	Вміст вільної фукози в гомогенаті рогівки, мкмоль/г	Окислювальна модифікація білків рогівки, ум. од.
1. Інтактні тварини (10 очей)	1,65±0,06	0,18±0,02
2. Травма рогівки, евтаназія на 7 добу (10 очей)	7,11±0,23*	0,53±0,02*
3. Травма рогівки, лікування глютаргіном (30 очей)	2,72±0,13**	0,20±0,01**
4. Травма рогівки, лікування тіотріазоліном (20 очей)	3,22±0,17***	0,36±0,02***

*P₁₋₂ < 0,05; ** P₂₋₃ ≤ 0,05; ***P₂₋₄ ≤ 0,05

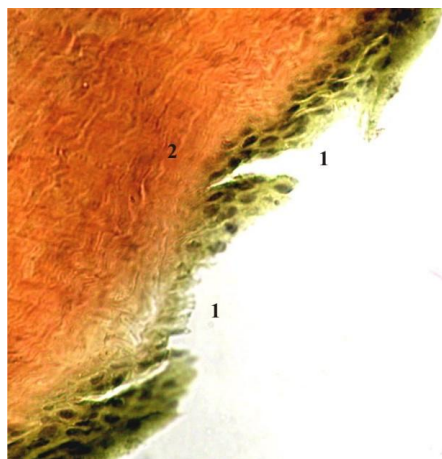


Рис. 1 Корекція ушкодження рогівки ока кролів глютаргіном. Забарвлення за Ван – Гізон х 200.
1. Проліферація епітелію в ділянці ушкодження
2. Формування ніжного рубця рогівки

При гістологічному дослідженні препаратів груп тварин з експериментальною корекцією глютаргіном після травми рогівки, нами встановлено епітелізація раньового дефекту з ознаками формування ніжного рубця строми (рис.1). За умов використання препарату тіотріазоліну тваринам, яким моделювали ушкодження рогівки ока, нами встановлено збереження набряку строми, формування рубця та недостатня епітелізація раньової поверхні порівняно з групою тварин, яким вводили глютаргін (рис.2).

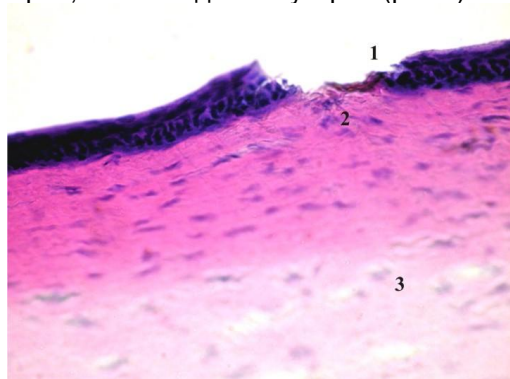


Рис. 3 Корекція ушкодження рогівки ока кролів тіотріазоліном. Забарвлення за гематоксилін – еозином х 200. 1. Проліферація епітелію в ділянці ушкодження 2. Формування рубця рогівки 3. Збереження набряку рогівки

Висновки

1. Глютаргін є ефективним кератопротектором, про що свідчить нормалізація протеїназної–інгібіторного потенціалу, зниження деструкції неколагенових білків строми та пригнічення вільно–радикального окислення рогівки ока.
2. При гістологічному дослідженні препаратів виявлено формування більш ніжного рубця строми з ефективною епітелізацією раньової поверхні, відсутністю набряку у тварин з експериментальною корекцією глютаргіном порівняно з тіотріазоліном.

Література

1. Федорова Е. А. Применение лиофилизированной амниотической оболочки в лечении воспалительных заболеваний роговицы : автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата мед. наук : спец. 14.00.08 «Офтальмология» / Е.А. Федорова. – М., 2004. – 109 с.
2. Bito L.Z. Species differences in the responses of the eye to irritation and trauma: a hypothesis of divergence in ocular defense mechanisms, and the choice of experimental animals for eye research / Bito L.Z. // Exp. Eye Res. – 1984. – №39. – P.807–829.
3. Шехтер А.Б. Экспериментально–клиническое обоснование плазмодинамической терапии ран оксидом азота / А.Б. Шехтер, Кабисов Р.К., Пекшев А.В. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – №8. – С. 210-215.
4. Косакян С.М. Влияние оксида азота в газовом потоке на заживление эрозий и проникающих ран роговицы (экспериментальное исследование): автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата мед. наук : спец. 14.00.08 «Офтальмология»/ Косакян С.М. – М., 2002. – 107 с.
5. Уголев А.М. Исследования пищеварительного аппарата у человека / А.М. Уголев, Иезуитова Н.Н., Масевич У.Г. – Л.: Наука, 1969. – 216 с.
6. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, Голобородько О.П., Кизим А.Н. – К.: Здоров'я, 1988. – 200 с.
7. Дубинина Е.Е. окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е. Дубинина, Пустыргина А.В. // Укр. біохім. журн. – 2008. – Т.80, №6. – С. 5–17.
8. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения / Е.Е. Дубинина, Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Т. // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41, №1. – С. 24–26.

9. Шараев П.Н. Метод определения фукозы, не связанной с белками / П.Н. Шараев, Стрелков Н.С.,

Кильдиярова Р.Р. [и др.] // Клин. лабор. диагностики. – 1997. – №4. – С.17-18.

Реферат

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ РОГОВИЦЫ ГЛАЗА ГЛУТАРГИНОМ

Горлачева П.М.

Ключевые слова: роговица, глутаргин.

На модели повреждения роговицы глаза кроликов обосновано использование глутаргина, о чем свидетельствует нормализация протеиназно-ингибиторного потенциала, уменьшение катаболизма фукопротеинов, процессов свободно-радикального окисления, а также ускорение процессов репарации, формирование нежного рубца роговицы.

Summary

EXPERIMENTAL CORRECTION OF CORNEAL INJURIES WITH GLUTARGIN

Gorlachova P.M.

Keywords: cornea, glutargin.

Modelling of corneal traumas in rabbits helps prove the effectiveness of glutargin. The application of glutargin has resulted in the normalization of the proteinase inhibitor potential, the reduction of fucoprotein catabolism and the processes of free radical oxidation, as well as the acceleration of corneal fine scar formation.

УДК 572.511.3:615.03:615.4:591.4

СИНДРОМ ІНФУЗІЇ ПРОПОФОЛУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ КОМБІНУВАННЯ З АНАЛЬГЕТИКАМИ

Дмитрієв Д.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Дослідження у 60 щурів показало, що 18-годинне введення пропофолу призводить до розвитку синдрому інфузії пропофолу, який маніфестується порушеннями обміну ліпідів, ураженням печінки та підшлункової залози, розвитком діареї, втратою маси тіла і загибеллю частини щурів. Токсичність пропофолу підсилювалась при комбінуванні з трамадолом та бутарфанолом і суттєво зменшувалась при застосуванні кеторолаку.

Ключові слова: пропофол, токсичність, синдром інфузії, анальгетики.

Вступ

Серед загальних анестетиків в останні роки популярності набув пропофол, використання якого не пов'язано з розвитком післянаркозної депресії [1]. Хоча пропофол вважається достатньо безпечним седативним препаратом, проте все частіше з'являються повідомлення про випадки синдрому інфузії пропофолу при тривалому введенні препарату [1,2,3]. Синдром інфузії пропофолу проявляється серцево-судинною недостатністю, метаболічним ацидозом, недостатньою перфузією тканин, гіпоксією, гепатомегалією, гострою печінковою та нирковою недостатністю, гострим некрозом скелетних м'язів [4]. Патогенетичним механізмом синдрому інфузії пропофолу, очевидно, є ослаблення поглинання кисню в мітохондріях [3], причиною чого є індукована прополом гіперліпідемія [5]. Пропофол, як і інші анестетики, практично завжди використовуються в комбінації з іншими лікарськими препаратами (міорелаксантами, анальгетиками і т.д.), однак як можуть вплинути ці препарати на токсичність пропофолу на сьогодні невідомо.

Метою дослідження було експериментальне дослідження впливу трамадолу, кеторолаку, трометаміну та буторфанолу тартрату на перебіг синдрому інфузії пропофолу у щурів.

Матеріали і методи

Досліди проведені на 60 щурах самцях та самках популяції Вістар з масою 250 - 350 г. Пропофол вводили в дозі 10 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно протягом 18 годин. Після першого введення пропофолу і після латентного періоду дії препарату щури приймали бокове положення і не рухались. Показом до наступного введення препарату були поява рухової активності і вихід з бокового положення. Дію препарату оцінювали за тривалістю бокового положення тварин і за часом знеболення (тест на стискання лапи). Кеторолак вводили в дозі 1 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно 3 рази на протязі 18 годин [6]. Буторфанол (0,5 мг/кг) та трамадол (100 мг/кг) вводили внутрішньоочеревинно 4 рази на протязі 18 годин [7]. Вміст загальних ліпідів, тригліцеридів, холестерину, білірубину в сироватці крові визначали стандартними методами клінічної біохімії з використанням наборів фірми «Філісіт - Діагностика» (Україна) та Lachema, Чехія. Активність аланін- та аспаратамінотрансфераз визначали за уніфікованим методом Райтмана – Френкеля з використанням наборів фірми «Simko Ltd», Україна. Активність альфа-амілази визначали спектрофотометричним методом за швидкістю гідролізу крохмалю, вміст якого визначали за реакцією з йодом (набори

фірми «Філісіт - Діагностика», Україна). Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації на 18 годині після початку введення пропофолу. Статистичну обробку результатів дослідження виконували стандартними методами біометрії.

Результати та їх обговорення.

Дослідження показали, що опіодні анальгетики трамадол та буторфанол тартрат в традиційних дозах суттєво впливають на фармакологічну активність пропофолу (табл. 1). Зокрема, тривалість латентного періоду після першого введення була вдвічі меншою, ніж в контролі, і ця тенденція зберігалась на протязі всіх етапів дослідження. Одночасне введення кеторолаку трометаміну суттєво не змінювало тривалість латентного періоду дії пропофолу. Час знаходження тварини в боковому положенні після введення пропофолу в комбінації з анальгетиками трамадалом та буторфанолом після першого введення був більшим в 1,9 та 2 рази, відповідно, в порівнянні з групою контролю. Подібна тенденція спостерігалась на всіх етапах дослідження. Так, на 12 годину дослідження тривалість бокового

положення тварини в групі, якій вводили трамадол та буторфанол, виявилась більшою в 1,28 рази порівняно з контролем. Введення кеторолаку також потенціювало гіпнотичну дію пропофолу, хоча і в дещо меншій мірі у випадку наркотичних анальгетиків. Токсична дія пропофолу проявлялась розвитком діарейного синдрому і спряженою з цим втратою маси тіла, а також загибеллю частини тварин. Поєднання пропофолу з наркотичними анальгетиками супроводжувалось посиленням токсичності пропофолу і на 18 годині досліду частота дефекацій та втрата маси тіла виявилась вірогідно вищою, ніж у щурів, що отримували один лише пропофол. В групах щурів, що отримували пропофол разом з буторфанолом чи трамадалом, число тварин, що загинули, навіть зростало. Вплив кеторолаку на токсичність пропофолу виявився протилежним. Препарат не лише не посилював токсичність пропофолу, а навпаки її вірогідно зменшував. При цьому за умов поєднання пропофолу з кеторолаком загибелі щурів не спостерігалось.

Таблиця 1

Вплив анальгетиків на фармакологічний ефект та токсичність пропофолу у щурів при його тривалому введенні ($M \pm m$)

Показник	Термін дослідження			
	1 година	6 година	12 година	18 година
Пропофол (n=12)				
Латентний період (сек.)	22,4 ± 0,9	11,6 ± 0,6	5,8 ± 0,4	5,3 ± 0,3
Бокове положення (хв.)	11,6 ± 0,6	23,6 ± 1,0	40,0 ± 1,1	42,2 ± 1,2
Число щурів, що загинули	0	0	0	2 (16,6 %)
Частота дефекацій за 1 год.	5,0 ± 0,3	5,3 ± 0,2	8,1 ± 0,3	12,9 ± 0,4
Втрата маси тіла (г)	0	0	5,8 ± 1,0	13,3 ± 1,1
Пропофол в комбінації з трамадалом (n=12)				
Латентний період (сек.)	12,3 ± 0,5*	5,5 ± 0,4*	2,3 ± 0,2*	2,2 ± 0,1*
Бокове положення (хв.)	22,8 ± 1,0*	39,3 ± 1,2*	51,3 ± 1,0*	52,1 ± 1,1*
Число щурів, що загинули	0	0	0	4 (33,3 %)
Частота дефекацій за 1 год.	5,3 ± 0,3	5,6 ± 0,3	8,8 ± 0,3	17,2 ± 0,4*
Втрата маси тіла (г)	0	0	7,9 ± 1,0*	18,8 ± 1,93*
Пропофол в комбінації з буторфанолом тартратом (n=12)				
Латентний період (сек.)	12,8 ± 0,3*	5,7 ± 0,2*	2,1 ± 0,1*	2,1 ± 0,1*
Бокове положення (хв.)	23,1 ± 0,5*	39,8 ± 1,2*	51,7 ± 1,2*	52,2 ± 1,2*
Число щурів, що загинули	0	0	0	3 (25,0 %)
Частота дефекацій за 1 год.	5,2 ± 0,2	5,5 ± 0,3	8,9 ± 0,3	17,3 ± 0,4*
Втрата маси тіла (г)	0	0	7,5 ± 0,8*	18,8 ± 2,0*
Пропофол в комбінації з кеторолаком трометаміном (n=12)				
Латентний період (сек.)	21,7 ± 0,8	12,1 ± 0,4	6,5 ± 0,5	5,5 ± 0,2
Бокове положення (хв.)	13,7 ± 0,8*	30,8 ± 1,2*	44,3 ± 1,0*	46,5 ± 1,2*
Число щурів, що загинули	0		0	0*
Частота дефекацій за 1 год.	5,0 ± 0,2	5,3 ± 0,3	7,1 ± 0,3*	11,2 ± 0,2*
Втрата маси тіла (г)	0	0	3,8 ± 0,7	9,2 ± 0,8*

Примітка: * - достовірні відмінності ($p < 0,05$) щодо групи «пропофол»

Для оцінки важкості синдрому інфузії пропофолу у щурів ми оцінили стан обміну ліпідів за рівнем загальних ліпідів, холестерину та тригліцеридів. Функціональний стан печінки оцінювався за вмістом загального білірубину та активніс-

тю аланін- та аспаратамінотрансфераз, а стан підшлункової залози - за активністю альфа-амілази в сироватці крові. Через 18 годин постійного введення пропофолу в сироватці крові рівень загальних ліпідів зростав в 1,9 рази, хо-

лестерину - в 1,79 рази, тригліцеридів - в 1,62 рази, Встановлена також здатність анальгетиків трамадолу та буторфанолу тартрату потенціювати гіперліпідемічні ефекти пропофолу (табл. 2). Зокрема, в групі (трамадол + пропофол) вміст загальних ліпідів виявився в 2,93 рази вище ніж в групі контролю і в 1,53 рази вище, ніж у щурів які отримували лише один пропофол. Більш значимими виявились і зміни рівнів холестерину та тригліцеридів. Так, вміст холестерину виявився в 2,9 рази вищим, ніж в контролі і в 1,61 рази вищим, ніж в групі пропофолу, а рівень тригліцеридів зростав в 2,15 та в 1,33 рази, відповідно. У щурів які отримували поєднання пропофолу та бутарфанолу вміст загальних ліпідів був в 2,64 рази вище, ніж в групі контролю і в 1,37 рази вище, ніж в групі пропофолу. Вміст холестерину був в 2,78 рази вище, ніж в групі контролю і в 1,54 рази вище, ніж в групі пропофолу, а рівень тригліцеридів зростав в 2,01 та в 1,24 рази, відповідно. В той же час кеторолак трометамін не лише не посилював гіперліпідемічний ефект пропофолу, а навіть навпаки вірогідно зменшував його. Так, вміст загальних ліпідів, холестерину і тригліцеридів у щурів, що отримували пропофол, разом кеторолаком трометаміном відрізнявся від інтактного контролю лише на рівні тенденції, але їх вміст виявився в 1,6, 1,61 і 1,55 меншим, ніж у щурів, що отримували один лише пропофол. Дослідження функціонального

стану печінки продемонструвало наявність у пропофолу певного гепатотоксичного потенціалу. Зокрема, у щурів, які отримували пропофол, спостерігалось збільшення активності аланінамінотрансферази (в 1,5 рази), аспаратамінотрансферази (в 1,57 рази) та зростання рівня загального білірубину (в 1,85 рази) порівняно з контролем. Введення трамадолу чи бутарфанолу збільшує несприятливу дію пропофолу на печінку. Зокрема в групі тварин «трамадол+пропофол» активність аланінамінотрансферази перевищує контрольні значення в 2,09 рази, а аспаратамінотрансферази - в 2,17 рази, а рівень загального білірубину в 2,13 рази. У тварин, що отримували пропофол разом з буторфанолом, у порівнянні з контролем активність аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази були вищими в 2,17 та 2,23 рази, а рівень загального білірубину в 2,07 рази. В той же час застосування кеторолаку зменшувало гепатотоксичну дію пропофолу. Зокрема в групі тварин, що отримували пропофол в комбінації з кеторолаком, у порівнянні з щурами, що отримували один лише пропофол, активність аланінамінотрансферази та аспаратамінотрансферази виявилась нижчою в 1,24 та 1,26 рази, а рівень загального білірубину був нижчим в 1,16 рази. Щоправда гепатопротективна дія кеторолаку виявились недостатньою для повної нормалізації зазначених показників.

Таблиця 2

Вплив тривалого введення пропофолу та його комбінації з анальгетиками на біохімічні показники крові у щурів ($M \pm m$)

Показники	Контроль (n=12)	Пропофол (n=12)	Пропофол + трамадол (n=12)	Пропофол + бутарфанол (n=12)	Пропофол + кеторолак (n=12)
Загальні ліпіди (г/л)	2,51±0,03	4,81±0,17*	7,37±0,30*#	6,63±0,10*#	2,99±0,11#*
Холестерин (ммоль/л)	1,54±0,09	2,77±0,14*	4,48±0,20*#	4,29±0,15*#	1,72±0,03#
Тригліцериди (ммоль/л)	0,69±0,02	1,12±0,02*	1,49±0,10*#	1,39±0,03*#	0,72±0,02#
АлАТ (мкмоль/год*мл)	0,51±0,02	0,77±0,01*	1,07±0,04*#	1,11±0,03*#	0,62±0,02#*
АсАТ (мкмоль/год*мл)	0,52±0,02	0,82±0,02*	1,13±0,05*#	1,16±0,03*#	0,65±0,02#*
Загальний білірубін (мкмоль/л)	1,03±0,05	1,91±0,04*	2,20±0,09*#	2,14±0,06*#	1,64±0,03#*
Альфа-амілаза (г/год*л)	68,1±4,1	121,0±4,6*	173,9±5,2*#	164,4±2,2*#	76,7±5,6#

Примітка: * позначено достовірні відмінності щодо групи "контроль" ($p \leq 0,05$).

позначено достовірні відмінності щодо групи "пропофол" ($p \leq 0,05$).

Введення тваринам пропофолу викликало зростання активності альфа-амілази в сироватці крові більше ніж в 1,77 рази, в порівнянні з контрольною групою. Комбінування пропофолу з трамаделом та бутарфанолом приводило до посилення токсичної дії пропофолу на підшлункову залозу. Зокрема у порівнянні з тваринами, що отримували один лише пропофол, активність альфа-амілази була вищою в 1,43 та 1,35 рази. Введення пропофолу з кеторолаком трометаміном вірогідно зменшувало підйом активності

альфа-амілази у щурів. У тварин, що отримували пропофол в комбінації з кеторолаком, у порівнянні з щурами, що отримували один лише пропофол, була нижчою в 1,57 рази. При цьому активність фермента достовірно не відрізнялась від контролю. Таким чином, отримані нами дані свідчать, що тривала інфузія розчину пропофолу викликає у щурів суттєві порушення обміну ліпідів та несприятливі зміни з боку печінки та підшлункової залози, які можна кваліфікувати як синдром поліорганної недостатності. Подібні

зміни реєструються і у пацієнтів. Синдром інфузії пропофолу проявляється печінковою недостатністю та ураженням підшлункової залози та іншими розладами [8,9,10]. Стосовно патогенетичних механізмів, які лежать в основі синдрому інфузії пропофолу, поки що немає цілісних уявлень. Зокрема, індуковану пропофолом гіперліпідемію деякі дослідники пов'язують з наявністю в лікарській формі солюбілізаторів - жирів сої [11], інші - з впливом самого пропофолу на обмін ліпідів [12,13]. Ми схильні пов'язувати зміни обміну ліпідів з дією самого пропофолу. Адже, якщо підвищення рівня тригліцеридів після введення пропофолу ще можна зв'язати з попаданням в кров соєвих тригліцеридів сої, то цим чинником пояснити зростання вмісту холестерину, якого немає в соєвих жирах, не можна. Для клініки важливим є факт потенціювання токсичності пропофолу при його комбінуванні з трамадолом та бутарфанолом, адже комбінування пропофолу з наркотичними анальгетиками є стандартним прийомом анестезіологічного забезпечення хворих з оперативними втручаннями. Цілком очевидно, що ця категорія пацієнтів є особливо вразливою з точки зору розвитку у них синдрому інфузії пропофолу і, нашу думку, слід уникати поєднань пропофолу з трамадолом та бутарфанолом, особливо коли передбачається тривале їх введення. Потенціювання токсичності пропофолу наркотичними анальгетиками очевидно можна пояснити фармакокінетичною інтерференцією між ними. Зауважимо, що один з наркотичних анальгетиків фентаніл виявився здатним підвищувати концентрацію пропофолу в крові [14]. На цьому фоні особливо привабливою виглядає комбінація пропофолу з кеторолаком, адже поєднання цих препаратів також підсилює гіпнотичний ефект пропофолу, але при цьому не веде до посилення токсичності пропофолу, а навпаки її зменшує. Це проявляється як мінімальними змінами біохімічних показників, так і меншою виразністю діареї, втрати маси тіла та відсутністю загибелі тварин. Протекторна дія кеторолаку очевидно є наслідком наявності в спектрі фармакологічної дії цього препарату, також і мембраностабілізуючої та гепатопротекторної дії [15].

Таким чином, тривале введення пропофолу супроводжується розвитком синдрому інфузії пропофолу. Комбінування пропофолу з трамадолом, бутарфанолом та кеторолаком підсилює гіпнотичну дію пропофолу, але наркотичні анальгетики підсилюють токсичність пропофолу, а кеторолаком навпаки зменшує її.

Висновки

1. 18-годинне введення тваринам пропофолу приводить до розвитку синдрому інфузії пропофолу, який маніфестується порушеннями обміну ліпідів (зростання вмісту загальних ліпідів, холестерину, тригліцеридів), ураженням печінки (зростання активності аланін- та аспаратамінот-

расфераз та вмісту загального білірубину) та підшлункової залози (підвищення активності альфа-амілази в сироватці крові), розвитком діареї, втратою маси тіла і загибеллю частини щурів.

2. Комбінування пропофолу з трамадолом, бутарфанолом і в меншій мірі з кеторолаком підсилює гіпнотичну дію пропофолу. При цьому наркотичні анальгетики підсилюють токсичність пропофолу. Це проявляється більш виразною гіперліпідемією (зростання втричі та більше вмісту загальних ліпідів, холестерину, тригліцеридів), більш виразною ферментемією та гіпербілірубінемією.

3. Застосування кеторолаку суттєво зменшує токсичність пропофолу, зокрема зменшує виразність діарейного синдрому та втрату маси тіла і попереджує загибель тварин. У цих тварин зростання вмісту ліпідів, білірубину та активності ферментів виявилось незначним (в межах 20-40%).

Література

1. Bray R.J. Propofol infusion syndrome in children// Paediatr Anaesth.- 1998.- №8.- P.491-9.
2. Murdoch S.D., Cohen A.T. Propofol-infusion syndrome in children// Lancet.- 1999.- Vol.353.- P.2074-2075.
3. Vasile B., Rasulo F., Candiani A. et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome// Intensive Care Med.- 2003.- Vol.29.- P.1417-25.
4. Ypsilantis P., Politou M., Mikroulis D. et al. Organ Toxicity and Mortality in Propofol-Sedated Rabbits Under Prolonged Mechanical Ventilation// Anesth. Analg.- 2007.- Vol.105.- P.155-166.
5. El-Ebiary M., Torres A., Ramirez J. et al. Lipid deposition during the long-term infusion of propofol// Crit Care Med.- 1995.- Vol.23.- P.1928-30.
6. Granados-Soto V., Lopez-Munoz F.J., Hong E. et al. Relationship between pharmacokinetics and the analgesic effect of ketorolac in the rat // J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1995.- Vol.272, № 1.- P.352-356.
7. Hedenqvist P., Roughan J.V., Flecknell P.A. Sufentanil and medetomidine anaesthesia in the rat and its reversal with atipamezole and butorphanol// Lab. Anim.- 2000.- Vol.34, № 3.- P.244-251.
8. Vasile B., Rasulo F., Candiani A. et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome// Intensive Care Med.- 2003.- Vol.29.- P.1417-1425.
9. Casserly B., O'Mahony E., Timm E.G. et al. Propofol infusion syndrome: an unusual cause of renal failure// Am J Kidney Dis.- 2004.- Vol.44.- P.98-101.
10. Knibbe C.A., Naber H., Aarts L.P. et al. Long-term sedation with propofol 60 mg ml⁻¹ vs. propofol 10 mg ml⁻¹ in critically ill, mechanically ventilated patients// Acta Anaesthesiol Scand.- 2004.- Vol.48.- P.302-307.
11. Mateu J., Barrachina F.. Hypertriglyceridaemia associated with propofol sedation in critically ill patients// Intensive Care Med.- 1996.- Vol.22.- P.834-835.
12. Gottschling S., Meyer S., Krenn T. et al. Effects of short-term propofol administration on pancreatic enzymes and triglyceride levels in children// Anaesthesia.- 2005.- Vol.60.- P.660-663.
13. Liolios A., Guerit J.M., Scholtes J.L. et al. Propofol infusion syndrome associated with short-term large-

- dose infusion during surgical anesthesia in an adult// Anesth Analg.- 2005.- Vol.100.- P.1804-1806.
14. Ngwenyama N.E., Anderson J., Hoernschemeyer D.G. et al. Effects of dexmedetomidine on propofol and remifentanyl infusion rates during total intravenous anesthesia for spine surgery in adolescents// Paediatr Anaesth.- 2008.- Vol.18, №12.- P.1190-1195.
15. Oktar B.K., Cakir B., Mutlu N. et al. Protective role of cyclooxygenase (COX) inhibitors in burn-induced intestinal and liver damage// Burns.- 2002.- Vol.28, №3.- P.209-214.

Реферат

СИНДРОМ ИНФУЗИИ ПРОПОФОЛА У КРЫС ПРИ УСЛОВИИ КОМБИНАЦИИ С АНАЛЬГЕТИКАМИ

Дмитриев Д.В.

Ключевые слова: пропофол, токсичность, синдром инфузии, анальгетики.

Исследования у 60 крыс показали, что 18-часовое введение пропофола приводит к развитию синдрома инфузии пропофола, который манифестируется нарушениями обмена липидов, поражением печени и поджелудочной железы, развитием диареи, потерей массы тела и гибелью части крыс. Токсичность пропофола усиливалась при комбинации с трамадолом и бутарфанолом и существенно снижалась при применении кеторолака.

Summary:

PROPOFOL INFUSION SYNDROME IN RATS UNDER COMBINATION WITH ANALGESICS

Dmytriev D.V.

Key words: propofol, toxicity, infusion syndrome, analgetics.

The investigation carried out on 60 rats has demonstrated the 18-hour propofol administration leads to the development of propofol infusion syndrome which is manifested by the lipid metabolism disturbances, liver and pancreas impairments, diarrhea, body weight loss and death of some rats. Propofol toxicity increases under the combination with tramadol and butarphanol and considerably decreases under the ketorolac administration.

UDC 611.136.46+611.136.5

CONCEPTUAL MODELS OF TREE-SHAPE ARTERIAL BED STRUCTURE.

Dovgiallo Yu. V., Beshulia O. O., Tomash D. S.

M.Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

Three conceptual models of tree-shape arterial bad structure were described. These models deflect the contemporary data about the structure of arteries. These models allow to renovate arterial bad till the level of microcirculatory vessels using only one index - diameter of the segment, which starts the arterial bad. Practically, these data can be used for quantitative description of invisible parts of functionally – different organs arterial bad.

Key wards: arterial bed, mathematic model, quantitative description

Intensive development of theoretical medicine and surgical science require not only qualitative revising of the actual material, but also its creative comprehension. What can we say about "normal construction" of arterial bed? Can we predict an outcome of operation on the vascular bed? These and not only these questions, concerning the arteries remain undecided. And large vessels, and the microcirculatory bed they are enough described in available literature while about "intermediate" section of the arterial bed we, practically, have not information.

Now, modern digital technologies which allow during the lifetime visualization of the arterial bed to open the new possibilities for diagnostic of its pathology [1,2].

The knowledge of the arteries and their branches construction quantitative regularities will help to diagnose and prevent many dangerous diseases of the vascular bed [3].

It is necessary to add that "mathematical theory" is the most suitable form of knowledge organizations, the base of the scientific achievements.

Purpose. To study existable mathematical models of the tree – shape arterial bed structure.

Our study is based on the available literatural origins of the native and foreign authors.

As to tree-shape arterial bed, at present, majority of the authors, who study the problem, consider that it presents itself fractal or pseudofractal system. Such approach allows to restore it completely till the level of the microcirculatory bed, using only initial sections of arterial tree, knowing main morphofunctional principles of its construction. The most spreading and popularity have got three conceptual models of the tree-shape arterial bed: segmental, dichotomical and trunkal.

Segmental model [4]. In this case as the main morpho-functional unit considered an arterial segment and the arterial bed was described like a construction which is formed by individual segments, which form the rows-levels of branching out. Here-with, under an arterial segment implied a division of the arterial bed which is located between the nearest branching.

For formal quantitative description of the arterial

bed were used the following factors:

1. i - a serial number of branching level, newly formed row of arterial segments;
2. D - a diameter of the maternal segment, residing on initial level of the dividing;
3. d_{max} - a diameter of the daughter branch having greater diameter;
4. d_{min} - a diameter of the daughter branch having smaller diameter;
5. L - a length of the segment, distance between the nearest branching;
6. CM - a factor of the duplication - an amount of the newly formed segments.
7. FF - shape factor D/L ;
8. $K = d_{min}/D$ - a factor of branching
9. $K_1 = d_{max}/d_{min}$ - a factor of skewness.

Empirically installed factors: CM , FF , K and K_1 were used as the base of the mathematical model, allowing completely restore the arterial tree till the level of microcirculatory bed using only one factor: Do - a diameter of the segment, which begins the arterial bed.

It was offered and considered two variants to models. The first variant was founded on suggestion that the maternal segment is divided on equal (having equal diameters) daughter branches. The second variant provided the not equal.

In accordance to the first variant amount of the vessels on each level of the dividing (N_i) was calculated on formula:

$$N_i = CM_i,$$

where CM - a factor of the duplication (is considered as constant for given type of an arterial tree), i - a serial number of branching level, which has value from 1 till $\ln(D_f/Do)/\ln K$

where D_f - a terminal diameter, till which the dividing of the arterial bed goes on, Do - an initial diameter, K - an attitude of the daughter segment diameter to the maternal segment diameter (is considered as constant for given type of arterial tree).

The diameter of the segment on each level is defined by correlation:

$$D_i = D_{i-1} \times K$$

The length of the segment was founded as: $L_i = D_i \times FF$, where FF - a factor of the segments shape, which is equal the attitude of their diameter to the length. The second variant of the model differs from the first that after the dividing of the maternal segment on equal branches with diameter d_{min} ($K = d_{min}/D$), diameter one of they was multiplied on factor $K_1 = d_{max}/d_{min}$ that allowed to reflect not equal dividing. Calculations in this case were produced for "lesser" and "greater" branches twice.

The main defect of this model is that it does not allow to take into account the corners between the daughter branches. The last fact greatly limits its usage as exploratory instrument.

The dichotomical model. In this instance, arterial bed is described as structure, which consist of interconnected dichotomical bifurcations.

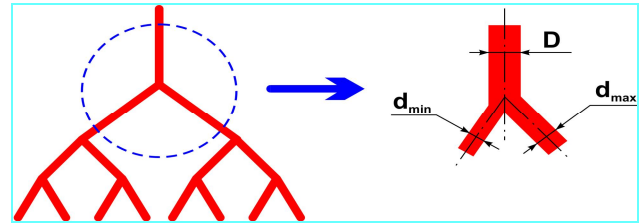


Fig. 1. Scheme of the arterial dichotomy

Arterial dichotomy is the more complex constructive element of the system, than the segment, and consist of maternal vascular segment, two (or several) daughter branches and the point of branching itself (the dichotomy, trihotomy, quadritomy and etc.) [5].

To realize of the model, except factors, specified in the segmental model, were used the following:

1. η - a factor of the branching (area ratio) from equation: $\eta = (d_{max}^2 + d_{min}^2)/D^2$
2. γ - a coefficient of skewness (asymmetry ratio) from equation: $\gamma = (d_{min}/d_{max})^2$;
3. $-\xi$ value of degree from equation $D^\xi = d_{max}^\xi + d_{min}^\xi$ (Murray C. D.)

For the first time, problem of the arterial branching functional anatomy was formulated in 1878 by the German anatomist and embryologist Villghelm Rhoux [5]. Using their own observations he came to the conclusion that the shape of the arterial bifurcation looks like the shape of stream liquid, flowing out from the hole of the tube. They were for the first time installed relationship between value of the arterial dichotomy branching corner and diameters of the maternal stem and its daughter branches. The discovered relationships of the arterial dichotomies construction he has formulated in the manner of rules, having got in special literature name "rules of Rhoux".

1. If the artery is divided into two equal branches they arise under the equal angle to the maternal stem.
2. If one of two branches is smaller than another, the thicker branch, or continuation of the main artery, forms with the main stem the smaller angle, than the smaller branch.
3. All branches, which so small that they practically do not reduce the main stem, arise from it under big angle.

Trunkal model [6]. In this instance, arterial bed is considered as a system which consists of interconnected stems-arteries. Herewith, under the artery is meant the linear construction, consisting of daughter segments with the bigger diameters, from the point till the level of the microcirculatory bed.

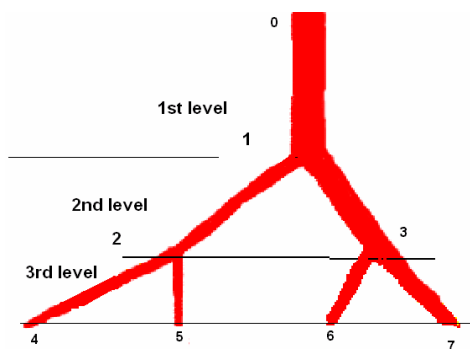


Fig. 2. Schematic presentations of the arterial bed section. Note: segment of the 1st level of branching: 0-1; segment of the 2nd level of branching: 1-2 and 1-3; segment of the 3rd level of branching: 2-4, 2-5, 3-6, 3-7; the segments of the 1st generation: 0-1, 1-3, 3-7; the segments of the 2nd generation: 1-2, 2-4, 3-6; the segment of the 3rd generation: 2-5

Formally, quantitative description of the arterial bed were used the following factors:

1. Gr - a number of generation - a serial number of the newly formed group of arteries, which the given segment belong to; herewith, under the "artery" implied the linear construction, consisting of daughter segments with the bigger internal diameters (unless it is executed one of the conditions: $D/d_{max} < 3$, $d_{max} \neq d_{min}$ or $d_{max} > 0,1$, that artery ends);
2. i - a serial number of branching level of newly formed arterial segments row;
3. D - diameter of the maternal segment, residing on initial level of the dividing;
4. d_{max} - a diameter of the daughter branch having the greater diameter;
5. d_{min} - a diameter of the daughter branch having the smaller diameter;
6. L - a length of the segment, distance between the nearest branching;
7. L_v - a length of the artery, linear construction,

consisting of daughter segments with the bigger diameter, from the given point till the level of micro-circulatory bed.

The author on big quantity of experimental material installed the equations of regression of the dependencies between: d_{max} - D_i , d_{min} - D_i that L_v - D_i for functionally different internal organs.

$$d_{max} = 0,88D_i^{1,1151}$$

$$R^2 = 0,8339$$

$$d_{min} = 0,0772e^{2,3763D_i}$$

$$R^2 = 0,5427$$

$$L_v = 158,85D_i - 18,873$$

$$R^2 = 0,8362,$$

Where R^2 - level of approximation validity

Thus, presented conceptual models reflect the current concepts on construction of the tree-type part of arterial bed stucture. Practically, these mathematical models may be used for recovering and quantitative description of the arterial tree of functionally - different organs.

Literature

1. Этюды современной ультразвуковой диагностики / Гуч А.А., Дынник О.Б., Сухарев И.И. и др. - К.: Укрмед, 2000. - Вып. 1. Исследование брюшной аорты, сосудов таза и нижних конечностей. Новые технологии в ультразвуке. - 192 с.
2. Quantitative analysis of reconstructed 3-D coronary arterial tree and intracoronary devices / S. Y. Chen, J. D. Carroll, J. C. Messenger, G. Cumming // IEEE Trans. Med. Imaging. - 2002. - Vol. 21, № 7. - P. 724 - 740
3. Марстон А. Сосудистые заболевания кишечника. - М.: Медицина, 1998. - 304с.
4. Зенин О.К., Гусак В.К., Кирьякулов Г.С. Артериальная система человека в цифрах и формулах.- Донецк: «Донбасс», 2002. - 196 с.
5. Розен Р. Принцип оптимальности в биологии. - М.: Мир, 1969. - 231 с.
6. Зенин О.К. Морфофункциональные принципы организации артериального русла большого круга кровообращения: Дис...докт. мед. наук: 14.03.01. - К., 2005. - 468 с.

Реферат

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ СТРОЕНИЯ ДРЕВОВИДНОЙ ЧАСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА

Довгялло Ю.В., Бешуля О.А., Томаш Д.С.

Ключевые слова: артериальное русло, математическая модель, количественное описание

Описаны три концептуальные модели древовидной части артериального русла, которые отражают современные представления о строении артерий. Эти модели позволяют восстановить артериальное дерево до уровня микроциркуляторного русла по одному показателю - диаметру сегмента, которым начинается русло. Практически, эти данные можно использовать для количественного описания невидимых отделов артериального русла функционально-различных органов.

Реферат

КОНЦЕПТУАЛЬНІ МОДЕЛІ БУДОВИ ДЕРЕВОПОДІБНОЇ ЧАСТИНИ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА

Довгялло Ю.В., Бешуля О.О., Томаш Д.С.

Ключові слова: артеріальне русло, математична модель, кількісне описання

Були описані три концептуальні моделі деревоподібної частини артеріального русла, які віддзеркалюють сучасні уяви про будову артерій. Ці моделі дозволяють відновити артеріальне дерево до рівня мікроциркуляторного русла, використовуючи один показник - діаметр сегмента, яким починається русло. Практично ці дані можливо використовувати для кількісного описування невидимих відділів артеріального русла функціонально-різноманітних органів.

УДК 615.276-015.11.074

QSAR-ПІДХІД ДО ВИВЧЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ**Кленіна О. В.**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Здійснено QSAR-аналіз антиоксидантної активності нестероїдних протизапальних засобів — похідних карбонових кислот, піразолону-5 та піразолідиндіону-3,5. Побудовано одно- і двопараметричні моделі, для яких коефіцієнт кореляції $r > 0,6$. Встановлено, що на посилення антиоксидантної активності сполук найбільш впливають зменшення мінімальної та збільшення максимальної спінової густини, а також збільшення заряду на електрофільних центрах молекул.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, QSAR аналіз, квантово — хімічні дескриптори, антиоксиданти.

Розробка теоретичних основ спрямованого синтезу більш ефективних протизапальних засобів пов'язана із розвитком фундаментальних досліджень, спрямованих на вивчення окремих аспектів патогенезу запальних процесів, фізико-хімічних та молекулярних механізмів дії протизапальних засобів.

Визначну роль в генезі запалення відіграють механізми дестабілізації клітинних мембран. Активация пероксидного окиснення ліпідів призводить до порушення захисних властивостей клітинних мембран. Вільні радикали, зокрема пероксидні радикали, що утворюються при цьому, а також у реакціях метаболізму арахідонової кислоти, відіграють важливу патогенетичну роль у розвитку запалення, підтримуючи тривалість процесу утворення ендогенних медіаторів запалення.

Одним із механізмів дії нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) є гальмування запальних реакцій на етапі пошкодження біологічних мембран за рахунок впливу на процеси вільнорадикального окиснення. Встановлено,

що НПЗЗ здатні обривати ланцюгові радикальні реакції шляхом зв'язування гідроксильних радикалів, а також діяти як рецептори активних форм кисню (супероксидний аніон (O_2^-), гідроген пероксид H_2O_2 , гідроксильний радикал HO^\cdot , молекулярний йон-радикал $O_2^{\cdot-}$), що беруть участь в ініціюванні пероксидного окиснення.

Метою нашої роботи було виявити закономірності, характерні для залежності між здатністю НПЗЗ інгібувати вільнорадикальні реакції та електронно-просторовою структурою їх молекул.

Об'єктами дослідження були протизапальні засоби нестероїдної будови: похідні саліцилатної, антранілової та ацетатної кислот, а також піразолону-5 і піразолідиндіону-3,5.

Здатність речовин пригнічувати реакції вільнорадикального окиснення характеризувалась величиною їх впливу на процеси хемілюмінісценції сироватки крові щурів [1] (табл.1).

Таблиця 1
Вплив НПЗЗ на хемілюмінісценцію сироватки крові щурів

Речовини	Концентрація, мМ	Хемілюмінісценція сироватки крові (світлосума), %	
Контроль	0	100	
Анальгін	1, 5, 10	33,3	66.7
Бруфен	1, 5, 10	35,8	64.2
Мефенамова кислота	1, 5, 10	38,4	61.6
Індометацин	1, 10	38,4	61.6
Бутадіон	1, 5, 10	46,1	53.9
Ацетилсаліцилова кислота	1, 5, 10	48,7	51.3
Амідопірин	1, 10	49,5	50.5

У таблиці досліджувані речовини розташовані у порядку зменшення їх антиоксидантної активності.

Для вивчення структури молекул досліджуваних речовин було застосовано методи молекулярної механіки та квантово-хімічні методи у напівемпіричному наближенні AM1. Розрахункову схему було реалізовано у програмному пакеті HyperChem 7.5 [2] з оптимізацією геометрії за Пауелом-Флетчером та мінімізацією енергії системи до градієнту 0,01 ккал/моль. Методом молекулярної механіки (MM+) проводилась попередня оптимізація структур досліджуваних сполук. Після цього за

допомогою квантово-хімічного AM1 методу було обчислено квантово-хімічні та молекулярні дескриптори, а саме: розподіл зарядів на атомах, зокрема ефективні заряди на електрофільних центрах молекул Charge_electrophilic (атомах карбону в 5-му положенні піразолонового або піразолідиндіонового циклів або атомах карбону карбоксильних груп), значення енергій граничних орбіталей E_HOMO і E_LUMO, розподіл спінової електронної густини на атомах (мінімальні Min_spin_density та максимальна

* Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедр фармацевтичного факультету ЛНМУ

Max_spin_density спінові густини), стандартні ентальпії утворення, об'єми та площі поверхні молекул, енергія гідратації та коефіцієнт

розподілу октанол-вода (logP).

Результати розрахунків квантово-хімічних та молекулярних дескрипторів наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Квантово-хімічних та молекулярних дескрипторів молекул НПЗЗ

	Речовина	Заряд на найбільш електростриємному атомі	Енергія іонізації, еВ	Енергія спорідненості до електрона, еВ	Дипольний момент, Дебай	Ентальпія утворення, ккал/моль	Максимальна спінова густина	Мінімальна спінова густина	Енергія гідратації, ккал/моль	Log P	Об'єм, А ³	Площа поверхні, А ²
1.	Амідопірін	0,339	-8,748	0,070	3,858	22,530	0,956	0,395	-1,43	-1,22	728,41	443,39
2.	Ацетилсаліцилова кислота	0,036	-8,175	-1,373	0,605	-103,714	1,000	0,380	-7,65	1,24	536,06	350,36
3.	Бутадіон	0,313	-8,714	-0,767	1,852	-87,837	0,914	0,370	-2,91	1,84	938,60	553,07
4.	Індометацин	0,373	-8,576	-0,646	1,027	-39,417	0,921	0,398	-10,08	-1,43	959,73	571,94
5.	Мефенамова кислота	0,435	-8,893	-0,197	2,756	-39,417	0,934	0,281	-5,21	0,61	730,54	437,94
6.	Бруфен	0,312	-8,940	0,093	0,944	24,001	1,913	0,755	-5,18	2,75	706,98	439,71
7.	Анальгін	0,278	-7,726	0,120	8,539	-94,769	1,914	0,052	-8,67	-1,17	841,12	499,13

Побудова математичної QSAR-моделі проводилась за GA-MLRA методикою з використанням програми BuildQSAR [3], яка дозволяє вибрати одно- або багатопараметричну модель з максимальним значенням коефіцієнта кореляції (r) та мінімальною величиною стандартного відхилення (s) та суми квадратів похибки прогнозування (SPRESS). Підтвердження адекватності вибраних моделей здійснювалось за допомогою коефіцієнта Фішера (F). Для встановлення прогнозуючої здатності QSAR-моделей, що характеризується коефіцієнтом крос-валідації (Q²), була використана «leave-one-out» методика [4].

Для побудови QSAR-моделей були вибрані дескриптори, які характеризують здатність досліджуваних молекул виступати в ролі електрофільних реагентів.

Серед однопараметричних моделей лише залежність антиоксидантної активності від мінімальної спінової густини характеризувалась величиною коефіцієнта парної кореляції $r > 0,6$:

Активність = $-39.54377(\pm 37.40431)$
 Min_spin_density + $70.58111(\pm 12.181400)$
 ($r=0.757$; $s=4.679$; $F=6.692$; $Q^2=0.091$;
 SPRESS=7.474),

хоч для неї і спостерігаються значні величини стандартних відхилень від лінійної залежності.

Двопараметричні моделі з $r > 0,6$ включають, крім мінімальної спінової густини, такі дескриптори, як максимальна спінова густина, заряд на електрофільному центрі молекул та енергії граничних орбіталей:

Активність = $+18.81634(\pm 36.30695)$
 Charge_electrophilic - $38.15025(\pm 36.66527)$
 Min_spin_density + $64.54961(\pm 16.651061)$
 ($r=0.839$; $s=4.353$; $F=6.753$; $Q^2=0.173$;

SPRESS=7.375)

Активність = $+24.06171(\pm 36.46210)$
 Charge_electrophilic + $10.03675(\pm 9.71866)$

Max_spin_density + $39.11043(\pm 17.148414)$
 ($r=0.837$; $s=4.374$; $F=4.688$; $Q^2=0.645$;
 SPRESS=10.259)

Активність = $-5.31451(\pm 13.43701)$ E_HOMO - $49.95184(\pm 47.18615)$ Min_spin_density + $28.36975(\pm 107.485112)$

($r=0.813$; $s=4.663$; $F=3.886$; $Q^2=0.332$;
 SPRESS=6.538)

Активність = $+1.86507(\pm 11.50634)$ E_LUMO - $34.79693(\pm 52.03729)$ Min_spin_density + $69.85542(\pm 14.706538)$

($r=0.768$; $s=5.121$; $F=2.880$; $Q^2=0.850$;
 SPRESS=10.880)

Активність = $+3.21414(\pm 19.87491)$
 Max_spin_density - $29.54888(\pm 75.30183)$

Min_spin_density + $63.61162(\pm 45.316403)$
 ($r=0.768$; $s=5.121$; $F=2.879$; $Q^2=0.592$;
 SPRESS=10.094)

Висновки

Встановлено, що здатність речовин пригнічувати реакції вільнорадикального окислення зростає при збільшенні величин ефективних зарядів на відповідних нуклеофільних центрах; а також при підвищенні енергії спорідненості до електрона, зростанні максимальної та зменшенні мінімальної спінової густини на відповідних атомах.

Для підвищення антиоксидантної активності НПЗЗ молекули цих речовин повинні містити електрофільні атоми з високими додатніми значеннями ефективних зарядів і невеликою спіновою густиною. Найвищу антиоксидантну активність мають речовини з великою полярністю молекул та високим значенням енергії спорідненості до електрона.

Література

1. Насыров Х.М., Фархутдинов Р.Р. Изучение антиокислительной активности противовоспалительных средств. // Вопросы мед. химии. – 1985. – Т.31, № 1. – С. 40-43.
2. Програмный пакет HyperChem. – Режим доступа : <http://www.hyper.com/>
3. De Oliveira D.B., Gaudio A.C. BuildQSAR: A New Computer Program for QSAR Analysis // Quant. Struct.-Act. Relat. –2000. –Vol.19. – P. 599-601
4. Golbraikh A., Tropsha A. Beware of Q2// Journal of Molecular Graphics and Modelling. -2002. –Vol.20. – P. 269–276.

Реферат

QSAR-ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Кленина Е. В.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, QSAR анализ, квантово – химические дескрипторы, антиоксиданты.

Осуществлен QSAR-анализ антиоксидантной активности нестероидных противовоспалительных средств – производных карбоновых кислот, пиразолона-5 и пиразолидиндиона-3,5. Созданы одно- и двухпараметрические модели, для которых коэффициент корреляции $r > 0,6$. Установлено, что на увеличение антиоксидантной активности соединений больше всего влияют уменьшение минимальной и увеличение максимальной спиновой плотности, а также увеличение заряда на электрофильных центрах молекул.

Summary

QSAR-APPROACH TO THE STUDY IF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ANTIOXIDATION ACTIVITY

Klenina O. V.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs, QSAR analysis, quantum-chemical descriptors, antioxidants.

The QSAR-analysis for antioxidation activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs which are the derivatives of carbonic acids, pirazolone-5 and pirozolydidione-3,5 has been carried out. One- and two-parameter models with the correlation coefficients $r > 0,6$ have been created. It has been determined the elevation of antioxidation activity mainly depends on the minimal spin density decreasing and maximal spin density increasing as well as the charge increasing on electrophilic centers.

УДК: 57.012.4+616.833.5+616-092.9+616-001.18

ГІСТО- ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПРОВІДНИКОВОГО АПАРАТУ СІДНИЧОГО НЕРВА ЩУРА ПІСЛЯ ВПЛИВУ ЗАГАЛЬНОЇ ГЛИБОКОЇ ГІПОТЕРМІЇ.

Клінко Я.О.

Івано-Франківський національний медичний університет

Стаття присвячена дослідженню кількісних і якісних змін нервових волокон у різні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії. Встановлено, що ранні терміни (на висоті впливу охолодження та 3-7 доба) характеризуються реактивно-набряково-деструктивними змінами, на 14 і 30 доби спостерігається поєднання деструктивних та відновних явищ, на 90 добу відновні ознаки поєднуються із залишковими. Все це проявляється змінами кількості та метричного складу мієлінових нервових волокон.

Ключові слова: сідничий нерв, нервові волокна, загальна глибока гіпотермія.

Вступ

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню впливу холодового фактора на організм людини [Шутка, 2006; Baylor, 2009; DeKosky et al, 2004; Heier T, 2006], проведений нами аналіз наукової літератури засвідчує, що вивчення морфологічних змін периферичних нервів під впливом загальної глибокої гіпотермії залишається поза увагою науковців. Відомо, що дія холоду відіграє не останню роль в розвитку патологічного стану різних органів та систем, які є контрольовані центральною нервовою системою через периферійні нерви.

Метою нашої роботи було вивчення кількісних та якісних змін провідникового апарату сідничого нерва (СН) щура на рівні середньої третини стегна після дії загальної глибокої гіпотермії.

Матеріали та методи

Провідникові компоненти сідничого нерва досліджувалися у 23-х білих безпородних щурів-самців масою 180-220 г. З них 5 тварин – контрольна, та 18 - дослідна групи. Експериментальну групу поміщали в кріостат до досягнення ректальної температури тварини 12-14°C. Забір матеріалу проводили відразу після переохолодження, а також на 3-ю, 7-му, 14-ту, 30-ту та 90-ту доби після вказаної процедури. Під ефірним наркозом виділяли шматочки сідничого нерва в ділянці середньої третини стерна, які фіксували в розчині двоокису осмію і проводили до блоків. Із блоків виготовляли напівтонкі поперечні зрізи для світлооптичного дослідження та ультратонкі - для електронномікроскопічного дослідження. Морфометричний аналіз проводили за допомогою програми "Bio Vision 4". Зважаючи на значну індивідуальну мінливість сідничого нерва [Царев, 2008], для формування висновків підраховували загальну кількість нервових волокон та розподіл мієлінових нервових волокон за групами: дрібні (до 4,0 мкм), середні (4,1-7,0 мкм) та великі (> 7,0 мкм) на площі 1 мм² його поперечного перерізу. Крім того, для мієлінових нервових волокон вираховували індекс «g», який відображає співвідношення між площею аксона та площею цілого нервового волокна.

Для аналізу і порівняння отриманих цифрових даних використали метод непараметричної статистики, зокрема критерій Манна-Уїтні. Всі розрахунки здійснювались за допомогою програмного пакету Microsoft Office 2003.

Результати та їх обговорення.

Встановлено, що на площі 1 мм² поперечного перерізу сідничого нерва щура контрольної групи тварин нараховується 44901,4±2890,2 (78,56 %) безмієлінових (БНВ) та 12257,6±790,32 (21,44%) мієлінових (МНВ) нервових волокон, серед яких 22,66% дрібних, 33,5% середніх та 43,8% великих, що свідчить про унімодальний характер їх розподілу. Поряд з цим серед великих МНВ виділяються дві підгрупи: I – волокна, у яких переважає площа аксона над площею мієлінової оболонки (МО) (12,56 %) і II – із зворотнім співвідношенням цих структур (31,28%) (рис. 1 а). Індекс «g» для цих розмірних груп МНВ складає 0,27; 0,38; 0,33 і 0,51 відповідно, а його незначні коливання при цьому свідчать про прямопропорційну залежність між діаметром їх аксона та діаметром цілого волокна. Відмічені нами помітні індивідуальні коливання у кількості нервових волокон (НВ) пояснюються неоднаковою щільністю їх розміщення в пучках другого порядку.

Відразу після дії ЗГГ спостерігається більш щільніше (в 1,11 рази) розташування нервових волокон на поперечному зрізі сідничого нерва. Волокна набувають більш округлої форми, МО зафарбовуються рівномірно. Частка БНВ та МНВ залишається незмінною, однак відбувається груповий перерозподіл МНВ, при якому збільшується частка великих волокон із тонкою МО (P< 0,01). Деяких змін зазнає і індекс «g», який для дрібних, середніх, великих із тонкою та товстою МО складає відповідно 0,28; 0,38; 0,53 та 0,34. Середня площа БНВ не зазнає статистично вірогідних коливань. Вказані гістологічні та морфометричні зміни відбуваються за рахунок зближення, під дією сильного переохолодження, молекул води, що містяться в сполучнотканних прошарках нерва та мієлінових оболонках. Вода ж, що міститься в осьових циліндрах, є більш «захищеною» базальними мембранами та

* Публікація є результатом частини науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини "Морфофункціональний стан мікроциркуляторного русла (МЦР) і клітинних елементів органів і тканин після дії загальної глибокої гіпотермії" (номер держреєстрації 0103U00941).

білковими структурами аксону.

На 3 добу після дії загальної глибокої гіпотермії на одиниці площі дослідженого нерва на 29,97% у порівнянні з контролем зменшується загальна кількість нервових волокон, що пов'язано з вираженим набряком сполучнотканинних елементів нерва і підтверджується іншими авторами [Левицький, Шовкова, 2009; Шутка, та ін., 2003; Yang, 2006]. При цьому БНВ залишаються інтактними, а серед МНВ домінують середні та великі з товстою МО (38,43% та

51,13% відповідно). Виявляється виражений набряк МНВ, що розміщуються на периферичній частині нерва в найбільш наближеній до шкірних покривів ділянці. В цій же зоні визначаються поодинокі великі МНВ із ознаками анізохромії, розволокнення, варикозних розширень та часткової деструкції їх МО (рис. 1 б). У порівнянні з попереднім терміном у всіх розмірних групах МНВ зменшується індекс «g» і складає відповідно 0,27; 0,26; 0,5 та 0,27, що є також свідченням їх набухання.

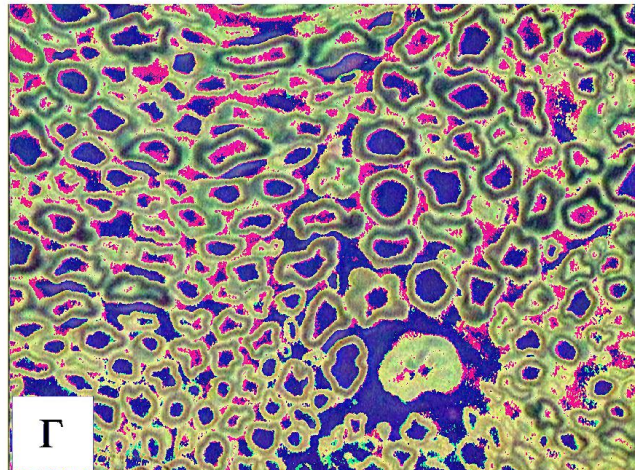
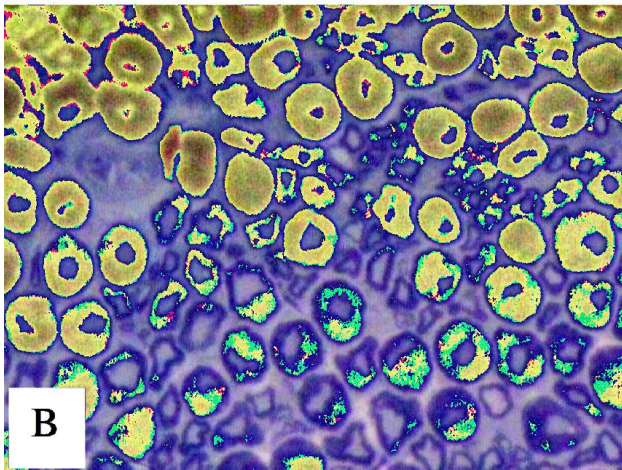
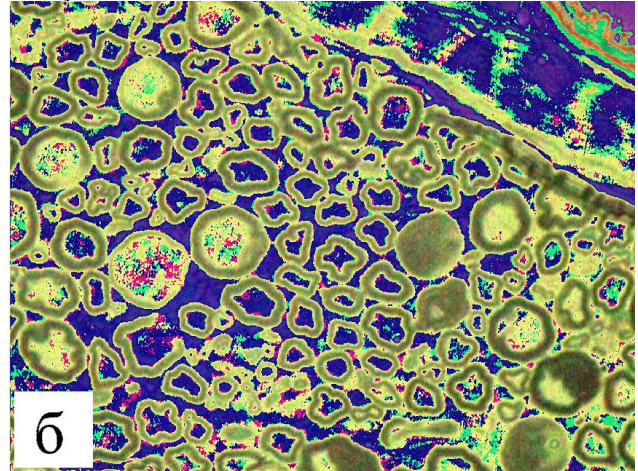
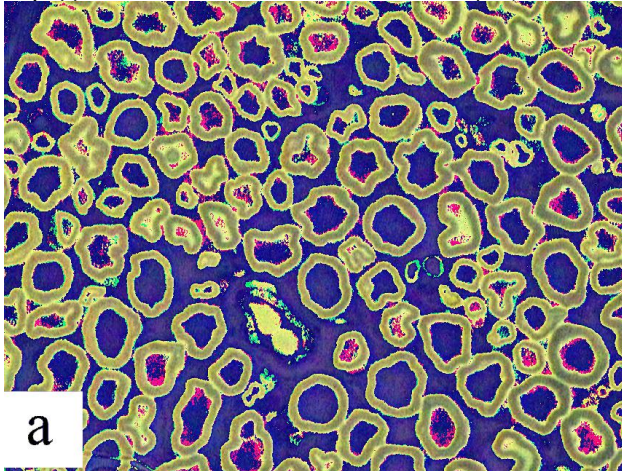


Рис. 1 Особливості мієлоархітекτονіки сідничного нерва щура в середній третині стегна в нормі (а) та на 3-ю (б), 14-у (в) і 30-у (г) добу постгіпотермічного періоду.

Напівтонкі зрізи, фарбування метиленовим синім. Зб.: ок. - 7, об. - 40.

На 7 добу постгіпотермічного періоду в переважній більшості нервових волокон сідничного нерва спостерігається виражений набряк периаksonальних елементів. Кількість НВ на площі 1мм^2 поперечника нерва дещо зменшується у порівнянні з попереднім терміном дослідження. Частка великих МНВ в даний період досягає 70,35%, з яких більше як 63% складають волоконна з товстою МО ($P < 0,01$). Набряк, анізохромія, розволокнення та сегментарне руйнування МО поширюється з периферійної у центральну зону нерва. Індекс «g» у МНВ становить відповідно 0,25; 0,26; 0,5 та 0,25. За рахунок демієлінізації МНВ на 3,5% зростає число БНВ, що веде до збільшується їх середньої площі перерізу у порі-

внянні з попереднім терміном.

На 14 добу експерименту периаksonальні зміни МНВ зберігаються. Порушується структура МО, що веде до нерівномірності зафарбування, вакуолізації, сегментарного руйнування з оголенням осевих циліндрів не тільки у великих, але й у середніх МНВ. Поряд з цим у всіх їх розмірних групах дещо зростає індекс «g», що є свідченням зменшення набряку МО. Середня площа аксонів БНВ зберігається на рівні попереднього терміну експерименту. Набряк ендоневрію починає спадати, в ньому виявляються дрібнозернисті продукти розпаду мієліну (рис. 3). Такі зміни гістоструктури нервового стовбура ведуть до менш виражених у порівнянні з попере-

днім терміном змін метричного складу його волокон: частка великих МНВ складає 50,9%, серед яких більшість з товстою МО, а частка дрібних досягає 12%. Кількість нервових волокон на одиницю площі дещо зростає.

30 доба постгіпотермічного періоду характеризується наявністю деструктивних та початкових етапів відновних процесів у МНВ. МО значної кількості мієлінових провідників має неоднакове забарвлення з чергуванням гіпер- та гіпохромних ділянок, спостерігається розволокнення пластин мієліну, обширні ділянки демієлінізації нервових волокон різного калібру та накопичення в ендоневрії продуктів розпаду мієліну (рис. 4). Водночас, виявляються нервові волокна, аксони яких покриті тонким, суцільним шаром мієліну з менш інтенсивним, проте рівномірним його забарвленням. Це свідчить про початок ремієлінізуючих процесів. В цитоплазмі нейролемоцитів таких волокон міститься дещо більша кількість мітохондрій з матриксом підвищеної електронної щільності, чітко структурована гранулярна ендоплазматична сітка із великою кількістю рибосом. Структура і розміри БНВ наближаються до контрольних. При кількісному та морфометричному аналізі МНВ виявляється збільшення їх загального числа, рівномірний розподіл великих волокон по підгрупах. Частка дрібних та середніх МНВ зростає у порівнянні з попереднім терміном та не досягає контрольних значень. Індексу «g» збільшується у всіх групах МНВ.

На 90 добу після дії загальної глибокої гіпотермії мієлоархітектоніка сідничного нерва наближається до такої у контрольних тварин. Поряд з цим, загальна кількість МНВ все ж залишається меншою. Проте розподіл МНВ за групами та індекс «g» у всіх групах волокон статистично незначуще відрізняється від контрольних даних. Нейролемоцити нервових волокон мають дещо більші розміри ядра з дисперсно розташованим хроматином, в їх цитоплазмі визначається велика кількість мітохондрій, цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розташовуються упорядковано. В аксоплазмі мітохондрій зустрічаються значно частіше ніж в контрольних тварин, чітко впорядковані мікротрубочки та нейрофіламенти. Поряд з цим зустрічаються поодинокі волокна з вираженим розволокненням або фрагментацією МО, які розташовуються переважно в центральній частині нервового стовбура.

В постгіпотермічному періоді спостерігається сильний кореляційний зв'язок між зміною кількості дрібних та середніх МНВ ($r=+0,73$), а також оберненопропорційну залежність ($r=-0,79$) у змінах кількості великих волокон з різною товщиною МО. Прямопропорційний зв'язок середньої сили встановлено між зміною кількості дрібних і великих МНВ з товстою МО та між зміною кількості середніх і великих МНВ з товстою МО ($r=+0,44$ та $r=+0,36$). Встановлено слабкий, прямопропорційний зв'язок між зміною дрібних і великих волокон з тонкою МО ($r=+0,11$). Слабка

кореляційна залежність спостерігається між зміною кількості середніх і великих МНВ з тонкою МО.

Використовуючи теорію інформації для аналізу змін мієлінових нервових волокон в різні терміни пост гіпотермічного періоду можна зазначити, що одразу після холодового впливу показники ентропії (H) та надлишковості (R) майже не відрізняються від контрольних ($H=1,912$, $R=4,39\%$), що говорить про незначні зміни різноманітності набору МНВ. Вже на третю добу експерименту показник ентропії зменшується до 1,663, а надлишковість зростає до 16,86%, що свідчить про більш одноманітний склад провідникового апарату нерва. В подальші терміни гіпотермічного періоду значення ентропії поступово зростає, а надлишковості зменшується і становлять відповідно: на 7 добу - 1,717 і 14,16%; на 14 - 1,831 і 8,45%; на 30 - 1,833 і 8,34% та на 90 - 1,900 і 4,99%. Це свідчить про поступове відновлення різноманітності інформаційної системи, а в нашому випадку – різноманітності метричного складу провідникового апарату сідничного нерва.

Висновки

1. Протягом постгіпотермічного періоду відбуваються кількісні і якісні зміни нервових волокон сідничного нерва, які пов'язуються з їх набряком, сегментарною демієлінізацією та ремієлінізацією.
2. Після дії ЗГГ периферійний нерв втрачає близько 10% свого провідникового апарату, що на нашу думку зв'язано з апоптозом, який активується під впливом холодового фактора.

Перспектива подальших досліджень

Реакція периферійного нерва на вплив загальної глибокої гіпотермії потребує комплексного підходу не тільки у вивченні зміни кількості нервових волокон, але й зміні їхньої площі та форми, дослідженні сполучнотканинного та судинного компонентів нерва, а також їх співвідношень, дослідження процесів його відновлення під впливом фізіотерапевтичних процедур.

Література

1. Baylor K. Peripheral nerve at extreme low temperatures: pharmacologic modulation of temperature effects / K. Baylor, M. M. Stecker // Cryobiology. - 2009. - V. 59, №1. - P. 12-21
2. Cooling produces minimal neuropathology in neocortex and hippocampus / X. F. Yang, B. R. Kennedy, S. G. Lomber, [et al] // Neurobiol Dis. - 2006. - № 3. - P. 637-643.
3. Effects of post-injury hypothermia and nerve growth factor infusion on antioxidant enzyme activity in the rat: implications for clinical therapies / S. T. DeKosky, E. E. Abrahamson, K. M. Taffe, [et al] // J Neurochem. - 2004. - №4. - P. 998-1004.
4. Heier T, Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs / T. Heier, J. E. Caldwell // Anesthesiology. - 2006. - V. 104, №5. - P. 1070-1080.

5. The effect of cerebral hypothermia on white and grey matter injury induced by severe hypoxia in preterm fetal sheep / L. Bennet, V. Roelfsema, S. George, [et al] // J. Physiol. - 2007. - № 578, Pt 2. - P. 491-506.
6. Загальна глибока гіпотермія / [Шутка Б. В., Саган О. В., Дубчак У. М. та ін.]; за ред. Б. В. Шутки. - Івано-Франківськ, 2006. — 298 с.
7. Левицький В. А. Гісто-ультраструктура лицевого нерва в нормі і в умовах експериментальної нейропатії / В. А. Левицький, Н. І. Шовкова // Вісник морфології. - 2009. - № 1. - С. 38-43.
8. Ультраструктурні зміни гемомікроциркуляторного русла і паренхіми яєчників після дії загальної глибокої гіпотермії / Б. В. Шутка, Л. А. Шутка, М. Б. Пастух [та ін.] // Вісн. пробл. біол. і мед. - 2003. - № 3. - С. 80-91.
9. Царев А. А. Топографо-анатомические особенности ветвления нервов задней конечности крыс / А. А. Царев // Морфология. - 2008. - Т. 2, № 3. - С. 81-83.

Реферат

ГИСТО- И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОВОДНИКОВОГО АППАРАТА СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА КРЫСЫ ПОСЛЕ ВЛИЯНИЯ ОБЩЕЙ ГЛУБОКОЙ ГИПОТЕРМИИ
Колинко Я.О.

Ключевые слова: седалищный нерв, нервные волокна, общая глубокая гипотермия.

Статья посвящена исследованию количественных и качественных изменений нервных волокон в разные сроки после действия общей глубокой гипотермии. Установлено, что ранние сроки (на высоте влияния охлаждения и 3-7 сутки) характеризуются реактивно-отечно-деструктивными изменениями, на 14 и 30 сутки наблюдается сочетание деструктивных и восстановительных явлений, на 90 сутки восстановительные признаки соединяются с остаточными. Все это проявляется изменениями количества и метрического состава миелиновых нервных волокон.

Summary

HISTO- AND ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN CONDUCTIVE APPARATUS OF SCIATIC NERVE IN RAT AFTER DEEP HYPOTHERMIA
Kolinko Ya.O.

Keywords: sciatic nerve, nervous fibers, deep hypothermia.

The paper is devoted to the study of quantitative and qualitative changes in nervous fibers in different terms after the effect of deep hypothermia. It has been established the early terms (at the peak of hypothermia and on the 3-7 days) are characterized by the reactive-edematous-destructive changes, and on the 14 and 30 days of the experiment there has been observed the combination of the destructive and restorative phenomena, and on the 90th day the recovery signs have been combined with residual effects. All this is manifested by the changes in amount and in metrical composition of myelin nervous fibers.

УДК 611.36-018.1+612.12.015.11) : (612.014.46+612.014.484)

ОСОБЛИВОСТІ АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ NO/NO СИНТАЗИ, ЩО РЕАЛІЗУЮТЬСЯ ДОЗО-ЗАЛЕЖНИМИ МОРФОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ, ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИСГОМЕОСТАЗУ ТА У ЙОГО ПОЄДНАННІ ЗІ СТРЕСОМ

Кондро М.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Функціонування локальної стрес-лімітуючої системи печінки та активності системи NO/NO синтази в результаті ізольованої та поєднаної дії ацетату свинцю та стресу реалізується в морфологічних змінах, які були однотипними для стрес-чинників різного ґенезу і включали ознаки пошкодження гепатоцитів, стромально-судинні зміни у вигляді гемодинамічних розладів та запальної інфільтрації і проявів загоєння.

Ключові слова: свинець, стрес, печінка.

Важливе місце в сучасних еколого-фізіологічних дослідженнях займають питання визначення реакції функціональних систем організму на важкі метали в залежності від дози та тривалості експозиції. Адже адаптаційні реакції на всіх рівнях організації залежать від сили стрес-чинників та тривалості їх дії. За умов дії стресу функціональні резерви організму знижуються, зменшується здатність до адаптації, і підтримання гомеостазу здійснюється завдяки значній напрузі регуляторних систем (Барабой А.В. і др., 1997). Кінцевий результат реакцій організ-

му залежатиме від інтеграції стрес-реалізуючих та стрес-лімітуючих систем, які модулюють вираженість структурно-функціональних змін та обмежують реакцію-відповідь. Встановлено, що великі дози свинцю спричиняють широкий спектр фізіологічних, біохімічних та поведінкових дисфункцій (Gürer H. et al., 2000; Muntner P. et al., 2003; Nash D. et al., 2003; Koller K. et al., 2004) за рахунок індукції оксидативного стресу (Ercal N. et al., 2001; Cabell L. et al., 2004; Fowler B.A. et al., 2004; Gurer-Orhan H. et al., 2004; Kasperczyk S. et al., 2004; Farmand F. et al.,

2005). Що стосується малих доз свинцю, то його ефекти на організм людини, молекулярні і клітинні механізми патогенезу інтоксикації важкими металами потребують ретельного та систематичного вивчення (Трахтенберг И.М. и др., 1998; Стежка В.А., 2002; Краснокутская Л.М. и др., 2004; Lee D.H. et al., 2006; Teijon C. et al., 2006), так як дослідження проведені при дії великих доз свинцю механістично переносяться на діапазон малих доз (Navas-Acien A. et al., 2004). Життя сучасної людини перенасичене різноманітними за модальністю, силою та тривалістю стресовими впливами, основою яких є емоційний стрес (Bailis D.S. et al., 2001; Orpana H.M. et al., 2004; Shields M., 2004; Lantz P.M. et al., 2005; Pearlin L.I. et al., 2005; Hildingh C. et al., 2006). Особливості адаптації організму до впливу стрес-чинників необхідно вивчати не за окремими показниками його життєдіяльності, а за групами показників, що характеризують функціональний стан того чи іншого органу (Дранник Г.Н., 1999; Кундиев Ю.И. и др., 2001). Особливо це стосується печінки – центрального органу гомеостазу.

В огляді літератури наведені дані, які переконливо свідчать, що механізм пошкоджуючої дії ацетату свинцю на печінку реалізується через активацію процесів вільнорадикального окиснення. Утворення вільних радикалів та реактивних метаболітів кисню є важливим механізмом пошкодження клітин печінки. А саме, надмірна продукція активних форм кисню ініціює лавиноподібне розгалуження процесів вільнорадикального окиснення. Наявні в наш час дані дозволяють вважати, що, як в реакціях окислювального стресу, так і в механізмах антиоксидантного захисту бере участь оксид азоту, утворення якого доведено для гепатоцитів, клітин Купфера і ендотеліальних клітин печінки. Фізіологічний ефект взаємодії активних форм кисню і NO залишається предметом активних дебатов. В ряді робіт *in vitro* показано, що NO може фактично уповільнювати пероксидне окиснення ліпідів, діючи як скавенджер кисневих радикалів. Цей своєрідний «антиоксидантний» ефект NO дозволив деяким дослідникам припустити, що взаємодія між супероксиданіоном і NO може бути біологічно важливим шляхом детоксикації потенційно небезпечних активних форм кисню, що трактує Laskin J.D. et al., 2001; Серая И.П. и др. И.П. 2002 [234]. В той же час є і протилежні дані, які свідчать про те, що NO здатний посилювати негативні ефекти супероксидного радикалу і інших активних форм кисню, стверджує Groves J.T. et al., 1999, роль яких в патогенезі токсичного ураження печінки і розвитку ендотоксемії може вважатися доведеною.

В останній час з'явилося ряд робіт Gonzalez-Reimers E. et al., 2003; Lee K.J. et al., 2004 [257], в яких наводяться окремі результати вивчення стану процесів пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи і інтенсивності утво-

рення в організмі оксиду азоту при токсичному ураженні печінки. Проте отримані дані, як правило, мають суперечливий характер, і у авторів немає єдиної думки про роль і взаємозв'язок антиоксидантного статусу, як сукупності про- і антиоксидантних процесів, і системи оксиду азоту в патогенезі токсичного ураження печінки. Вирішення даних питань необхідне для розробки і використання нових методів, спрямованих на регуляцію цих взаємодій в організмі, що може виявитися досить ефективним способом попередження і лікування багатьох захворювань, пов'язаних зі зміною продукції NO і порушенням антиоксидантного статусу організму.

Мета дослідження – вивчення динаміки активності NO/NOS системи, як компонента локальної стрес-лімітуючої системи (ЛСЛС), що реалізується дозо-залежними морфологічними змінами печінки за умов хронічної ізольованої та поєднаної дії ацетату свинцю та соціального стресу.

Матеріал і методи досліджень.

Дослідження проведені в експериментах *in vivo* на статевозрілих білих щурах-самцях масою 180-200 г у відповідності з дотриманням загальних принципів білетики. З метою вибору оптимальних умов моделювання дезадаптаційних станів за тривалої дії ацетату свинцю, визначали токсичність та кумулятивні властивості ацетату свинцю. Середньо смертельні дози ЛД₅₀ АС визначали для білих щурів-самців та щурів-самок за умови внутрішньошлункового введення натще його водного розчину із розрахунку 1 мл на 100 г маси тіла методом трьох, двох та однієї точки (Штабский Б.М., Гжегоцкий М.И., Гжегоцкий М.Р., 1980). Коефіцієнт кумуляції визначали за схемою R.K. Lim (A method, 1961).

Моделювання здійснювали за допомогою щоденного внутрішньошлункового введення натще через зонд водних розчинів ацетату свинцю (АС) в дозах 3,45 (1/2000 ЛД₅₀), 34,5 (1/200 ЛД₅₀) і 345 мг/кг (1/20 ЛД₅₀) відповідно. Вивчення ізольованої дії АС проведено на 12 групах тварин, кожній з яких вводили АС протягом 10, 20 та 30 днів у вказаних дозах. Схема експериментів була наступною: щурам 1, 2 та 3 контрольних груп протягом 10, 20 та 30 днів вводили питну водопровідну дехлоровану воду; щурам 4, 5 та 6 групи протягом 10, 20 та 30 днів вводили АС в дозі 3,45 мг/кг; щурам 7, 8 та 9 групи протягом 10, 20 та 30 днів вводили АС в дозі 34,5 мг/кг; щурам 10, 11 та 12 групи протягом 10, 20 та 30 днів вводили АС в дозі 345 мг/кг. Вивчення ізольованої дії соціального стресу проведено на групах тварин (стрес-контроль), які були піддані дії хронічного іммобілізаційного стресу в модифікації Гройсмана і Каревіної, так званий „соціальний стрес” (Гройсман С.Д., Каревина Т.Г., 1979). Поєднану дію тривалого введення АС та соціального стресу вивчали за наступною схемою: контролем в цих дослідженнях слугували 13, 14, 15

групи щурів, яким вводили питну водопровідну дехлоровану воду (відповідно 10, 20, 30 діб), а після останнього її введення вони були піддані дії соціального стресу. Щурам 16-24 груп виконано ПД соціального стресу та АС в дозах 3,45, 34,5 та 345 мг/кг, кожну з яких вводили упродовж 10, 20 та 30 днів.

Концентрацію кінцевих метаболітів монооксид азоту NO/NO синтази визначали за допомогою реактиву Грісса. Статистичну обробку даних проводили з використанням програми Statistic-Soft 6.0. Для кожної з вибірок перевіряли чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи критерій Шапіро-Вілка. Для двох нормальних розподілів перевіряли рівність генеральних дисперсій, застосовуючи критерій Левена. В залежності від нормальності розподілу для порівняння вибірок використовували t-критерій Стюдента або ранговий критерій груп U-тест Мана-Вітні для порівняння двох незалежних вибірок. Силу зв'язку між змінними визначали за коефіцієнтом кореляції Пірсона r. Отримані дані представлені у вигляді $M \pm SD$, n – кількість

тварин в групі. Статистично достовірною вважали різницю при $P < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

У результаті проведених досліджень встановлено, що між показниками концентрації нітрит-іону в крові контрольних груп щурів, яким упродовж 10, 20 та 30 діб вводили питну водопровідну дехлоровану воду, статистично достовірної різниці не було, тому показники були об'єднані в одну групу і слугували загальним контролем. Встановлено, що щоденне введення ацетату свинцю в дозі 3,45 мг/кг упродовж 10 днів приводило до зростання концентрації нітрит-іону в крові на 43,5% (табл.1). При збільшенні тривалості введення ацетату свинцю до 20 днів концентрація нітрит-іону в крові збільшувалась на 50,4%, проте це зростання було статистично недостовірним по відношенню до збільшення, яке зареєстровано через 10 днів введення ацетату свинцю. Після 30 денного введення ацетату свинцю концентрація нітрит-іону в крові зростала на 76,5%.

Таблиця 1

Концентрація NO_2 (мкмоль/л) в сироватці крові щурів після 10, 20 та 30 добового введення ацетату свинцю, $M \pm SD$, n=6

Дози АС	Тривалість введення ацетату свинцю		
	10 діб	20 діб	30 діб
Контроль	1,15±0,18	1,15±0,18	1,15±0,18
3,45 мг/кг	1,65±0,17*	1,73±0,12*	2,03±0,18***
34,5 мг/кг	1,89±0,22***	2,06±0,15***	2,70±0,29***
345 мг/кг	1,99±0,20***	2,18±0,21***	2,87±0,31***

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ – відносно контролю.

Аналогічний характер змін концентрації нітрит-іону в крові щурів спостерігався після 10, 20 та 30 добового введення ацетату свинцю в дозах 34,5 мг/кг та 345 мг/кг. Після 10, 20 та 30 діб введення ацетату свинцю в дозі 34,5 мг/кг концентрація нітрит-іону збільшувалась на 64,3%, 79,1% та 134,7% відповідно. Між значеннями концентрації нітрит-іону через 10 та 20 діб введення ацетату свинцю статистично достовірної різниці не було.

Після 10, 20 та 30 діб введення ацетату свинцю в дозі 345 мг/кг концентрація нітрит-іону збільшувалась на 73,0%, 89,6% та 149,6% відпові-

дно. Між значеннями концентрації нітрит-іону через 10 та 20 діб введення ацетату свинцю в даній дозі також статистично достовірної різниці не було. Таким чином, в діапазоні використаних доз ацетату свинцю залежність між тривалістю введення ацетату свинцю та зростанням концентрації нітрит-іону в крові не виявлено.

Ізольований хронічний стрес не спричиняв статистично достовірних змін в концентрації нітрит-іону в крові (табл.2), що співпадає з даними Чижанської Н.В. та співав. 2005, які показали, що 24-х годинна дія стресу не змінює концентрацію кінцевих метаболітів NO_2 в крові щурів [3].

Таблиця 2

Концентрація NO_2 (мкмоль/л) в сироватці крові щурів на фоні поєднаної дії соціального стресу та 10, 20 та 30 добового введення ацетату свинцю, $M \pm SD$, n=6

Дози АС	Тривалість введення ацетату свинцю		
	10 діб	20 діб	30 діб
Контроль	1,15±0,18	1,15±0,18	1,15±0,18
стрес	1,22±0,21	1,22±0,21	1,22±0,21
стрес + 3,45мг/кг	1,63±0,18**/#	1,82±0,28**/#	2,33±0,30**/###
стрес + 34,5мг/кг	2,18±0,29***/##	2,24±0,19***/##	3,33±0,35***/###
стрес + 345мг/кг	2,72±0,38***/###	3,12±0,42***/###	4,59±0,48***/###

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ у порівнянні з контролем; # - $p < 0,05$ у порівнянні з ізольованою дією соціального стресу.

На фоні поєднаної дії стресу та 10, 20 і 30 денного введення ацетату свинцю в дозі 3,45

мг/кг зареєстровано зростання концентрації нітрит-іону в крові щурів відповідно на 41,7%,

58,3% та 102,6% по відношенню до контролю. Порівняння одержаних даних з описаними вище (див.табл.1) результатом відносно ізольованої дії такої ж дози ацетату показує, що додавання соціального стресу до 10 та 20 денного введення ацетату свинцю не змінює ефекту останнього на концентрацію нітрит-іону в крові. Однак після поєднаної дії стресу та 30 денного введення ацетату свинцю в дозі 3,45 мг/кг концентрація нітрит-іону в крові зростала на 102,6% по відношенню до контролю та на 26,1% стосовно ізольованої дії ацетату свинцю за даних умов.

За умов поєднаної дії соціального стресу та 10 денного введення ацетату свинцю в дозі 34,5 мг/кг концентрація нітрит-іону в крові щурів зростала на 89,6%. При збільшенні тривалості введення ацетату свинцю до 20 днів ефект не змінювався. І лише через 30 діб введення ацетату свинцю доповненого стресом концентрація нітрит-іону в крові зростала на 189,6% по відношенню до контролю та на 23,3% щодо ізольованої дії ацетату свинцю за даних умов.

За умов поєднаної дії соціального стресу та 10 і 20 денного введення ацетату свинцю в дозі 345 мг/кг концентрація нітрит-іону в крові щурів зростала на 136,5% та 171,3%. Між ефектами, що виникали через 10 та 20 діб, статистично вірогідної різниці не було. Проте через 30 діб щоденного введення ацетату свинцю доповненого стресом концентрація нітрит-іону в крові щурів зростала на 299,1% по відношенню до контролю та на 59,9% по відношенню до ізольованої дії ацетату свинцю за даних умов. Отже, в діапазоні використаних доз ацетат свинцю у поєднанні зі соціальним стресом діяв аналогічно ізольованому введенні ацетату свинцю: залежність між тривалістю введення ацетату свинцю та зростанням концентрації нітрит-іону в крові не виявлялась. Крім того, стрес виражено посилював дію ацетату свинцю на концентрацію нітрит-іону в крові щурів лише за умов його 30 денного його введення. Одержані результати співпадають з даними авторів, за якими токсичне ураження печінки супроводжується не лише інтенсифікацією процесу перекисного окиснення ліпідів, але і інтенсифікацією утворення кінцевого метаболіту NO_2 та консолідованою адаптивною реакцією антиоксидантної системи, що стверджує Блинецова Г.Н., 2004.

При морфологічному дослідженні печінки щурів, які отримували ацетат свинцю в дозах 1/2000, 1/200 та 1/20 ЛД_{50} протягом 10 днів знайдені альтеративні зміни, які проявлялися дистрофічними змінами та вогнищевим некрозом гепатоцитів. Вказані зміни мали дозозалежний характер з максимальним розвитком при застосуванні ацетату свинцю в дозі 1/20 ЛД_{50} . При збільшенні тривалості введення ацетату свинцю у вказаних дозах до 20 днів альтеративні зміни печінки також проявлялися дистрофічними змінами та вогнищевим некрозом гепатоцитів. Альтеративні зміни супроводжувалися розвитком

змішаноклітинного інфільтрату з наявністю нейтрофілів. Вказані зміни, як і при 10 денному введенні ацетату свинцю, мали дозозалежний характер з максимальним розвитком при його дозі 1/20 ЛД_{50} . Після 30 діб введення ацетату свинцю в дозах 1/2000, 1/200 та 1/20 ЛД_{50} альтеративні зміни печінки проявлялися дистрофічними змінами та вогнищевим некрозом гепатоцитів. Вказані зміни мали дозозалежність з максимальним розвитком при дії свинцю в дозі 1/20 ЛД_{50} . Таким чином, в наших експериментах ацетат свинцю незалежно від дози (3,45, 34,5 та 345 мг/кг) та тривалості введення (10, 20 та 30 днів) не змінював загальну часточково-балкову будову печінки. Хоча у роботі Каширина Н.К. і др., 2004 [164] є посилання на те, що введення мишам ацетату свинцю в дозі 10 мг/кг протягом 60 днів викликало порушення радіальності розміщення печінкових балок в дольках. Очевидно це пов'язано з більшою тривалістю введення ацетату свинцю. На користь цього свідчать і тотальні дистрофічні зміни в печінці, що спостерігали дані автори, на відміну від наших експериментів, в яких дистрофічні зміни не носили тотального характеру. За іншими морфологічними ознаками наші результати були аналогічними, а саме, для дії свинцю характерним є поява локальних джерел некрозу, інфільтрованих лейкоцитами.

При поєднаній дії 10 денного введення ацетату свинцю в дозі 1/2000 ЛД_{50} та соціального стресу встановлено, що загальна будова печінки зберігалась. Проте відмічалися дрібні вогнища дисконкомплексції гепатоцитів та поодинокі групи печінкових клітин з ознаками вакуольної жирової дистрофії. В порталних трактах наявні вогнищеві змішаноклітинні інфільтрати, поодинокі тракти склерозовані. Таким чином, у дослідженій групі знайдені поверхневі альтеративні зміни паренхіматозних клітин печінки. Слід зазначити, що морфологічні прояви запальної реакції розвинуті значно менше, ніж при ізольованій дії 10 денного введення ацетату свинцю в дозі 1/2000 ЛД_{50} . При збільшенні тривалості ведення даної дози ацетату свинцю до 20 днів за умов комбінованої дії із стресом загальна балково-часточкова будова зберігалась. Однак зустрічаються ділянки дисконкомплексції гепатоцитів. У частині часточок печінкові клітини центральної та перипортальної зони мають дрібновакуольну (жирову) дистрофію. У частині порталних трактів наявний незначний змішаноклітинний інфільтрат, присутні поодинокі дрібновогнищеві інтрачасточкові інфільтрати, що розвинулися на місці дрібновогнищевих некрозів. Після поєднаної дії 30 денного введення ацетату свинцю в дозі 1/2000 ЛД_{50} та соціального стресу гістологічна картина печінки майже не відрізнялася від такої після поєднаної дії 20 денного введення ацетату свинцю в дозі 1/2000 ЛД_{50} та соціального стресу. Загальна часточково-балкова будова була збережена. Гепатоцити однорідні за формою та розмірами, у центрочасточковій

зоні поодинокі групи печінкових клітин, що мають ознаки дрібновакуольної дистрофії.

Після поєднаної дії 10 денного введення ацетату свинцю в дозі 1/200 ЛД₅₀ та соціального стресу загальна балково-часточкова будова печінки збережена. Кровопостачання нерівномірне, центрочасточкові зони гіперемовані, гепатоцити центрочасточкових зон мають вакуолізовану цитоплазму. У частині клітин наявна дрібновакуольна дистрофія, місцями - вогнищева великовакуольна жирова дистрофія. Біля порталних трактів розміщуються поодинокі клітини з вакуолізованою цитоплазмою. Печінкові клітини неоднорідні за будовою та розмірами, кількість двоядерних гепатоцитів збільшена, одночасно присутній змішаноклітинний інфільтрат – перипортальний та у частині порталних трактів. Інтрачасточкові інфільтрати відсутні. При подовженні тривалості введення ацетату свинцю в дозі 1/200 ЛД₅₀ до 20 днів за умов його поєднаної дії із соціальним стресом загальна балково-часточкова будова печінки зберігається. Гепатоцити перипортальних та інтрачасточкових зон мають ознаки дрібновакуольної жирової дистрофії. Одночасно виявлені дрібні ділянки макрофагального інфільтрату, що розміщені інтрачасточково (дрібні вогнища некрозу). Частина порталних трактів містить змішаноклітинний інфільтрат з переважанням лімфоцитів та макрофагів, склеротичні зміни мінімальні. Через 30 днів експерименту загальна балково-часточкова будова печінки також зберігалась. Гепатоцити порталних, перипортальних та центрочасточкових зон мають ознаки дифузної дрібновакуольної жирової дистрофії. Частина порталних трактів має незначний або помірний змішаноклітинний інфільтрат.

Найбільш вираженими зміни були поєднаної дії соціального стресу та хронічній дії ацетату свинцю в дозі 1/20 ЛД₅₀. Через 10 днів поєднаної дії ацетату свинцю та соціального стресу загальна балково-часточкова будова збережена. У окремих часточках балки дисконкомплексовані, гепатоцити розміщуються окремо, на всьому протязі часточок печінкові клітини мають вакуолізовану цитоплазму. Для частини печінкових клітин характерною є великовакуольна дистрофія. Глікоген у клітинах відсутній або кількість його мінімальна, фіксується значний анізонуклеоз. Збільшена кількість двоядерних лімфоцитів, поодинокі фігури мітозу. Інтрачасточково розміщуються дрібновогнищеві некрози та дрібновогнищеві змішаноклітинні інфільтрати. Більшість порталних трактів мають помірний змішаноклітинний інфільтрат, у якому переважають лімфоцити та макрофаги, ступінь фіброзу порталних трактів незначний. Через 20 діб поєднаної дії ацетату свинцю в дозі 1/20 ЛД₅₀ та соціального стресу печінка хоча і зберігає загально балково-часточкову будову, у частині балок відмічається дисконкомплексация клітин. Значна кількість гепатоцитів має ознаки вакуольної жирової дистрофії,

поодинокі клітини мають прояви великовакуольної дистрофії, більшість дрібно- та помірновакуольної дистрофії. Крім того, інтрачасточково наявні поодинокі дрібні вогнища некрозу з макрофагальним інфільтратом. У окремих порталних трактах розташовані змішаноклітинні інфільтрати та ознаки значного склерозу. Через 30 діб експерименту загальна балково-часточкова будова печінки зберігається при дисконкомплексованості значної кількості балок. Більшість порталних трактів містить значний інфільтрат. Наявні множинні дрібновогнищеві змішаноклітинні інфільтрати, у яких переважають макрофаги – інтрачасточково. Анізонуклеоз відмічається у печінкових клітинах. Частина гепатоцитів центрочасточкової зони має ознаки дрібновогнищеві вакуольної жирової дистрофії.

Згідно даних літератури, кумулятивний вплив свинцю відмічається у всіх структурних елементах печінкової тканини. При цьому низка різних механізмів (безпосередній токсичний вплив, розвиток гіпоксії внаслідок ураження мікроциркуляторного русла, цитотоксичність, зумовлена імунореактивними клітинами) призводить до формування досить стандартного комплексу морфологічних змін у паренхіматозних та стромально-судинних елементах. Цей комплекс включає як альтеративно-запальні ураження, так і ознаки загоєння.

Для повноти та структурованості опису, зміни, виявлені при нашому дослідженні, були розділені на декілька груп:

- Ознаки пошкодження гепатоцитів – жирова, гідропічна (дрібно- та великовакуольна) дистрофія, зміна тінкторіальних властивостей цитоплазми (різний ступінь еозинofilії, гранулярності); ацидофільні тільця; вогнищеві некрози.
- Ознаки запалення у інтерстиції та судинних елементах – набряк просторів Діссе (з дисконкомплексацией балок гепатоцитів) та порталних трактів, інфільтрат (інтрачасточковий та порталний), гіперемія, стаз.
- Ознаки загоєння - анізонуклеоз, двоядерні гепатоцити, збільшення кількості синусоїдних клітин, склероз.

Отже, аналіз змін показав, що у серії досліджень з введенням ацетату свинцю, виявлялись ознаки незворотнього пошкодження та загибелі паренхіматозних елементів печінки: множинні вогнищеві внутрішньочасточкові некрози гепатоцитів – ацидофільні тільця та ознаки цитолізу з випадінням клітин і наступним скупченням макрофагів, а також виражені дистрофічні зміни – великовакуольна жирова та гідропічна дистрофія. Ступінь запальної інфільтрації був варіабельний, але в більшості випадків спостерігалась помірно виражена змішаноклітинна інфільтрація порталних трактів та ділянок некрозу гепатоцитів. Ознаки загоєння у вигляді ядерних змін гепатоцитів та синусоїдних клітин і склерозу були

незначно вираженими. У даній серії досліджень теж спостерігалась чітка дозозалежність з максимальними змінами у серії із дозою 1/20 LD50. Кореляція ступеня вираженості та спектру морфологічних змін з тривалістю токсичного впливу теж не була виявлена.

Важливо відмітити, що крім печінки у досліджуваних групах тварин був проведений морфологічний аналіз інших внутрішніх органів, а саме – легенів, нирок, серця, селезінки, стравоходу, шлунку, головного мозку. Одержані результати показали наявність альтеративних змін у епітелії звитих каналців нирок, ступінь яких корелювала з дистрофічно-некротичними ураженнями гепатоцитів. Крім того у легенях були виявлені ознаки інтерстиційної пневмонії яка була асоційована з гранульоматозними змінами у селезінці. Дані ураження ми трактували як фонове захворювання, загострення та прогресування якого залежало від інтенсивності основного токсичного впливу.

Гістологічне дослідження, проведене у групі тварин, які отримували ацетат свинцю, а потім піддавались іммобілізаційному стресу, показало дещо інший комплекс морфологічних змін. Основна відмінність стосувалась ступеня вираженості альтеративних уражень. У досліджуваному матеріалі були виявлені ознаки пошкодження гепатоцитів, серед яких переважали дистрофічні зміни – вакуолізація цитоплазми (дрібні та великі оптично пусті вакуолі, що імовірно містять нейтральні ліпіди, слабо еозинофільні, пінисті маси – гідропічні зміни); різний ступінь еозинофілії цитоплазми, зумовлений відмінностями вмісту глікогену; гранулярність. Крім того виявлялись ознаки загибелі гепатоцитів – ацидофільні тільки та випадіння окремих або невеликих груп гепатоцитів внаслідок цитолізу. Ступінь пошкодження, як правило, корелював із вираженістю запальної інфільтрації – інтрачасточкові скупчення мононуклеарних клітин (макрофагів та лімфоцитів) з домішкою гранулоцитів, а також інфільтрація портальних трактів з/або без поширення на перипортальні ділянки. Ознаки загоснення були незначними і включали анізонуклеоз, поодинокі двоядерні гепатоцити, та в деяких випадках склероз портальних трактів. Спостерігалась чітка дозозалежність – максимальні зміни виявлялись у серії із дозою 1/20 LD50. Кореляція ступеня вираженості та спектру морфологічних змін з тривалістю токсичного впливу.

Висновки

1. Динаміка вмісту NO, що продукується конститутивними та індукційними лізоформами NOS-синтази є вагомим чинником, що забезпечує морфологічну та функціональну цілісність печінки. Зміна активності NO/NOS системи за умов ізолюваної та поєднаної дії ацетату свинцю і стресу реалізується в дозо-залежних морфологічних змінах, що є однотипними для стрес-чинників

різного ґенезу і включають ознаки пошкодження гепатоцитів, стромально-судинні розлади, запальну інфільтрацію та проявів загоснення.

2. У групах тварин з ізолюваною хронічною інтоксикацією ацетатом свинцю в тканині печінки вираженими були явища некрозу та дистрофії, асоційовані зі значною змішано-клітинною інфільтрацією. Після дії ацетату свинцю та стресу в тканині печінки зареєстровані помірно виражені або незначні дистрофічні зміни паренхіматозних елементів та вогнищеві мононуклеарні інфільтрати, що опосередковані збільшенням активності конститутивних форм NOS та обмеженням цитоагресії.
3. Виявлені зміни як у випадку концентрації оксиду азоту, так і морфологічної картини печінки мали виражений дозозалежний характер з максимальним проявом при дозі 345 мг/кг.
4. Порівняльна характеристика досліджуваних груп тварин дозволила виявити кількісні відмінності – переважання некрозу і вираженої дистрофії, асоційованих із значною змішано-клітинною інфільтрацією у випадках другої групи (ацетат свинцю). Помірно виражені або незначні дистрофічні зміни паренхіматозних елементів та вогнищеві мононуклеарні інфільтрати спостерігались у тварин першої групи (тільки ацетат свинцю + іммобілізаційний стрес).
5. Тривалість токсичного впливу не корелювала ні з якісними, ні з кількісними характеристиками морфологічних змін.

Література:

1. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф. Ванин // Вестн. Рос. АМН. – 2000. – № 4. – С. 3 – 5.
2. Вплив L-аргініну на функціональну активність ендотелію за умов експериментального цукрового діабету / В.Ф. Сагач, О.Д. Присяжна, М.М. Ткаченко та ін. // Фізіол. журн. – 2005. – Т. 51, № 2. – С. 3 – 7.
3. Гжегоцький М.Р. Стан адаптаційних реакцій у процесі корекції негативного впливу стрес-факторів хімічної природи / М.Р. Гжегоцький, Ю.В. Федоренко // Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 47–54.
4. Горішна О.В. Морфофункціональні зміни печінки при хронічній нітратній інтоксикації / О.В. Горішна // Вісник проблем біол. і мед. – 2002. – Вип. 3. – С. 62– 66.
5. Ивашкин В.Т. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 16–21.
6. Коркушко О.В. Деякі механізми розвитку ендотеліальної дисфункції при старінні / О.В. Коркушко, В.Ф. Сагач, В.Ю. Лішневська // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 43–48.
7. Манухина Е.Б. Стресс-лимитирующая система оксид азота / Е.Б. Манухина, М.Ю. Малышев // Рос.

- физиол. журн. – 2000. – Т. 86, № 10. – С. 1283 – 1292.
8. Оксид азота как активная форма кислорода (обзор литературы) / Т.В. Звягина, И.Е. Белик, А.А. Кривошей, В.К. Гринь // Укр.мед. альманах. – 2001. – Т. 4, № 6. – С. 203 – 206.
9. Роль оксиду азоту в реалізації ефектів інтрабульбарно введеної γ-аміномасляної кислоти на систему кровообігу / Л.М. Шаповал, В.Ф. Сагача, Л.С. Побігало та ін. // Фізіол. журн. – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 43 – 50.
10. Роль оксиду азоту в розвитку гуморальної імунної відповіді у мишей / І.М. Алексєєва, Т.М. Бризгіна, Л.І. Алексюк та ін. // Фізіол. журн. – 2005. – Т. 51, № 4. – С.13 – 19.
11. Nitric oxide regulates immune cell bioenergetic: a mechanism to understand immunomodulatory functions of nitric oxide-releasing anti-inflammatory drugs / S. Fiorucci, A. Mencarelli, E. Distrutti et al. // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173. – P. 874 – 882.
12. Nitric oxide synthase in healthy and inflamed human dental pulp / F. Di Maio, Di Nardo, Z. Lohinai et al. // J. Dent. Resear. – 2004. – V. 83, № 4. – P. 312.

Реферат

ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ NO/NO СИНТАЗЫ, РЕАЛИЗУЕМЫЕ ДОЗАЗАВИСИМЫМИ МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИСГОМЕОСТАЗА И ЕГО СОЧЕТАНИЯ СО СТРЕССОМ.

Кондрю М.М.

Ключевые слова: свинец, стресс, печень.

Функционирование локальной стресс-лимитирующей системы печени и активности системы NO/NO синтазы при дисгомеостазе, вызванном хроническим введением разных доз ацетата свинца и при его сочетании со стрессом, реализуется в морфологических изменениях, типичных для стрессовых воздействий разной природы и включающих признаки повреждения гепатоцитов, стромально-сосудистые изменения с проявлением гемодинамических расстройств, воспалительной инфильтрации и процессов заживления.

Summary

CHARACTERISTICS OF SYNTHASE NO/NO SYSTEM ACTIVITYBY REALIZED BY DOSE-DEPENDENT MORPHOLOGICAL CHANGES IN LIVER OF RATS UNDER EXPERIMENTAL DYSHOMEOSTASIS ASSOCIATED WITH STRESS

Kondro M.M.

Key words: lead, stress, liver.

Dysfunction of the liver stress-limiting system and NO/NOS activity system due to the individual and complex action of the lead acetate and stress is implemented in anatomic changes which are typical for stress factors of the various geneses and include symptoms of the hepatocytes' damaging, stromal-vessel changes in the form of haemodynamic disorder and inflammatory infiltration and healing manifestations.

УДК 616-001.3-053.2

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДУ ТЕНЗІОГОРМОНОСКЛЕРОЗУЮЧОГО ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМ У ДІТЕЙ

Коноплицький Д. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Робота присвячена експериментальному обґрунтуванню тензіогормоносклерозуючого лікування гемангіом у дітей. Проведено вивчення впливу тріамценолону і бетаметазону та дії тиску на тканину печінки як моделі гемангіоми у експериментальних тварин. З'ясовано що комбінований гормональний вплив має максимальний руйнівний тканинний ефект.

Ключові слова: діти, гемангіома, гормони, лікування, руйнівний ефект.

Вступ

Серед новоутворень шкіри і м'яких тканин у дітей раннього віку значне місце займають гемангіоми (ГА), які складають до 80% всіх пухлин дитячого віку [1]. На сьогоднішній день не існує проблем лікування ГА зовнішніх локалізацій у дітей площею до 2 см². Консерватизм традицій дозволяє на "закритих" ділянках шкіри після короточасної хірургічної агресії кріотерапією за один або два сеанси досягти задовільних косметичних та безрецидивних результатів у 99,8% [2,3]. Зовсім інший порядок справ при пошире-

них та об'ємних ГА "критичної" за Born, 1973 р. локалізації (голова, лице, шия). Лікування ГА кріохірургічним методом показали, що дана маніпуляція призводить до радикального руйнування судинних новоутворень, однак прорахунок глибини й обсягу кріодеструктивного впливу на тканину не завжди можливий. Зокрема, кавернозні ГА великого розміру часто підлягають традиційному кріогенному лікуванню, в результаті чого відбувається руйнування лише поверхневих ділянок пухлини. Крім цього на тлі значного набряку навколишніх тканин виникає процес гіпертрофічного рубцювання. Гіпоксія і порушення мі-

* Матеріали даної публікації є фрагментом планової науково – дослідної роботи кафедри дитячої хірургії «Удосконалення діагностики, лікування і реабілітації хірургічних захворювань у дітей», номер держреєстрації 0105V002712.

кроциркуляції в результаті тривалого запального процесу призводять до неадекватного нагромадження макромолекулярних компонентів сполучної тканини, зокрема фібрилярного колагена, фібронектіна, гіалуронової кислоти і сульфатованих глюкозаміногліканів.

Численні сучасні методи руйнування ГА у дітей (склерозування, електрокоагуляція, рентгенотерапія і т.п.) не завжди досягають позитивного онкологічного, функціонального та косметичного ефекту, що змусило нас шукати нові методи лікування [4,5].

Мета дослідження – оптимізація традиційних методів лікування ГА у дітей для зменшення кількості їх ускладнень та рецидивів.

Матеріали та методи дослідження.

Для вивчення фібробластичних процесів у тканині печінки, як моделі ГА (їх клітини однаково реагують на різні температурні та хімічні режими), було проведено експериментальне дослідження двох однакових груп щурів вагою тіла 250 – 300 г. Всі тварини утримувались при режимі 12 годинного світлового дня в умовах віварію з довільним доступом до води та їжі. В першій групі (12 щурів) тканина печінки піддавалась ін'єкції тріамценолону + бетаметазону, в другій групі (12 щурів) – ін'єкції тріамценолону + бетаметазону та місцевої компресії. Матеріал на гістологічне дослідження вилучався на 7, 14 та 21 добу експерименту.

Зрізи печінки завтовшки 5-7 мкм фіксованих в 10% нейтральному формаліні, зневоднених в спиртах та ксилолах, залитих в парафін забарвлювали гематоксиліном та еозином. Мікроскопію забарвлених гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопу OLYMPUS BX 41. З метою картування на екрані монітору кольорового зображення препаратів використовували плату відео захвату «Leadtek WinFast VC 100». Отримували та обробляли зображення отриманих даних за допомогою програми «Quick PHOTO MICRO 2.3».

Результати та їх обговорення

Для вирішення проблеми якісно нового підходу до лікування ГА запропоновано ін'єкційний метод синтетичними кортикостероїдними препаратами (тріамценолон, бетаметазон) [6], з підсиленням їх дії місцевою пресією.

З цією метою тваринам першої групи під загальним каліпсоловим наркозом виконувалась верхньосередина лапаротомія. Після виділення лівої бокової долі печінки безпосередньо в товщу тканини тонкою голкою, в напрямку від периферії до центру, вводилась суміш тріамценолону (15 мг) та бетаметазону (3 мг). В другій групі експериментальних тварин на місце ін'єкції тріамценолону та бетаметазону накладалась здавлююча кліпса з індиферентного металу. Лапаротомні рани зашивались наглухо. Тварини виводились з експерименту на 7, 14, 21 добу

експерименту.

При гістологічному дослідженні вилучених біоптатів печінки експериментальних тварин на себе звертає увагу той факт, що при всіх вказаних хімічних та хімічно-механічних впливах відбувались судинні порушення. Однак, при цьому вони мали різний характер: якщо при ін'єкції спостерігалось руйнування стінок судин малого калібру з їх тромбозом, явищами еритро- та лімфостази (Рис.1.), то при ін'єкції + пресії спостерігалось їх початкове різке розширення з послідовним вираженим спазмом на 7-му добу експерименту (Рис.2.). При цьому відбувався внутрішньосудинний розподіл крові на фракції. Порушення кровообігу найбільш глибокими були при комбінованій дії на тканину печінки, що підтверджується більшою глибиною зони деструкції, більш розповсюдженим та грубим рубцем, який її заміщував, більш пізніми термінами відновлення паренхіми печінки навколо зони дії термічних факторів. Крім того, при комбінованій дії спостерігались глибокі вrostання рубцевої тканини за ходом портальних трактів, тобто за межі безпосередньої зони заміщеної некротизованої тканини. За рахунок виражених судинних порушень відбувається більш глибоке руйнування тканин на тлі запальної реакції на 14 день експерименту (Рис. 3.). Як при комбінованій, так і при ізолюваній ін'єкції рубець добре васкуляризований, має сформовані жовчні протоки, що свідчить про неповне органоспецифічне відновлення.

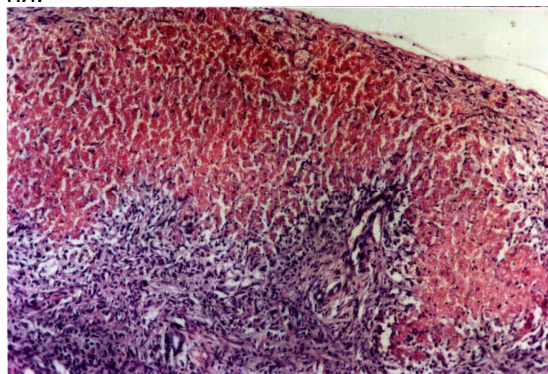


Рис.1. 7 доба експерименту. Ін'єкція тріамценолону та бетаметазону. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

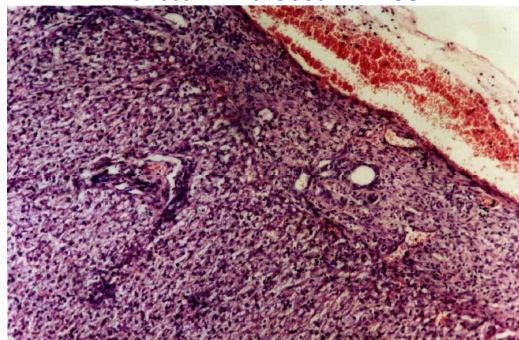


Рис.2. 7 доба експерименту. Комбінована дія тріамценолону, бетаметазону та тиску. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

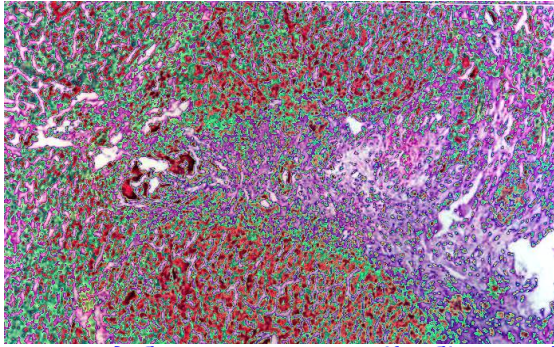


Рис. 3. 14 доба експерименту. Комбінована дія триамценолону, бетаметазону та тиску. Забарвлення гематоксилін та еозин. $\times 100$.

На запропонований спосіб тензіогормоносклерозуючого лікування гемангіом у дітей отримано деклараційний патент України (Регістраційний номер у 2008 00292 / МПК А61К 31/60, А61В 17/00 №32655. Дата прийняття рішення 08.01.2008. Дата видачі патенту 26.05.2008. Бюл. №10).

Таким чином морфологічні дослідження тканини печінки, як моделі гемангіоми, показали, що після ін'єкції суміші триамценолону та бетаметазону виникає вогнище коліквацийного некрозу, де однією з мішеней для дії препаратів є судини. Демаркація та інкапсуляція вогнища некрозу відбувається швидко і чітко визначається вже на 7-у добу. Разом з тим, після виконання комбінованої дії триамценолону та бетаметазону в поєднанні з дією тиску спостерігається більш виразна запальна реакція, яка носить продуктивний характер, а також відзначалось більш глибоке ураження щільних тканин печінки (портальних трактів), розташованих поза зоною прямої дії препаратів.

Висновки

1. Після комбінованої дії в паренхімі печінки експериментальних тварин виникає вогнище ко-

агуляційного некрозу, однією з мішеней якої є судини. Демаркація та інкапсуляція вогнища некрозу відбувається швидко і за терміном збігається з аналогічними змінами при ізолюванні ін'єкції триамценолону та бетаметазону.

2. Після комбінованої дії спостерігається більш виражена запальна реакція, яка знаходиться поза зоною деструкції, що знижує відсоток ускладнень у вигляді рецидивів пухлини та виникнення деформуючих рубців.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку буде спрямовано на покращення онкологічних, функціональних та косметичних наслідків лікування гемангіом у дітей мініінвазивними методами.

Література

1. Ашкрафт К.У. Детская хирургия / К.У. Ашкрафт, Т.М. Холдер. Детская хирургия. – СПб., Пит – Тал, 1997. – Т.3. – С. 151.
2. Подкаменев В.В. Хирургические болезни детского возраста / В.В. Подкаменев. – М.: «Медицина», 2005. – С.217.
3. Лечение гемангиом у детей / [А.В. Буторина, Д.И. Цыганов, В.В. Шафранов и др.] – Москва, 2000. – 171 с.
4. Шалимов С.А. Применение криогенной деструкции в комплексном лечении больных раком молочной железы / С.А. Шалимов, А.А. Литвиненко, С.А. Ляльки // Хирургия Украины. – 2002. - №3. – С.61-62.
5. Петрушин А.В. Применение СВЧ-деструкции при лечении поверхностных лимфангиом у детей / А.В. Петрушин // Вестник Российского гос. мед. у-та. – 2002. - №1. – С.95-96.
6. Pope E. Oral Versus High-Dose Pulse Corticosteroids for Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized, Controlled Trial. / E. Pope // Pediatrics. - 2007, №119. - P.1239-1247.

Реферат

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДА ТЕНЗИОГОРМОНОСКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАНГИОМ У ДЕТЕЙ

Коноплицкий Д.В.

Ключевые слова: дети, гемангиома, гормоны, лечение, разрушительный эффект.

Работа посвящена экспериментальному обоснованию тензиогормоносклерозирующего лечения гемангиом у детей. Проведено изучение влияния триамценолона, бетаметазона и действия давления на ткань печени как модели гемангиом у экспериментальных животных. Выявлено, что комбинированное гормональное влияние имеет максимальный разрушительный тканевой эффект.

Summary

EXPERIMENTAL GROUNDS OF TENSIONHORMONOSCLEROSING THERAPY OF HEMANGIOMAS IN CHILDREN

Konoplytsky D.V.

Key words: children, hemangioma, hormone, therapy, destructive effect.

The paper is devoted to the experimental grounding of tensionhormonosclerosing therapy of hemangiomas in children. There has been carried the study of effects produced by triamcinolone, betamethazone and the effect of pressure on the hepatic tissue as a model of hemangiomas in test animals. It has been discovered the combined hormonal influence is of a maximal destructive power upon the tissue.

УДК:616.831-018-036.88:612.822:615.21

МІТОПРОТЕКТИВНІ ТА НЕЙРОПРОТЕКТИВНІ ЕФЕКТИ ПОХІДНИХ БЕНЗОТІАЗОЛУ EX VIVO

Кравченко К.О.

Дніпропетровська державна медична академія

У роботі приведені власні дані порівняльних досліджень мітопротективної та нейропротективної дії похідних бензотіазолу, а також відомих антагоністів NMDA-рецепторів рилузолу (основний препарат в лікуванні бічного аміотрофічного склерозу) і амантадину (протипаркінсонічний препарат). Похідні бензотіазолу, рилузол і амантадин блокують МФТП-індуковане відкриття мітохондріальних пор нейронів в різній мірі. На виділених збагачених фракціях нейронів в умовах моделювання глутаматної "ексайтотоксичності" *in vitro* додавання до інкубаційної суміші препаратів (10 мкм) запобігало клітинній загибелі, зменшувало розвиток як апоптозу, так і некрозу.

Ключові слова: мітохондріальна дисфункція, глутаматна "ексайтотоксичність", похідні бензотіазолу, рилузол, амантадин.

При захворюванні мозку деструктивного і дегенеративного генезу відбувається порушення дихального ланцюга мітохондрій, енергетичного обміну, іонного гомеостазу клітини з підвищеним вмістом іонів кальцію, розвиток глутаматної ексайтотоксичності та ушкоджувальної дії нітрозуючого й оксидативного стресу, ініціація нейроапоптозу і загибелі клітини. Активація нейроапоптозу, на думку багатьох дослідників, є першопричиною розвитку стійких порушень когнітивно-мнестичних функцій ЦНС. Існують переконливі докази того, що центральна роль в подальшому розвитку апоптозу і некрозу належить мітохондріям, зміні проникності їх мембран в результаті формування специфічного комплексу мітохондріальних пор та ініціації мітоптозу [1, 7].

Все вищевикладене є обґрунтуванням для пошуку високоефективних церебропротективних препаратів, здатних запобігати негативним процесам мітохондріальної дисфункції в клітині, тим самим надаючи церебропротективну дію. В даний час з метою корекції мітохондріальної дисфункції здійснюються спроби використовувати препарати енерготропів — коензим Q₁₀, карнітін, вітаміни групи B, похідні янтарної кислоти і т.і. [5]. Проте раціональні основи для їх застосування погано розроблені, часто недостатньо використовуються ефективні підходи або переоцінюються неефективні, ліки застосовуються хаотично, без достатніх знань про їх можливості і особливості, без планування стратегії лікування з позицій доцільності.

Крім того, при мітохондріальній дисфункції, що вже сформувалася, і «запуску» апоптотичних процесів ці препарати малоефективні, оскільки не здатні брати участь в регуляції тих тонких ланок енергетичного метаболізму, інтермедіатами яких вони є. Розглядається й інший напрям корекції мітохондріальної дисфункції — застосування тіольних антиоксидантів, що конкурують з SH-групами цистеїнзалежної ділянки білка внутрішньої мембрани мітохондрій (АТФ/АДФ-антипортер) за активні форми кисню (АФК) і пероксинітрит та створюючих з останнім стійкі комплекси. Це дозволяє запобігти відкриттю мітохондріальної пори в умовах оксидативного і нітро-

зуючого стресу [9, 10]. Цікавим і заслуговуючим особливої уваги представляється застосування препаратів, що є лігандами нейропептидних рецепторів і здатних регулювати апоптоз, експресію факторів транскрипцій, синтез ферментів, що регенерують мітохондріальну ДНК, і ферментів, що каталізують енергетичні реакції [11, 12].

Мета нашого дослідження - дослідження нейропротективного ефекту похідних бензотіазолу в порівнянні з відомими антагоністами NMDA-рецепторів рилузолом (основний препарат в лікуванні бокового аміотрофічного склерозу) [2] та амантадином (протипаркінсонічний препарат) [4] на виділених збагачених фракціях нейронів в умовах моделювання глутаматної „ексайтотоксичності”.

Матеріали та методи дослідження

У дослідах використовувалися білі щури масою тіла 200 – 250 г. Мозок виділяли і промивали 0,15 М KCl (4 °C), гомогенізували в 10-ти кратному об'ємі розчину для гомогенізації (250 мм сахароза, 20 мм трісамінометан, 1 мм EDTA, рН 7,4). Для виділення мітохондрій гомогенат центрифугували 7 хв при 700 g. Осад відкидали, супернатант центрифугували 15 хв при 11000 g (4 °C). Отриманий осад суспендувався в невеликому об'ємі середовища без EDTA і зберігався при 0 - +1 °C. Для проведення фармакологічних досліджень в інкубаційну суміш вносили суспензію мітохондрій (3 мг білка в пробі). Інкубаційна суміш: 120 мм KCl, 0,5 мм KH₂PO₄, 2 мм глутамата, 1 мм малата, 20 мм тріс-амінометана, рН 7,4. Перед дослідом до проб вносилися досліджувані речовини в концентрації 10 мкм і інкубувалися 2 хв.

МФТП – індуковане відкриття мітохондріальних пор: в інкубаційне середовище додавали 0,4 мм МФТП і через 5 хв 50 мкм CaCl₂. Мітопротективна дія вивчається по здатності речовини, що вивчається, запобігати відкриттю мітохондріальних пор (МП). Відкриття МП визначали при λ = 540 нм при 25 °C при постійному перемішуванні на протязі 25 хв [8].

Оскільки нервова тканина гетерогенна, класичні моделі патологій мозку і біохімічні підходи

* Робота виконана при підтримці МОЗ України (НДР «Пошук та вивчення нових похідних бензотіазолу в якості потенційних неопіоїдних анальгетиків та нейромедіаторних церебропротекторів», № держ. реєстрації 0107U003072).

дають лише усереднену картину відповіді нервової тканини на клітинні стимули і подальшу церебропротективну терапію. Розроблені методи отримання нервових клітин в індивідуальному стані дозволяють отримати якісно нову і достовірну інформацію про стан нервової тканини в умовах моделювання патологічних процесів. Експериментальна частина виконана на білих щурах-самцях у віці 4 тижня і масою 80–100 г. Виділення збагачених фракцій нейронів і нейроглії проводилося в два етапи. На першому етапі мозкова тканина дезинтегрувалася з метою отримання клітинної суспензії, на другому – здійснювалося диференціальне ультрацентрифугування в градієнті щільності сахарози і фікколу. Для отримання нейронів і нейроглії щурів декапітували, швидко витягували мозок. Кору головного мозку відокремлювали від білої речовини, подрібнювали і переносили в розчин, що містить 7,5% полівінілпірролідона (ПВП), 1% бичачий сироватковий альбумін (БСА) і 10 мм CaCl_2 . Отриману суспензію фільтрували через три сита під незначним тиском для зменшення втрат нейрональних клітин. Після послідовного пропускання через сита клітинну суспензію напластовували на градієнт, що складається з 1 М і 1,75 М сахарози. Центрифугування проводили при 60000g в рефрижераторній центрифугі VAC-25. В результаті центрифугування отримували два шари і щільний осад. Верхній шар був представлений залишками мієлінових оболонок, другий шар складався з гліальних і нейрональних клітин. Осад представлений тілами нейронів відповідав ступеню чистоти 90%. Надалі проводили додаткове очищення другого шару шляхом другого фільтрування і ультрацентрифугування. Виділені нейрональні клітини відмивали від сахарози і альбуміна охолодженням фізіологічним розчином [8]. Отриману таким чином клітинну суспензію розділяли на серії: перша – інтактна, друга – суспензія, в якій індукували розвиток

глутаматної «ексайтотоксичності» додаванням глутамінової кислоти (100 мкМ), третя – нейрональна суспензія, в якій індукували глутаматну «ексайтотоксичність», з додаванням речовин, що вивчаються. Суспензії інкубували на протязі 1 години при температурі 37°C. Для вивчення морфофункціонального стану нейронів готували мазки, які фарбували метіленовим синім. Зображення нервових клітин отримували на мікроскопі Axioskop (Zeiss, Німеччина) і за допомогою 8-бітової CCD-камери COHU-4922 (COHU Inc., США) вводили в комп'ютерну систему аналізу зображень VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина).

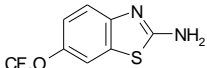
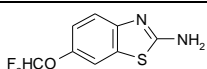
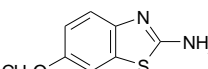
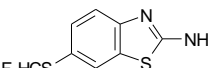
Об'єктами фармакологічних досліджень були 3 оригінальних похідних 2-аміно-6-бензотіазолу (найбільш активні із 7 у проведених раніше скринінгових дослідженнях нейропротекторної активності [3, 6]), синтезованих дослідно-впроваджувальною лабораторією (керівник – к.х.н. А.С. Шаламай) ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна. В якості препаратів порівняння використовували таблетки боризолу (МНН рилузол, ЗАТ НВЦ «БХФЗ», Україна), які також відносяться до ряду бензотіазолу, і таблетки неомідантану (МНН – амантадин, "Olfa", Латвія). Статистична обробка результатів проводилась із використанням пакету статистичних програм «Statistica 4.0» (Statistica Inc. USA).

Результати та їх обговорення

Наші результати по дослідженню мітопротекторних властивостей похідних бензотіазолу показали, що найкраще блокує МФТП-індуковане відкриття мітохондріальних пор нейронів речовина під шифром №1 - на 63% ($P < 0,05$) (табл. 1). Похідне рилузолу №5 знижував цей показник на 44% ($P < 0,05$). Амдифлузол показав недостовірні зміни - зменшення на 17,5%. Препарати порівняння рилузол і амантадин гальмували відкриття мітохондрій нейронів на 32% ($P < 0,05$) і 50% ($P < 0,05$) відповідно.

Таблиця 1

Вплив похідних бензотіазолу на відкриття мітохондріальної пори нейронів ($M \pm m$)

Експериментальні серії	Δa	% зниження
Контрольна (МФТП-індуковане відкриття мітохондріальних пор)	$0,057 \pm 0,0026$	
Рилузол 	$0,039 \pm 0,0005$	-32*
Амдифлузол 	$0,047 \pm 0,005$	-17,5
№1 похідне рилузола 	$0,027 \pm 0,0063$	-63*
№5 похідне рилузола 	$0,032 \pm 0,0049$	-44*
Амантадин	$0,029 \pm 0,0019$	-50*

Примітка: * - зміни достовірні по відношенню до контролю ($p < 0,05$)

У цій же суспензії визначали продукти окислювальної модифікації білка (ОМБ) по реакції з дінитрофенілгидразіном за методом В. Halliwell (1999). При взаємодії окислених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгидразіном (2,4-ДНФГ) утворюються 2,4-динітрофенілгидразони – альдегідні (АФГ) і карбоксильні (КФГ) групировки амінокислотних залишків.

Наші дослідження показали, що під впливом нейротоксину МФТП в суспензії мітохондрій нейронів контрольної групи спостерігалось збільшення практично у 2 рази кількості нейротоксичних сполук АФГ та КФГ (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив похідних бензотіазолу на вміст продуктів ОМБ в суспензії мітохондрій нейронів ($M \pm m$)

Експериментальні серії	АФГ	% змін	КФГ	% змін
Інтактна	0,19 \pm 0,0068		0,18 \pm 0,007	
Контрольна (МФТП-індукована деструкція білкових молекул)	0,34 \pm 0,012	78,9*	0,36 \pm 0,012	100*
Рилузол	0,23 \pm 0,0075	-33*	0,21 \pm 0,0044	-42*
Амдифлузол - похідне рилузола	0,28 \pm 0,012	-18	0,24 \pm 0,0051	-36*
№1 похідне рилузола	0,27 \pm 0,0068	-20*	0,20 \pm 0,0051	-45*
№5 похідне рилузола	0,28 \pm 0,011	-18	0,22 \pm 0,0081	-40*
Амантадин	0,29 \pm 0,010	-15	0,26 \pm 0,0058	-38*

Примітка: * - зміни достовірні по відношенню до контролю ($p < 0,05$)

При додаванні до суспензії речовини під шифром №1 вміст токсичних сполук АФГ та КФГ зменшується на 20% ($p < 0,05$) і 45% ($p < 0,05$) відповідно. Похідне бензотіазолу №5 знижує ці показники на 18% і 40% ($p < 0,05$) відповідно. При введенні до суспензії рилузолу вміст токсичних продуктів ОМБ за такими показниками, як АФГ та КФГ, знижується на 33% ($p < 0,05$) та 42% ($p < 0,05$) відповідно. Введення амдифлузолу сприяло зниженню вмісту АФГ в суспензії мітохондрій нейронів на 18%, КФГ – на 36% ($p < 0,05$). Амантадин здійснював також захист мітохондрій від нейротоксичної дії МФТП, знижуючи кількість продуктів ОМБ - альдегідних та карбоксильних груп амінокислотних залишків: АФГ – на 15% та КФГ – на 38% ($p < 0,05$) відносно контролю.

Метою наступного фрагменту дослідження є визначення нейропротективного ефекту похідних бензотіазолу на виділених збагачених фракціях нейронів в умовах моделювання глутаматної „ексайтотоксичності”.

Результати, представлені в таблиці 3, демонструють, що інкубація нейронів у середовищі з концентрацією глутамату 100 мкМ призводила до активації як апоптозу, так і некрозу, а також до зниження кількості клітин, що вижили. Додавання до інкубаційної суміші похідних бензотіазолу (10 мкМ) запобігало клітинній загибелі, зменшуючи розвиток як апоптозу, так і некрозу. Введення в інкубаційну суміш амантадину (10 мкМ) та рилузолу (10 мкМ) також запобігало клітинній загибелі.

Таблиця 3

Порівняльна оцінка нейропротективної дії похідних бензотіазолу ($n = 20$) в умовах глутаматної ексайтотоксичності in vitro ($M \pm m$)

Інкубаційне середовище	Клітини, що вижили, %	Клітини з ознаками апоптозу, %	Клітини з ознаками некрозу, %
Інтактна	85,3 \pm 3,15	10,3 \pm 2,53	4,4 \pm 0,62
Глутамат (100 мкМ) (контроль)	60,5 \pm 3,13**	23,7 \pm 1,48**	16,8 \pm 1,65**
Глутамат (100 мкМ) + Боризол (10 мкМ)	70,4 \pm 2,32*	22,3 \pm 1,16	8,3 \pm 1,7*
Глутамат (100 мкМ) + Амдифлузол - похідне рилузола (10 мкМ)	66,0 \pm 3,33	20,0 \pm 1,23	15,0 \pm 1,44
Глутамат (100 мкМ) + №1 пох-е рилузола (10 мкМ)	80,2 \pm 3,00*	12,8 \pm 0,87*	7,3 \pm 1,7*
Глутамат (100 мкМ) + №5 пох-е рилузола (10 мкМ)	78,0 \pm 2,21*	15,2 \pm 1,34	6,7 \pm 0,5*
Глутамат (100 мкМ) + Амантадин (10 мкМ)	78,4 \pm 2,11*	14,3 \pm 1,15*	8,0 \pm 1,0*

Примітка: * – $P < 0,05$ – вірогідні відмінності по відношенню до показників контролю; ** - $P < 0,05$ - к інтактним

Висновки

1. Досліджено мітопротективні властивості похідних бензотіазолу, які блокують МФТП-індуковане відкриття мітохондріальних пор нейронів у різній мірі.
2. Визначено нейропротективний ефект похідних бензотіазолу на виділених збагачених

3. За активністю препарати можна розташувати наступним чином: сполука №1 > аманта-

дин > сполука №5 > рилузол > амдифлузол.

Література

1. Бекетов А.И. Основы поиска церебропротекторов / А.И. Бекетов, И.В. Полевик, А.А. Бекетов. - Симферополь, 2009. - 316 с.
2. Кравченко К.О. Новый взгляд на відомий лікарський засіб – рилузол / К.О. Кравченко, В.І. Опришко, В.І. Мамчур // Ліки. – №5-6. – 2007. – С. 3-8.
3. Кравченко К.О. Порівняльна оцінка потенційних церебропротекторів в ряду похідних бензотіазолу на моделі гострої ішемії головного мозку / К.О. Кравченко // Ліки. – №5-6. – 2005. – С. 41-45.
4. Мамчур В.І. Нейрофармакологічний профіль действия глутаматергических препаратов / В.І. Мамчур, К.А. Кравченко, В.І. Опришко // Журнал АМН України. – 2009. – Т. 15, №1. – С. 50-69.
5. Митохондриальная дисфункция при церебральной патологии. Нейропротекция цереброкурином / Беленичев И.Ф., Колесник Ю.М., Павлов С.В. [и др.] // Міжнародний неврологічний журнал. – 2008. - №4 (20). – С. 20-26.
6. Пат. 80748 України, МПК А61К 31/425. Засіб і фармацевтична композиція на основі 6-заміщених похідних 2-амінобензотіазолу та спосіб запобігання або лікування епілептичних станів / Кравченко К.О., Нужа Ю.О., Мамчур В.І., Опришко В.І., Макітрук В.Л., Шаламай А.С., Безпалько Л.В., Сова Є.О.; ЗАТ НВЦ «БХФЗ» (Україна); заявл. 06.10.2005; опубл. 25.10.2007.
7. Рациональная нейропротекция / [И.Ф. Беленичев, В.И. Черний, Ю.М. Колесник и др.]. - Донецк, 2009. - 262 с.
8. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / [Под ред. М. И. Прохоровой]. – Л. : Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.
9. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death / S. Elmore // Toxicol. Pathol. – 2007. – №35. – P.495-516.
10. Illegas J.L. Neurotransmitter aspects of neuron's apoptosis / J.L. Illegas // Apoptosis. Molecular Biology, Neurochemistry, Physiology. - Lancaster : Erwin&Lyonell, 2002. - P. 234-248.
11. Rapidly increased neuronal mitochondrial biogenesis after hypoxic-ischemic brain injury / W. Yin, A.P. Signore, M. Iwai [et al.] // Stroke. – 2008. – №39. – P. 3057-3063.
12. Role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease / Castellani R., Hirai K., Aliev G. [et al.] // Journal of Neuroscience Research. – 2002. – Vol. 70, №3. – P. 357-360.

Реферат

МИТОПРОТЕКТОРНЫЕ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОТИАЗОЛА EX VIVO
Кравченко К.А.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, глутаматная "эксайтотоксичность", производные бензотиазола, рилузол, амантадин.

В работе приведены собственные данные сравнительных исследований митопротекторного и нейропротекторного действия производных бензотиазола, а также известных антагонистов NMDA-рецепторов рилузола (основной препарат в лечении бокового амиотрофического склероза) и амантадина (противопаркинсонический препарат). Производные бензотиазола, рилузол и амантадин блокируют МФТП-индуцируемое открытие митохондриальных пор нейронов в разной мере. На выделенных обогащенных фракциях нейронов в условиях моделирования глутаматной "эксайтотоксичности" in vitro добавление к инкубационной смеси препаратов (10 мкм) предотвращало клеточную гибель, уменьшая развитие как апоптоза, так и некроза.

Summary

MITOPROTECTIVE AND NEUROPROTECTIVE ACTIONS OF BENZOTHIAZOLE DERIVATIVES EX VIVO
Kravchenko K.O.

Keywords: mitochondrial dysfunction, glutamate "excitotoxicity", benzothiazole derivatives, riluzole, amantadine.

The paper presents the data referring to the comparative studies of mitoprotective and neuroprotective action of benzothiazole derivatives, as well as the antagonists of riluzole NMDA-receptors (basic preparation in the therapy of lateral amyotrophic sclerosis) and amantadine (antiparinsonic preparation). Benzothiazole derivatives, riluzole and amantadine block the MPTP-inductive opening of mitochondrial pores of neurons to a variable degree. On the selected enriched factions of neurons under the modeling of glutamate "excitotoxicity" in vitro the adding to incubation mixture of preparations (10 mkM) prevented cellular death, diminishing the development of both apoptosis and necrosis.

УДК: 616.125-091:616.127-005.4-036

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УШЕК СЕРДЦА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМ КАРДИОСКЛЕРОЗЕ

Куприянова Л.С., Сидоренко Р.В.

Харьковский национальный медицинский университет

На секционном материале при помощи комплекса объемно-весовых, гистологических, гистохимических, морфометрических и иммуногистохимических методов исследованы ушки сердца при атеросклеротическом кардиосклерозе. Получены данные о ремоделировании изучаемых отделов сердца, заключающемся в сочетании выраженной в разной степени гипертрофии стенки и дилатации полости ушек сердца. Процесс ремоделирования осуществляется за счет реорганизации структурно-функциональных компонентов ушек сердца и носит адаптивно-приспособительный характер. Склеротические, дистрофические, некробиотические изменения миокарда обуславливают развитие регенераторно-пластической недостаточности ушек сердца со снижением их механической и нарастанием резервуарной функции, не компенсируемой на поздних стадиях заболевания выявленной адаптивной гипертрофией кардиомиоцитов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ушки сердца, патологическая анатомия.

В современной медицинской литературе большое внимание уделяется вопросам ремоделирования сердца, играющего ведущую роль в развитии хронической сердечной недостаточности при хронической ишемической болезни сердца (ХИБС). Большинство работ в этой области посвящено изучению структурной реорганизации желудочков сердца [3,4,5,8]. Участие предсердий и, особенно, их ушек в процессе ремоделирования сердца при ХИБС, изучению морфофункциональных основ этого процесса посвящены лишь немногочисленные работы [6,7], что обуславливает необходимость более детального изучения патоморфологических особенностей этих отделов сердца.

Целью настоящего исследования явилось определение наличия и морфофункциональных основ ремоделирования ушек сердца при атеросклеротическом кардиосклерозе.

Материал и методы исследования

Материалом для данного исследования послужили ушки 24 сердец - 14 мужчин и 10 женщин, умерших от атеросклеротического кардиосклероза (АКС) (основная группа). Средний возраст у мужчин составил $73,5 \pm 7,5$ года, у женщин $74,1 \pm 6,7$ года. По группе среди причин смерти преобладал отек легких (12 наблюдений), сердечно-легочная недостаточность (7 наблюдений), реже смерть больных была обусловлена тромбоэмболией легочной артерии (4 наблюдения) и асистолией (1 наблюдение). В качестве контроля изучены сердца 7 мужчин и 7 женщин, погибших в результате закрытой черепно-мозговой травмы с отсутствием при патоморфологическом исследовании признаков ишемической болезни сердца. Средний возраст погибших составил $71,6 \pm 8,2$ и $70,1 \pm 8,2$ года у мужчин и женщин соответственно. После вскрытия сердца отсепаровывали правое и левое ушко и определяли их массу, площадь эндокардиальной поверхности, вычисляли удельную мас-

су левого и правого ушек (соотношение массы соответствующего ушка к площади его эндокарда). Объем полости ушек сердца определяли при помощи парафиново-восковой смеси по предложенной нами методике [9].

Использовали следующие гистологические и гистохимические окраски: гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван-Гизону, Шифф-йодной кислотой на гликоген и нейтральные гликозаминогликаны с контролем (предварительная обработка срезов амилазой), толуидиновым синим на кислые гликозаминогликаны при разных pH, для выявления контрактурных повреждений кардиомиоцитов использовали окраску железным гематоксилином по Рого.

Для иммуногистохимического метода исследования использовали непрямой метод Кунса в модификации М. Brosman (1979). С помощью МКАт к коллагенам I, III, IV типов, выявляли коллагены в стромальном и сосудистом компонентах ушек сердца. Коллагены I и IV типов определяли МКАт фирмы Novocastra Laboratories Ltd., коллаген III типа МКАт фирмы IMTEK Ltd, Россия. Апоптозноизмененные клетки определяли с использованием МКАт к CD95 (Novocastra Laboratories Ltd.).

Световая микроскопия и морфометрическое исследование проводились на микроскопе «Olympus BX-41». Морфометрия (определение объема кардиомиоцитов, относительного объема сосудов, относительного объема эндомизия и соединительнотканного компонента, стромально-паренхиматозного соотношение, средней толщины мышечного волокна, средней площади и среднего периметра ядра кардиомиоцитов) осуществлена путем видеомикроскопической морфометрии с использованием программы «Olympus DP-soft version 3.1». Цифровые данные обработаны методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической, среднеквадратического отклонения, достоверности разницы, средней ошибки сред-

* Исследование проведено в соответствии с планом научных исследований Харьковского национального медицинского университета МОЗ Украины и является фрагментом научно-исследовательской работы «Факторы ремоделирования миокарда в прогнозировании эффективности терапии у больных с повышенным сосудистым риском», номер государственной регистрации 0108U007051.

ней арифметической с использованием пакета прикладных программ фирмы Microsoft «EXCEL» [1, 2].

Иммуногистохимическое исследование проводилось в люминисцентном микроскопе ЛЮАМ ИЛ-2 с использованием светофильтров ФС – 1-2, СЗС – 24, СФС – 24, БС – 8 – 2, УФС – 6 – 3. Интенсивность свечения препаратов, обработанных МКАт, определялась при использовании метода количественного определения содержания антигена в биологических тканях и выражалась в условных единицах свечения (усл.ед.св.).

Результаты и их обсуждение

При анализе весовых и планиметрических показателей ушек сердца (табл. 1), как у мужчин, так и у женщин с АКС, отмечалось достоверное увеличение массы правого и левого ушка и объемов их полостей по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы, что свидетельствует об одновременном развитии в

ушках процессов гипертрофии их стенки и дилатации полости. При этом площадь эндокарда правого ушка при АКС имела тенденцию к увеличению, однако достоверно не отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе. Одновременно удельная масса правого ушка у мужчин и женщин с АКС возрастала почти в 2 раза и была достоверно выше соответствующих показателей в контрольной группе, что свидетельствует о преобладании в правом ушке гипертрофии над дилатацией. В левом ушке у мужчин и женщин с АКС нарастание его массы сопровождалось достоверным по сравнению с контрольной группой увеличением площади эндокарда, при этом показатели удельной массы в исследуемых группах достоверно не отличались от таковых в контроле. Полученные данные можно расценивать, как проявления равномерного развития процессов гипертрофии стенки и дилатации полости левого ушка.

Таблица 1.
Весовые, планиметрические и объемные показатели отдельных частей сердца при АКС и в контрольной группе, ($M \pm m$)

Показатель	Группы наблюдений			
	АКС (мужчины)	АКС (женщины)	Контроль (мужчины)	Контроль (женщины)
Масса правого ушка, г.	14,78±0,8*	13,4±1,26*	7,57±0,98	6,86±0,69
Масса левого ушка, г.	7,46±0,66*	7,19±0,58*	5,14±0,69	4,86±0,69
Площадь эндокарда правого ушка, см ² .	23,07±1,17	22,7±0,63	21,57±1,4	22,83±0,46
Площадь эндокарда левого ушка, см ² .	13,67±1,07*	13,25±0,59*	10,14±0,69	9,71±0,71
Удельная масса правого ушка	0,64±0,06*	0,59±0,06*	0,35±0,05	0,3±0,03
Удельная масса левого ушка	0,54±0,05	0,54±0,04	0,51±0,09	0,5±0,06
Объем правого ушка, см ³	4,22±1,05*	4,73±0,99*	1,84±0,15	1,59±0,47
Объем левого ушка, см ³	1,93±0,92	2,4±0,6*	0,7±0,08	0,7±0,08

Примечание. * $p < 0.05$ (по сравнению с контролем)

При гистологическом исследовании при АКС в кардиомиоцитах левого и правого ушка обнаруживаются выраженные дистрофические изменения как в виде контрактурных повреждений, так и в виде очагового миоцитолитоза; в отдельных мышечных волокнах имеются признаки колликационного некроза. Мышечные волокна неравномерной толщины с преобладанием гипертрофированных волокон с гиперхромными бочкообразными ядрами с равномерным распределением хроматина, отдельные кардиомиоциты атрофичны с мелкими палочковидными ядрами, слабо окрашиваемыми гематоксилином. В контрольной группе мышечные волокна приблизительно одинаковой толщины, в единичных наблюдениях в кардиомиоцитах определяются мелкие очаги контрактурных повреждений и миоцитолитоза. В группе контроля отдельные кардиомиоциты содержат увеличенные, набухшие ядра, состоящие из скоплений разнокалиберных округлых, различной степени конденсации «телец», окруженных мембраной – кардиомиоциты в состоянии апоптоза. При АКС в ушках сердца количество апоптотических клеток значительно возрастает. Иммуногистохимическое

исследование с использованием МКАт к CD95 выявило обилие апоптотически измененных кардиомиоцитов как в левом, так и в правом ушках сердца и у мужчин, и у женщин исследуемой группы (рис. 1).

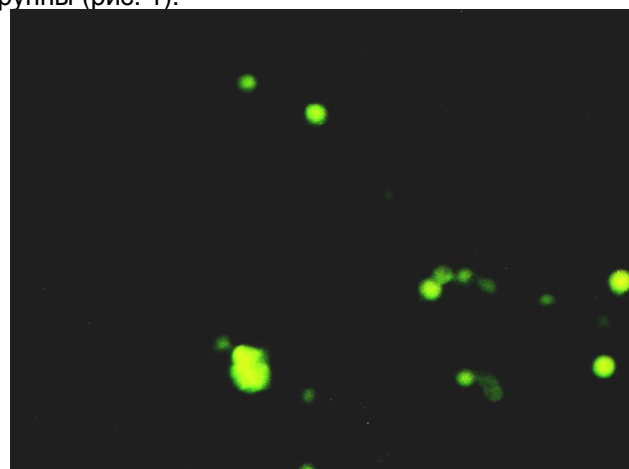


Рис. 1. Апоптотически измененные кардиомиоциты в левом ушке. Основная группа. Непрямой метод Кунса с использованием МКАт к CD95, $\times 400$.

При АКС наблюдаются выраженные изменения во всех отделах сосудистого русла миокарда ушек сердца. Обнаруживается утолщение, отечность и некоторое разволокнение стенки интрамуральных артерий среднего и мелкого калибра, признаки гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток и очаговой пролиферацией эндотелия с сужением просвета артерий. Артериолы извитые, петлистые, большая часть их с признаками повышенного тонуса и типичной аккомодации эндотелиоцитов. Вены расширены и переполнены кровью, венулы со сниженным тонусом, агрегацией эритроцитов и тромбоцитов, одиночными мелкими тромбами. Сосуды микроциркуляторного русла - со сниженным тонусом и очаговым стазом, отмечаются признаки стромального и более выраженного периваскулярного отека. Базальные мембраны сосудов ШИК-положительны, утолщены, разволокнены. В составе базальных мембран при обработке препаратов МКАт к основным типам коллагенов определялось преобладание коллагена III типа в виде крупноочагового интенсивного свечения. В то время как коллаген IV типа выявлялся в виде отдельных ограниченных участков свечения слабой интенсивности.

При микроскопическом исследовании ушек сердца контрольной группы строма миокарда с умеренно выраженными признаками кардиосклероза, характеризующимися разрастанием в межмышечных и периваскулярных пространствах тонких умеренно фуксинофильных коллагеновых волокон. При иммуногистохимическом исследовании было выявлено преобладание коллагена I типа в составе соединительной ткани межмышечных и периваскулярных пространств в виде интенсивного очагового свечения. При АКС в строме миокарда наблюдаются более выраженные склеротические процессы с формированием диффузного сетчатого кардиосклероза. Непрямым методом Кунса с использованием МКАт к коллагенам I и III типов, в структуре соединительной ткани исследуемой группы преобладали коллагены I III типов (рис. 2).

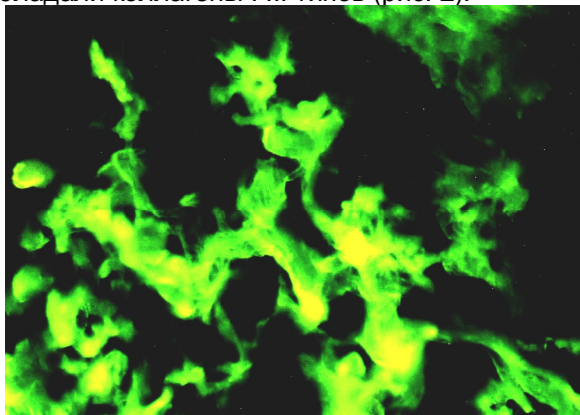


Рис. 2. Коллаген III типа в составе соединительной ткани стромы миокарда. Основная группа. Непрямой метод Кунса с МКАт к коллагену III типа, x200.

При морфометрическом анализе относительных объемов структурных компонентов ушек сердца (табл. 2) как у мужчин, так и у женщин исследуемой группы по сравнению с группой контроля достоверно нарастает относительный объем соединительнотканного компонента, достоверно снижена удельная доля кардиомиоцитов и достоверно увеличено стромально-паренхиматозное соотношение. Показатель относительного объема сосудистого компонента правого и левого ушек сердца в исследуемой группе имел тенденцию к уменьшению, но достоверно не изменялся в сравнении с контролем. При этом в контрольной группе и у мужчин и у женщин показатели относительных объемов структурных компонентов правого и левого ушка достоверно не отличались между собой. При атеросклеротическом кардиосклерозе у мужчин относительный объем кардиомиоцитов в правом ушке был достоверно выше, а относительный объем соединительной ткани достоверно ниже соответствующего показателя в левом ушке. Подобная тенденция имела место и в ушках сердца женщин изучаемой группы, однако, различия между соответствующими показателями выявились недостоверными. Полученные данные свидетельствуют, что при АКС в левом ушке наблюдаются более выраженные склеротические изменения, по сравнению с правым.

При анализе морфометрических параметров кардиомиоцитов (средней толщины мышечного волокна, средней площади и среднего периметра ядра) миокарда ушек сердца и у мужчин и у женщин основной группы соответствующие показатели в правом ушке превышали таковые в левом ушке. При этом, в контрольных наблюдениях как у мужчин, так и у женщин средняя толщина мышечного волокна и средняя площадь ядра кардиомиоцитов левого ушка достоверно превышает соответствующие показатели в правом ушке. При атеросклеротическом кардиосклерозе в левом ушке по сравнению с правым достоверно увеличивается у женщин - средняя площадь ядра, у мужчин - средняя площадь и средний периметр ядра, а средняя толщина мышечного волокна имеет тенденцию к увеличению, но достоверно не отличается от соответствующего показателя в правом ушке. При сравнении морфометрических параметров кардиомиоцитов в исследуемой группе наблюдается достоверное увеличение всех показателей, как у мужчин, так и у женщин в сравнении с соответствующими данными контрольной группы, что отражает имеющуюся гипертрофию кардиомиоцитов ушек сердца.

Таблиця 2.

Относительные объемы структурных компонентов и морфометрические параметры кардиомиоцитов ушек сердца при АКС и в контрольной группе ($M \pm m$)

Показатель	Группа							
	АКС				Контроль			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	Правое ушко	Левое ушко	Правое ушко	Левое ушко	Правое ушко	Левое ушко	Правое ушко	Левое ушко
Кардиомиоциты, %	74,45±0,75*^	70,69±0,78*	76,63±0,99*	73,33±1,04*	79,64±0,94	78,57±0,96	79,89±0,94	79,75±0,94
Сосуды, %	1,39±0,2	1,24±0,19	1,27±0,26	1,44±0,28	1,82±0,31	2,31±0,35	1,81±0,31	2,36±0,36
Соединительная ткань, %	14,53±0,61*^	16,79±0,64*	15,07±0,61*	16,23±0,86*	11,84±0,76	12,91±0,79	11,56±0,75	12,37±0,77
Эндомиоций, %	9,63±0,51*	11,27±0,54*	7,03±0,6	9,0±0,67*	6,7±0,59	6,21±0,57	6,74±0,59	5,52±0,54
Стромально-паренхиматозный индекс	0,35±0,01*^	0,43±0,011*	0,31±0,009	0,43±0,011*	0,26±0,008	0,28±0,009	0,26±0,008	0,26±0,008
Средняя толщина мышечного волокна, 10^{-6} м	23,42±0,9*	28,81±1,3*	27,08±1,3*	26,14±1,02*	16,75±0,7^	20,58±0,9	15,73±0,7^	20,33±1,0
Средняя площадь ядра, 10^{-6} м ²	71,64±23*^	106,24±4,3*	74,35±3,3*	96,29±3,5*	35,06±1,5^	43,06±1,8	33,06±1,6^	40,52±1,9
Средний периметр ядра, 10^{-6} м	42,13±1,9*^	50,28±2,5*	39,25±1,8*	41,30±1,8*	25,06±1,1	26,37±1,2	24,94±1,2	25,27±1,3

Примечание. * $p < 0.05$ (по сравнению с контролем) ^ $p < 0.05$ (достоверность различий между показателями в правом и левом ушках в исследуемых группах)

Гипертрофия мышечных клеток носит адаптивный характер и направлена на усиление сократительной функции миокарда [6]. На поздних стадиях развития ХИБС в условиях нарушения васкуляризации миокарда, нарастания дистрофических и некробиотических изменений кардиомиоцитов, прогрессирование диффузного кардиосклероза обуславливает достоверное снижение относительного объема кардиомиоцитов, при этом выявленная адаптивная гипертрофия кардиомиоцитов не обеспечивает компенсацию функциональной недостаточности миокарда.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. При атеросклеротическом кардиосклерозе наблюдается ремоделирование ушек сердца, характеризующееся выраженными в различной степени увеличением объема их полости и гипертрофии миокарда стенки. В правом ушке гипертрофия миокарда стенки преобладает над дилатацией его полости. В левом ушке гипертрофия и увеличение объема полости выражены в равной степени, что, по-видимому, обусловлено более ранним вовлечением левого ушка сердца в процесс ремоделирования и истощением компенсаторных механизмов.

2. Процесс ремоделирования ушек сердца у больных с АКС обеспечивается реорганизацией всех морфофункциональных компонентов ушек сердца, что обуславливает нарастание функциональной недостаточности ушек сердца со снижением их механической и нарастанием резервуарной функции, причем более выраженный характер эти изменения носят в левом ушке сердца.

3. Выявленная гипертрофия кардиомиоцитов ушек сердца носит адаптивно-приспособительный характер, однако на поздних стадиях заболевания не обеспечивает компенсацию структурно-пластической недостаточности миокарда.

Дальнейшее исследование морфофункциональных основ ремоделирования ушек сердца при ХИБС позволит более полно раскрыть механизмы развития хронической сердечной недостаточности.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. /Автандилов Г.Г. - М.: Медицина, 1990. - 384 с.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич, - К: МОРИОН, 2001. - 408 с.

3. Непомнящих Л.М. Морфологические проявления «атеросклеротического сердца» (патологоанатомическое и экспериментальное исследование) / Непомнящих Л.М., Розенберг В.Д. // Бюллетень СО РАМН. - 2006. - №2(120). - С. 118-125.
4. Розенберг В.Д. Патоморфология постинфарктной ишемии миокарда при атеросклеротической обструкции коронарных артерий / В.Д.Розенберг, Л.М.Непомнящих //Бюл.экспер. биол. - 2005. - Т.139. - №3. - С. 346-351.
5. Саликова С.П. Роль структурных изменений эндотелия и миокарда в развитии экспериментальной сердечной недостаточности / Саликова С.П., Бахтияров Р.З. // Морфология. - 2008. - Т.134, №5. - С. 20-25.
6. Саликова С.П. Морфологические аспекты ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности / Саликова С.П., Стадников А.А., Семагин А.П. // Морфология. - 2002. - Т.122, №5. - С. 60-62.
7. Червонопиская Е.М. Сравнительная оценка структурно-функционального состояния левого предсердия на этапах формирования сердечной недостаточности у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и миокардитом // Український кардіологічний журнал. - 2003. - №1. - С. 84-87.
8. Yamamoto S. On the nature of cell death during remodeling of hypertrophied human myocardium / S. Yamamoto, K. Sawada, H. Shimomura, K. Kawamura, T.N. James //J. Mol. Cell. Cardiol. - 2000. - V.32. - P. 161-175.
9. Пат.42678 Україна, МПК А61В10/00. Спосіб визначення об'єму анатомічних структур / Марковський В.Д., Наумова О.В., Сидоренко Р.В. Власник - Харківський національний медичний університет МОЗ України; Neu 2009 02995; заявл. 2009.03.30; опубл.2009.07.10

Реферат

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВУШОК СЕРЦЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ КАРДІОСКЛЕРОЗІ

Купріянова Л.С., Сидоренко Р.В.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, вушки серця, патологічна анатомія.

На секційному матеріалі за допомогою комплексу об'ємно-вагових, гістологічних, гістохімічних, морфометричних та імуногістохімічних методів досліджені вушка серця при атеросклеротичному кардіосклерозі. Отримані дані про ремоделювання вивчаємих відділів серця, що вміщують сукупність вираженої у різному ступені гіпертрофії стінки та ділятки порожнини вушок серця. Процес ремоделювання здійснюється за рахунок реорганізації структурно-функціональних компонентів вушок серця та носить адаптивно-приспосувальний характер. Склеротичні, дистрофічні, некробіотичні зміни міокарду зумовлюють розвиток регенераторно-пластичної недостатності вушок серця зі зниженням їхньої механічної та наростанням резервуарної функції, що не компенсується на пізніх стадіях захворювання знайденою адаптивною гіпертрофією кардіоміоцитів.

Summary.

PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ATRIAL AURICLES UNDER ATHEROSCLEROTIC CARDIOSCLEROSIS

Kupriyanova L.S., Sidorenko R.V.

Key words: ischemic heart disease, atrial auricles, pathomorphology.

Autopsy material of 24 men died of chronic coronary artery disease was used to investigate the characteristics of atrial auricles under atherosclerotic cardiosclerosis by the complex of histological, histochemical, morphometric and immunohistochemical methods. There have been obtained data on the remodeling of the heart sections under the observation which consist in the combination of marked hypertrophy of the cardiac wall and dilatation of atrial auricles. The process of remodeling is accomplished due to the reorganization of structural and functional components of atrial auricles. Sclerotic, dystrophic and necrobiotic changes in myocardium determine the development of regenerative and plastic insufficiency of atrial auricles and the decrease of their mechanical reservoir function which is not compensated by adaptive hypertrophy of cardiomyocytes during the late stages of the disease.

УДК: 611.711.6: 611.068

БУДОВА ГУБЧАСТОЇ РЕЧОВИНИ ПОПЕРЕКОВИХ ХРЕБЦІВ ЩУРІВ ЛІНІЇ ВІСТАР РІЗНОГО ВІКУ

Кутя С.А.

Кримський державний медичний університет ім. С.І.Георгієвського, м. Сімферополь

У статті наведені результати дослідження будови губчастої речовини поперекових хребців щурів лінії Вістар різних вікових груп. Встановлено, що протягом першого року життя відбувається зростання кісткової маси в результаті збільшення кількості трабекул та їх товщини, впорядкованості їх розташування, поступового зростання ступеня з'єднаності та низького рівня анізотропії. У дворічних щурів спостерігалася втрата маси кісткової речовини за рахунок стоншення трабекул, зменшення їх кількості; ступеня з'єднаності у структурі трабекулярної сітки та підвищення анізотропії кісткової речовини.

Ключові слова: губчаста речовина, поперекові хребці, щури лінії Вістар.

Відомо, що однією з головних функцій кісток в організмі людини та тварин є забезпечення міцносних характеристик особини як цілого, так і окремих органів при дії навантажень. Висока функціональна довершеність кісткової тканини хребця, призначеного виконувати опорну функцію, забезпечується унікальністю його структурної організації. Поверхневі ділянки хребця утворені компактною кісткою, а внутрішні – губчастою. При цьому доля губчастої речовини у формуванні міцності хребця сягає 85% [1]. Механічні властивості хребця залежать від багатьох чинників, одним з яких є мікроархітектурна організація та ступінь з'єднаності трабекул у тривимірній трабекулярній сітці губчастої речовини. Через різноманітність діючих у прижиттєвих умовах навантажень будова губчастої кісткової тканини неоднорідна та анізотропна. Характер цієї неоднорідності та анізотропії є результатом функціональної адаптації кісткової тканини до умов життєдіяльності організму [2].

В науковій літературі достатньо даних про вікові особливості будови губчастої речовини різних кісток людини та тварин [3 - 6], але не щурів лінії Вістар, що є одним з найпоширеніших об'єктів дослідження в експериментальних морфологічних роботах.

У зв'язку з цим метою нашого дослідження стало встановлення вікових закономірностей будови губчастої речовини тіла поперекових хребців щурів-самців лінії Вістар.

Матеріал та методи дослідження

Наведені дані є складовою частиною досліджень морфогенезу різних органів при дії гравітаційних перевантажень. Дослідження проведене на 60 щурах-самцях лінії Вістар віком 2, 3, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 24 місяців, що слугували контролем для експериментальних тварин. Тварин декапітували під ефірним наркозом. Виділяли та скелетували четверті поперекові хребці. Після фіксації в 10% розчині нейтрального формаліну, проводили декальцинацію «Трилоном-Б», зневоднення в спиртах та заливали в парафінові блоки. Готовили гістологічні зрізи у фронтальній площині, які забарвлювали гематоксиліном та еозином. Мікроморфометричне дослідження хребців прово-

дили на комп'ютерному морфометричному комплексі, до складу якого входять: мікроскоп Olympus CX-31, цифровий фотоапарат Olympus C5050Z з п'ятимегапиксельною матрицею, що з'єднаний з мікроскопом системою відеоадаптерів цієї ж фірми, персональний комп'ютер Intel (R) Celeron (R) CPU 2.40 GHz, DDR RAM 256 mB, HDD 40 Gb, video: Gigabyte Radeon 9200 128Mb. Гістоморфометрію проводили за допомогою комп'ютерної програми Image J.

Спочатку визначали об'єм губчастої кістки (BV/TV), під яким розуміли відсотковий вміст кісткової тканини розташованої між двома кортикальними шарами. Наступним кроком було визначення параметрів, що характеризують власне мікроархітектоніку трабекулярної кістки: товщина трабекул (Tb. Th., мкм), сепарація трабекул (Tb. Sp., мкм), кількість трабекул (Tb.N., із розрахунку на 1 мм²). Ці показники відображають відповідно ширину трабекул, відстань між ними та щільність їх розташування. Крім того, підраховували кількість з'єднань (N. Nd.) та закінчень (N. Tm.) в 1 мм², відстань від з'єднання до з'єднання (Nd. Nd.), від з'єднання до закінчення (Nd. Tm.) та від закінчення до закінчення (Tm. Tm.). Під з'єднанням мали на увазі місце розгалуження трабекул, під закінченнями – вільно розташовані кінці трабекул у складі трабекулярної сітки. По співвідношенню кількості вертикальних трабекул до горизонтальних визначали коефіцієнт анізотропії (Tb.An) [7]. В роботі використані аббревіатури, запропоновані номенклатурним комітетом з гістоморфометрії American Society of Bone and Mineral Research [8]. Для сумарної оцінки ступеня з'єднаності в губчастій речовині визначали зірчастий об'єм кістковомозкових порожнин – V [9].

Результати та їх обговорення

У щурів-самців лінії Вістар спостерігали збільшення показника BV/TV з 28,81% у двохмісячних тварин до 39,85% - у восьмимісячних, а найбільших значень цей параметр досягав у віці 12-13 місяців, коли він дорівнював 44,36% та 44,66% відповідно. У двохрічних тварин відмічали зниження BV/TV у порівнянні з тваринами попередніх вікових груп до 34,90% (рис. 1).

* Робота виконана в рамках науково-дослідної теми кафедри нормальної анатомії Кримського державного медичного університету ім. С.І.Георгієвського «Вікові морфофункціональні особливості окремих органів та систем організму під впливом гравітаційних перевантажень та різних способах захисту від них» (№ держ.реєстрації 0104U002080)

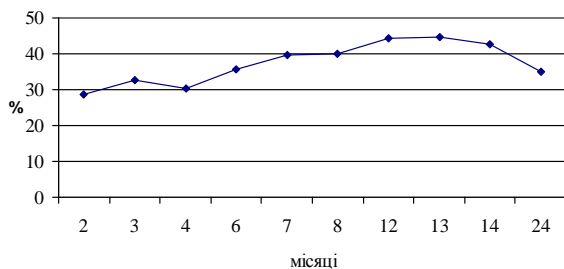


Рис. 1. Динаміка зміни показника BV/TV у щурів лінії Вістар.

Отримані результати свідчать про поступове збільшення з віком кількості губчастої речовини

у структурі тіла хребців, яке досягає максимуму в 1 рік. Надалі спостерігається втрата кісткової тканини, що є свідченням розвитку віково-залежного остеопорозу.

При дослідженні параметрів, що характеризують мікроархітектоніку губчастої тканини, було встановлено, що показники Tb.N. та Tb.Th. зростали до 12 та 14 місяців відповідно, після чого спостерігали їх зменшення. В той же час зміни показника Tb.Sp. мали інший характер. Спочатку відбувалося його поступове зниження до 12-14 місяців, а потім підвищення Tb.Sp. у дворічних щурів (табл. 1).

Таблиця 1
Вікова динаміка змін показників мікроархітектоніки губчастої речовини хребців щурів лінії Вістар (n=60)

Вік, міс	Tb.N. (шт.)	Tb.Th. (мкм)	Tb.Sp. (мкм)
2	8,55 ± 0,34	50,11 ± 0,99	227,40 ± 5,53
3	10,14 ± 0,46*#	50,81 ± 2,08	184,59 ± 8,17*#
4	12,32 ± 0,50*#	52,53 ± 0,54	168,38 ± 2,80*
6	14,29 ± 0,49*#	54,57 ± 0,61*#	170,29 ± 3,24*
7	13,63 ± 0,55*	54,71 ± 2,56	166,80 ± 6,53*
8	14,14 ± 0,42*	56,41 ± 0,54*	166,32 ± 1,16*
12	16,89 ± 0,66*#	57,74 ± 1,58*	158,61 ± 5,03*
13	15,62 ± 0,38*	59,79 ± 1,55*	159,54 ± 7,36*
14	12,81 ± 0,26*#	63,24 ± 1,16*	163,29 ± 4,28*
24	9,72 ± 0,40#	55,15 ± 1,93*#	199,04 ± 7,40*#

Примітка: * - $p \leq 0,05$ у порівнянні з двомісячними тваринами; # - $p \leq 0,05$ у порівнянні з тваринами попередньої вікової групи.

Це свідчить про те, що збільшення кісткової маси в тілі хребців щурів лінії Вістар з віком пов'язане зі збільшенням як кількості, так і товщини трабекул, а також зменшенням відстані між ними. Максимально ці явища виражені у статевозрілих щурів. Втрата губчастої речовини у щурів двохрічного віку відбувалася за рахунок зменшення кількості та стоншення трабекул, що привело також до збільшення відстані між ними.

При визначенні параметрів, що відображають кількість структурних елементів та ступінь з'єднаності, було виявлено, що з віком відбувається зростання кількості з'єднань (N.Nd) з 5,20 у двомісячних тварин до 11,66 у дванадцятимісячних, з наступним зменшенням до 6,07 у дворічних щурів (рис. 2). Це вказує на поступове підвищення з'єднаності між трабекулами губчастої речовини протягом першого року життя щурів та її зниження у дворічних тварин. Зворотні зміни мали місце при підрахуванні кількості вільних закінчень (N.Tm). Їх кількість поступово зменшувалась з 6,47 на першому терміні спостереження, - до 2,63 та 2,67 у тринадцяти- та чотирнадцятимісячних щурів відповідно (рис. 2).

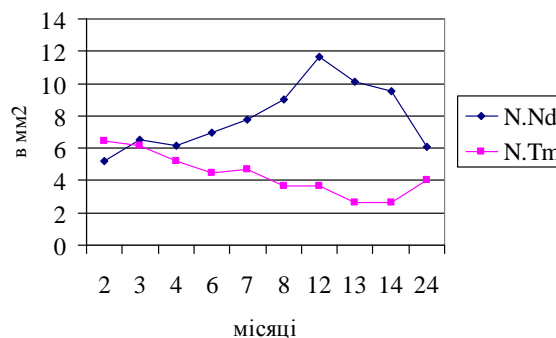


Рис. 2. Динаміка зміни показників N.Nd та N.Tm у щурів лінії Вістар.

При дослідженні показників Nd.Nd., Tm.Tm. та Nd.Tm. було встановлено, що параметр Nd.Nd., який характеризує відстань між центрами суміжних з'єднань, був значним у наймолодших тварин і дорівнював 359,49 мкм. З третього по тринадцятий місяць життя він змінювався незначною мірою, після чого відбувалося його зростання до 323,12 мкм на 14-му місяці та 376,03 мкм у дворічних тварин (рис. 3). Показник Tm.Tm., що відображає відстань між суміжними вільно розташованими кінцями трабекул, поступово зростає з третього місяця по чотирнадцятий, а у дворічних тварин був меншим ніж у тварин інших вікових груп (рис. 3). Показник Nd.Tm., що

свідчить про дистанцію між центром з'єднання та вільним закінченням трабекули, змінювався незначною мірою у тварин всіх вікових груп, окрім чотирнадцятимісячних щурів, у яких спостерігали його значне зростання до 412,81 мкм (рис. 3).

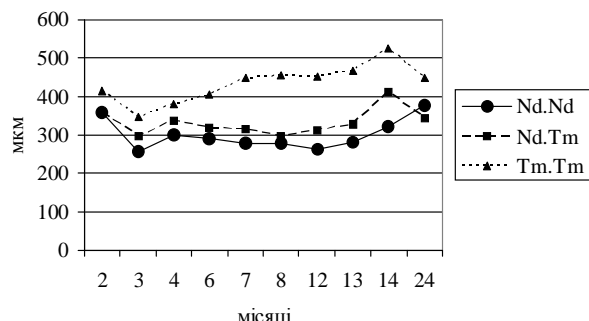


Рис. 3. Динаміка зміни показників Nd.Nd, Nd.Tm та Tm.Tm у щурів лінії Вістар.

У двомісячних тварин показник Tb.An був значним і дорівнював 1,40, що свідчить про перевагу кількості вертикально розташованих трабекул над горизонтальними. Протягом наступних дванадцяти місяців цей коефіцієнт був відносно стабільним і його значення коливалися в межах 1,18 – 1,24. У найстарших тварин, що досліджувалися, виявили значне зростання Tb.An до рівня 1,61 (табл. 2), що вказує на зменшення кількості горизонтальних трабекул та високий рівень анізотропії. З віком відбувалося поступове зменшення V від 72,90 мм³ у два місяці до 27,16 мм³ у чотирнадцять. Разом зі збільшенням кількості з'єднань це також вказує на підвищення ступеня з'єднаності в трабекулярній сітці хребців щурів першого року життя (табл. 2). У дворічних щурів V був значно більшим ніж у молодших та складав 61,21 мм³, що говорить про зменшення з'єднаності трабекул, викликане підвищенням резорбтивних процесів, що мають місце з віком.

Таблиця 2
Вікова динаміка змін коефіцієнта анізотропії (Tb.An) та зірчастого об'єму кістково мозкових порожнин (V) хребців щурів лінії Вістар (n=60)

Вік, міс	Tb.An.	V (мм ³)
2	1,40 ± 0,05	72,90 ± 1,82
3	1,21 ± 0,02*#	68,84 ± 2,40
4	1,19 ± 0,03*	61,96 ± 1,82*#
6	1,23 ± 0,04*	53,51 ± 1,60*#
7	1,24 ± 0,03*	52,78 ± 1,50*
8	1,24 ± 0,04*	47,16 ± 1,21*#
12	1,18 ± 0,04*	35,60 ± 1,58*#
13	1,19 ± 0,04*	28,32 ± 1,38*#
14	1,22 ± 0,02*	27,16 ± 1,00*
24	1,61 ± 0,03*#	61,21 ± 0,90*#

Висновки

У щурів лінії Вістар на першому році життя спостерігається поступове підвищення відсоткового вмісту губчастої речовини тіла четвертого поперекового хребця за рахунок збільшення кількості трабекул та їх товщини зі зменшенням відстані між ними, незначним превалюванням кількості вертикальних трабекул та підвищенням ступеня з'єднаності трабекул у структурі трабекулярної сітки.

Губчаста речовина хребців тварин дворічного віку характеризується малим об'ємом за рахунок стоншення трабекул, в першу чергу, горизонтальних трабекул, що призводить до підвищення анізотропії кісткової речовини та низького ступеня з'єднаності.

В перспективі планується проведення дослідження будови губчастої речовини хребців за умов дії гравітаційних перевантажень.

Література

1. Silva M.J. Load sharing between the shell and centrum in the lumbar vertebral body / M.J.Silva, T.M. Keaveny, W.C. Hayes // Spine. – 1997. – №22. – P. 140–150.
2. Mosekilde L. Trabecular bone structure and strength – remodeling and repair / L. Mosekilde, E.N. Ebbesen, L.Tornvig [et al.] // J. Musculoskel. Neuron. Interact. – 2000. – №1. – P. 25–30.
3. Маврич В.В. Структурно-функціональні основи організації поперекового відділу хребта людини в онтогенезі : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / В.В.Маврич. – Х., 2005. – 36 с.
4. Inui A. Age-related changes of bone mineral density and microarchitecture in miniature pigs / A.Inui, K. Itamoto, T. Takuma [et al.] // J. Vet. Med. Sci. – 2004. – V.66, №6. – P. 599–609.
5. Nafei A. Properties of growing trabecular ovine bone. Part II: architectural and mechanical properties / A. Nafei, J. Kabel, A. Odgaard [et al.] // J. Bone Joint Surg [Br]. – 2000. – V. 82-B. – P. 921–927.
6. Tabor Z. Comparison of trabecular bone architecture in young and old bones / Z. Tabor, Rokita E. // Med. Phys. – 2000. – V.27, №5. – P. 1165–1173.
7. Agarval S.C. Medieval trabecular bone architecture: the influence of age, sex, and lifestyle / S.C. Agarval, M. Dumitriu, G.A. Tomlinson [et al.] // Am. J. Phys. Anthropol. – 2004. – Vol. 124, №1. – P. 33–44.
8. Parfitt A.M. Bone Histomorphometry: Standardization of Nomenclature, Symbols, and Units / A.M. Parfitt, M.K. Drezner, F.H. Glorieux [et al.] // J. Bone Min. Res. – 1987. – Vol. 2, №6. – P. 595–610.
9. Vesterby A. Star volume in bone research. A histomorphometric analysis of trabecular bone structure using vertical sections / A.Vesterby // Anat. Rec. – 1993. – Vol. 235, №2. – P. 325–334.

Реферат

СТРОЕНИЕ ГУБЧАТОГО ВЕЩЕСТВА ПОЯСНИЧНЫХ ПОЗВОНКОВ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР РАЗНОГО ВОЗРАСТА
Кутя С.А.

Ключевые слова: губчатое вещество, поясничные позвонки, крысы линии вистар.

В статье представлены результаты исследования строения губчатого вещества поясничных позвонков крыс линии Вистар различных возрастных групп. Выяснено, что на первом году жизни происходит нарастание костной массы в результате увеличения количества трабекул и их толщины, упорядоченности их расположения; постепенного повышения степени соединенности и низкого уровня анизотропии. У двухлетних крыс наблюдалась утрата массы костного вещества за счет истончения трабекул, снижения их количества и степени соединенности в структуре трабекулярной сети, а также повышение анизотропии костного вещества.

Summary

LUMBAR VERTEBRAE SPONGY BONE STRUCTURE IN WISTAR RATS OF VARIOUS AGE.

Kutya S.A.

Key words: spongy bone, lumbar vertebra, Wistar rats.

The study investigates the age-related features of lumbar vertebrae spongy bone structure in Wistar rats. It has been found out the growth of bone mass develops mainly due to the increase in trabeculae number and their thickness, their arrangement and gradual increase of their joining and low degree of anisotropy were revealed during the first year. Bone mass loss as a result of decrease of trabeculae number and thickness, the loss of trabeculae joining and the increase of anisotropy are observed in 2-years-old rats.

УДК 616.61+616.89-008.421.16

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ НЕФРЭКТОМИИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ НЕФРОПАТИИ

Лазарев К.Л., Сатаева Т.П., Захарова А.Н.

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Изучено действие этанола на состояние тканей единственной почки, которая осталась после нефрэктомии на протяжении трех месяцев после операции. Выраженность и глубина морфологических изменений в почке в процессе ее компенсаторной гипертрофии коррелирует с динамикой количества вторичных продуктов свободно-радикального окисления липидов (малоновый диальдегид) и уровнем окислительной модификации белков в сыворотке крови.

Ключевые слова: алкоголь, почка, нефрэктомия, гипертрофия, прооксидантно-антиоксидантная система, крысы.

Введение

Алкогольная болезнь — это системное заболевание, характеризующееся поражением печени, поджелудочной железы, сердца, нервной системы, почек и других органов при хроническом воздействии алкоголя. Алкогольную болезнь необходимо отличать от алкоголизма, который в большей мере следует рассматривать не как медицинский, а как социальный термин. Нередко признаки алкогольного поражения внутренних органов, в частности почек, обнаруживают у людей, употребляющих алкоголь в умеренных количествах.

Диагностика алкогольной болезни может представлять трудности. С целью ранней диагностики хронической алкогольной интоксикации используют ее маркеры — клинические и лабораторные признаки, которые нередко наблюдаются при длительном употреблении алкоголя. Ни один из этих признаков в отдельности не является достоверным критерием наличия алко-

гольной интоксикации, однако при их сочетании значительно повышается вероятность алкогольной этиологии заболевания [1, 2, 5, 11, 13].

Постоянное злоупотребление алкоголем приводит к нарушениям трофики, которые способствуют увеличению смертности [8, 10, 12, 14].

Повышенная функциональная нагрузка на почку, оставшуюся после контрлатеральной нефрэктомии, сопровождается дисбалансом окислительно-восстановительных процессов в ее тканях [3, 4]. В литературе отсутствуют сведения о состоянии уровня перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в плазме крови после односторонней нефрэктомии в сочетании с воздействием алкоголя на организм [2, 9, 10, 12].

Целью работы было изучение закономерностей состояния прооксидантно-антиоксидантной системы крови при наличии единственной почки в организме и при моделировании хронической алкогольной нефропатии.

* Работа является фрагментом плановой НДР: «Комплексная морфо-функциональная оценка состояния некоторых органов на фоне алкогольной интоксикации в условиях иммуномодулирующей, репаративной и антиоксидантной коррекции», № гос. регистрации 0109U004587

Матеріал и методи исследования

Для експериментальних досліджень були використані 70 тримісячних білих крыс (самців и самок) масою 160-180 г, которые содержались в стандартных условиях согласно рекомендациям И.П. Западнюка с соавт [5].

Експеримент проводился в двух сериях: 1 серия (контроль) – удаление левой почки при сохранении другой; 2 серия (опыт) – удаление левой почки при сохранении правой с послеоперационным экспериментальным созданием хронической алкогольной интоксикации по стандартной методике путем ежедневного одноразового внутрижелудочного зондового введения 40% этанола из расчета 0,015 мл 96% этилового спирта на 1 г массы тела животного [7].

Забой крыс осуществляли после дачи эфирного наркоза путем декапитации, с соблюдением «Правил проведения работ с экспериментальными животными согласно положениям, утвержденным Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986) [6].

Биохимические исследования проводили в сыворотке крови в норме до операции и после нее через 7, 14, 30, 60 и 90 суток.

В ходе проведения экспериментов использовали следующие биохимические показатели:

1. Содержание малонового диальдегида (МДА) как вторичного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ), определяли при помощи диагностических наборов ТБК-Агат по методике М. Mihara [7]. Метод определения вторичных продуктов перекисного окисления липидов основан на реакции МДА с тиобарбитуровой кислотой. Оптическую плотность измеряли при 535 и 570 нм.

Расчет ТБК-активных продуктов производили по формуле:

$$C = \frac{D_{535} - D_{570}}{0,156} \times 16$$

где С - оптическая плотность; D_{535} - длина волны равная 535 нм; D_{570} - длина волны равная 570 нм. Содержание ТБК-активных продуктов выражали в мкмоль/л.

2. Изучение спонтанной окислительной модификации белков (ОМБ) проводилось по методу Levine R. L. в модификации Дубининой Е. Е. [4]. Спектрофотометрирование проводили при длинах волн 274 и 363 нм. Результаты измерения представлены в единицах оптической плотности (усл. ед.). Изучение биохимических показателей проводили на спектрофотометре СФ 2000.

Цифровой материал обработан методом вариационной статистики. Вычислялся t-критерий Стьюдента с определением вероятности различия «р» по таблице Фишера-Стьюдента. Различие признавалось существенным, если вероятность превышала 95% (0,05).

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении показателей, характеризующих степень окислительного стресса, во всех сериях имелся ряд изменений. Содержания продуктов липопероксидации фиксировалось по количеству вторичных продуктов (малоновый диальдегид - МДА).

В контроле после односторонней нефрэктомии уровень МДА оказался повышенным во всех сроках наблюдения (таб.1). Через неделю его уровень превышал норму на 62,6 1%, понижаясь ко второй неделе на 59,91%. При этом показатели носили статистически достоверный характер. В последующие сроки наблюдалась тенденция к понижению уровня МДА. Однако через 30 суток после удаления почки превышение МДА в плазме крови было в 2,47 раза по сравнению с нормой ($P < 0,001$). Через 60 суток - в 2,4 раза больше по сравнению с нормой. Через 90 суток после операции уровень МДА еще понизился ($4,58 \pm 1,71$ мкмоль/л), но он превышал норму в 1,66 раза ($p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ) сыворотки крови после односторонней нефрэктомии

Сроки (сутки)	К-во крыс (n)	ПОЛ ($X \pm S_x$, мкмоль/л)	ОМБ ($X \pm S_x$, усл. ед.)
Норма	10	$2,75 \pm 0,79$	$0,17 \pm 0,01$
7	6	$7,36 \pm 0,78^{111}$	$0,56 \pm 0,08^{111}$
14	6	$6,86 \pm 0,96^{111}$	$0,50 \pm 0,04^{111}$
30	6	$6,80 \pm 0,64^{111}$	$0,38 \pm 0,02^{111}$
60	6	$6,61 \pm 0,14^{111}$	$0,37 \pm 0,01^{111}$
90	6	$4,58 \pm 1,71^1$	$0,33 \pm 0,02^{111}$

Примечание к таблице 1: значимость отличий от нормы - 1 - $p < 0,05$; 11 - $p < 0,01$; 111 - $p < 0,001$.

С целью изучения процессов окислительной модификации белков (ОМБ) нами были проведены исследования по определению карбонильных соединений, образующихся при модификации белков в состоянии окислительного стресса, вызванного удалением почки. Проведенные нами исследования показали повыше-

ние содержания карбонильных соединений в белках сыворотки крови по сравнению с нормой через 7 и 14 суток после операции на 69,64% и 66,31% соответственно. При этом показатели носили статистически достоверный характер. В последующие сроки наблюдалась тенденция к понижению содержания в крови карбонильных со-

единений, коррелирующая с уровнем МДА. Через 30 суток количество МДА в сыворотке крови снизилось. Однако превышение токсичных продуктов окислительной модификации белков было в 2,24 раза или на 55,26 % больше, чем в норме ($p < 0,001$). Превышение уровня окислительной модификации белков через 60 суток составило $0,37 \pm 0,01$ усл. ед., понизившись при этом на 4,21%, но превышая уровень нормы в 2,16 раза. Через 90 суток наблюдения отмечается максимальное понижение количества ОМБ ($0,33 \pm 0,02$ усл. ед.), но было в 1,94 раза или на 48,49% выше нормы ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о возникновении дисбаланса в перекисных системах после нефрэктомии по сравнению с процессами,

происходящими в интактной почке.

При изучении показателей, характеризующих степень окислительного стресса (перекисное окисления липидов и окислительная модификация белков), во второй серии обнаружился ряд изменений (таб. 2). Содержание МДА оказалось существенно повышенным по сравнению с контролем при всех сроках алкогольной интоксикации, но в различной степени. Через неделю уровень МДА превышал норму на 69,94%, а контроль на 7,33%, понижаясь ко второй неделе на 59,91%. При этом показатели носили статистически достоверный характер. В последующие сроки наблюдалась тенденция к постепенному росту уровня МДА.

Таблица 2
Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков (ОМБ) сыворотки крови в контроле и в опыте

Сроки (сутки)	К-во крыс (n)	ПОЛ ($X \pm S_x$, мкмоль/л)		ОМБ ($X \pm S_x$, усл. ед.)	
		Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Норма	10	$2,75 \pm 0,79$	$2,75 \pm 0,79$	$0,17 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,01$
7	6	$7,36 \pm 1,78$	$8,58 \pm 0,41$	$0,56 \pm 0,08$	$0,54 \pm 0,01$
14	6	$6,86 \pm 0,96$	$8,84 \pm 0,28$	$0,50 \pm 0,04$	$0,56 \pm 0,04$
30	6	$6,80 \pm 0,64$	$10,38 \pm 0,53^{111}$	$0,38 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,02^{111}$
60	6	$6,71 \pm 0,14$	$11,64 \pm 0,63^{111}$	$0,37 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,06^{111}$
90	6	$5,78 \pm 1,71$	$12,09 \pm 1,76^{111}$	$0,37 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,02^{111}$

Примечание к таблице 2: значимость отличий от контроля - [†] - $p_k < 0,05$; ^{††} - $p_k < 0,01$; ^{†††} - $p_k < 0,001$.

Так превышение МДА в контроле было на 2,47 раза больше, чем в норме ($p_n < 0,001$), а в опыте в 1,5 раза больше по сравнению с контролем через 30 суток после алкоголизации ($p_k < 0,001$). Через 60 суток уровень МДА превышал норму на 76,37%, а контроль на 23,8%, а на 90-е сутки после операции уровень МДА превышал норму на 77,25%, и контроль на 37,3% соответственно ($p_k < 0,001$).

Как показали исследования, белки сыворотки крови подвергались значительной окислительной модификации, о чем свидетельствовали данные экспериментов, начиная с 7 суток после алкоголизации. Так повышение содержания карбонильных соединений в белках сыворотки крови по сравнению с нормой через 7 и 14 суток после операции было на 68,54% и 69,64% соответственно. При этом показатели носили статистически недостоверный характер, незначительно превышая контроль. В последующие сроки наблюдалась выраженная тенденция к повышению содержания в крови карбонильных соединений, коррелирующая с уровнем МДА. Так, превышение токсичных продуктов окислительной модификации белков через 30 суток было на 73,43 % больше, чем в норме, и на 18,17% выше контроля ($p_k < 0,001$). Превышение уровня окислительной модификации белков через 60 суток составило 4,20 %, но отличалось от уровня нормы на 77,63. Через 90 суток наблюдения уровень ОМБ несколько понизился и пре-

высил норму на 76,05% ($p_n < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о различной интенсивности биохимических изменений после нефрэктомии при введении в организм 40% раствора этанола по сравнению с процессами, происходящими в контрольной единственной интактной почке.

Выводы

1. В единственной интактной почке происходят процессы развития компенсаторной гипертрофии органа, что сопровождается дисбалансом окислительно-восстановительного баланса организма. Процесс компенсаторной гипертрофии коррелирует с динамикой количества вторичных продуктов свободно-радикального окисления липидов (малоновый диальдегид) и уровнем окислительной модификации белков в сыворотке крови.

2. Длительность хронической алкогольной интоксикации выражено коррелирует с динамикой количества вторичных продуктов свободно-радикального окисления липидов (малоновый диальдегид) и уровнем окислительной модификации белков в сыворотке крови достигающих максимальных показателей при 90 дневной алкогольной интоксикации.

Перспективы дальнейших разработок. Исходя из вышеизложенного, возникает необходимость производить коррекцию возникших в результате воздействия алкоголя метаболических наруше-

ний в плазме крови и в тканях единственной почки веществами, которые обладают универсальными протекторными свойствами.

Литература

1. Бабанин А.А., Боровая Т.Г., Беловицкий О.В. Морфологические изменения в яичниках при острых и хронических алкогольных интоксикациях // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 1996. – Т. 132, Ч. 1. – С. 126-129.
2. Бабанин А.А., Беловицкий О.В., Скребкова О.Ю. и др. К вопросу морфо- и органогенеза висцеральной патологии при алкогольных интоксикациях // Наукові записки: щорічник. – К., - 1997. – Вип. 1. – С. 29-30.
3. Беловицкий О.В. К морфологии яичников при острой алкогольной интоксикации (экспериментальное исследование) // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения, - 1996. - Т. 132, Ч.1- С. 81--83.
4. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопросы мед. химии. – 1995. – № 1. – С.24-26.
5. Западнюк И.П. Лабораторные животные. К. : Вища школа, 1983. – 350 с.
6. Кононяченко В.А. Алкоголизм и внутренние болезни. М., 1983. – 70 с.
7. Запорожан В.М. Биоэтика / В.М. Запорожан, М. Л. Аряев. – К. : Здоров'я, 2005. –273 с.
8. Лазарев К.Л., Шпак С. И. Характеристика адаптивных возможностей клеточных систем организма под воздействием ксенобиотиков. //Морфология, 1993. – Т. 105, Вып. 9-10. – С. 180 –181.
9. Лазарев К.Л., Шпак С. И., Вербов А. А. Морфофункциональная характеристика паренхиматозных органов в экологически неблагоприятных условиях. Наукові записки з литьа медичини, біології, хімії та сучасних технологій навчання. К., 1997, С. 282-283.
10. Dolle W. Alcoholische Nephropathie // Therapie woche. – 1973. – V. 23. – S. 641–643.
11. Heuzil E., Bousquet F. Metabolisme de l'alcool aspects biochimiques modernes // Sem. Hop. Oaris Therapeutique. – 1975. – V. 51. – P. 29–42.
12. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. et al. // Meth. Enzymol. – 1990. - V. 186. – P. 464-478.
13. Liber C.S. Metabolism of alcohol in Medical Disorders of alcoholism Pathogenesis and treatment. – Philadelphia : WB Saunders. – 1982. – P.1–42.
14. Nochy D., Callard P., Bellon B. et al. Association of overt glomerulonephritis and liver disease: a study of 34 patients // Clin. Nephrol. – 1976. – Vol. 6. – P. 422–427.

Реферат

ПОРІВНЯЛЬНІ БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ СТАНУ КОМПЕНСАТОРНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ НЕФРЕКТОМІЇ В УМОВАХ МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Лазарев К.Л., Сатаева Т. П., Захарова Г.М.

Ключові слова: алкоголь, нирка, нефректомія, гіпертрофія, прооксидантно-антиоксидантна система, щури

Вивчена дія етанолу на стан тканин єдиної нирки, що залишилася після нефректомії, протягом трьох місяців після операції. Вираженість і глибина морфологічних змін в нирці в процесі її компенсаторної гіпертрофії корелює з динамікою кількості вторинних продуктів вільно-радикального окислення ліпідів (малоновий діальдегід) і рівнем окислювальної модифікації білків в сироватці крові.

Summary

COMPARATIVE BIOCHEMICAL ASPECTS OF COMPENSATORY PROCESSES UNDER NEPHRECTOMY IN THE CONDITIONS OF CHRONIC ALCOHOLIC NEPHROPATHY MODEL

Lazarev K.L., Sataieva T. P., Zakharova A.N.

Keywords: alcohol, kidney, nephrectomy, hypertrophy, oxidant-antioxidant system, rats.

The effect of ethanol on the tissues of the single kidney, remained after nephrectomy, during three months after an operation has been studied. The intensity and the depth of morphological changes in the kidney in the process of its hypertrophy correlate with the dynamics of the amounts of free radical lipid oxidation by-products (malonic dialdehyde) and with the level of protein oxidation modification in blood serum.

УДК 61.6.093-098

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКРОФЛОРИ ВЕРХНІХ ТА НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ДЕЛІРІЙ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ПНЕВМОНІЇ

Лук'яненко Т. В.

ДП „Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України”, м. Харків

У пацієнтів, залежних від алкоголю, високий ризик розвитку пневмонії. Летальність осіб, які зловживають алкоголем досягає 4,21%. Збудником пневмонії у них є *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. haemolyticus*, *H. influenzae*, *E. fecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*. Визначена їх чутливість до антибактеріальних препаратів. Одержані дані використовують для конструювання ефективніших схем комбінованої терапії запалення легень у хворих алкогольним делірієм. Емпіричне лікування рекомендовано проводити як для пацієнтів IV групи (згідно наказу №128).

Ключові слова: алкогольний делірій, пневмонія, асоційована мікрофлора, чутливість до антимікробних препаратів, антибіотикорезистентність, лікування.

Алкогольні психози являють собою започатковано високий ризик летальності, по цьому всебічне дослідження їх вельми важливо не лише для психіатрів, а й лікарів цілого ряду суміжних спеціальностей (невропатологи, травматологи, хірурги, терапевти тощо) та фахівців інших галузей (соціологи, юристи і криміналісти та ін.). Зумовлено це значною та неухильно зростаючою кількістю хворих на алкогольну залежність (у 2000 р. в Україні лише зареєстровано близько 700 тис.), частотою алкогольних психозів (2,16 на 10000 населення в Україні у 2000 р.) та високою — до 4% — смертністю пацієнтів, що перебувають у спеціалізованому стаціонарі. Реальна розповсюдженість цього захворювання значно вища, оскільки легкі його форми фактично залишаються поза зоною уваги лікаря (за даними ВООЗ співвідношення непсихотичних та психотичних форм алкоголізму складає 1:10 [1]. При цьому залишаються суперечливими питання терапевтичної тактики, інфузійної терапії, дозування лікарських засобів, що використовуються, можливість та доцільність застосування окремих препаратів для лікування гострих алкогольних психозів [1-3].

За своєчасного надання медичної допомоги алкогольний делірій (АД) можна вилікувати на кожній зі стадій. АД триває, як правило, від 2 до 8 діб, іноді - 20 діб та більше. Тяжкість психозу в більшості випадків визначають супутні соматичні захворювання, які мають в стані відміни тенденцію до декомпенсації [1; 2; 4]. Пошкодження внутрішніх органів при зловживанні алкоголем умовно ділять на дві групи: перша — це специфічні для алкогольної хвороби патологічні стани (наприклад, алкогольна (токсична) ділятаційна кардіоміопатія); друга - це розповсюджені в популяції захворювання, які мають суттєві особливості у осіб із хронічною алкогольною інтоксикацією (наприклад, пневмонії) [4]. Аналізом летальності хворих, що перебували у Центрі невідкладної психіатрії (ЦНП) Харківської обласної психіатричної лікарні №3 з діагнозом АД у 2001 р., основними причинами смерті визначено гостру серцеву недостатність на тлі алкогольної кардіоміопатії, панкреонекроз, пневмонію, субдуральну гематому [2]. На тлі хронічної алкогольної інтокси-

кації пневмонії проявились більш ніж в 30 % ускладнень АД. Вони мали тенденцію до тяжкого та затяжного перебігу зі схильністю до абсцедування. Нами виділено: загальні, місцеві та супутні причини цих тенденцій. Супутні фактори (тютюнопаління, охолодження, аспірація), що зустрічаються у осіб, які зловживають алкоголем з більшою частотою, не є визначальними при тяжкому та ускладненому перебігу хвороби. Місцеві та загальні зміни мають більше значення. Так, порушення синтезу сурфактанту призводить до виникнення мікроателектазів, що в подальшому веде до пневмосклерозу, емфіземи та легеневої гіпертензії. Атрофія миготливого епітелію дихальних шляхів та зміни якості бронхіального секрету суттєво порушують дренажну функцію бронхів із формуванням хронічного бронхіту. Порушення судинної проникності та мікроциркуляції призводять до змін газообміну та до погіршення живлення легеневої тканини, як наслідок - погіршення проникнення антибактеріальних препаратів в локус пошкодження. Ці зміни і викликають розвиток дихальної недостатності. Загальними факторами є: вітамінна недостатність, як наслідок нераціонального харчування та як результат безпосередньої та опосередкованої дії алкоголю; гормональні порушення (обмін стероїдів, статевих гормонів); імунodefіцит та порушення дезінтоксикаційної функції печінки, метаболізму лікарських засобів [5]. Таким чином, систематичне зловживання алкоголем суттєво ускладнює перебіг запалення легень. Летальність при позалікарняних пневмоніях за даними офіційної статистики в Україні складає 2,89%, а у осіб, які зловживають алкоголем, вона досягає 4,21% [6, 7].

За даними різних авторів найчастіше збудниками цього захворювання у осіб із алкогольною залежністю є *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *Legionella* spp., *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *Mycoplasma* spp., *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis*. При лікуванні таких пацієнтів завше застосовується емпірична антибактеріальна терапія, та вона не завжди перебиває спектр збудників [8-9]. Серйозною проблемою є набута популяційна резистентність патогенів до антибіотиків, що загальновідомо.

Відомо також, що у молодих пацієнтів пневмонії частіше обумовлені моноінфекцією, а у осіб старше 60 років - асоціаціями збудників, 3/4 яких зустрічаються у поєднанні грампозитивної та грамнегативної флори [10].

Мета дослідження. Означити біологічні властивості та чутливість до антибіотиків основних бактеріальних патогенів, вегетуючих в біотопі дихальних шляхів у хворих на алкогольний делірій.

Матеріали та методи дослідження

Обстеження проводилось у першу добу перебування пацієнта у ЦНП. Забір матеріалу проводився зі слизової оболонки носових ходів, задньої стінки глотки, досліджено також харкотиння (хворі алкогольним делірієм на тлі медикаментозної терапії харкотиння у більшості випадків не виділяють). Вилучення та ідентифікацію мікробів проводили методами світлової мікроскопії та мікробіологічним [11] у відповідності до нормативних документів від 01.09.2004 р. „Про заходи профілактики внутрішньолікарняної інфекції” [11]. Визначення антибіотикочутливості проводилось диско-дифузійним методом відповідно до наказу МОЗ України від 05.04.2007 р. №167 „Про затвердження методичних вказівок „Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”” [12]. До отримання лабораторних даних лікування проводилось відповідно до наказу №128 МОЗ України від 19.03.2007р. „Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „пульмонологія”” [13]. У I-півріччі 2009 року клініко-лабораторне обстеження проведено 79 хворим віком від 20 до 72 років.

Результати та їх обговорення

Бактерії роду *Streptococcus* вилучено від 91,1 % хворих на АД у кількості: 4 % - 10^8 КУО/мл; 9 % - 10^7 КУО/мл; 10 % - 10^6 КУО/мл, 24 % - 10^5 КУО/мл, 9 % - 10^4 КУО/мл; 24 % - 10^3 КУО/мл (*S. pyogenes* (55,6 %), *S. mitis* (27,1 %), *S. mutans* (6,3 %), *E. fecalis* (9,0 %), *S. pneumoniae* (15,3 %), *S. disgalacticae* (9,0 %), *S. salivarius* (3,2 %)); *S. epidermidis* - від 58,2 % (10^3 КУО/мл – 17 %, 10^2 КУО/мл – 28 %); *S. aureus* - 35,4 % (4 % - 10^7 КУО/мл; 5 % - 10^6 КУО/мл; 5 % - 10^5 КУО/мл, 8 % - 10^3 КУО/мл, 17 % - 10^2 КУО/мл); *E.coli* - 12,7 % (10 % - 10^2 КУО/мл; 2 % - 10^2 КУО/мл); *E. aerogenes* - 17,7 % (10^4 КУО/мл – 8 %); *P. aeruginosa* - 5,1 %, (1,3 % - 10^3 КУО/мл, 1,3 % - 10^5 КУО/мл, 2,5 % - 10^7 КУО/мл); *C. albicans* - 35,4 % (21,5 % - 10^2 КУО/мл, 13,9 % - 10^3 КУО/мл). В 93,4 % випадках мікроорганізми зустрічались в асоціаціях.

У хворих на пневмонію (10 пацієнтів, тобто 12,7%) вилучено: *S. pyogenes* (3 - із задньої стінки глотки, 6 - зі слизової оболонки носових ходів), *S. mitis* (3 - із задньої стінки глотки), *S. mutans* (1 - із задньої стінки глотки), *E. fecalis* (1 - із задньої стінки глотки, 2 - із харкотиння), *S.*

pneumoniae (3 - із задньої стінки глотки, 4 - зі слизової оболонки носових ходів, 3 - із харкотиння), *S. epidermidis* (7 - із задньої стінки глотки, 7 - зі слизової оболонки носових ходів, 1 - із харкотиння), *E.coli* (1 - із задньої стінки глотки, 1 - зі слизової носових ходів), *E. aerogenes* (1 - із задньої стінки глотки, 1 - зі слизової оболонки носових ходів), *P. aeruginosa* (3 - із задньої стінки глотки, 1 - із харкотиння), *C. albicans* (2 - із задньої стінки глотки, 1 - зі слизової носових ходів).

Означено високу чутливість мікробів, вегетуючих в біотопі дихальних шляхів у хворих на алкогольний делірій щодо рифампіцину (89,8%), фуразолідону (84,7%), ломефлосаксину (76,3%), левофлосаксину (74,6%), пефлосаксину (76,1%), комбінації амоксицилін/клавуланова кислота (27,1%), амоксициліну (20,3%), азитроміцину (69,5%), гентаміцину (67,8%), цефтриаксону (72,3%), цефоперазону (64,4%), цефтазидиму (62,7%), цефепіму (30,5%), цефуроксиму (32,2%), метронідазолу (23,7%), лінкоміцину (37,3%), флуконазолу (98,25%), нізоралу (85,7%).

Загальновідомо, що набута популяційна резистентність патогенів до антибіотиків є нагальною проблемою для вирішення. У роботі ми визначали ступінь антибіотикорезистентності мікроорганізмів щодо амоксициліну (79,7%), комбінації амоксицилін/клавуланова кислота (72,2%), цефепіму (70,9%), цефуроксиму (68,4%), цефотаксиму (48,1%), цефтазидиму (38,0%), цефтриаксону (27,8%), цефоперазону (35,4%), гентаміцину (32,9%), азитроміцину (30,4%), лінкоміцину (62,0%), ломефлосаксину (22,8%), левофлосаксину (26,6%), пефлосаксину (34,2%), фуразолідону (15,2%), рифампіцину (10,1%), метронідазолу (75,9%). *C. albicans* резистентна до нізоралу (14,3%) та флуконазолу (84,8%).

Висновки

1. Мікроорганізми, ізольовані від хворих на алкогольний делірій, мають такі відмінності від структури нормальної мікрофлори верхніх та нижніх дихальних шляхів: переважання умовно-патогенної мікрофлори (*S. pyogenes*, *E. fecalis*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*), Enterobacteriaceae spp., аеробних неферментуючих грамнегативних паличок (*P. aeruginosa*).

2. Відповідно до даних антибіотикограми лікування пацієнтів із алкогольним делірієм, ускладненого пневмонією, терапію потрібно проводити комбінацією цефалоспоринів (цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон) із аміноглікозидами (гентаміцин) чи препаратами фторхінолонового ряду (левофлосаксин, пефлосаксин, ломефлосаксин) або макролідами (азитроміцин). Тобто, цим хворим повинна призначатись терапія, відповідно до наказу №128, як IV групі.

3. Отримані дані свідчать про високу антибіотикорезистентність до препаратів, які широко застосовуються в амбулаторній практиці. Надійний

моніторинг чутливості імовірних та потенційних збудників пневмонії щодо хіміотерапевтичних засобів дозволяє своєчасно вносити корективи до патогенетичної, зазвичай емпіричної, терапії ускладнень мікробного генезу основного захворювання. Отримані дані корисні також для конструювання більш ефективних схем комбінованої терапії гнійно-запальних захворювань, обумовлених мікробами різних груп бактерій (нерідко в поєднанні з дріжджоподібними грибами).

Література

1. Бачериков А. Н., Кузьминов В. Н., Юрченко Н. П. Применение глутаргина в комплексном лечении состояния отмены алкоголя с делирием [Электронный ресурс] // Новости украинской психиатрии. — Харьков, 2003. — Режим доступа: <http://www.psychiatry.ua/articles/paper083.htm>.
2. Кузьминов В.Н. Диагностические и терапевтические проблемы при острых психозах у лиц с алкогольной зависимостью / В.Н. Кузьминов, Н.П. Юрченко, А.Н. Юрченко // Международный медицинский журнал. - 2003. - Т. 9, № 3. - С. 31–33.
3. Огурцов П.П. Неотложная алкогольная патология / Огурцов П.П. — СПб.: Невский Диалект, 2002. - 118 с.
4. Алексанян Л.А., Городецкий В.В., Городецкий О.В., Кривцова Е.В., Макарян А.С., Прохорович Е.А., Ханалиев В.Ю., Чибикова А.А., Шамуилова М.М. Особенности антибактериальной терапии пневмоний на фоне хронической алкогольной интоксикации [Электронный ресурс] // Медицинская картотека № 3'99. Режим доступа: <http://medi.ru/doc/6290312.htm>
5. Сосин И. К. Запойные состояния в генезе алкогольного делирия: программа научных исследований / И.К. Сосин, Г.П. Андрух, И.В. Куприенко [и др.] // История Сабуровой дачи. Успехи психиатрии, неврологии, нейрохирургии и наркологии: Сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы № 15 (Сабуровой дачи): Под общ. ред. И.И.Кутько, П.Т.Петрюка. - Харьков, 1996. - Т. 3. - С. 534–536.
6. Кузьминов В. Н. Некоторые аспекты патогенеза, клиники и лечения алкогольного делирия / В.Н. Кузьминов // Международный медицинский журнал. - 2002. - Т. 8, № 1–2. - С. 75–78.
7. Огурцов П.П., Мазурчик Н.В., Мартынов А.Ю. Соматические нарушения при алкоголизме [Электронный ресурс] // Consilium medicum: Псих. расстройства в общей медицине. - 2008. - №3. Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/>
8. Верткин А.Л. Диагностика и лечение терапевтических заболеваний — нереализованные возможности / А.Л. Верткин, О.В. Зайратьянц, Е.И. Вовк // Здоров'я України. - 2006. - №20.
9. Земсков А.П., Кекелидзе З.И., Филимонов Б.А. Тяжелый алкогольный делирий [Электронный ресурс] // Русский медицинский журнал. Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_2018.htm
10. Ноников В.Е. Внебольничные пневмонии [Электронный ресурс] // Consilium medicum. — 2000. - Том 2, №10/2000. Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/11867>.
11. МОЗ України, державна санітарно-епідеміологічна служба України // Постанова від 01.09.2004 р. „Про заходи профілактики внутрішньолікарняної інфекції” [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=2237>.
12. МОЗ України // Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. №167 „Про затвердження методичних вказівок „Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”” [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=6958>.
13. МОЗ України // Наказ №128 від 19.03.2007р. „Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „пульмонологія”” [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=7862>.

Реферат

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОФЛОРИ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПНЕВМОНИИ
Лукьяненко Т.В.

Ключевые слова: алкогольный делирий, пневмония, ассоциированная микрофлора, чувствительность к антимикробным препаратам, антибиотикорезистентность, лечение.

У пациентов, зависимых от алкоголя, высокий риск развития пневмонии. Летальность лиц, которые злоупотребляют алкоголем, достигает 4,21%. Возбудителями пневмонии у них есть *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. haemolyticus*, *H. influenzae*, *E. fecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*. Определена их чувствительность к антибактериальным препаратам. Полученные данные используются для конструирования более эффективных схем комбинированной терапии воспалений легких у больных алкогольным делирием. Эмпирическое лечение рекомендовано проводить как для пациентов IV группы (согласно приказу №128).

Summary

MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF UPPER AND LOWER AIRPASSAGES MICROFLORA IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC DELIRIUM AND WITH HIGH RISK OF PNEUMONIA OCCURRENCE
Lukianenko T.V.

Key words: alcoholic delirium, pneumonia, associated microflora, antibiotic resistance, treatment.

Alcohol-addicted patients run the higher risk of pneumonia being developed. The proportion of lethality among people who abuse alcohol is about 4.21%. The patients have been affected by the following agents of bacterial pneumonia - *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. Haemolyticus*, *E. fecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* - with their antibacterial drug susceptibility being tested. The received data is useful for modeling of more effective schemes to institute a regiment of combined pneumonia therapy of patients with alcoholic delirium. Empirical treatment provided for the IV- group patients (according to the Order №128) is recommended.

УДК 542.95

ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА ГРУППЫ ТРОФИНОТРОПИНОВ МИТОКОРРЕКТИНА М2, ПОЛУЧЕННОГО ИЗ КЛЕТОЧНОЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ

Макаренко А.Н., Карандеева Н.И.

Институт фармакологии и токсикологии, Киев, ЗАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», Киев.

Получен новый препарат (Митокорректин М2), принадлежащий к группе трофинотропинов, представляющий собой комплекс полипептидов и аминокислот, экстрагированных из клеточной митохондриальной фракции тканей (митохондрий клеток печени, мозга, поджелудочной железы) поросят. Действующими факторами препарата являются нейропептиды, образующиеся в тканях новорожденных животных, родившихся после ряда последовательных гипоксических атак. Аминокислотный анализ гидролизата препарата свидетельствует о высоком содержании глутаминовой и аспаргиновой кислот, алифатических аминокислот (глицина и аланина), оксиаминокислот (серина) и незаменимой аминокислоты – фенилаланина.

Ключевые слова: трофинотропины, митохондрии клеток, полипептиды, аминокислоты, противоинсультный препарат.

В современной неврологии и реаниматологии в качестве ключевого сформулировано положение о ведущей роли гипоксии и эндогенной интоксикации в возникновении любого критического физиологического состояния, а также в дезинтеграции регуляторно–трофической деятельности центральной нервной системы. Эта дезинтеграция обуславливает прогрессирование расстройств систем гомеостаза, снижение неспецифической резистентности организма, развитие и прогрессирование очаговой и диффузной неврологической патологии, значительно усугубляющей тяжесть фонового заболевания.

Помимо пациентов с патологией нервной системы экстрацеребрального генеза, в последние годы в отделениях интенсивной терапии и реанимации многопрофильных больниц более чем в 3 раза увеличилось число больных с интрацеребральной патологией, прежде всего с нарушениями мозгового кровообращения.

Проблема инсульта с конца XX - начала XXI века приобрела не только медицинское, но и медико-социальное значение. Это связано с колоссальным ростом численности больных с острой церебральной сосудистой патологией, ростом летальности и инвалидизации. По материалам ВООЗ в России частота инсульта в течение года колеблется от 1,5 до 7,4 на 1000 населения. Имеется прямая корреляция между заболеваемостью инсультом и возрастом пациентов. Наиболее высока заболеваемость инсультом в возрасте от 60 до 75 лет. Так, в возрасте 50–59 лет она составляет 7,4 на 1000, а в возрасте 70–75 лет – 20 на 1000 населения. В 52–70% случаев пациенты, перенесшие инсульт, остаются инвалидами, нуждающимися в постороннем уходе. Процент заболеваемости в нашей стране точно неизвестен из-за отсутствия общегосударственного регистра инсульта (данные 2004 г – 2,4 на 1000 человек), но в реальности он выше данных ВОЗ [1,2].

Колоссальные затраты на лечение пациентов с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения могут быть сокращены не только правильной профилактикой этого тяжелейшего заболевания, но и рациональной и па-

тогенетически обусловленной терапией мозгового инсульта, особенно в ранние его сроки. Возможность воздействия различными фармакологическими препаратами при локальной ишемии мозга ограничена несколькими составляющими:

- временными рамками (период от 2 до 6 часов), когда еще имеется возможность влияния на зоны отека и пограничные с необратимо пострадавшими;
- правильным подбором средств нейрофармакологической коррекции;
- адекватными способами доставки этих средств в точку действия;
- целесообразностью комплексного воздействия на нейрональном, органном и организменном уровнях [2].

К общим принципам лечения таких больных относятся прежде всего восстановление перфузии тканей, коррекция нарушений дыхания и устранение гипоксии, так как гипоксия является ведущим повреждающим фактором при любых критических состояниях.

Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самой разнообразной патологии; в основе характерных для всех форм гипоксии нарушений лежит недостаточность ведущей клеточной энергопродуцирующей системы - митохондриального окислительного фосфорилирования. Непосредственной же причиной этой недостаточности при подающем большинстве патологических состояний является снижение поступления кислорода в митохондрии.

От длительности периода гипоксии и степени ее выраженности во многом зависит вероятность развития посткритических осложнений и исход заболевания. Известна роль гипоксии для продукции и освобождения вазоактивных метаболитов и других токсических соединений. Эти метаболиты, воздействуя на сосудистое русло и миокард, вызывают депрессию его сократительной способности, создавая условия для прогрессирования расстройств макро- и микроциркуляции. На фоне расстройств микроциркуляции

и подавления иммунитета у больных с критическими состояниями возрастает роль бактериальной эндотоксемии, как пускового механизма формирования многих патологических процессов, прежде всего – полиорганной недостаточности. Факторы и механизмы формирования полиорганной недостаточности достаточно подробно изучены и складываются из нескольких составляющих, таких как: механические факторы, вызывающие нарушения микроциркуляции и гипоксические повреждения; неуправляемый выброс цитотоксических медиаторов, повреждающих мембраны и клетки; специфические дефекты в клеточных и митохондриальных окислительных процессах вследствие прямого угнетающего действия эндотоксинов.

Восстановление адекватного кислородного обеспечения органов и тканей создает предпосылки для их нормальной жизнедеятельности. Ведущим этиопатогенетическим фактором постгипоксической энцефалопатии (диффузной или очаговой) всегда является энергетический дисбаланс, обусловленный системной, циркуляторной и нейрональной ишемией и гипоксией – результатом расстройств циклов аэробного и анаэробного окисления, утилизации кислорода и глюкозы. Таким образом, ведущим фактором сохранения нейроглиальных структур в условиях ишемии и гипоксии является поддержание стабильного церебрального кровотока, оксигенации и создание условий активации утилизации кислорода и глюкозы с целью обеспечения функционирования цикла Кребса.

Период с 1990-х годов отмечены высокими темпами исследовательской деятельности, связанной с поиском и изучением механизма действия новых и уже имеющихся антигипоксантов, обладающих нейропротекторным действием. Поныне актуальным является поиск новых препаратов (биоантигипоксантов), которые обладали бы большей фармакологической активностью и оказывали бы избирательное действие на интегративные функции головного мозга, улучшая восстановительные функции, психопатологическое состояние пациента, его умственную ак-

тивность и ориентацию в повседневной жизни.

Несколько хорошо известных и значимых в теории и практике медицинской науки положений легли в основу разработанного нами комплексного препарата Митокорректин М2:

- митохондрии, гранулярный эндоплазматический ретикулум, цитомембраны нейронов эмбрионов новорожденных млекопитающих (в том числе человека) по сравнению с таковыми у половозрелых особей отличаются повышенной устойчивостью к воздействию острой и хронической кислородной недостаточности различного генеза, сохранностью функций нейронов, более эффективным восстановлением нарушений мозговых функций в постгипоксическом периоде [3,4];

- препараты из субклеточных компонентов (органеллопрепараты) имеют натуральную, естественную природу, не содержат (или содержат в небольшом количестве) синтетических химических веществ, зачастую оказывающих не самое благоприятное воздействие на различные ткани и органы организма человека. Более того, поскольку именно клетка специализированной ткани является аккумулятором защитных факторов, то выделение клеточных ядер или других клеточных органелл является самым кратким путем к получению эффективного органеллопрепарата [5];

- группа эндогеннотерапевтических факторов, которые получили название трофинотропинов или нейротрофинотропных регуляторных факторов of NGF-family (Nerve Growth Factor), активно вырабатывается клетками в посттравматическом периоде [6-8].

Митокорректин М2 - фактор, выделенный из митохондрий клеток печени, мозга, поджелудочной железы (массовое соотношение 10:10:1) однопородных молочных поросят, родившихся после ряда последовательных гипоксических атак, следующих во время родового акта.

В приведенной ниже таблице 1 представлены основные широко используемые препараты-предшественники предлагаемого средства.

Таблица 1

Название препарата	характеристика природы препарата	диапазон применения	форма применения
Церебрализин	фильтрат ферментативный гидролизата (ферментативный гидролиз) головного мозга свиньи	хроническая цереброваскулярная патология, ишемический инсульт, травматические повреждения мозга (черепно-мозговые травмы, сотрясение мозга), болезнь Альцгеймера и др.	инъекционный раствор
Церебрал	лиофилизированный комплекс трофинотропных регуляторных пептидов и аминокислот, полученных из цереброкортеса свиньи. Действующими факторами лекарственного средства являются нейропептиды (от 3 до 12 аминокислот), образующиеся в мозге животных после моделирования острого кровоизлияния в мозг	патология центральной нервной системы (острый геморрагический и ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака (ТИА); некоторые осложнения инсульта (энцефалит) и последствия перенесенного инсульта (сосудистый вариант развития слабоумия); первичные и повторные черепно-мозговые травмы.	порошок лиофилизированный для приготовления назальных капель

Кортексин	полипептид, получаемый путем экстракции из коры головного мозга крупного рогатого скота	черепно-мозговая травма, нарушение мозгового кровообращения, вирусные и бактериальные нейроинфекции, астенические состояния, энцефалопатии различного генеза, острый и хронический энцефалит и энцефаломиелит, эпилепсия, нарушение памяти, мышления, сниженная способность к обучению	порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций
Актовегин	гемодиализат из телячьей крови, депротеинизированный, содержит 30% органических веществ, таких как пептиды, аминокислоты, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и животного обмена, липиды и олигосахариды. Молекулярный вес его органических соединений составляет менее 5000 дальтон.	ишемический инсульт, черепно-мозговые травмы, нарушения периферического артериального или венозного кровообращения; для ускорения заживления ран.	инъекционный раствор, драже, крем, гель, мазь
Митокорректин М2	комплекс трофических регуляторных пептидов и аминокислот, полученных из митохондрий тканей (мозг, печень, поджелудочная железа) молодых поросят. Действующими факторами лекарственного средства являются нейропептиды, образующиеся в тканях новорожденных животных, родившихся после ряда последовательных гипоксических атак.	при ишемических повреждениях мозга для активации процессов реабилитации в постгипоксическом периоде, повреждении тканей другого генеза, при различных метаболических расстройствах, черепно-мозговой травме, отравлении рядом токсических веществ, в частности азотсодержащими органическими веществами	назальные капли

Материалы и методы исследования

Выделение митохондриальной фракции из тканевого материала проводили методом Витакера [9,10], суспензия митохондрий получена в 0,34 М растворе сахарозы.

Кислотный гидролиз препаратов осуществляли в 6 н HCl при температуре +110°C в течении 24 часов согласно стандартной методике [11]. После гидролиза пробы выпаривали на ротаторном испарителе (фирмы "Rotadest" Венгрия).

Аминокислотный состав продуктов гидролиза и свободных аминокислот препарата Митокорректин М2 определяли на аминокислотном анализаторе типа Т-339 (фирмы "Микротехн" Чехословакия). Использовали колонки, заполненные сульфополистирольной ионообменной смолой "Oston LgANB" в Li – цитратном буфере. Применяли ступенчатое элюирование аминокислот из колонки Li – цитратными буферами с pH 2,75 ± 0,01, pH 2,95 ± 0,01, pH 3,20 ± 0,02, pH 3,80 ± 0,02, pH 5,00 ± 0,02; образец гидролизата разводили Li – цитратным буфером с pH 2,2. Температура термостатирования колонки составляла 38,5°C и 65 °C.

Аминокислоты, содержащиеся в отдельных фракциях, детектировали при помощи раствора нингидрина на проточном фотометре при длине волны 560 нм. Количественную оценку хромато-

грамм исследуемого образца проводили относительно стандартной смеси аминокислот (фирмы "BioRad", USA).

Результаты и их обсуждение

В предлагаемом исследовании рассматриваются результаты сравнительного содержания аминокислот после проведения кислотного общего гидролиза для: 1) Митокорректин М2 - безлипидного тканевого экстракта молодых поросят, 2) Митокорректин М2 К (контрольный опыт) - безлипидного тканевого экстракта, приготовленного из тканей взрослых свиней, 3) препарата сравнения – Церебрала [5]- безлипидного экстракта мозговой ткани, приготовленного из цереброкортекса свиней, подвергавшихся искусственному геморрагическому инсульту (фракция 1250 Да).

Таким образом на данном этапе можно видеть качественное различие в способности тканей новорожденных поросят накапливать индивидуальные низкомолекулярные вещества по сравнению с тканями взрослых животных. Аминокислотный состав Митокорректин М2 отличается высоким содержанием глутаминовой кислоты, в чем Митокорректин значительно ближе к Церебралу, чем к препарату контрольного опыта.

Таблица 2

Аминокислотный состав комплексного препарата группы трофинотропинов Митокорректин М2 в сравнении с контрольным опытом и препаратом сравнения (Церебрал).

Аминокислота	мкМ (%)		
	Церебрал	Митокорректин М2	Митокорректин М2 К (контрольный опыт)
Глутаминовая кислота	21,6	28,0,7	11,6
Глутамин	*	*	*
Глицин	15,2	9,8	9,8
Аспарагиновая кислота	18,6	12,1	8,0
Аспарагин	*	*	*
Серин	13,1	5,9	4,2
Аланин	8,3	8,1	15,2
Лизин	6,8	2,4	7,1
Валин	4,3	3,2	6,6
Пролин	2,5	3,2	6,0
ГАМК	4,9	0,1	1,0
Фенилаланин	1,7	4,0	3,8
Тирозин	0,8	2,2	0,6
Цистеин	0,4	1,5	0,9
Гистидин	*	1,9	2,3
Аргинин	*	1,6	1,43
Орнитин	*	0,2	0,4
Треонин	*	3,2	5,7
Метионин	*	0,5	1,5
Лейцин	1,2	7,5	9,2
Изолейцин	*	2,5	4,7

* - содержание аминокислоты менее 0,1%.

Результаты аминокислотного анализа Митокорректин М2 и контрольного препарата, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о высоком содержании глутаминовой и аспаргиновой кислот, алифатических аминокислот (глицина и аланина), оксиаминокислот (серина) и незаменимой аминокислоты -фенилаланина. С другой стороны, отмечается низкое содержание ароматических аминокислот и гамма-аминомасляной кислоты.

Выводы

Получен новый препарат (Митокорректин М2), принадлежащий к группе трофинотропинов, представляющий собой комплекс полипептидов и аминокислот экстрагированных из клеточной митохондриальной фракции тканей (митохондрий клеток печени, мозга, поджелудочной железы) поросят.

Действующими факторами препарата являются нейропептиды, образующиеся в тканях новорожденных животных, родившихся после ряда последовательных гипоксических атак. Аминокислотный анализ гидролизата препарата свидетельствует о высоком содержании глутаминовой и аспаргиновой кислот, алифатических аминокислот (глицина и аланина), оксиаминокислот (серина) и незаменимой аминокислоты - фенилаланина.

Препарат предназначен при ишемических повреждениях мозга для активации процессов реабилитации в постгипоксическом периоде, по-

вреждении тканей другого генеза, при различных метаболических расстройствах, черепно-мозговой травме, отравлении рядом токсических веществ.

Литература

1. Міщенко Т.С. Судинні захворювання головного мозку // Журнал Української Асоціації боротьби з інсультом.-2006. - №1.-С.3-7.
2. Геморрагический инсульт / Под.ред. В.И. Скворцовой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. -155 с.
3. Макаренко А.Н., Клебанский Е.О., Широбокова Л.П. Антигипоксическая активность нового интраорганонидного фармакологического средства митохондрина // Журн. Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2002. -№1.-Т 65.- С.68-72
4. Широбокова Л.П., Шаяхметова А.М., Макаренко А.Н. Состояние биохимических показателей печени и газообмена у экспериментальных животных в условиях острой нитробензольной интоксикации и коррекции новым интраорганонидным средством митохондрином //Токсикологический вестник. - 2003. - №2.- С.6-9.
5. Королев Ю.Н., Макаренко А.Н. Средство "Церебрал" для лечения инсульта и способ его получения. Патент РФ №2151605 от 27.06.2000.-Изобретения. Полезные модели.-М.-2000.-№18 (1).-27.06.2000.-С.301.
6. Voon Wee Young. Cytokines, Astroglossis and Neurotrophism following CNS Trauma // Ransohoff R.M., Benveniste E.N., eds. Cytokines and the CNS. - N.Y.-L.-Tokyo : CRC Press, 1996. – P.309-327.
7. Miller M.D., Krangel M.S. Biology and biochemistry of the chemokines: A family of chemotatic and inflammatory cytokines. - Crit. Res. Immunol. – 1992. - V.17. – P.12-18.

8. Ransohoff R.M., Benveniste E.N. Cytokines and the CNS. - N.Y.-L.-Tokyo: CRC Press, 1996.
9. Ленинджер А. Митохондрия.- М.: Мир, 1966.-356 с.
10. Решетников В.Н. Техника биохимического исследования субклеточных структур и биополимеров. Т.2.- Минск, 1977. - 321 с.
11. Дэвени Т., Гергей Я. Аминокислоты, пептиды и белки. – М. : Наука, 1976. - 287 с.

Реферат

ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТУ ГРУПИ ТРОФІНОТРОПІНІВ МІТОКОРЕКТИНУ М2, ОТРИМАНОГО З КЛІТИННОЇ МІТОХОНДРІАЛЬНОЇ ФРАКЦІЇ

Макаренко О.М., Карандеєва М.І.

Ключові слова: трофінотропіни, мітохондрії, поліпептиди, амінокислоти, протиінсультний препарат.

Отримано новий препарат (Мітокоректин М2), що належить до групи трофінотропінів та представляє собою комплекс поліпептидів і амінокислот, екстрагованих із клітинної мітохондріальної фракції тканин (мітохондрій клітин печінки, мозку, підшлункової залози) порослят. Діючими факторами препарату є нейропептиди, що утворюються в тканинах новонароджених тварин, що народилися після ряду послідовних гіпоксичних атак. Амінокислотний аналіз гідролізату препарату свідчить про високий уміст глутамінової й аспаргінової кислот, аліфатичних амінокислот (гліцину й аланіну), оксамінокислот (серину) та незамінної амінокислоти фенілаланіну.

Summary

STUDY OF CHEMICAL COMPOSITION OF NEW COMPLEX DRUG OF TROPHINOTROPINE GROUP (MITOKORREKTIN M2) OBTAINED FROM CELLULAR MITOCHONDRIAL FRACTION

Makarenko A.N., Karandeeva N.I.

Keywords: trophinotropines, mitochondria, cells, polypeptides, amino acids, antistroke preparation.

We obtained a new drug (Mitokorrektin M2), belonging to the trophinotropine group and representing a complex of polypeptides and amino acids extracted from the cell mitochondrial fraction of young pork tissue (the mitochondria of liver, brain, pancreatic cells). Drug reactants are neuropeptides produced in the tissues of newborn animals born after a series of successive hypoxic attacks. Amino acid analysis of the hydrolyzate product indicates a high content of glutamic and aspartic acids, aliphatic amino acids (glycine and alanine), oxiamino acids (serine) and essential amino acid phenylalanine.

УДК 616.124.3-007.2-019-073.43-053.1

АНАТОМО-ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ СТРУКТУР СЕРДЦА ПРИ ДВОЙНОМ ВЫХОДЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ИЗ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Малов А.Е.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Двойной выход магистральных сосудов из правого желудочка является редкой и одновременно сложной аномалией конотрункуса. Хирургическая коррекция порока связана с большими трудностями. В этой связи актуальным является точная диагностика порока сердца ещё до рождения ребенка. Проведение анатомо-эхокардиографического сопоставления структур сердца при двойном отхождении магистральных сосудов из правого желудочка дает уникальную возможность повысить качество ультразвуковой диагностики данной патологии и таким образом позволит улучшить её выявляемость.

Ключевые слова: пороки сердца, аномалии конотрункуса, ультразвуковая диагностика, анатомо-эхокардиографическое сопоставление.

Двойной выход магистральных сосудов из правого желудочка (ДВПЖ) представляет собой врожденный порок сердца (ВПС), при котором аорта и легочная артерия выходят из анатомически правого желудочка. Однако данные патологоанатомических исследований свидетельствуют о том, что только в 50% случаев это определение достаточно точно [9]. Это связано как с разнообразием анатомических вариантов порока, так и со сходством эхографической картины ДВПЖ с тетрадой Фалло и выраженной декстрапозицией аорты [2, 10]. Хирургическое лечение порока сопряжено с большими трудностями [1, 7]. Патологоанатомическая картина меняется от случая к случаю [10]. В то же время ДВПЖ

это сравнительно малоизученный и одновременно редкий врожденный порок сердца [3]. По данным Billett J., его частота составляет около 1% от всех ВПС [8]. Поскольку дородовая диагностика ДВПЖ вызывает затруднения, многие исследователи считают диагностической дилеммой пренатальное обнаружение этой патологии, и все ведущие специалисты в данной области сообщают об ошибках при последующей анатомической идентификации порока [5,6].

В связи с этим целью настоящей работы явилось проведение анатомо-эхокардиографических параллелей при изучении двойного выхода магистральных сосудов из правого желудочка.

Матеріали і методи

В работе оценивались сонограммы, полученные при двумерной эхокардиографии на ультразвуковом сканере Toshiba конвексным датчиком 5 МГц. Применялся режим ZOOM (многократное увеличение) для более детальной визуализации мелких анатомических структур сердца. Как дополнение двумерной эхокардиографии плода, использовали доплерограммы и сонограммы с применением цветового доплеровского картирования. Для сравнительной характеристики использовали 4-х камерный срез сердца (как наиболее информативный в пренатальной диагностике ВПЖ), срез через 3 сосуда (легочная артерия, аорта и верхняя полая вена в одной плоскости сканирования), а также косые срезы через выходные тракты желудочков. Особое внимание уделялось взаимному расположению сосудов и их размерам [4]. Для морфологического исследования сердца использовали: линейную ленту "Steel tape", набор хирургических инструментов общего профиля, фотоаппарат Sony DSC – W170, оптика Carl Zeiss.

Результаты и их обсуждение

Изучение эхокардиограммы 4-х камерного среза сердца плода при ДВПЖ показало, что сердце занимало нормальное расположение в грудной клетке и его размеры соответствовали гестационному сроку. Однако отмечалось аномальное расположение оси сердца – смещение её влево более чем на 30° относительно сагитальной оси тела.

На эхограмме сердца плода достаточно четко визуализировались левый и правый желудочки. Правый желудочек был идентифицирован по характерному эхографическому изображению, создаваемому сосочковыми мышцами и фиброзными связками. Обращала на себя внимание диспропорция желудочков сердца. Имело место выраженное превалирование размеров правого желудочка, в то же время левые отделы сердца были значительно уменьшены в размерах. Левый желудочек был представлен рудиментарной структурой. Макроскопическое изучение препарата подтвердило несоответствие размеров правого и левого желудочков, причем левые отделы были значительно уменьшены в размерах.

Следующий этап сопоставления включал оценку атрио-вентрикулярных клапанов. Особое внимание уделялось их расположению и структурным особенностям. При прицельном изучении серии снимков митрального клапана сердца было обнаружено отсутствие движения его створок. Допплерограммы также показали отсутствие тока крови через митральный клапан, что позволило говорить об эхографической картине атрезии митрального клапана. Изучение макропрепарата подтвердило эхографический диагноз.

Межжелудочковая перегородка (МЖП) на эхо-

кардиограммах не визуализировалась четко на всем протяжении. В структуре МЖП определялась эконегативная зона, которая могла свидетельствовать об отсутствии ее целостности. Детальное сопоставление ультразвукового сечения и идентичного среза макропрепарата сердца с ДВПЖ позволило установить, что прерывание контуров межжелудочковой перегородки действительно является ее дефектом. Кроме того, макроскопическая оценка препарата позволила уточнить локализацию, размер и форму данного дефекта. Это был подлегочной дефект межжелудочковой перегородки - 2 тип (согласно классификации института сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева), овальной формы, размером 3,2 x 1,1 мм.

Далее для комплексной оценки внутренней архитектоники сердца и магистральных сосудов была проведена оценка эхографических срезов через главные артерии и косых срезов через выходные тракты желудочков. Полученные данные были сопоставлены с макропрепаратом. Если в норме магистральные сосуды, выходя из сердца, располагаются перпендикулярно друг к другу, то в данном случае на ультразвуковых снимках через выходной тракт правого желудочка получен аномальный ход главных артерий, а именно параллельный ход легочной артерии и аорты. При изучении среза через 3 сосуда особое внимание уделялось оценке взаимного расположения сосудов и их диаметрам. Эхограммы показали, что аорта была расположена кзади от легочной артерии. Осмотр макропрепарата подтвердил эту особенность. Кроме того, проследив далее ход главных артерий на препарате сердца, установлено, что они по спирали окружали друг друга. Эхограммы показали, что диаметры аорты и легочной артерии были приблизительно сопоставимы. На рисунке 1 представлен эхографический срез через выходной тракт правого желудочка. На рисунке 2 – макропрепарат сердца плода при ДВПЖ.



Рис. 1. Эхограмма среза через выходной тракт правого желудочка.
1 – легочная артерия, 2 – аорта.



Рис. 2. Макропрепарат серця плода при ДВПЖ.
1 – легочная артерия, 2 – аорта.

Тщательное изучение макропрепарата позволило уточнить диаметры аорты и легочной артерии и они составили 3,7 мм и 3,2 мм, соответственно.

Выводы

Таким образом, анатомо-эхокардиографическое сопоставление во многом позволяет идентифицировать ряд анатомических структур сердца, которые на сонограмме органа имеют нечеткие контуры. Эффективная пренатальная диагностика ВПС может быть достигнута только при осуществлении скрининговых «анатомических» ультразвуковых исследований. С целью исключения врожденного порока сердца плода должна осуществляться обязательная комплексная оценка 4-х камерного среза сердца и среза через 3 сосуда. Все это позволит повысить качество ультразвуковых исследований, своевременно устанавливать нозологическую форму врожденного порока сердца и решить вопрос о целесообразности протонгации беременности или выборе оптимальной оперативной тактики.

Реферат

АНАТОМО-ЕХОКАРДИОГРАФІЧНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ СТРУКТУР СЕРЦЯ ПРИ ПОДВІЙНОМУ ВІДХОДЖЕННІ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН ІЗ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА

Малов А.Є.

Ключові слова: вроджені вади серця, аномалії конотрункуса, ультразвукова діагностика, анатомо-ехокардіографічне співвідношення.

Подвійне відходження магістральних судин із правого шлуночка – це рідкісна і в той же час складна аномалія конотрункуса. Хірургічна корекція вади пов'язана із значними труднощами. У зв'язку з цим актуальним є точна діагностика вади серця ще до народження дитини. Проведення анатомо-ехокардіографічного співвідношення структур серця при подвійному відходженні магістральних судин із правого шлуночку, надасть унікальну можливість підвищити якість ультразвукового дослідження данної патології і таким чином дозволить поліпшити її виявляємість.

Summary

ANATOMICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC CORRELATION OF HEART STRUCTURES UNDER DOUBLE OUTLET OF GREAT VESELS FROM THE RIGHT VENTRICLE

Malov A. Ye.

Key words: congenital heart abnormalities, conotruncal heart malformations, ultrasound investigation, anatomic-echocardiographic correlates.

Double outlet of great vessels from the right ventricle is a very rare and at the same time complex conotruncal abnormality. Surgical correction of this malformation is considered to be rather troublesome. Therefore, the exact prenatal diagnosis is very important. Carrying out the anatomical and echocardiographic correlation of the heart structures in double outlet of the great vessels gives us a unique possibility to raise the quality of ultrasound investigation of this pathology and thus it will allow to achieve good results in its detection.

Литература

1. Бураковский В.И. Сердечно-сосудистая хирургия / В.И. Бураковский, Л.А. Бокерия. - М. : Медицина, 1996. - 752 с.
2. Васильев В.А. Топография аномальных мышечно-сухожильных трабекул в сердечных камерах при врожденных пороках сердца / В.А. Васильев, Н.В. Житенева, Л.В. Васильева // Вісник проблем біології і медицини. - 2003. - № 5. - С.36-38.
3. Кирьякулов Г.С. Венечные артерии сердца при сложных врожденных пороках / Г.С. Кирьякулов, В.А. Васильев, С.А. Чередник [и др.] // Biomedical and Biological Anthropology. - 2007. - № 9. - С.245-246.
4. Малов А.Е. Методологические подходы к анатомическому исследованию макропрепаратов сердца при конотрункальных аномалиях / А.Е. Малов // Проблеми та перспективи методичних підходів до аналізу стану здоров'я : III Міжнародна науково-практична конференція : Мат. конф. Т. 1. - Луганськ, 2009. - С.54.
5. Медведев М.В. Пренатальная эхография / Медведев М.В. - М. : Реальное время, 2005. - 551с.
6. Николаев Н.И. Пренатальная ультразвуковая диагностика врожденных пороков сердца / Н.И. Николаев, В.А. Козлов, Т.В. Кулемзина. - Днепропетровск : ДГМА, 2008. - 148 с.
7. Ступаков И.Н. Вопросы организации специализированной помощи детям с врожденными пороками сердца и сосудов / И.Н. Ступаков, И.В. Самородская // Детская больница. - 2003. - №1. - С.15-19.
8. Billett J. Comorbidity, health care utilisation and process of care measures in patient with congenital heart disease in the UK: cross-sectional, population-based study with cose control analysis / J. Billett, M.R. Cowie, M.A. Gatzoulis [et al.] // Heart BMJ. - 2008. - V.94. - P.1194-1199.
9. Billett J. Trends in hospital admissions, in-hospital case fatality and population mortality from congenital heart disease in England, 1994 to 2004 / J. Billett, A. Majeed, M. Gatzoulis [et al.] // Heart BMJ. - 2008. - V.94. - P.342-348.
10. Skinner J. Transposition of the great arteries: from fetus to adult. / J. Skinner, T. Hornung, E. Rumball // Heart BMJ. - 2008. - V.94. - P.1227-1235.

УДК [616.314.17:615]:612.018

НО-ЕРГІЧНА СИСТЕМА ТКАНИН ПАРОДОНТА ЗА УМОВ ОМЕПРАЗОЛ-ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ

Манько А.М.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Омепразол-індукована гіпергастринемія призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, про що свідчить зменшення активності NO-синтази та вмісту нітрит-аніону в м'яких тканинах пародонта і, як наслідок, дезорганізація неколагенових білків сполучної тканини за рахунок порушення кровоплину.

Ключові слова: пародонт, омепразол, гіпергастринемія, NO-синтаза, нітрити, фукоза, глікозаміноглікани.

Із гастроінтестинальних гормонів найбільш важливий гастрин, який виділяється G-клітинами, що зосереджені в основному в антральному відділі шлунка. Гастрин володіє широким спектром фізіологічних впливів на органи травлення, які виходять за рамки стимуляції секреції HCl парієтальними клітинами шлункових залоз. Гастрин впливає на такі процеси, як моторика шлунка і тонкого кишечника, абсорбція води та електролітів, трофіка слизової оболонки, секреція інсуліну і кальцитоніну, вивільнення інших гастроінтестинальних гормонів [1, 4, 6].

Захворювання органів системи травлення посідають третє місце після захворювань серцево-судинної системи та онкологічних. Поширеність гастроєзофагальної рефлюксної хвороби становить 13% у структурі гастроентерологічної патології в Україні. В останні десятиріччя спостерігається значний приріст захворюваності аденокарциномою стравоходу: 8 нових випадків на 100 тис. населення в рік.

Для профілактики і лікування кислотозалежних захворювань, таких як виразкова хвороба, гастроєзофагальна рефлюксна хвороба, невиразкові диспепсії та ін. застосовують антацидні засоби, гастропротектори, антагоністи H_2 -рецепторів та інгібітори протонної помпи (ІПП). Найбільш ефективними є ІПП, які знижують кислотну секрецію, селективно інгібуючи протонний насос у складі базолатеральної мембрани парієтальних клітин шлунка. Довготривале використання цих препаратів має недолік, так як викликає пригнічення секреції хлористоводневої кислоти, що сприяє розвитку підвищеного вмісту гастрину.

Відомо, що потужна тривала терапія ІПП, яка призводить до гіпергастринемії, є передумовою виникнення колоректального раку. Експериментальні дослідження виявляють контрверсійну роль гіпергастринемії у гастроінтестинальному канцерогенезі [14].

Загально відомий зв'язок розвитку патологічних змін в тканинах пародонта за умов захворювань шлунково-кишкового тракту [2].

Метою нашого дослідження було вивчення впливу омепразол-індукованої гіпергастринемії на тканини пародонта у щурів. Об'єктом дослідження були м'які тканини пародонта та кров тварин. Експерименти виконані з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією на 44 щурах самця лінії "Вістар" ва-

гою 180-200 г. Тварин утримували на звичайному раціоні в стандартних умовах віварію. Евтаназію тварин здійснювали під уретановим наркозом шляхом кровопускання.

Дослідним тваринам впродовж 28 діб внутрішньоочередово вводили омепразол ("Sigma", США) у дозі 14 мг/кг. Щурам контрольної групи протягом 28 діб внутрішньоочередово вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. Визначення активності NO-синтази (КФ: 1.14.13.39) [11], а також вміст NO_2^- [11], фукози [8] та глікозаміногліканів [7] в м'яких тканинах пародонта здійснювали через 7, 14, 21 та 28 днів від початку експерименту. Після завершення експерименту робили забір крові для визначення концентрації гастрину радіоімунологічним методом із використанням аналітичного набору фірми "MP Biomedicals, UC" (USA). Нами встановлено, що вміст гастрину в плазмі крові щурів контрольної групи склав $59 \pm 3,5$ пг/мл, порівняно з досліджуваними тваринами, яким вводили протягом 28 діб омепразол – $170 \pm 90,7$ пг/мл. Е.І. Kuipers і співавтори [12] використовували виявлений ними підвищений рівень гастрину в якості маркера атрофічного гастриту, що в свою чергу, дозволило їм виділити групу підвищеного ризику захворювання раком шлунка. Таким чином, тривале введення омепразолу викликає гіпергастринемію. Відкритим залишається питання, які зміни виникають в органах порожнини рота, зокрема в тканинах пародонта, за умов гіпергастринемії.

Отримані результати досліджень проаналізовані з використанням методів варіаційної статистики.

Оксид азоту являє собою виключно важливий регулятор функцій в організмі людини і тварин. Він здійснює регуляцію внутрі- і міжклітинних процесів [10, 16]. Порушення механізмів регуляції за участю NO відмічаються при пухлинному рості та ін. [9, 12]. Надлишкова продукція NO сама по собі може бути причиною некрозу різних клітин. Особливо чутливі до дії NO клітини мозку, міокарда та ендотелію.

За участю фермента NO-синтази L-аргінін перетворюється в L-цитрулін з вивільненням NO. Відомо 3 ізоформи синтази оксиду азоту, які здатні утворювати NO з L-аргініну: NO-синтаза I типу (нейрональна), NO-синтаза II типу (макрофагальна), NO-синтаза III типу (ендотеліальна) [13].

Іони NO_2^- і нітритредуктазна здатність клітин є

* Планова НДР: "Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення"

частиною єдиного механізму, який бере участь в утворенні NO. При запальних процесах, активації макрофагів і нейтрофілів, а також мікрофлори органів шлунково-кишкового тракту вміст іонів NO_2^- та NO_3^- значно підвищується. Іони NO_2^- активно беруть участь в метаболічних реакціях з утворенням NO, тому практично не виділяються із організму. Однак при інтоксикації організму ні-

тритами, коли іони NO_2^- не встигають повністю перетворитися в іони NO_3^- , спостерігається часткове їх виділення поряд з іонами NO_3^- [3].

Для дослідження NO-ергічної системи тканин пародонта щурів за умов омепазол-індукованої гіпергастринемії ми визначали активність NO-синтази та вміст NO_2^- , який є кінцевим продуктом NO.

Таблиця 1 – Активність NO-синтази та вміст NO_2^- в м'яких тканинах пародонта щурів, ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність NO-синтази, $[\text{NO}_2] \cdot \text{г} \cdot \text{хв}^{-1}$	Вміст NO_2^- , ммоль/г
1. Контроль (n=12)	0,123 \pm 0,020	0,062 \pm 0,012
2. Омепазол 7 діб (n=5)	0,074 \pm 0,026	0,141 \pm 0,030
3. Омепазол 14 діб (n=5)	0,066 \pm 0,012	0,192 \pm 0,045
4. Омепазол 21 доба (n=5)	0,228 \pm 0,052	0,278 \pm 0,059
5. Омепазол 28 діб (n=17)	0,103 \pm 0,031	0,066 \pm 0,010
	$p_{1-2} > 0.05$, $p_{1-3} < 0.05$, $p_{1-4} > 0.05$, $p_{1-5} > 0.05$, $p_{2-5} > 0.05$, $p_{3-5} > 0.05$, $p_{4-5} < 0.05$	$p_{1-2} < 0.05$, $p_{1-3} < 0.05$, $p_{1-4} < 0.05$, $p_{1-5} > 0.05$, $p_{2-5} < 0.05$, $p_{3-5} < 0.05$, $p_{4-5} < 0.05$

З таблиці 1 видно, що в умовах омепазол-індукованої гіпергастринемії активність NO-синтази знижувалась з незначним приростом в 1,8 раз на 21-й день введення омепазолу порівняно з контролем.

Тривале введення ІПП тваринам протягом 28 діб сприяло не вірогідному зменшенню в 1,2 рази активності NO-синтази в м'яких тканинах пародонта порівняно з контролем. Аналізуючи динаміку змін активності NO-синтази, виявлена тенденція до її зростання на 28 добу експерименту по відношенню до тварин, яким вводили ІПП 7 та 14 діб (табл. 1).

Нами встановлено вірогідне підвищення вмісту нітрит-аніону на 7, 14, 21 доби введення омепазолу порівняно з контролем. Вміст NO_2^- в м'яких тканинах пародонта за умов тривалого введення ІПП протягом 28 діб не змінювався порівняно з контролем (табл. 1). Динаміка змін вмісту нітрит-аніону між дослідними групами тварин, співставляючи 28 день експерименту із 7, 14, 21 днями свідчить про вірогідне зниження NO_2^- відповідно в 2,1; 2,9; 4,2 рази (табл. 1).

Таким чином, за умов тривалого введення омепазолу розвивається ендотеліальна дисфункція тканин пародонта, про що свідчить зниження активності NO-синтази та зменшення вмісту нітрит-аніону.

Основою тканин пародонта є сполучна ткани-

на, аморфна частина якої представлена протеогліканами та глікопротеїдами, що забезпечують взаємовпорядкованість, узгодженість та міцність її структурних компонентів.

Глікозаміноглікани (ГАГ) – це гетерополісахаридні ланцюги, які ковалентно зв'язуються з білками із утворенням протеогліканів. Вуглеводний компонент складає близько 95-97% молекули. Гетерополісахаридні ланцюги ГАГ складаються із нерозгалужених дисахаридних залишків, що повторюються. Один із цукрів – це обов'язково аміноцукор, часто сульфатований, другий – представлений глюкуроною чи ідуруною кислотами [5]. Відповідно до компонентного складу ГАГ поділяються на 6 класів. Катаболізм вуглеводної частини протеогліканів відбувається шляхом поглинання їх клітиною і подальшою дією лізосомальних гідролітичних ферментів [15].

Глікопротеїни відрізняються від протеогліканів значно вищим вмістом білкового компоненту (до 75-80%). Вуглеводний ланцюг глікопротеїнів часто розгалужений, складається з гексоз, нейрамінової кислоти та фукози. Активація катаболізму глікопротеїнів відображає підвищення вмісту вільної фукози в тканинах чи рідинах організму. Деградація глікопротеїнів також відбувається за участю кислих лізосомальних гідролаз, які володіють високою специфічністю і поступово один за одним відщеплюють моносахаридні залишки [5].

Таблиця 2 – Вміст ГАГ та фукози в м'яких тканинах пародонта щурів, ($M \pm m$)

Групи тварин	Вміст ГАГ, мкмоль/г	Вміст фукози, мкмоль/г
1. Контроль (n=12)	0,199 \pm 0,016	1,757 \pm 0,259
2. Омепазол 7 діб (n=5)	0,131 \pm 0,037	1,219 \pm 0,333
3. Омепазол 14 діб (n=5)	0,290 \pm 0,038	2,725 \pm 0,647
4. Омепазол 21 доба (n=5)	0,304 \pm 0,057	1,219 \pm 0,215
5. Омепазол 28 діб (n=17)	0,245 \pm 0,017	2,152 \pm 0,290
	$p_{1-2} > 0.05$, $p_{1-3} < 0.05$, $p_{1-4} > 0.05$, $p_{1-5} < 0.05$	$p_{1-2} > 0.05$, $p_{1-3} > 0.05$, $p_{1-4} > 0.05$, $p_{1-5} > 0.05$

Нами встановлено, що в умовах омепазол-індукованої гіпергастринемії відбувається підвищення на 14, 21, 28-у добу вмісту ГАГ порів-

няно із контролем (табл. 2). Максимальне підвищення вмісту ГАГ у 1,5 рази спостерігається на 21 добу введення ІПП порівняно з контролем.

Отже, за умов довготривалого введення омепразолу відбувається підвищений катаболізм протеогліканів сполучної тканини пародонта. Вміст фукози незв'язаної з білками невірогідно підвищувався порівняно з контролем на 14-й та 28-й дні в 1,6 та в 1,2 раза відповідно (табл. 2).

За умов гіпергастринемії, яка є наслідком тривалого застосування ІПП, відбувається достовірне підвищення вмісту гастрину в плазмі крові та, як наслідок, розвиваються патологічні зміни в м'яких тканинах пародонта, до яких відносяться зниження активності NO-синтази та вмісту NO₂⁻ в м'яких тканинах пародонта, що свідчить про розвиток ендотеліальної дисфункції, яка призводить до дезорганізації сполучної тканини пародонта.

Література

1. Зверков И.В. Гастродуоденальные инкреторные клетки при язве двенадцатиперстной кишки с разным уровнем желудочной секреции / Зверков И.В., Перов Ю.Л., Минускин О.Н. и др. // Арх. патол. – 1990. – Т.52, №10. – С.20-25.
2. Непорада К.С. Спільні механізми розвитку патологічних змін в окремих відділах системи травлення : Автореф. ...дис. докт. мед.н. – К., 2004. – 36с.
3. Реутов В.П. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицин Н.С. – М.: Наука, 1998. – 159с.
4. Уголев А.М. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных белков / Уголев А.М., Радбиль О.С. – М.: Наука, 1995. – 283 с.
5. Фаллер Д.М. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. Пер. с англ. / Фаллер Д.М., Шилдс Д. – М.: БИНОМ-Пресс, 2003. – 272с.
6. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения. / Хендерсон Д.М. – М.: Бином, 1997 – 284 с.
7. Шараев П.Н. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях / Шараев П.Н. // Лаб. Дело. – 1987. – №5. – С.530-532.
8. Шараев П.Н. Метод определения фукозы, не связанной с белками / Шараев П.Н., Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р. [и др.] // Клин. лабор. диагностики. – 1997. – №4. – С.17-18.
9. Doi K., Akaike T., Horie H. et al. // Cancer Suppl. – 1996. – V.77, №8. – P.1598-1604.
10. Garthwaite J. Nitric oxide from L-arginine: a bioregulatory system / Garthwaite J. – Amsterdam: Excerpta medica, 1990. – P.138-155.
11. Hevel I.M. Purification of the inducible murene macrophage nitric oxide synthase / Hevel I.M. // J. Biol. Chem. – 1991. – V.266. – №34. – P.22789-22791.
12. Kuipers E.J. Helicobacter pylori, pepsinogens and gastrin: relationship with age and development of atrophic gastritis / Kuipers E.J., Pals G., Pena A.S. et al. // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 1996. – V.8 – P.153-156.
13. Nathan C. The role of nitric oxide in physiology and pathophysiology / Nathan C. B.: Heidelberg: Springer, 1995. – P.1-4.
14. Orlando L.A. Chronic hypergastrinemia: causes and consequences / Orlando L.A., Lenard L., Orlando R.C. // Dig Dis Sci. – 2007. – V.52. – P. 2482-2489.
15. Pamela C. Champe Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry, 3rd Edition / Pamela C. Champe and Richard A. Harvey. – Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, MD ©, 2005. – 534p.
16. Zayachkivska O.S. Melatonin (MT) attenuates the experimentally –induced esophagitis through increased generation of mucosal prostaglandins and nitric oxide, enhanced activation of sensory nerves and elevation of esophageal blood flow / Zayachkivska O.S., Brzozowski T., Konturec P.C. et al. // Digestion. – 2007. – V.4. – P.357.

Реферат

НО-ЭРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА В УСЛОВИЯХ ОМЕПРАЗОЛ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГАСТРИНЕМИИ

Манько А.М.

Ключевые слова: пародонт, омепразол, гипергастринемия, NO-синтаза, нитриты, фукоза, гликозаминогликаны.

Омепразол-индуцированная гипергастринемия приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствует уменьшение активности NO-синтазы и содержание нитрит-аниона в мягких тканях пародонта и, как следствие, дезорганизация неколлагеновых белков соединительной ткани за счет нарушения кровообращения.

Summary

NO-ERGIC SYSTEM OF PERIODONTIUM TISSUES UNDER OMEPRAZOLE-INDUCED HYPERGASTRINEMIA

Manko A.N.

Key words: periodontium, omeprazole, hypergastrinemia, NO-synthase, nitrites, fucose, glycosaminoglycans.

Omeprazole-induced hypergastrinemia leads to the development of endothelial dysfunction, that is proved by decreasing in NO-synthase activity and by nitrite-anion contents in the soft periodontium tissues and, as a result, by disorganization of non-collagen proteins of connective tissue due to the circulatory disorders.

УДК 615.015:542.978:615.03: 616.61:599.323.4

ОЦІНКА ПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ ДЕСФЕРІОКСАМІНУ, ТРИМЕТАЗИДИНУ, ДИМЕТИЛТІОСЕЧОВИНИ ТА ГЕНІСТЕЇНУ ПРИ УРАЖЕННІ НИРОК ЩУРІВ ЦИСПЛАТИНОМ

Машевська О.В., Пентюк О.О.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

В експерименті показана здатність хелатора іонів заліза десферіоксаміну, а також антиоксидантів диметилтіосечовини, триметазидину та геністеїну попереджувати токсичний вплив цисплатину на нирки щурів. Використані препарати зменшували в крові вміст продуктів азотистого обміну, а в сечі – ступінь протеїнурії та ензимурії, а також вміст вільного та негемового заліза і продуктів пероксидації ліпідів та білків в нирках тварин. Встановлено, що найвиразнішу нефропротекторну дію виявили потужний перехоплювач гідроксильних радикалів диметилтіосечовина та хелатор іонів заліза десферіоксамін, дещо меншу – антиоксидант та препарат метаболічної дії – триметазидин, і найменшу захисну дію виявив геністеїн – ізофлавоноїд з антиоксидантними властивостями.

Ключові слова: нефротоксичність, цисплатин, оксидативний стрес, десферіоксамін, геністеїн, триметазидин, диметилтіосечовина.

Вступ

Токсична дія ліків, зокрема на функцію нирок, є однією із найбільш актуальних проблем безпечної фармакотерапії. За деякими даними біля 20-30% зареєстрованих випадків гострої ниркової недостатності та біля 1/3 випадків хронічної ниркової недостатності є наслідком дії хімічних чинників [1], а від 18 до 27% випадків виникає внаслідок використання лікарських препаратів [2]. Досить суттєвим нефротоксичним потенціалом володіють аміноглікозидні антибіотики, амфотерицин, циклоспорин, рентгеноконтрастні засоби, галогеновані інгаляційні анестетики, інгібітори ангіотензин-конвертуючого ферменту, парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати, протипухлинні та противірусні засоби [3, 4, 5, 6, 7]. Ще одним з потенційно небезпечних щодо нирок препаратів є цитостатик цисплатин, і саме наявність такого небажаного ефекту значно обмежує його використання в онкологічній практиці. Патогенез токсичного впливу цисплатину є багатокомпонентним, і включає в себе: гемодинамічний механізм, імунологічний, проінфламаторний та проапоптичний ефекти. Одним з найбільш важливих механізмів реалізації його нефротоксичного потенціалу є активація процесів оксидативного стресу [8, 9, 10]. Відсутність на сьогоднішній день достатньо ефективних нефропротекторів робить проблему патогенетично обґрунтованого пошуку засобів, які б могли ефективно попереджати та усувати прояви нефротоксичності цисплатину, цілком актуальною.

Метою нашого дослідження було оцінити нефропротективну дію диметилтіосечовини – потужного перехоплювача гідроксильних радикалів, хелатора іонів заліза – десферіоксаміну, геністеїну – ізофлавоноїду з антиоксидантною та естрогенною активністю, триметазидину – антиоксиданту та препарату метаболічної дії за умов цисплатинової нефропатії.

Матеріали та методи дослідження

Досліди, проведені на 55 щурах-самцях популяції Вістар, які перебували в стандартних умовах віварію ВНМУ з вільним доступом до води та їжі. Модель гострого ураження нирок відтворювали одноразовим інтраперитонеальним введенням цисплатину в дозі 7 мг/кг (сублетальна доза). Щурів декапітували під легким ефірним наркозом на третю добу, коли розвивається важке ураження нирок, що супроводжується азотемією та протеїнурією [11]. Для контролю використовували інтактних статевозрілих тварин. Азотовидільну функцію визначали за вмістом сечовини, креатиніну та молекул середньої маси в сироватці крові, тубулярну функцію оцінювали за активністю гама-глутамілтрансферази (ГГТФ)-специфічного маркера ураження проксимальних канальців, вмістом білку та глюкози в сечі. Для оцінки порушення обміну заліза визначали вміст заліза сироватки крові та вміст негемового заліза в нирках, а процеси переокисної деструкції білків та ліпідів оцінювались за вмістом карбонільних груп білків та малонового діальдегіду в нирках. Геністеїн вводили підшкірно в дозі 0,5 мг/кг 5 днів перед введенням цисплатину та 2 дні після введення останнього. Триметазидин вводили перорально в дозі 10 мг/кг у вигляді водної суспензії протягом 5 днів перед, та ще 2 дні після введення цисплатину. Диметилтіосечовину вводили щурам внутрішньоочеревинно тричі – перший раз в дозі 500 мг/кг за 1 год перед введенням цисплатину, а потім в дозі 125 мг/кг через 12 та 24 год після введення нефротоксиканта. Десферіоксамін (десферал) вводили внутрішньоочеревинно одноразово в дозі 100 мг/кг за 1 год перед введенням цисплатину.

Результати і обговорення

Отримані нами результати показали, що у піддослідних тварин під впливом цисплатину швидко розвиваються ознаки ниркової недостатності (табл. 1). Про це доказово свідчить наростання азотемії та ендогенної інтокси-

* Робота виконана в рамках планової НДР кафедри загальної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова: "Використання модуляторів активності метаболізуючих ферментів та сорбентів в якості засобів корекції фармакологічної активності та токсичності лікарських засобів" (№ держреєстрації - 0101V002832).

кації. Зокрема, у щурів реєструвалось зростання рівня сечовини в 5,9 рази, креатиніну - в 3,3 рази та молекул середньої маси - в 3,1 рази. Це супроводжувалось падінням вмісту креатиніну в сечі на 37,2%, що додатково свідчить про зв'язок азотемії з ураженням нирок. Використані нами нефропротектори виявили різний потенціал захисної дії. Найбільш виразною активністю володіли диметилтіосечовина та десферіоксамін. В той час, як у нелікованих щурів рівень сечовини на тлі введення цисплатину збільшувався в 5,9 разів в порівнянні із контролем, у тварин, яким вводили диметилтіосечовину та десферіоксамін, рівень сечовини в сироватці крові зростав лише в 2,8 та 2,7 разів, відповідно. Триметазидин і геністеїн виявили дещо нижчу захисну дію: попереднє введення цих препаратів щурам приводило до підвищення рівня сечовини в 3,7 разів та 4,8 разів, відповідно. Подібна тенденція

спостерігалась і при визначенні рівня інших показників ураження нирок.

Якщо у нелікованих тварин рівень креатиніну та молекул середньої маси збільшувались в 3,3 та 3,2 рази, то на фоні введення диметилтіосечовини, десферіоксаміну, триметазидину та геністеїну обидва показники зростали лише в 1,8, 1,9, 2,3 та 2,9 рази, відповідно. Використання антиоксидантів значно покращувало концентраційну та фільтраційну функції нирок за умов цисплатинової нефропатії в порівнянні із нелікованими тваринами, у яких рівень креатиніну в сечі зменшувався на 37,2%. У тварин, що отримували диметилтіосечовину, десферіоксамін, триметазидин та геністеїн, цей показник зменшувався на 7,2, 10,2, 14,0 та 26,6%, відповідно. Подібна тенденція спостерігалась і при визначенні рівня клубочкової фільтрації.

Таблиця 1.

Оцінка нефропротективної дії триметазидину, гідроксидної, диметилтіосечовини та десферіоксаміну при ураженні нирок цисплатином при дослідженні азотовидільної та фільтраційної функції нирок щурів ($M \pm m$)

Групи тварин		Сироватка крові		
		Сечовина, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Молекули середньої маси, од. опт. щільності
1	Контроль, n=9	4,67±0,35	110±7,3	0,14±0,01
2	Цисплатин, n=9	27,5±1,68*	358±20,5*	0,44±0,03*
3	Цисплатин+ триметазидин, n=10	17,3±1,57*	255±18,7*	0,32±0,02*
4	Цисплатин+ геністеїн, n=10	22,3±1,51*	319±19,5*	0,39±0,02*
5	Цисплатин+ диметилтіосечовина, n=8	13,1±0,96*	203±12,6*	0,25±0,02*
6	Цисплатин+ десферіоксамін, n=7	12,7±1,12*	205±11,8*	0,26±0,02*

Примітка: * - вірогідні відмінності щодо контролю

Нефротоксичний потенціал цисплатину включає здатність викликати ураження дистальних каналців нирок, про що свідчить поява в сечі гамаглутамілтрансферази - специфічного маркера пошкодження ниркових каналців, а також підвищення екскреції з сечею білку та глюкози (табл.2). Так, активність гамаглутамілтрансферази в сечі у щурів при ураженні нирок цисплатином зростала в 3,2 рази, а співвідношення гамаглутамілтрансфераза/креатинін - в 5,2 рази, в порівнянні із контрольною групою. Рівень екскреції глюкози та білка з сечею у тварин з цисплатиновим ураженням підвищувався в 4,7 та 4,3 рази, відповідно. Використані нами препарати виявили значні протективні властивості в попередженні тубулотоксичного впливу цисплатину. Найбільш ефективним виявились десферіокса-

мін та диметилтіосечовина, при використанні яких активність гамаглутамілтрансферази в сечі зростала лише в 1,6 разів в порівнянні із контролем. Зменшення активності гамаглутамілтрансферази в сечі при використанні триметазидину та геністеїну було менш виразним - лише в 2,2 та 2,9 рази, відповідно. Диметилтіосечовина, десферіоксамін, триметазидин та геністеїн сприяли значному зменшенню протеїнурії. Так за результатами нашого дослідження рівень глюкози в сечі у тварин, яким вводили ці препарати, зростав лише в 1,8, 1,8, 2,5 та 3,2 рази, відповідно, в той же час у щурів, які отримували цисплатин без корекції цей показник зростав в 4,7 рази. Аналогічна залежність була показана і при визначенні рівня глюкозурії.

Таблиця 2

Оцінка нефропротективної дії триметазидину, гіпестейну, диметилтіосечовини та десфероксаміну при ураженні нирок цисплатином при дослідженні маркерів тубулярних пошкоджень ($M \pm t$)

Групи тварин		Сеча			
		Гама-глутаміл-рансфераза, од/л	Гама-глутаміл-рансфераза, 100/креатинін од*	Глюкоза сечі, мкмоль за добу	Білок сечі, мг за добу
1	Контроль, n=9	121±9,5	2,54±0,22	4,53±0,36	5,37±0,35
2	Цисплатин, n=9	385±15,9*	13,1±0,88*	21,4±1,40*	23,3±1,65*
3	Цисплатин + триметазидин, n=10	219±16,0*	5,54±0,58*	11,4±1,01*	11,3±1,07*
4	Цисплатин + гіпестейн, n=10	251±14,9*	7,28±0,50*	14,7±1,02*	14,9±1,05*
5	Цисплатин + диметилтіосечовина, n=8	177±10,2*	4,02±0,32*	8,13±0,63*	8,62±0,56*
6	Цисплатин + десфероксамін, n=7	173±10,9*	4,09±0,37*	8,32±0,66*	8,47±0,67*

Примітка: * - вірогідні відмінності, щодо контролю

Під впливом диметилтіосечовини та, особливо, десферіоксаміну, зменшувався в 1,3 та 1,7 разів вміст вільного заліза в сироватці крові, поява якого була індукована процесами оксидативного стресу внаслідок дії цисплатину (табл.3). Натомість підвищення рівня негемового заліза в нирках під впливом десферіоксаміну та диметилтіосечовини сягало 29,1 і 53,2% в порівнянні із

123% у тварин, яким не вводились антиоксиданти. Ці препарати також ефективно попереджали процеси пероксидації ліпідів та білків. Так, рівні малонового діальдегіду та карбонільних груп білків під дією десферіоксаміну зростали всього на 26,8 та 27,2 %, а під дією диметилтіосечовини - на 37,2 та 36,5%, в порівнянні з 133 та 135% у щурів, які отримували цисплатин без корекції.

Таблиця 3.

Вплив диметилтіосечовини та десфероксаміну на вміст заліза в сироватці крові, рівень негемового заліза, малонового діальдегіду та карбонільних груп білків в нирках тварин з цисплатиновим ураженням нирок ($M \pm t$)

Групи тварин	Залізо сироватки крові, мкмоль/л	Негемове залізо нирок, мкмоль/г	Малоновий діальдегід, нмоль/мг білка	Карбонільні групи білків, нмоль/мг білка
Контроль, n=9	26,9±1,80	0,79±0,05	4,38±0,32	2,31±0,18
Цисплатин, n=9	64,2±2,66	1,76±0,10	10,3±0,56	5,39±0,27*
Цисплатин + диметилтіосечовина, n=8	49,9±2,28	1,21±0,05*	5,98±0,42*	3,17±0,20*
Цисплатин + десферіоксамін, n=7	38,1±2,38*	1,02±0,05*	5,57±0,35*	2,93±0,22*

Примітка: * - вірогідні відмінності щодо контролю

На нашу думку, доведена ефективність сполук, що володіють антиоксидантною активністю за умов цисплатинової нефропатії, пояснюється їх позитивним впливом на молекулярні механізми ураження нирок. Існує декілька механізмів ініціювання оксидативного стресу, який виникає під впливом цисплатину. Серед них - радикалоутворююча дія препарату, деструктивний вплив його на клітинні структури і поява внаслідок цього каталітично активних іонів заліза, а також активація прооксидантних ферментів та виснаження антиоксидантних систем [10]. Як активні форми кисню, так і альдегідні продукти пероксидації чи реакційно-здатні проміжні метаболіти ксенобіотиків здатні ковалентно модифікувати біологічні макромолекули, що в кінцевому підсумку слугує причиною цитотоксичності та порушення функціонального стану нирок. Враховуючі вищезазначене, всі використані нами антиоксиданти показали досить виразну захисну дію щодо нирок. Найбільш ефективно захищала як тубулярний, так і гломерулярний апарат видільних органів щурів від цисплатинового ураження диметилтіо-

сечовина, механізм захисної дії якої зумовлений одночасним впливом на різні ланки патогенезу нефротоксичності цисплатину. Зокрема, відомо, що диметилтіосечовина здатна зменшувати посилене утворення активних форм кисню (гідроксильні та супероксидні радикали, синглетний кисень, пероксид водню), продукти пероксидації білків та ліпідів, які утворюються в процесі реалізації нефротоксичних властивостей цисплатину [8, 9, 10]. Крім того, цей антиоксидант зменшує індуковане цисплатином пригнічення активності мітохондріальних ферментів, синтезу АТФ та падіння трансмембранного потенціалу і попереджує активацію проапоптичного каскаду [9, 10]. Ефективність десферіоксаміну яку було виявлено в наших дослідженнях, зумовлена здатністю препарату хелатувати каталітично активні іони заліза, які вивільняються в нирках при дії цисплатину в процесі деструкції цитохрому P450 або мітохондріальних цитохромів. Саме вільним іонам заліза належить важлива роль в процесах ініціювання оксидативного стресу, оскільки вони можуть бути центром утворення активних

форм кисню та здатні генерувати супероксидні, гідроксильні радикали та пероксид водню [12]. Крім того, важливе значення ініційованого цисплатином оксидативного стресу, як патогенетичного чинника токсичного ураження нирок, підтверджує той факт, що введення речовин-перехоплювачів гідроксильних радикалів – природних та штучних антиоксидантів (триметазидину та природного ізофлавоноїду геністеїну) також виявляє протекторну дію при наявності цисплатинової нефропатії, хоча їх нефропротекторна дія поступалась диметилтіосечовині та десферіоксаміну. Таким чином, на нашу думку, використання таких антиоксидантів як триметазидин, геністеїн і особливо диметилтіосечовини та дисфериоксаміну є патогенетично обґрунтованим шляхом профілактики нефротоксичності при використанні цисплатину.

Література

1. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб.: Фолиант, 2004. – 717 с.
2. Taber S.S. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney / S.S. Taber, D.A Pasko // Expert. Opin. Drug Saf. - 2008. - V.7, №11. - P.679-690.
3. Пентюк А.А. Нефротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: современное состояние проблемы / А.А. Пентюк, Н.А. Пентюк // Соврем. проблемы токсикологии - 2002. - №3. - С.65-71.
4. Reichle F. Halogenated inhalational anaesthetics / F. Reichle, P. Conzen // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. - 2003. - V.17, №3. - P.29-46.
5. Valle R. Nephrotoxicity as a complication of antiretroviral therapy / R. Valle, L. Haragsim // Adv. Chronic Kidney Dis. - 2006- V.13, №6. - P.314-319.
6. Choudhury D. Drug-associated renal dysfunction and injury / D. Choudhury, Z. Ahmed // Nat. Clin. Pract. Nephrol. - 2006. - V.2, №2. - P.80-91.
7. Feldkamp T. Contrast media induced nephropathy: definition, incidence, outcome, pathophysiology, risk factors and prevention / T. Feldkamp, A. Kribben // Minerva Med. - 2008. - V.99, №4. - P.177-196.
8. Baliga R. In vitro and in vivo evidence suggesting a role for iron in cisplatin-induced nephrotoxicity / R. Baliga, Z. Zhang, S.V. Shah // Kidney Int.- 1998. - №2. - P.394-401.
9. Santos N. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria // N. Santos, C.S. Catao, N. Martins [et al.] // Arch. Toxicol.-2007.- V.81, №7. - P.495-504.
10. Chirino Y. Protective effects of apocynin against cisplatin-induced oxidative stress and nephrotoxicity / Y. Chirino, D. Sánchez-González // J. Toxicology. - 2008. - V.12, № 2. - P.18-23.
11. Akamatsu K. Toxicological and tumoricidal evaluations of a new platinum complex in rats / K. Akamatsu, K. Endo, T. Matsumoto [et al.] // Jpn. J. Cancer Res. - 1991. - V. 82, №6. - P.724-731.
12. Ali B.H. Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity in rats by tetramethylpyrazine, a major constituent of the Chinese herb Ligusticum wallichii / B. Ali, M. Al-Moundhri, M. Eldin [et al.] // Exp. Biol. Medicine - 2008. - V.23, №6. -P.891-896.

Реферат

ОЦЕНКА ПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ДЕСФЕРИОКСАМИНА, ТРИМЕТАЗИДИНА, ДИМЕТИЛТИОМОЧЕВИНЫ И ГЕНИСТЕИНА ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПОЧЕК КРЫС ЦИСПЛАТИНОМ

Машевская О.В., Пентюк А.А.

Ключевые слова: нефротоксичность, цисплатин, оксидативный стресс, десферриоксамин, генистеин, триметазидин, диметилтиомочевина.

В эксперименте показана способность хелатора ионов железа десферриоксамина, а также антиоксидантов диметилтиомочевина, триметазидина, и генистеина уменьшать токсическое действие цисплатина на почки крыс. Используемые нами препараты уменьшали содержание в крови продуктов азотистого обмена, а в моче – степень протеинурии, глюкозурии и энзимурии, а также содержание свободного и негемового железа, продуктов перекисидации липидов и белков в почках животных. Установлено, что наиболее выраженными нефропротекторными свойствами обладают мощный акцептор гидроксильных радикалов диметилтиомочевина и хелатор ионов железа десферриоксамин. Несколько меньшее нефропротекторное действие показал антиоксидантный препарат метаболического действия триметазидин, наименее выраженные защитные свойства проявил генистеин - изофлавоноид с антиоксидантными свойствами.

Summary

EVALUATION OF PROTECTIVE PROPERTIES OF DESFERRIOXAMINE, GENISTEINE, TRIMETAZIDINE, DIMETHYLTHIOUREA AND GENISTEINE IN CASE OF CISPLATINE-INDUCED NEFROTOXICITY IN RATS.

Mashevskaya O.V., Pentiuk O.O.

Key words: nephrotoxicity, cisplatin, oxidative stress, desferrioxamine, genisteine, trimetazidine, dimethylthiourea.

In the experiments there have been shown the protective properties of iron-ion chelator –desferrioxamine, and antioxidants as dimethylthiourea, trimetazidine, and genisteine in a case of cisplatin-induced kidney damage in rats. These drugs decreased the amount of creatinine and urea in the blood serum, the level of proteinuria and enzymuria in urine and contents of free and non-gem irons and lipid peroxidation products in rats' kidneys. It has been revealed that dimethylthiourea and desferrioxamine possess the most pronounced nephroprotective effects. Lesser nephroprotective properties have been shown by trimetazidine, and the least expressed protective properties have been demonstrated by isoflavonoid genisteine.

УДК 577.1:546.221:616.61:591.1

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ ТА СІРКОВІСНИХ АМІНОКИСЛОТ В РЕГУЛЯЦІЇ ТОНУСУ НИРКОВИХ АРТЕРІЙ ТА ФІЛЬТРАЦІЇ В НИРКАХ**Мельник А.В.**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Досліджено процеси фільтрації в нирках щурів на фоні введення тіолактону гомоцистеїну (200 мг/кг), L-цистеїну (250 мг/кг), донору гідроген сульфід $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (3 мг/кг), а також вивчено вплив цих сполук в діапазоні концентрацій 10^{-6} - 10^{-2} М на регуляцію тонузу ізольованих ниркових артерій. Встановлено, що введення ГЦ супроводжувалося зменшенням клубочкової фільтрації, а введення цистеїну та $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ навпаки викликало підвищенням фільтраційної функції нирок. В дослідженнях *in vitro* виявлено, що донор гідроген сульфід та цистеїн в концентраціях 10^{-6} - 10^{-2} М викликали дозозалежну вазодилатацію передскорочених фенілефрином ниркових артерій. На відміну від цього, ГЦ в діапазоні концентрацій 10^{-4} - 10^{-2} М зменшував чутливість ендотелію до вазодилаторної дії ацетилхоліну.

Ключові слова: гомоцистеїн, цистеїн, гідроген сульфід, фільтрація, ниркові артерії.

Вступ

Нирки є основним видільним та гомеостатичним органом, порушення функції якого супроводжується важкими наслідками для організму. Функція нирок контролюється численними гуморальними чинниками, серед яких провідне місце належить вазоактивним молекулам. Зокрема, такі вазодилаторні молекули як нітроген монооксид, простагліцин, натрійуретичний пептид С типу та ін. посилюють нирковий кровотік, підвищують гідростатичний тиск і збільшують клубочкову фільтрацію [4]. Вазоконстрикторні речовини, такі як тромбосан A_2 , простагландин H_2 , ренін, адреналін, ангіотензин-II та ін., навпаки, знижують нирковий кровотік та гідростатичний тиск і, таким чином, пригнічують фільтраційні процеси в нирках [4]. Незважаючи на значний прогрес в розумінні біохімічних механізмів регуляції функції нирок, і зокрема, клубочкової фільтрації, питання щодо інtrarенальної метаболічної регуляції функцій нирок остаточно не з'ясовано. В останні роки була доведена причетність порушень обміну сірковмісної амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ) до формування ниркової недостатності. В той же час фізіологічна та патологічна роль ГЦ, а також продуктів його транссульфування – цистеїну та гідроген сульфід (H_2S) – в регуляції функціонального стану нирок залишається невідомою.

Тому метою нашого дослідження було вивчити вплив тіолактону ГЦ, цистеїну та H_2S на тонуз ниркових судин та процеси фільтрації.

Матеріали та методи дослідження

В експерименті використано 50 білих щурів самців масою 300-400 г, які знаходилися на стандартному сухому раціоні, збалансованому за всіма нутрієнтами, виробництва НВП Ф.У.Д. (м. Київ).

Навантаження щурів тіолактоном D,L-ГЦ та L-цистеїном проводили шляхом одноразового інтрагастрального введення цих амінокислот в дозі 200 мг/кг та 250 мг/кг маси тіла тварин, відповідно, а навантаження H_2S проводили шляхом одноразового інтраперітонеального введення

розчину $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в дозі 3 мг/кг маси тіла тварин [5,7]. Вплив ГЦ, цистеїну та H_2S (у вигляді розчину $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$) на тонуз ниркової артерії вивчали в модельній системі *in vitro*.

Фільтраційну функцію нирок оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну. Для цього після введення сірковмісних сполук щурам проводили водне навантаження із розрахунку 1 мл питної води на 100 г маси тварини. Щурів розміщували в спеціальних клітках і збирали сечу упродовж 8 годин. Після чого для забору крові тварин декапітували під легким ефірним наркозом. Сироватку отримували центрифугуванням крові при 600 g упродовж 30 хв. при $18-22^\circ\text{C}$. Вміст креатиніну в сироватці крові та сечі визначали за методом Яффе з використанням стандартних наборів фірми Філісіт-Діагностика, Україна. Кліренс креатиніну розраховували за формулою: $\text{Скр} = (\text{U/P}) \times \text{V} \times 1000$, де Скр – кліренс креатиніну в мл/хв; U – концентрація креатиніну в сечі; P – концентрація креатиніну в сироватці крові; V – хвилиний діурез. Вміст натрію в сироватці крові та сечі спектрофотометричним методом за стандартним набором фірми Філісіт-Діагностика, Україна.

Дослідження скоротливості ниркової артерії. Ниркову артерію виділяли та очищали від сполучної та жирової тканин на зовнішній поверхні. Очищену ізольовану судину поміщали в розчин Кребса, склад якого наступний: 132мМ натрію хлориду, 4,7мМ калію хлориду, 1,4мМ натрію дигідрофосфату, 1,0мМ кальцію хлориду, 12,5мМ натрію гідрокарбонату та 5,6мМ глюкози. рН розчину доводили до 7,4 шляхом продування газовою сумішшю, яка містить 95% кисню та 5% карбону діоксиду. Дослідження скоротливості ниркової артерії вивчали на установці, яка складається з двоканальної тефлонової камери, місткістю 5 мл, яка містить дві пари сталевих гачків; насосу, який забезпечує безперервну подачу розчину Кребса з швидкістю 1,5 мл/хв та вимірювального комплексу під'єданого до сталевих гачків.

Ізольовану ниркову артерію розрізали на фрагменти шириною 3-4 мм, підвішували на сталеві гачки та розтягували під постійним навантажен-

ням 1,5 г. Протягом 30 хв проводили стимуляцію скорочень фрагментів ниркової артерії гіперкалієвим розчином Кребса (концентрація калію хлориду становить 80 мМ). З метою перевірки цілісності ендотелію перед проведенням механографічних досліджень проводили передскорочення ниркової артерії α_1 -адреноміметиком, фенілефрином (10^{-6} М), а потім оцінювали ступінь її розслаблення під впливом ацетилхоліну (10^{-6} М). Для оцінки впливу сірковмісних амінокислот та H_2S на тонус ниркових судин, проводили механографічні дослідження ізометричного напруження ізольованих фрагментів ниркової артерії в присутності D,L-ГЦ, L-цистеїну та $Na_2S \cdot 9H_2O$ в діапазонах концентрацій 10^{-6} - 10^{-2} М.

В роботі використані L-цистеїн, D,L-гомоцистеїн, пропаргілгліцин фірми Sigma (США), ацетилхолін, тіолактон D,L-гомоцистеїну фірми Fluka (Німеччина). Фенілефрин, натрій нітропрусид, сульфід натрію та інші реактиви були вітчизняного виробництва. Розрахунки середньої ефективної дози (ED_{50}) проводили шляхом апроксимації S-подібними кривими отриманих експериментальних значень. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми "MS Excel XP".

Результати та обговорення

Як свідчать результати наших досліджень, введення сірковмісних сполук викликає достовірні зміни фільтраційної функції нирок. Так, навіть одноразове навантаження щурів ГЦ погіршує фільтраційну функцію нирок (табл. 1). Про це доказово свідчить зменшення кліренсу креатиніну на 19,60%, достовірне зростання натрію в сироватці крові на 13,31% та зменшення його вмісту в сечі на 12,73%. На противагу цьому, введення щурам L-цистеїну викликає підвищення клубочкової фільтрації. Зокрема, при навантаженні щурів цистеїном відмічається зниження вмісту креатиніну і натрію в сироватці крові на 11,62% та 11,87%, підвищення їх вмісту в сечі на 10,21% та 14,55%, відповідно, а також зростання кліренса креатиніну на 30,93%. За умов введення щурам донора H_2S спостерігається також зростання клубочкової фільтрації, про що свідчить зменшення вмісту креатиніну і натрію в сироватці крові на 16,92% та 14,39%, зростання їх вмісту в сечі на 14,34% та 16,36%, відповідно, а також підвищення кліренсу креатиніну на 50,52%.

Таблиця 1.
Вплив одноразового навантаження сірковмісних амінокислот на показники клубочкової фільтрації в нирках щурів ($M \pm m$, $n=5$)

Показник	Інтактні щури	Гомоцистеїн, 200 мг/кг	$Na_2S \cdot 9H_2O$, 12 мг/кг	Цистеїн, 250 мг/кг
Об'єм сечі за 8 годин, мл	5,26 \pm 0,17	5,00 \pm 0,16	5,85 \pm 0,31	5,58 \pm 0,17
Креатинін сироватки, мкмоль/л	83,35 \pm 3,93	91,35 \pm 3,95	69,25 \pm 2,19*	73,67 \pm 1,32*
Креатинін сечі, ммоль/л	7,25 \pm 0,24	6,82 \pm 0,28	8,29 \pm 0,19*	7,99 \pm 0,11*
Кліренс креатиніну, мл/хв	0,97 \pm 0,06	0,78 \pm 0,04*	1,46 \pm 0,09*	1,27 \pm 0,06*
Натрій сироватки, ммоль/л	135,39 \pm 5,10	153,41 \pm 6,56*	115,91 \pm 3,23*	119,32 \pm 2,85*
Натрій сечі, ммоль за 8 годин	1,10 \pm 0,05	0,96 \pm 0,03*	1,28 \pm 0,05*	1,26 \pm 0,02*

Примітка: * - $p < 0,05$ – відносно показників у контрольних щурів.

Постає питання, через які механізми реалізується вплив ГЦ, цистеїну та H_2S на фільтраційну функцію нирок. Оскільки ступінь фільтрації визначається величиною гідростатичного тиску, який залежить від тону ниркових артерій, на наступному етапі нашого дослідження ми перевірили чи мають вплив ці сполуки у фізіологічному та патофізіологічному діапазоні концентрацій на тонус ниркових артерій. Виявилось, що донор H_2S в діапазоні концентрацій 10^{-6} - 10^{-2} М (тривалість експозиції з кожною концентрацією складала по 30 хв.) викликає дозозалежне зменшення ізометричного напруження ниркової артерії, передскороченої фенілефрином (рис. 1): в низьких концентраціях (10^{-6} - 10^{-5} М) вазодилатація була незначною (відповідно на 12,10% та 13,47%), і зі

збільшенням концентрації H_2S ставала більш виразною з максимальним ефектом (дилатація до 76,94%) в концентрації 10^{-2} М. Ми встановили, що ефективна концентрація H_2S (ED_{50}) для ниркової артерії складає 75,86 \pm 6,35 мкМ.

L-цистеїн в діапазоні концентрацій 10^{-6} - 10^{-2} М також, як і H_2S , викликає дозозалежне зменшення ізометричного напруження передскороченої фенілефрином ниркової артерії (рис. 2). При цьому, найбільш виражене зменшення тону досліджуваних судин (на 66,44%) реєструвалося при концентрації L-цистеїну 10^{-2} М. Ефективна концентрація цистеїну (ED_{50}) для ниркової артерії становила 811,21 \pm 42,7 мкМ.

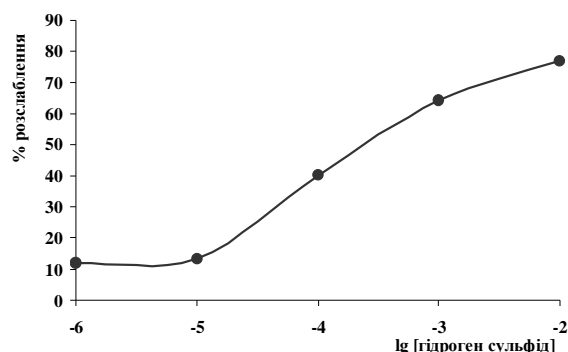


Рис. 1. Крива дозозалежного ефекту розслаблення передскорочених фенілефрином фрагментів ниркових артерій щурів під дією гідроген сульфід.

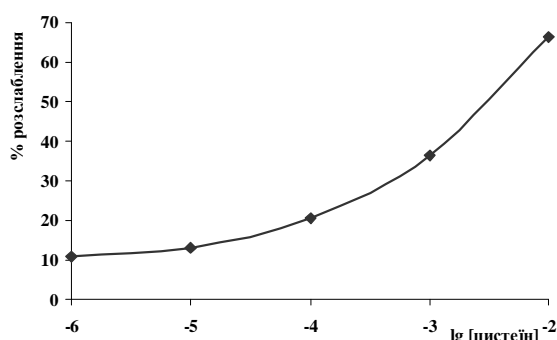


Рис. 2. Крива дозозалежного ефекту розслаблення передскорочених фенілефрином фрагментів ниркових артерій щурів під дією цистеїну.

Виникає питання – через які механізми здійснюється вазодилатуюча дія цистеїну, зокрема чи є вплив цієї манокислоти на ниркову артерію прямим, чи опосередковується через інші механізми. Адже відомо, що в судинах експресується фермент цистатіонін-γ-ліаза (КФ 4.4.1.1), який каталізує десульфування цистеїну з утворенням вазодилатора H_2S (Цистеїн + $H_2O \rightarrow$ Піруват + H_2S + NH_3). Для того, щоб виключити можливий ефект H_2S , утвореного з цистеїну, до розчину Кребса, який містив L-цистеїн в концентрації $10^{-3}M$ ми додали інгібітор цистатіонін-γ-ліази пропаргілгліцин (в кінцевій концентрації 2mM) [6]. Виявилось, що за умов присутності пропаргілгліцину вазодилатуюча дія цистеїну майже повністю нівелювалась. Таким чином судинні ефекти цистеїну реалізується саме через активацію утворення ендogenous H_2S .

В подальшому ми дослідили як впливає ГЦ в діапазоні концентрацій 10^{-6} – $10^{-2}M$ на скоротливість ниркової артерії. Виявилось, що тривала експозиція (протягом 180 хв.) передскороченої фенілефрином ниркової артерії з ГЦ не впливає на ступінь її ізометричного напруження, що свідчить про відсутність у нього вазодилатуючої активності. Тому далі ми оцінили чи володіє ця сірковмісна амінокислота вазоконстрикторним ефектом. Нами встановлено, що тривала експозиція ниркової артерії з цими ж концентраціями ГЦ не має прямої вазоконстрикторної дії, а також не впливає на

ендотелійнезалежну вазодилатацію під впливом натрій нітропрусиду ($10^{-7}M$). Тому далі ми перевірили чи впливає інкубація ниркової артерії з ГЦ в діапазоні концентрацій 10^{-6} – $10^{-2}M$ на її ендотелійнезалежну вазодилатацію під впливом ацетилхоліну (рис. 3). Виявилось, що в концентраціях 10^{-6} – $10^{-5}M$ ГЦ не має суттєвого впливу на вазодилатацію, викликану ацетилхоліном, проте, в більших концентраціях (10^{-4} та $10^{-2}M$) він викликає суттєве та дозозалежне зменшення вазодилатуючої дії ацетилхоліну (відповідно, на 67,50% та 82,44%). Розрахунковим шляхом встановлено, що ефективна концентрація ГЦ (ED_{50}) для ниркової артерії становить $77,4 \pm 5,20$ мкМ. Таким чином, ГЦ зменшує чутливість ендотелію ниркових артерій до вазодилатуючого впливу ацетилхоліну, що можливо, є наслідком зменшення продукції ендотеліального оксиду азоту за умов тривалої експозиції судини з ГЦ.

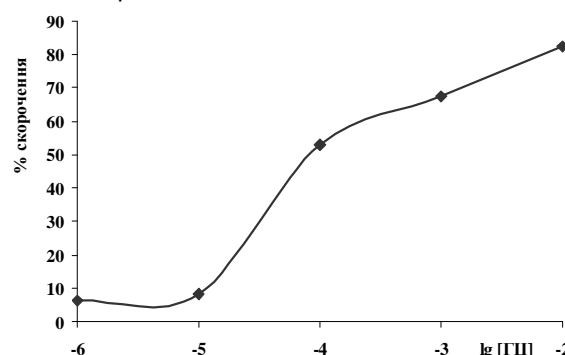


Рис. 3. Крива дозозалежного ефекту ГЦ на ізометричне напруження передскорочених фенілефрином фрагментів ниркових артерій щурів під дією ацетилхоліну.

Отже, проведені дослідження доповнили уявлення про регуляторний вплив сірковмісних амінокислот та H_2S на регуляцію тонусу ниркових судин та функцію нирок. Здатність H_2S збільшувати клубочкову фільтрацію у щурів, очевидно, пов'язана з його вазодилатуючою дією на ниркові артерії, продемонстровану in vitro. Звертає на себе увагу, що вазодилатуючий ефект H_2S in vitro виникає в концентраціях, які відповідають як у фізіологічному, так і у патофізіологічному діапазоні його концентрацій крові (20 – 150 мкМ) [8]. Очевидно, H_2S є важливим регулятором тонусу ниркових артерій та клубочкової фільтрації як в нормі, так і при патології. Тому, зниження його вмісту в крові може бути одним із чинників підвищення чутливості ниркових артерій до дії вазоконстрикторів та важливим фактором ризику формування ниркової недостатності, в тому числі і за умов гіпергомоцистеїнемії [2].

Навантаження щурів цистеїном також викликає підвищення гломерулярної фільтрації, напевно, через здатність його викликати розслаблення стінки ниркової артерії. Однак, дія цистеїну на тонус досліджуваних судин є непрямою і реалізується через стимуляцію утворення ендogenous H_2S , про що свідчить нівелювання його

судинних ефектів в присутності пропаргілгліцину. Виявилось, що концентрації в яких цистеїн проявляє вазодилатуючу активність відповідають його нормальному вмісту в сироватці крові (233-300 мкмоль/л) та в гомогенаті нирок (0,5 - 1 мМ) [1]. Таким чином, цистеїн також причетний до регуляції тонусу судин та фільтраційної функції нирок як в нормі, так і при патології.

На противагу H_2S та цистеїну, одноразове навантаження ГЦ викликає зменшення клубочкової фільтрації. Напевно, це пов'язано із здатністю цієї амінокислоти зменшувати чутливість ниркової артерії до дії вазодилататорів, зокрема ацетилхоліну. Необхідно відмітити, що ГЦ зменшує ендотеліальну вазодилатцію під впливом ацетилхоліну лише при високих концентраціях 10^{-4} - 10^{-2} М. Як відомо, нормальний рівень ГЦ в плазмі крові людей не перевищує 10 мкмоль/л. Тобто, за фізіологічних концентрацій ця амінокислота не має суттєвого впливу на тонус ниркових судин та регуляцію процесу фільтрації. Здатність викликати розвиток вазоконстрикції внаслідок зменшення чутливості ниркової артерії до дії вазодилататорів притаманна лише високим рівням ГЦ (біля 100 мкмоль/л чи вище) [3], що і пояснює пригнічення гломерулярної фільтрації при патологіях асоційованих з гіпергомоцистеїнемією.

Продемонстрований нами вплив ГЦ, цистеїну та H_2S на тонус ниркових судин та фільтрацію в нирках поглиблює уявлення про шляхи розвитку судинних ускладнень та нефропатій при патологічних станах, які асоціюються з порушеннями метаболізму сірковмісних амінокислот.

Висновки

1. Одноразове навантаження щурів тиолактоном ГЦ (200 мг/кг маси тіла) викликає погіршення фільтраційної функції нирок, що проявляється зниженням кліренсу креатиніну та зниженням натрійурезу (на 19,6% та 12,73%, відповідно). Введення цистеїну (250 мг/кг маси тіла) та H_2S (3 мг/кг маси тіла), навпаки, посилює клубочкову фільтрацію (на 30,93% та 50,52%, відповідно) та

натрійурез (на 14,55% та 16,36%, відповідно).

2. ГЦ в діапазоні концентрацій 10^{-4} - 10^{-2} М (ED_{50} 77,4 \pm 5,20 мкМ) викликає дозозалежну вазоконстрикцію ниркових артерій за рахунок зменшення їх чутливості до вазодилатуючої дії ацетилхоліну *in vitro*. На відміну від ГЦ, H_2S в концентрації 10^{-6} - 10^{-2} М (ED_{50} 75,86 \pm 6,35 мкМ) викликає дозозалежне зменшення тонусу ниркових артерій *in vitro*. Цистеїн в концентрації 10^{-6} - 10^{-2} М (ED_{50} 811,21 \pm 42,7 мкМ) також дозозалежно зменшує тонус ниркової артерії, однак вазодилатуючий ефект цієї амінокислоти повністю зникає в присутності пропаргілгліцину.

Література

1. Андрушко І.І. Вміст цистеїну у практично здорових осіб та пацієнтів з ішемічною хворобою серця / І. І. Андрушко // Український кардіологічний журнал. - 2007.- №3.- С. 43-47.
2. Заїчко Н. В. Асоціація середнього об'єму тромбоцитів з рівнем гомоцистеїну та гідроген сульфід у крові щурів з гіпергомоцистеїнемією / Н. В. Заїчко // Медична хімія. - 2008. - Т. 10, № 2. - С. 54-58
3. Пентюк О.О. Метаболізм гомоцистеїну та його роль у патології /О.О. Пентюк, М.Б. Луцюк, І.І. Андрушко [та ін.] //Укр. біохім. журн.- 2003.- Т.75, №1.- С.5-17.
4. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патология эндотелия /Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов.- М.: Изд-во СПб ГМУ, 2003.- 256с.
5. Kim Y.G. Effects of cysteine on amino acid concentrations and transsulfuration enzyme activities in rat liver with protein-calorie malnutrition /Y.G. Kim, S.K. Kim, J.W. Kwon [et al.] //Life Sci.- 2003.- Vol.72, №10.- P.1171-1181.
6. Rao A.M. Role of the transsulfuration pathway and of gamma-cystathionase activity in the formation of cysteine and sulfate from methionine in rat hepatocytes /A.M. Rao, M.R. Drake, M.H. Stipanuk //J Nutr.- 1990.- Vol.120, №8.- P.837-845.
7. Zhao W. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener /W. Zhao, J. Zhang, Y. Lu [et al.] //EMBO J.- 2001.- Vol.20, №21.- P. 6008-6016.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ СЕРОВОДОРОДА И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ В РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ И ФИЛЬТРАЦИИ

Мельник А.В.

Ключевые слова: гомоцистеин, цистеин, сероводород, фильтрация, почечные артерии.

Исследовано процессы фильтрации в почках крыс на фоне введения тиолактона гомоцистеина (ГЦ) (200 мг/кг), L-цистеина (250 мг/кг) и донора сероводорода $Na_2S \cdot 9H_2O$ (12 мг/кг), а также изучено влияние этих соединений в диапазоне концентраций 10^{-6} - 10^{-2} М на регуляцию тонуса изолированных почечных артерий. Установлено, что введение ГЦ сопровождалось уменьшением клубочковой фильтрации, а введение цистеина и $Na_2S \cdot 9H_2O$, наоборот, вызывало повышение фильтрационной функции почек. В исследованиях *in vitro* обнаружено, что донор сероводорода и цистеин в концентрациях 10^{-6} - 10^{-2} М вызывали дозозависимую вазодилатацию почечных артерий, предварительно сокращенных фенилефрином. В отличие от этого, ГЦ в диапазоне концентраций 10^{-4} - 10^{-2} М уменьшал чувствительность эндотелия к вазодилаторному действию ацетилхолина.

Summary

RESEARCH OF HYDROGEN SULFIDE AND SULFUR-CONTAINING AMINO ACIDS IN REGULATION OF RENAL ARTERIES TONE AND FILTRATION

Melnik A.V.

Key words: homocysteine, cysteine, hydrogen sulfide, kidney, filtration, renal arteries.

Filtration processes in kidneys of rats under administration of homocysteine thiolactone (HcT) (200 mg/kg), L- cysteine (250 mg/kg) and the hydrogen sulfide donor $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (12 mg/kg), have been investigated as well as the effect of these compounds in a range of concentration 10^{-6} - 10^{-2}M on the regulation of the isolated renal arteries tone. It has been established, that HcT administration is accompanied by reduction of glomerular filtration, while the administration of cysteine and $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$, on the contrary, causes the increase in the filtration function of kidneys. In researches in vitro it has been revealed the hydrogen sulfide donor and cysteine in concentrations of 10^{-6} - 10^{-2}M causes dose-dependent vasodilation of renal arteries previously reduced by phenylephrine. Unlike it, HcT in a range of concentrations 10^{-4} - 10^{-2}M reduces endothelium sensitivity to vasodilatory action of acetylcholine.

УДК: 618.19-006-071

КРИБРОЗНА ФОРМА ВНУТРІШНЬОПРОТОКОВОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЗІВСТАВЛЕННІ З ЇЇ ОНТОГЕНЕЗОМ

Ніколенко Д.Є.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

За результатами проведених комплексних морфологічних та морфометричних (каріометрія) досліджень внутрішньопротокового раку молочної залози, її криброзного варіанту, встановлено, що діагностичними іммуногістохімічними маркерами є p63 та α -sma. За вказаними ознаками даний тип росту раку корелює з етапами онтогенезу молочної залози та являє собою відображення катаплазії.

Ключові слова: онтогенез, молочна залоза, внутрішньопротоковий рак, крибозна форма.

Проблема діагностики раку молочної залози (РМЗ) у жінок в останнє десятиріччя набула особливої актуальності у зв'язку із щорічним приростом захворювання у більшості країн світу, а також в Україні і в Полтавському регіоні [5,6,14,15,18].

Провідну роль в діагностиці РМЗ і виборі методу лікування відіграє лікар-патологоанатом, однак суттєвою проблемою для нього є певні труднощі в патоморфологічній диференційній діагностиці між внутрішньопротоковим проліферативним фіброаденоматозом і внутрішньопротоковим раком молочної залози (ВПРМЗ) [1,3,4,7,11,14].

На теперішній час із морфологічного дослідження ВПРМЗ – криброзного варіанту росту відомо, що він має синонім циліндрома, аденоїдно-кістозний рак. При цьому, вважається характерною гістологічною будовою цього варіанту раку утворення в канцеризованій протоці залози структур, подібних до солідних, але з наявністю вторинних отворів, з чіткими контурами, що утворюються при загибелі частини клітин, або в результаті секреції в товщу епітеліального пласта [2,4,5,11,16,19]. Проте залишається недостатньо вирішеним питання визначення ступеню катаплазії атипичних паренхіматозних елементів ВПРМЗ у порівнянні з проліферативним доброякісним процесом гормонального ґенезу в протоковій частині молочної залози.

Мета дослідження: з'ясувати гістохімічні, ка-

ріометричні та іммуногістохімічні особливості криброзного варіанту неінвазивного внутрішньопротокового РМЗ у порівнянні із зародком молочної залози в онтогенезі.

Матеріали і методи дослідження

Вивченню підлягали 12 випадків захворювань на ВПРМЗ (36 шматочків пухлини) із верифікованим патогістологічно криброзним типом раку (операційний та біопсійний матеріал Полтавського обласного патологоанатомічного бюро). Парафінові гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, за ван-Гізона + Харт, гістохімічним комбінованим барвником – Бергман+ШИК-реакція+альціановий синій [8]. Матеріал раннього ембріогенезу МЗ і її гермінативної зони в постнатальнім періоді, описаний нами раніше [8,9,10].

Іммуногістохімічне дослідження проведено в сертифікованій іммуногістохімічній лабораторії патологоанатомічного бюро (м. Дніпропетровськ). При цьому шматочки тканини пухлини фіксували 10% забуференим формаліном впродовж 22 годин, виконували прискорене зневоднення у спиртах висхідної концентрації, заливали в парафін при $t + 58^\circ\text{C}$ і виготовляли зрізи товщиною 5 мкм. Іммуногістохімічні реакції проводили з використанням моноклональних антитіл: p63 (клон 4A4, DakoCytomation), онкопротеїну p53 (клон DO-7, DakoCytomation), α -sma (DakoCytomation) [12].

Фотозйомка мікропрепаратів проводилась цифровою фотокамерою мікроскопу «Olympus».

Результати дослідження та їх обговорення

Гістологічно, при забарвленні гематоксиліном та еозином тканини кріброзного варіанту ВПРМЗ, виявлена атипова клітинна популяція, що заповнює просвіт канцеризованої протоки. При цьому клітинні елементи останньої, поряд з безладним тангенціальним розташуванням, мали і більш упорядковане - радіальне згупчення клітин, що утворюють чіткі округлі вторинні просвіти (кріброзні структури) в протоці.

Морфологічною ознакою клітин, що мали тангенціальне розташування в канцеризованій протоці, було частіше велике ядро із звивистою каріолею. Воно містить переважно світло забарвлений еухроматин, який подекуди набуває крупно-брильчастого характеру, а також одне або декілька гіпертрофованих ядерців. Ядро оточене широким обідком цитоплазми з еозинофільною зернистістю. Тобто визначається клітинний і ядерний атипизм. Виявлені клітини елементи мали також ознаки функційної активності, що не залежали від зв'язку із базальною мембраною протоки.

Базальні відділи канцеризованої протоки при забарвленні за ван-Гізон та за способом Харта мали червонуватий колір потовщених колагенових волокон та переривчастий характер еластичних волокон, забарвлених у коричневий колір. Навколо останньої виявлені фібробласти видовженої форми із овальним ядром жовто-зеленого кольору [8].

Підтвердженням поліморфізму атипових клітин протоки стало каріометричне обчислення ядер з визначенням десятинного логарифму об'єму за формулою для обертаючого овоїда за Хесінім [17], при цьому виявлено 4 модальних ядерних класи з LgV 1,05; 1,2; 1,45; 0,75.

Морфологічними особливостями наступних клітин, що розташовані радіально до дрібних просвітів в пухлині, була їх витягнута форма, подекуди тісне розташування одна до одної. Ядра даних клітин зміщені до протилежного краю цитоплазми відносно її апікальної частини. Цитоплазма, при комбінованому забарвленні Бергман+ШИК+альціановий синій, містить ШИК- та альціан-позитивні включення. Останні визначались на апікальній поверхні клітин та входили до складу секрету у кріброзних ділянках. Крім того, виявлені прилеглі до кріброзних структур клітини з темнозабарвленим ядром та вузьким обідком цитоплазми. Каріометрично виявлені ядерні класи були наступними: з LgV 0,75 та 1,05.

Разом із тим, комбіноване гістохімічне забарвлення виявило навколо кріброзних структур клітини вуглуватої форми з темним ядром, вузьким обідком цитоплазми з ШИК- позитивною речовиною. Каріометрично, модальний ядерний клас даних клітин складав LgV 0,65.

Зіставлення паренхіматозних елементів кріброзного варіанту ВПРМЗ за каріометричними та гістохімічними ознаками з дослідженою нами раніше протоковою системою молочної залози у спокої [10] виявило ідентичний модальний ядерний клас з LgV 0,75, який був ідентифікований, як епітелій резервного типу. Даний ядерний клас епітелію був присутнім і в ростковій зоні молочної залози, описаний нами раніше як генеративна зона, що локалізується в дистальних відділах термінальних молочних ходів. Ідентичний ядерний клас епітелію за морфологічними ознаками визначений нами і в зародку молочної залози – молочної точці грудного відділу тулуба ембріона раннього гестаційного віку та в перидермальному епітелії [9].

Найбільш поширений ядерний клас епітелію кріброзного варіанту ВПРМЗ з LgV 1,05 був присутнім в генеративній зоні молочної залози у спокої та мав велику частку відносно максимального ядерного класу серед клітинної популяції зародку залози – молочної точці та епітелії перидерми.

Ядерний клас з LgV 1,2 в кріброзному типі ВПРМЗ мав теж значний відсоток від максимального класу. Проте він був відсутній в протоковій частині паренхіми молочної залози у спокої [10], займав домінуючу частину у зародку залози – молочної точці.

Разом з тим останній виявлений ядерний клас з LgV 1,4 при кріброзній формі ВПРМЗ не мав аналогів ані в паренхіматозних структурах молочної залози у спокої, ані в її зачатку.

Для верифікації морфологічної будови кріброзних структур ВПРМЗ нами використаний сучасний метод морфологічного дослідження з застосуванням імунних сироваток до внутрішньоклітинних білків [12].

Встановлено, що пухлинні клітини в канцеризованій протоці мають негативну експресію на р-53. Хоча в поодиноких ракових клітинах, які знаходяться на стадії предмітозу, спостерігається слабка експресія, що свідчить про його мутантну форму.

Проведене дослідження клітинної популяції кріброзного варіанту ВПРМЗ з використанням моноклональної сироватки до білка p63, відомого з даних літератури як маркера стовбурових клітин в ембріогенезі та малодиференційованих клітин в дорослому організмі [12], виявило виражену (+++) внутрішньоядерну експресію даного маркера не лише в базально-розташованих клітинах периферійних відділів канцеризованої протоки, що виявило також і переривчастих характер їх будови, а й в центральних відділах протоки - біля базальних відділів клітин, що оточували кріброзні отвори (рис.1). Ядра даних клітин мали здебільш поліморфну форму. За каріометричними показниками належали до модального ядерного класу з LgV 0,75, визначеного нами раніше, як резервний епітелій. Інші клітини, що утворювали кріброзні структури та со-

лідні поля, мали негативну експресію р63. Тобто, незважаючи на ознаки тканинного атипізму, клітинного та ядерного поліморфізму, ракова пухлина мала деякі ознаки диференціації, на що вказувала апокрінова секреція у просвіт криброзних структур.

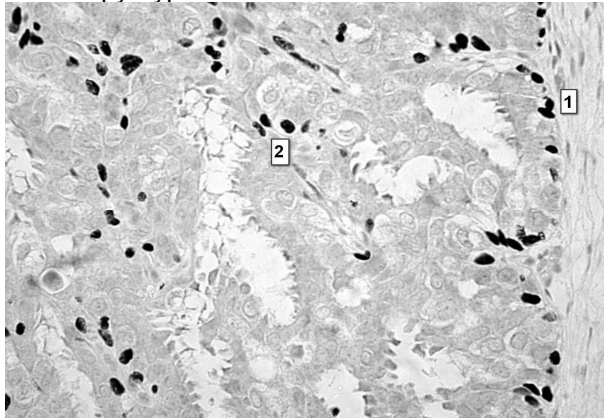


Рис. 1 Внутрішньоядерна експресія р63 в паренхімі криброзних структур канцеризованої протоки молочної залози.

1. Експресія маркера в атипових клітинах базальних відділів протоки.
2. Експресія маркера навколо криброзних структур. ІГХ 36. х 400

При дослідженні реакції епітелію криброзного варіанту ВПРМЗ з моноклональною сироваткою до гладко-м'язового актину – α -sma, виявлена виражена (++++) його внутрішньоцитоплазматична експресія як в епітелії, розташованому на базальній мембрані канцеризованої протоки, так і серед епітелію навколо криброзних структур (рис.2), котрий за даними літератури має назву міоепітелій.

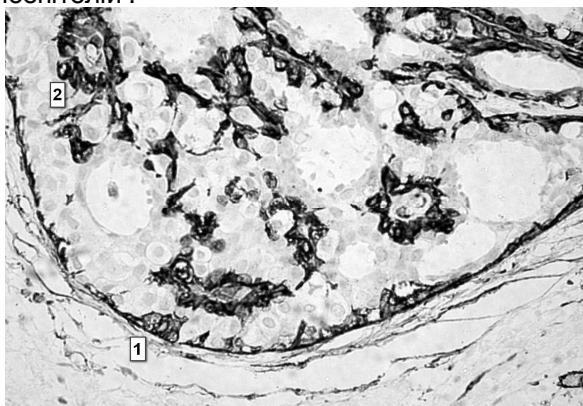


Рис. 2 Цитоплазматична експресія α -sma в клітинах криброзних структур внутрішньопотокового раку молочної залози.

1. Експресія маркера клітинами базальних відділів протоки.
2. Експресія маркера чисельними клітинами навколо криброзних структур. ІГХ метод 36. х 400

Таким чином, на підставі проведеного гістологічного та кріометричного дослідження паренхіматозних елементів криброзного варіанту ВПРМЗ з іммуногістохімічною верифікацією мо-

жна зробити наступні висновки:

1. Морфологічно та гістохімічно криброзний варіант росту внутрішньопотокового раку молочної залози нагадує клітинні елементи зародка молочної залози в її ранньому онтогенезі та гермінативну зону залози у спокої, що свідчить про процес катаплазії.
2. Іммуногістохімічні маркери ступеню катаплазії пухлинних клітин – р63 та α -sma дозволяють диференціювати ВПРМЗ.

Література

1. Автандилов Г.Г. Патогистохимическая диагностика предопухолевих процессов и опухолей молочной железы / Г.Г. Автандилов, Ю.А. Перов, С.Г. Григорьева [та ін.] // Арх.патологии. - 2001. - №2. - С.26-30.
2. Волченко Н.Н. Внутриводочный рак молочной железы / Н.Н. Волченко// Арх.патол. – 2000. - №2. - С.22-26.
3. Головин Д.И. Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей: руководство для врачей /Д.И. Головин. - Л. : Медицина, 1982. - С.182-200.
4. Ермилова В.Д. Опухоли и опухолеподобные процессы молочных желез // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Рук-во в 2 томах / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. - 4-е изд., перераб. и доп. -Т.2. - М. : Медицина, 1993.-С.162-197.
5. Захарцева М.М. Современные аспекты диагностики рака молочной железы. Прогностическое значение гистологических вариантов /Л.М. Захарцева, М.В. Дятел, К.А. Пекур // Патологоанатомическая диагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи: Всеукраїнська науково-практична конференція, присв.100-річчю з дня народження професора Н.М. Шінкаренка : мат. конф. - Чернівці, 2007.-С.96-101.
6. Зотов А.С. Мастопатія і рак молочної залози / А.С. Зотов, Е.О. Белих. – М. : Медпресс-информ, 2005. - 111 с.
7. Казанцева И.А. Болезни молочных желез // Патология: руководство / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Т. Улумбекова.- М. : ГЭОТАР - Мед., 2002.-С.520-528.
8. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. - М. : Мир, 1969. - С.645.
9. Ніколенко Д.Є. Зародок молочної залози, як прототип її гермінативної зони у жінки репродуктивного віку / Д.Є. Ніколенко // Світ медицини та біології – 2008. Ч.ІІ.-№2.-С.78-82.
10. Ніколенко Д.Є. Морфологія молочної залози жінки репродуктивного віку / Д.Є. Ніколенко // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2007. - Т.7, Вип. 4 (20). - С.275-278.
11. Пальцев М.А. Атлас патологии опухолей человека / М.А. Пальцев, Н.М.Аничков. - М. : ОАО Изд-во Медицина, 2005. - С.266-284.
12. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров , Н.Т. Райхлин. - Казань, 2000. - 288 с.
13. Романюк А.М. математичне моделювання діагностичного процесу пухлинних захворювань молочної залози [А.М. Романюк, А.С. Довбиш, Л.І. Карпенко, та інш.] // Світ медицини та біології.-2008.-№2, Ч.І.-С.56-57.
14. Романюк А.М. Морфологічні та епідеміологічні особливості раку молочної залози у Сумській об-

- ласті / А.М. Романюк, В.І. Конанихін, В.В. Андрущенко [та інш.] // Вісник СумДУ.-2004.-№2.
15. Тарутинов В.И. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / В.И. Тарутинов. – К : Полиграфист, 2006. - 415с.
16. Филатов А.В. Определение степени злокачественности рака молочной железы / А.В. Филатов // Арх. патологии. - 2009. - №1. - С.53-56.
17. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клетки. / Я.Е. Хесин. -М. : Медицина, 1967. - С.10-12.
18. Crum C.P., Lester S.C., Cotran R.S. The Female Genital Sistem and Breast. // Robbins Basic Pathology /Eds V.Kumar, R.S. Cotran, S.L. Robbins.- Philadelphia, L., Toronto, Monreal, Sydney, Tokio : Saunders.- 2003.- P.679-718.
19. Tumor of the Breast and female genital organs. Word Health Organization Classification of Tumors / edit. By F.A. Tavassoli, P. Devi Lee, Lyon : JARC Press, 2003.- P.432.

Реферат

КРИБРОЗНАЯ ФОРМА ВНУТРИПРОТОКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ЕЕ ОНТОГЕНЕЗОМ.

Николенко Д.Е.

Ключевые слова: онтогенез, молочная железа, внутрипротоковый рак, криброзная форма.

Результаты проведенных комплексных морфологических и морфометрических (кариометрия) исследований внутрипротокового рака молочной железы – криброзного варианта роста – свидетельствуют о том, что диагностически значимыми иммуногистохимическими маркерами являются p63 и α -sma. Морфологически и иммуногистохимически данный тип роста коррелирует с этапами онтогенеза молочной железы, являясь отражением катаплазии.

Summary

CRIBRIFORM INTRADUCTAL BREAST CANCER IN COMPARISON WITH ITS ONTOGENESIS

Nikolenko D.Ye.

Key words: ontogenesis, mammary glands, intraductal cribriform cancer.

The results of complex morphological and morphometric (karyometry) investigations of intraductal cribriform breast cancer demonstrate the diagnostically significant immunohistochemical markers are p63 and α -sma. According to morphological and immunohistochemical findings this type correlates with the stages of the mammary gland ontogenesis reflecting the processes of cataplasia.

УДК: 616-092:616.831-001«756»

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПАТОГЕНЕЗІ ПОВТОРНОЇ ЛЕГКОЇ ЧМТ

Носов А.Т., Каджая М.В.

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова АМНУ», Київ

У експерименті на 90 білих щурах вивчені патоморфологічні зміни при повторній легкій ЧМТ. Виявлено, що повторна ЧМТ характеризується стійкими патоморфологічними змінами у вигляді збільшення дегенеративно змінених нейронів, зменшення співвідношення «нейрон-глія», зменшення площі активних мітохондрій, зменшення хроматину в каріоплазмі. Причиною змін, що виникають, є дифузне аксональне ушкодження в найгострішому періоді травми мозку, а у подальшому – порушення мікроциркуляції. Найбільш стійкі зміни відмічені в гіпокампальній ділянці та гіпоталамусі на боці нанесення травми.

Ключові слова: повторна легка черепно-мозкова травма, морфометрія, патогенез.

За даними ВОЗ кількість хворих із гострою ЧМТ збільшується в середньому на 2% щорік.

Серед всіх хворих з ЧМТ постраждали із повторною травмою мозку складають до 20% і повторна травма мозку значно відрізняється від первинної по своїй клінічній течії, що формує складніший посттравматичний дефект, основне ядро якого складають когнітивні, психоорганічні і вегетативні порушення [1].

Тому, важливе значення має визначення патоморфологічних змін, що полягають в основі патогенезу повторної ЛЧМТ.

Висувається гіпотеза, що повторна легка травма мозку внаслідок ефекту кумулятивного ушкодження зрештою може привести до когнітивних порушень внаслідок ушкодження гіпокаму

[2]. Показано, що у щурів із повторною травмою на відміну від щурів з однією травмою мозку через 7 днів наголошувалося значне зменшення нейронів, особливо в гіпокампальній зоні Ca1 і посттравматичні наслідки можуть відрізнятися між поодинокими і повторними ЧМТ [3, 4].

Однак, приведені літературні дані лише частково віддзеркалюють патоморфологічні зміни при повторній ЧМТ, що слугувало причиною проведення дослідження.

Мета дослідження. Вивчити ультраструктурні зміни в динаміці перебігу повторної легкої ЧМТ, що визначають функції ЦНС: компенсаторність (співвідношення нейрон/глія), метаболізм і енергетичне забезпечення (мітохондрій), активність нейронів, стан ядра і, побічно, можливості апоп-

тозу (ядерний хроматин), передачу сигналів (синаптичний апарат), мікроциркуляцію.

Матеріали і методи дослідження

У експерименті на білих щурах (90 статевозрілих тварин, масою 250-300 г) було проведено вивчення морфофункціонального стану тканини головного мозку при одиночній, повторній і множинній повторній черепно-мозковій травмі. Контрольною групою служили інтактні тварини.

Повторної легкої черепно-мозкової травми завдавали через 2 місяці після первинної травми. Повторної множинної легкої черепно-мозкової травми завдавали через 2 і 4 місяці після первинної ЧМТ.

Для створення у щурів експериментальної повторної легкої черепно-мозкової травми застосовували пружинний ударник, який експериментальним шляхом (по наслідках) був відкалібрований для нанесення щурам легкої черепно-мозкової травми. Тваринам за допомогою дозованого ударника наносилася легка ЧМТ в області правої півкулі головного мозку.

Тварини виводилися з досліду через 2 години, на 1, 7, 14, 30 і 60 діб після постановки експерименту, методом декапітації.

Ідентифікація спостережуваних в тканині мозку процесів проводилася морфометричним аналізом напівтонких зрізів (гістологічне дослідження) і електронограм на системі аналізатора зображень ІБАС-2000 фірми "Оптон" (ФРН).

Статистична обробка отриманих даних проводилася на персональному комп'ютері з використанням заданої програми підрахунку. Достовірність отриманих даних між групами визначалася за критерієм Стюдента.

Результати та їх обговорення

В даний час крім порушення мозкового кровообігу все більша увага в патогенезі черепно-мозкової травми надається дифузному аксональному пошкодженню.

Морфологічними маркерами дифузного аксонального пошкодження можуть бути поява аксональних куль [5], пошкодження синаптичного апарату у вигляді його виснаження, набухання мітохондрій і перерозподіл тканинної рідини [6].

Питання про аксональне ураження вперше було поставлене в 1956 році S. Strich, яка вважала, що причиною після травматичних атрофічних змін головного мозку є механічне пошкодження найбільш чутливих до дії травматичного агента аксональних відростків. Потім шляхом Уоллеровської, ретроградної і транснейрональної дегенерації відбувається атрофія мозкової речовини.

Опонентом S. Strich виступив K. Jellinger [7], який наполягав, що причиною дегенерації аксонів є судинні порушення, що є постійним компонентом будь-якої ЧМТ.

Дані, отримані в нашому дослідженні, дають право говорити, що в патогенезі морфофункціо-

нальних змін при повторній ЧМТ беруть участь обидва вищевикладені чинники: як аксональне ураження, так і порушення мікроциркуляції.

У найгострішому періоді ЧМТ структурні зміни визначаються дифузними змінами, зв'язаними з аксональними пошкодженнями. Порушення току аксоплазми вже через декілька десятків хвилин після травми призводить до набряку мітохондрій і змін активної зони синаптичного апарату. Надалі порушення мікроциркуляції також беруть участь в нейродистрофічних змінах нейрона, що підтверджують морфометричні дослідження.

Ступінь вираженості змін дистрофічно-деструктивного характеру в клітинних елементах головного мозку змінюється по спадаючій у наступній послідовності: травмована півкуля, гіпоталамус, контрлатеральна півкуля. Підґрунтям змін тканини головного мозку у всіх відділах мозку, що вивчаються, і при всіх видах ЧМТ є порушення внутрішньомозкового мікроциркуляторного кровообігу проявляється застійним повнокров'ям і стагуванням загальної маси внутрішньомозкових капілярів, що найповніше виявляється на 7-14 добу післятравматичного періоду і найвираженіше при повторній множинній ЧМТ в ділянці травмованої півкулі і гіпоталамуса. Згідно одержаним морфометричним даним, відновлення внутрішньомозкового кровообігу при повторній і повторній множинній ЧМТ настає лише на 30-60 добу післятравматичного періоду, а при первинній ЧМТ – в терміни 14-30 діб в ділянці травмованої півкулі. В той час як в ділянці гіпоталамуса і контрлатеральної півкулі хоча і спостерігається дилатація внутрішньомозкових мікросудин, але це відхилення є статистично недовірне відносно контрольного рівня, тобто при первинній ЧМТ порушення внутрішньомозкового кровообігу обмежуються переважно зоною забою головного мозку з вогнищевими порушеннями внутрішньомозкового кровообігу в ділянці гіпоталамуса (рис.1).

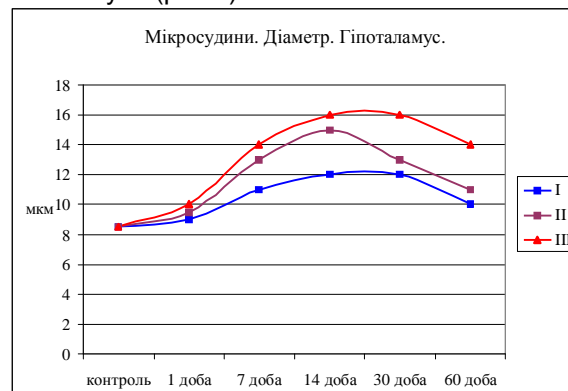


Рис. 1. Графік змін внутрішнього діаметра мікросудин в ділянці гіпоталамуса при різних видах ЧМТ. Де I – первинна ЧМТ, II – повторна ЧМТ, III повторна множинна травма.

Порушення внутрішньомозкового кровообігу призводить до зміни гістоархітекτονіки великих півкуль кори головного мозку, при якій протягом

періоду, що вивчається (60 діб), відбувається деструкція нейронів зі зменшенням кількості інтактних і паралельним збільшенням кількості деструктивно змінених нервових клітин. При цьому найвиразніше порушення співвідношення інтактних і деструктивно змінених нейронів спостерігається при повторній і повторній множинній ЧМТ, де навіть у віддалений період цей показник не досягає контрольного рівня. Лише при первинній ЧМТ спостерігається відновлення гістоархітекτονіки усіх відділів мозку, що вивчаються – травмованої, контрлатеральної півкулі і ділянки гіпоталамуса. Це положення було повністю підтверджене даними електронномікроскопічного аналізу, на підставі якого було встановлено, що найвиразніші процеси внутрішньоклітинної репаративної регенерації в загальній масі нейронів спостерігаються лише при первинній ЧМТ, починаючи з 14 доби післятравматичного періоду, в той час як при повторній і повторній множинній ЧМТ аналогічні процеси спостерігалися в більш пізні терміни дослідження – 30-60 діб після моделювання ЧМТ.

Важливим показником процесів деструктивного характеру, що відбуваються в тканині мозку, є збільшення кількості нейрогліальних клітин, кількість яких прогресивно зростала і була пов'язана з тяжкістю дистрофічно-деструктивних процесів у тканині мозку. При цьому зазнавав різних змін індекс нейрон-глія, тобто співвідношення кількості нервових і гліальних клітин. Найнижчим цей показник був при повторній множинній ЧМТ, де в усі терміни післятравматичного періоду, що вивчалися, він не досягав контрольних величин, в той час як при первинній ЧМТ індекс співвідношення нейрон-глія знижувався лише в терміни 7-14 доби після моделювання ЧМТ і повністю відновлювався у віддалені терміни експерименту (рис.2).

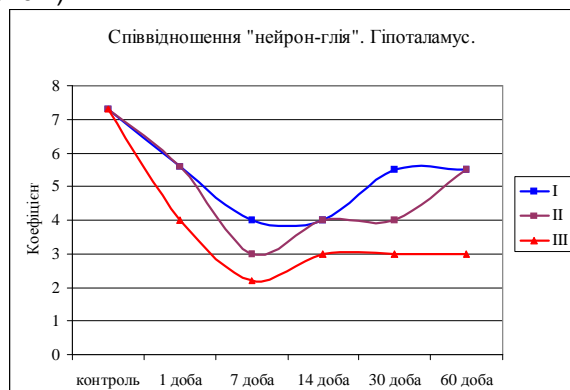


Рис.2 Графік змін індексу співвідношення нейрон-глія в ділянці гіпоталамуса при різних видах ЧМТ. Де I – первинна ЧМТ, II – повторна ЧМТ, III повторна множинна травма.

Все вищевикладене свідчить про наявність досить виражених дистрофічно-деструктивних змін усіх відділів головного мозку, що вивчаються при повторній і повторній множинній ЧМТ.

Відмічені в дослідженні зміни виявляються: у

збільшенні дегенеративно-змінених нейронів, зменшенні співвідношенні «нейрон-глія», зменшенні площі активних мітохондрій, конденсації і зменшенні відсоткового складу хроматину в каріоплазмі вказують на задіявання зовнішньо- і внутрішньоклітинних механізмів, що призводять нейрони до початкових фаз апоптозу. Слід підкреслити, що якщо при поодинокій або повторній ЧМТ в різні терміни після травми відновлюється кількість хроматину практично до контрольного рівня, то при повторній множинній ЧМТ цього не досягається навіть у віддаленому періоді травми мозку, що означає перехід частини нейронів в кінцеву фазу апоптозу (рис.3).

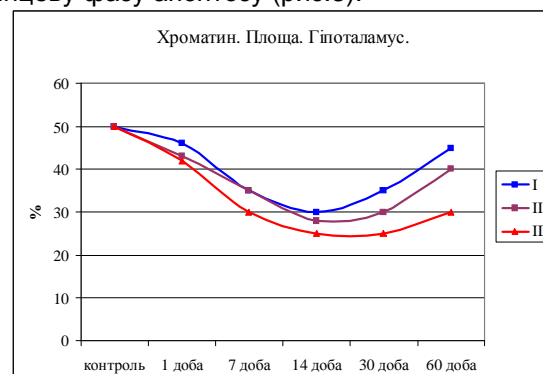


Рис.3. Графік змін відсотку площі, яку займає хроматин в каріоплазмі ядер нейронів гіпоталамуса при різних видах ЧМТ. Де I – первинна ЧМТ, II – повторна ЧМТ, III повторна множинна травма.

Отримані нами результати співпадають із даними деяких джерел [2, 3, 4], вказуючих на зміну нейронального фенотипу при повторній ЧМТ. При цьому особливо страждають клітини гіпокампальної зони і гіпоталамуса, що виявляються дефіцитом пам'яті когнітивними і вегетативними порушеннями.

Висновки

Таким чином, проведене дослідження засвідчило, що при первинній ЧМТ спостерігається обмежене зоною забою порушення внутрішньомозкового кровообігу з вогнищевими ураженнями контрлатеральної півкулі і ділянки гіпоталамуса, яке повністю нормалізується до 30 доби після моделювання ЧМТ.

При повторній ЧМТ спостерігається дифузне ураження структур головного мозку не тільки в зоні травмованої півкулі, але й поширюється на контрлатеральну півкулю великих півкуль головного мозку і гіпоталамус. При цьому часткове відновлення структурної цілості головного мозку і нормалізація внутрішньомозкового кровообігу відбувається на 30-60 доби післятравматичного періоду.

При повторній множинній ЧМТ спостерігається виражене дифузне ураження усіх відділів головного мозку, що вивчаються, зі стійкими проявами порушень внутрішньомозкового кровообігу, деструкцією значної частини нейронів і явищами

наростаючого гліозу тканини головного мозку, особливо гіпокампу та гіпоталамічної ділянки. При цьому навіть через 60 діб після травми нормалізації структур головного мозку не відбувається.

Дані нашого дослідження засвідчують, що відмічені у клінічних проявах когнітивні та вегетативні зміни при повторній легкій ЧМТ мають не «функціональну», а цілком визначену морфологічну підставу.

Література

1. Бабиченко Е.И. Повторная черепно-мозговая травма /Бабиченко Е.И., Хурина А.С.– Изд-во Саратов. Ун-та. 1982. – 144с.
2. Repeated mild injury causes cumulative damage to hippocampal cells /Slemmer JE., Matser ES., De Zeenw CI. [et al.]// Brain.– 2002.– V.125, №12.– P.2699-2709.
3. Increased vulnerability of the mildly traumatized rat brain to cerebral ischemia: the use of controlled secondary ischemia as a research tool to identify

common or different mechanisms contributing to mechanical and ischemic brain injury /Jenkins LW., Moszynski K., Lyeth BG. [et al.]// Brain Res.– 1989.– V.47, №7.– P.211-224.

4. Studies on vascular permeability changes in experimental brain concussion. 3. A comparison between the effects of single and repeated sudden mechanical loading of the brain /Olsson Y., Rinder L., Lindgren S. [et al.]// Acta Neuropathol (Berl).– 1971.– V.19, №3.– P.225-233.
5. Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury / P. Blumberg, G. Scott, J. Manavis [et al.] // J. Neurotrauma.- 1995.- Vol. 12, № 7.- P.565-572.
6. Копьев О.В. Ультраструктурный и ультрацитохимический анализ экспериментального сотрясения мозга: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.01.05 «Нейрохирургия» / Копьев О.В.– К., 1988.
7. Pathology and pathogenesis of apallic syndromes following closed head injuries // The apallic syndrome / Jellinger K.– Springer Verlag, 1977.– 586 p.

Реферат

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОВТОРНОЙ ЧМТ

Носов А.Т., Каджая М.В.

Ключевые слова: повторная легкая черепно-мозговая травма, морфометрия, патогенез.

В эксперименте на 90 белых крысах изучены патоморфологические изменения при повторной легкой ЧМТ. Выявлено, что повторная ЧМТ характеризуется стойкими патоморфологическими изменениями в виде увеличения дегенеративно измененных нейронов, уменьшения соотношения «нейрон-глия», уменьшения площади активных митохондрий, уменьшения хроматина в кариоплазме. В причине возникших изменений лежит диффузное аксональное повреждение в острейшем периоде травмы мозга, а в дальнейшем нарушение микроциркуляции. Наиболее стойкие изменения отмечены в гиппокампальной области и гипоталамусе на стороне нанесения травмы.

Summary

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PATHOGENESIS OF REPEAT MILD CRANIOCEREBRAL TRAUMA

Nosov A.T., Adzhaya M.V.

Key words: repeat mild craniocerebral trauma, morphometry, pathogenesis.

In the experiment on 90 white rats the pathomorphological changes after repeat mild craniocerebral trauma (CCT) were studied. The experiment revealed that the repeat CCTs were characterized by lasting pathomorphological changes as enlargement of degeneratively changed neurons, decrease in the ratio "neuron-glia", reduction of the area of active mitochondria, decrease in chromatin in the karyoplasm. The changes were triggered by diffusive axonal damage during the most acute period of the trauma and by further microcirculation disruption. The most stable changes were observed in the hippocampal area and hypothalamus on the injured side.

УДК: 611. 341– 01– 06 – 08 – 019

АНАТОМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ ВІДДІЛІВ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРА В НОРМІ

Онисько Р. М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

У представлений роботі висвітлено питання особливостей анатомічної будови відділів тонкого кишківника щура з врахуванням топографічної локалізації, що було встановлено на основі даних методу пошарового препарування досліджуваної ділянки .

Ключові слова: анатомія, кишка, топографія, особливості, щура.

Вступ.

Проблема виразкової хвороби дванадцятипалої кишки залишається одною з актуальних проблем в гастроентерології. Зацікавленість дослідників виразковою хворобою дванадцятипалої кишки обумовлена її високою розповсюдженістю, рецидивуючим перебігом, наявністю ускладнень та передчасною інвалідизацією, що визначає медичне та соціально – економічне значення даної проблеми.

На сучасному етапі знань про виникнення виразки дванадцятипалої кишки розглядається як наслідок порушення рівноваги між захисними механізмами слизової оболонки гастродуоденальної зони та факторами агресії з перевагою на користь останніх [1,2,3,4]. На теперішній час не викликає сумнівів вирішальна роль Нр та кислотний фактор в патогенезі виразкоутворення.

У зв'язку з цим надзвичайна актуальність даної теми аргументована широкою використанням лабораторних тварин, з метою вивчення патологічних процесів створених експериментальним шляхом в динаміці перебігу . Найбільш широкою групою тварин, що використовуються для постановки експериментів, є щури. Існують роботи, в яких вивчалися питання особливостей слизової тонкого і товстого кишківника в залежності від регіону проживання, раціону харчування тварин, впливів токсичних агентів на слизову та роль стресових факторів [3,4,5,6,7]. У роботах, що присвячені питанню анатомії тонкої кишки щура, питання особливостей їх будови та топографії є недостатньо вивченими [8,9,10]. І тому метою нашої роботи було вивчення особливостей анатомічної будови та топографія локалізації відділів тонкого кишківника щурів в нормі.

Робота виконана у відповідності з планом наукових досліджень ЛНМУ і є частиною науково-дослідної теми кафедри анатомії людини " Функціональна анатомія ряду органів та архітектоніка їх судинного русла у пре - і постнатальному періодах онтогенезу при експериментальних порушеннях гемомікроциркуляції, реконструктивних операціях та цукровому діабеті " (номер Держреєстрації 0195V006511). Автором самостійно виконано фрагмент дослідження, присвячений будові артеріального русла відділів тонкої кишки в нормі та на різних етапах перебігу експериментальної моделі стрептозототиніндукованого цукрового діабету.

Метою роботи було вивчення анатомічної особливості та топографії залягання різних відділів

кишківника щурів в нормі.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом дослідження були статеві зрілі щурі-самці масою 100 – 130 г лінії " Вістар " в кількості 25 тварин. Всі тварини містились в умовах віварію і робота проводилась згідно " Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин ". Перед початком препарування черевної порожнини тварин присипляли внутрішньочеревним наркозом з використанням тіопенталу (з розрахунку 25 мг/кг). Препарування виконували під бінокулярною лупою для одержання доступу та вивчення локалізації, взаєморозташування та топографії різних відділів тонкого кишківника щурів в нормі. Після закінчення препарування проводили дослідження відділів тонкого кишківника за допомогою бінокулярної лупи з подальшим фотографування досліджуваних ділянок.

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведеного нами дослідження різних відділів тонкої кишки на 25 препаратах отриманих у щурів лінії Вістар, використовуючи комплекс морфологічних методик, нами було встановлено ряд нових даних про особливості анатомічної будови, напрямку ходу, залягання та топографічні особливості різних відділів травної трубки в межах тонкої кишки щурів в нормі.

Кишківник щурів по довжині перевищує довжину тіла тварини у 4 – 8 разів, що в середньому дорівнює 1м 40см. Зокрема довжина тонкого кишківника щурів сягає 1м 18см. Товщина кишківника практично однакова на всьому протязі, але все ж таки порожня і клубова кишки дещо тонші за інші відділи. Всі відділи тонкого та товстого кишківника мають брижу, рухомі, вкриті очеревиною зі всіх сторін, за виключенням ділянки стінки де кріпиться брижа. Тонкий кишківник розташований між шлунком і тазом. Відділи тонкого кишківника в межах черевної порожнини утворюють цілий ряд петель, що залягають центральню від товстого кишківника та висхідної частини дванадцятипалої кишки, як це видно з рис.1. Від черевної стінки петлі тонкого кишківника відокремлені великим сальником. Ззовні тонкий кишківник вкритий серозною оболонкою яка являє собою вісцеральний листок (lamina viscerale) очеревини. Цей листок в подальшому зі стінки тонкого кишківника переходить на стінку черевної порожнини і називається парієтальним листком (lamina parietale) очеревини.

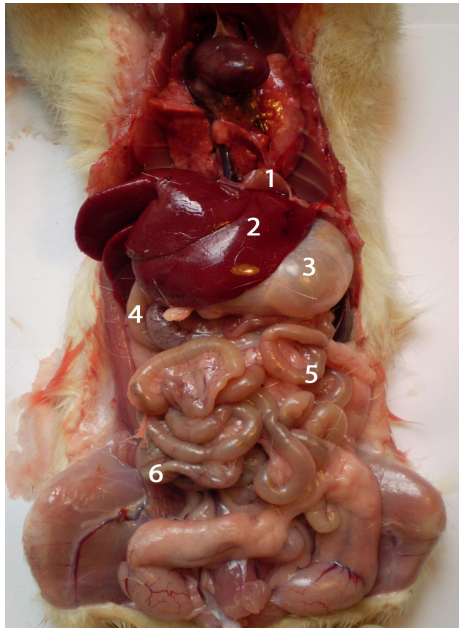


Рис. 1. Органи черевної порожнини щура у нормі. 1 –діафрагма; 2 – печінка; 3 – шлунок; 4 – дванадцятипала кишка; 5 – порожня кишка; 6– клубова кишка.

Дванадцятипала кишка (duodenum) у щурів значно довша ніж у людини. Залягає у правій половині черевної порожнини, від правого під-ребер'я до здохвинної ділянки. Дванадцятипала кишка має дуже велику брижу і в ній розрізняють два згини. Перший згин дванадцятипалої кишки локалізується в ділянці печінки, а другий згин розташовується поблизу верхньої межі таза у правій здохвинній ділянці. Початковий відділ верхня – горизонтальна частина (pars horizontalis superior) дванадцятипалої кишки, починається від воротаря шлунка, який обернений вправо і залягає дорзальніше правої частки підшлункової залози та вентральніше медіальної частки печінки в ділянці її воріт, як це показано на рис. 2. В цей відділ дванадцятипалої кишки відкривається загальна жовчна протока. В подальшому дванадцятипала кишка відходить дещо вправо і вентральніше від воріт, лягає між медіальною та правою частками печінки та прямує до внутрішньої поверхні стінки живота на рівні XI ребра справа. В цій ділянці дванадцятипала кишка повертає у каудальному напрямку, утворюючи низхідний відділ (pars descendens) і проходить вентральніше по відношенню до правої нирки, де в неї впадають протоки обидвох часток підшлункової залози, в подальшому дванадцятипала кишка прямує у вигляді дугоподібного випина в напрямку таза, наближаючись дещо до хребта. Вона огинає сліпу і висхідну ободову кишку, торкаючись їх своєю медіальною стінкою. На рівні VI поперекового хребця дванадцятипала кишка робить поворот під прямим кутом до хребта, утворюючи нижню горизонтальну частину (pars horizontalis inferior). В цій ділянці вона огинає розташовану в її брижі праву частку під-

шлункової залози і прямує по хребту у краніальному напрямку, утворюючи висхідну частину (pars ascendens) дванадцятипалої кишки.

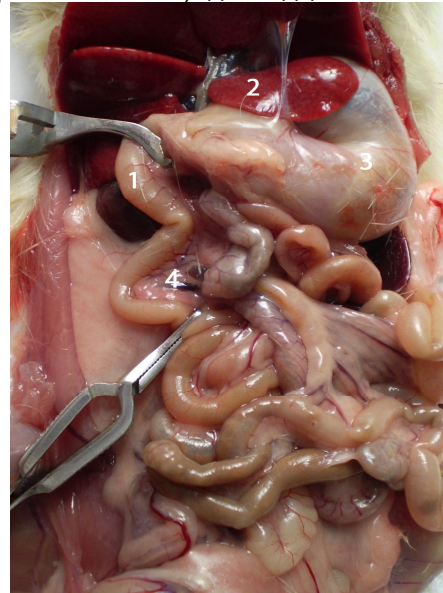


Рис. 2.Топографія відділів дванадцятипалої кишки щура у нормі.

1 – дванадцятипала кишка; 2 – печінка; 3 – шлунок; 4 – брижа дванадцятипалої кишки.

Ця частина лягає між брижами сліпої та здохвинної кишок по одній стороні та низхідною ободовою кишкою з іншої сторони, торкаючись правою своєю стінкою висхідної кишки та кореня брижі тонкого кишківника, а лівою стінкою початок прямої кишки та низхідної частини ободової кишки, та проходить поблизу від медіального краю лівої нирки. Зліва від ділянки локалізації кореня брижі тонкого кишківника, до якого вона кріпиться зв'язкою, поблизу пілоричної частини шлунка дванадцятипала кишка повертається у вентральному напрямку і продовжується у порожню кишку.

Початкова частина дванадцятипалої кишки фіксована печінково – дванадцятипалою та шлунково – дванадцятипалою зв'язками. Низхідна частина дванадцятипалої кишки найбільш мобілізована.

Вона має довгу брижу, яка починається вздовж хребта крайнім правим листком від спільного кореня брижі кишківника. Між її листками розташовується права частка підшлункової залози. Брижа висхідної частини дванадцятипалої кишки значно коротша. Вона починається від кореня брижі, на протилежній стороні від брижі висхідної ободової та здохвинної кишок.

Порожня кишка (jejunum) у щурів її практично неможливо відрізнити від клубової, як це видно з рис.3. Початок порожньої кишки розташований зліва від кореня брижі, під великою кривизною шлунка.

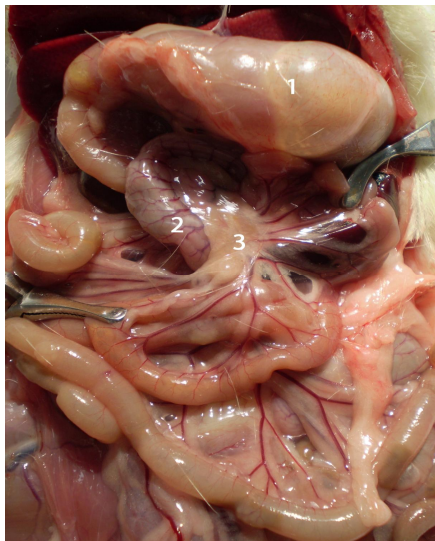


Рис. 3. Топографія локалізації петель порожньої кишки щура у нормі.

1 – шлунок; 2 – порожня кишка; 3 – брижа порожньої кишки.

Клубова кишка (ileum) візуально дещо тонша за порожню кишку. Кінцевий відрізок клубової кишки локалізується вентральніше від прямої та висхідної частини дванадцятипалої кишки, як це показано на рис. 4. Ділянка впадіння клубової кишки в товсту кишку локалізується справа від хребетного стовбура на рівні II–IV поперекових хребців.



Рис. 4. Топографія локалізації клубової кишки щура у нормі. 1 – клубова кишка; 2 – ілеоцекальний кут; 3 – пряма кишка.

Висновки

В результаті проведених досліджень нами встановлено:

1. Будова різних відділів тонкої кишки щурів є дещо схожою з будовою відділів тонкої кишки людини, виходячи із топографічного розподілу

та літературних даних.

2. Дванадцятипала кишка у щурів є значно довшою ніж у людини. Залягає у правій половині черевної порожнини, від правого підребер'я до здохвинної ділянки. Ця особливість будови дванадцятипалої кишки щурів відрізняється від будови дванадцятипалої кишки людини.

3. Порожню кишку у щурів практично неможливо відрізнити від клубової, а клубова кишка візуально дещо тонша за порожню кишку. Кінцевий відрізок клубової кишки локалізується вентральніше від прямої та висхідної частини дванадцятипалої кишки.

4. Класифікували відділи тонкої кишки в залежності від особливостей топографічного розташування.

Література

1. Маркович О.В., Шкодівський Н.И. Морфофункциональные изменения в стенке тонкой кишки при временном нарушении артериального кровообращения // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2005. - Т.4, №1. - С.40-43.
2. Артюнов Г.П., Костюкевич О.И., Серов Р.А. Морфофункциональные изменения тонкой кишки у больных с хронической сердечной недостаточностью // Терапевтический архив. - 2004. - №2. - С.40-44.
3. Шульгай А.Г. Закономерности морфофункциональных змін судинного русла тонкої і товстої кишок при механічній жовтяниці та різних способах її корекції // Шпитальна хірургія. - 2006. - №1. - С.66-72.
4. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract // Adv. Exp. Med. Biol. - 1999. - Vol.473, №6. - P.11-30.
5. Riordan S.M., McIver C.J. Luminal bacteria and small-intestinal permeability // Scand. J. Gastroenterol. - 1997. - Vol.32, №4. - P.556-563.
6. Хидоятов Б.А. Микроциркуляторное русло кишечника и поджелудочной железы и его особенности при экспериментальном сахарном диабете / Хидоятов Б.А., Ахмедов А.Т. // Морфология. - 2008. - Т.133, №2. - С.146.
7. Фадєєнко Г.Д. Діабетична гастропатія: сучасний стан проблеми / Г.Д. Фадєєнко, Т.Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - С. 89 – 97.
8. Структурні особливості архітекτονіки кровеносного русла товстої кишківника білих щурів при експериментальному цукровому діабеті / Б.Д. Кордис, Р.Я. Красний, І.Я. Грицько, О.Є. Стадник // Матеріали наук – практ. Конф. “Актуальні питання фармакотерапії в загальній практиці – сімейній медицині”. - Вінниця, 2006. - С. 178.
9. Романов Ю.А. Хронотопобиологический анализ состояния пространственно – временной организации пролиферативной системы в эпителии крипты тонкой кишки нормальных мышей / Ю.А. Романов, А.И. Антохин // Буковинський мед. вісник. - 2002. - Т.6, №3 – 4. - С. 120–126.
10. Козлов В.А. Морфогенез толстой и тонкой кишки в пренатальном онтогенезе / В.А. Козлов, В.А. Мушнин, С.В. Терещенко // Вісн. проблем біології і медицини. - 2006. - Вип. 4. - С. 66–68.

Реферат

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ОТДЕЛОВ ТОНКОЙ КИШКИ У КРЫСЫ В НОРМЕ

Онысько Р. М.

Ключевые слова: анатомия, кишка, топография, особенности, крысы.

В представленной работе освещен вопрос особенностей анатомического строения отделов тонкого кишечника крысы с учетом топографической локализации, установленных на основании данных метода послойного препарирования исследуемого участка.

Summary

ANATOMICAL CHARACTERISTICS IN STRUCTURE OF SMALL INTESTINE IN RATS

Onysko R. M.

Key words: anatomy, intestine, topography, peculiarities, rat.

The presented work focuses on the characteristics of the anatomical structure of small intestine in rats taking into account topographic localization. The method of layer-by-layer preparation of studied area has been applied.

УДК 57.012.4:591.463.4:57.043

СВІТЛООПТИЧНІ ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ

Пастухова В.А.

Луганський державний медичний університет

Методами світлооптичної та електронної мікроскопії вивчені структурні зміни паренхіми і кровоносних капілярів передміхурової залози білих щурів під впливом гіпертермії середнього ступеня. Встановлено, що через 60 діб експерименту в кровоносних капілярах, епітеліоцитах та ендокриноцитах передміхурової залози визначаються значні морфологічні зміни, що свідчать про пригнічення функціональної активності епітеліоцитів і порушення процесів транссудинного транспорту.

Ключові слова: передміхурова залоза, гіпертермія, щури.

Захворювання передміхурової залози становлять велику частку у патології чоловічої статеві системи [1-5]. Різноманітність і важкість клінічних проявів простатитів, незадовільні результати лікування, які негативно впливають на такі показники, як народжуваність, частота розлучень, розвиток ускладнень, вимагають глибоких знань про будову і функцію передміхурової залози як в нормальних умовах, так і при дії несприятливих факторів середовища, зокрема, перегрівання. Медичне і соціальне значення цієї проблеми обумовлює вибір об'єкту дослідження – вивчення передміхурової залози в експериментальних умовах.

Метою дослідження було встановлення закономірностей структурної організації передміхурової залози на світлооптичному та електронномікроскопічному рівнях після впливу хронічної гіпертермії середнього ступеня.

Матеріал і методи дослідження

Матеріалом для дослідження були частки передміхурової залози білих безпородних щурів з масою 120-150 грам. Моделювали хронічну гіпертермію в термічній камері, де підтримувалась постійна температура 42,0-43,1°C (гіпертермія середнього ступеня). Дія високої температури тривала 5 годин на добу протягом 2 місяців. Одразу після закінчення 60-ти денного експерименту тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом і відразу

вилучали передміхурову залозу. Для гістологічного дослідження шматочки передміхурової залози обробляли за загальноприйнятими методами. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Гістологічні препарати вивчали за допомогою мікроскопу "Olympus BX 41". Для електронномікроскопічного дослідження шматочки передміхурової залози розміром 1 мм³, занурювали спочатку до глутаральдегідного фіксатору (на 24 години) за Карновським, потім матеріал перекладали в 1% тетроксид осмію за Паладе на 1 годину [6]. Після дегідратації в етанолі зростаючої концентрації й абсолютному ацетоні матеріал заливали епоксидною смолою і полімеризували при температурі +60°C протягом 36 годин. Отримані на ультрамикротомі УМТП-4 зрізи контрастували розчином ураніацетату і цитраті свинцю за Рейнольдсом. Вивчення матеріалу проводили на електронному мікроскопі ЕМ-125.

Результати та обговорення

Після закінчення 60-ти денного терміну експерименту в передміхуровій залозі відмічається інтерстиціальний набряк, дрібновогнищеві крововиливи в просвіті судин та плазморагії. В просвітах залоз відмічається різна кількість секрету з варіабельними тинкторіальними властивостями. В окремих залозах спостерігається коагуляція вмісту (рис. 1).

* Робота виконана в рамках науково-дослідницької теми кафедри анатомії людини Луганського державного медичного університету «Вплив хронічної гіпертермії і фізичної нарузки на морфогенез органів імунної, ендокринної і кісткової систем» № держреєстрації 010U004485.

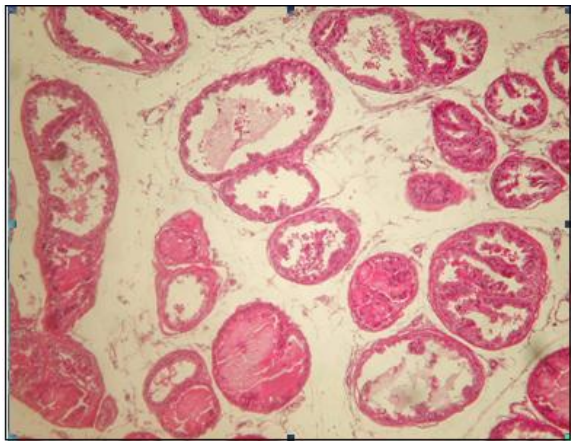


Рис. 1. Коагуляція секрету в просвітах окремих залоз передміхурової залози щура через 60 днів впливу гіпертермії середнього ступеня. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: 100.

При електронномікроскопічному дослідженні передміхурової залози білих щурів, які зазнали гіпертермію середнього ступеню важкості, спостерігаються значні зміни. В стромі залози визначаються відкладання щільних пучків колагенових волокон, значна кількість яких розміщується в розширеному периваскулярному просторі, що утруднює обмінні процеси між стінкою капіляра та епітелієм передміхурової залози. Гладенькі міоцити містять значну кількість міофіламентів. В міоцитах спостерігаються підмембранне злиття кавеол, утворення різних розмірів вакуолей, що свідчить про порушення обміну кальцію в цих клітинах. Клітини фібробластичного ряду електронно ущільнені, із пікноморфними ядрами, тонкими відростками, поодинокими везикулами в цитоплазмі, що вказує на явища апоптозу. В стінці капілярів визначаються мозаїчні зміни ендотеліоцитів: спостерігаються набряклі та темні ендотеліоцити (рис. 2). В набряклих ендотеліоцитах майже не визначаються мікропіноцитозні везикули, в той час, як змінені за темним типом клітини містять численні вакуолі, через які частково може забезпечуватись транцитоз. Базальна мембрана капілярів нерівномірно розширена та ущільнена. Базальна мембрана епітеліального шару дещо потовщена; між епітеліальними клітинами майже не визначаються напівдесмосомальні контакти, що є причиною експлозіції частини епітеліоцитів. Інші ж клітини контактують з базальною мембраною за рахунок точкових (фокальних) контактів. У товщі епітелію спостерігаються ентерохромафінні клітини (з найбільшим ступенем вірогідності серотоніноцити), гормони яких на паракринному рівні регулюють процеси синтезу і секреції в передміхуровій залозі (рис. 3).

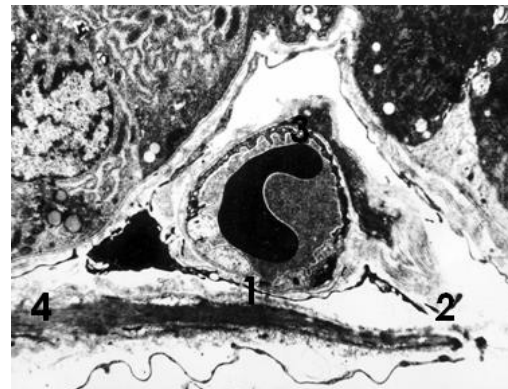


Рис. 2. Набряклий (1) та електронноущільнений (2) ендотеліоцити стінки капіляра. Периваскулярний набряк стромі передміхурової залози (3). Ліпідні включення в епітеліоцитах передміхурової залози щура через 60 днів впливу гіпертермії середнього ступеня (4). Зб.: 8000.

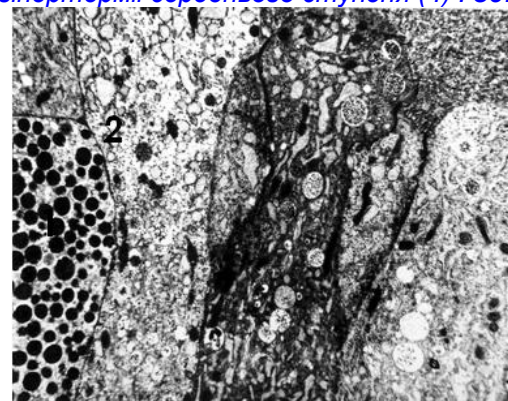


Рис. 3. Ендокриноцит (1), везикулярно – розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки в апікальній ділянці епітеліоцита (2) передміхурової залози щура через 60 днів впливу гіпертермії середнього ступеня. Зб.: 8000.

Ядра епітеліоцитів гіпертрофовані, розміщені в базальній частині клітин, із численними глибокими інвагінаціями каріолеми, одним або кількома ядерцями. Мітохондрії переважно розміщені в апікальній частині клітини. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки нерівномірно розширені, а в апікальній поверхні клітини представлені переважно дилатованими везикулами (рис. 4). В їх просвіті накопичений секрет помірної електронної щільності. Зона комплексу Гольджі займає значну площу в клітинах. Поблизу неї розміщені секреторні гранули із вмістом нерівномірної електронної щільності. На апікальній поверхні з'являються зрілі електроннощільні гранули, проте майже не спостерігаються мікроворсинки. Характерною рисою для епітеліальних клітин передміхурової залози цієї групи тварин є наявність значної кількості лізосом та ліпідних крапель в цитоплазмі.

Досить часто визначаються електроннощільні епітеліоцити із розширеними каналцями гранулярної ендоплазматичної сітки, які втрачають контакти із оточуючими клітинами і базальною мембраною (рис. 4).

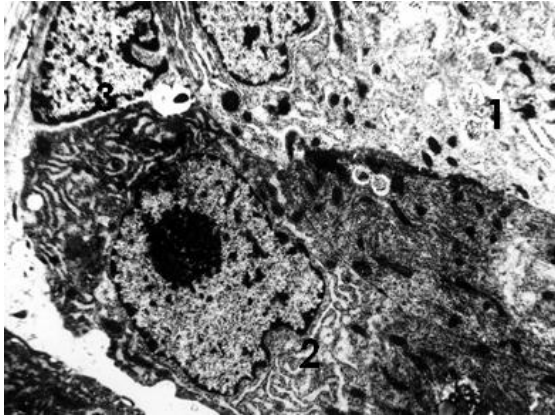


Рис. 4. Електронно світлий (1) та електронно темний (2) епітеліоцити. Ядро базальної камбіальної клітини (3) передміхурової залози щура через 60 днів впливу гіпертермії середнього ступеня. Зб.: 8000.

Висновки

Таким чином, в процесі дослідження встановлено, що через 60 днів впливу гіпертермії середнього ступеня в судинах обмінної ланки гемомікроциркуляторного русла, епітеліоцитах та ендокриноцитах передміхурової залози визначаються значні морфологічні зміни, що свідчить про пригнічення функціональної активності епітеліоцитів і порушення трансендотеліальних процесів транссудинного транспорту. За даними морфологічного аналізу, імовірно, під впливом тривалої дії гіпертермії середнього ступеня визначається зниження функціональної активності передміху-

рової залози білих щурів.

Перспективи подальших розробок. Результати дослідження можуть бути використані для розробки методів профілактики патологічних процесів внутрішніх статевих органів чоловіків, які піддаються впливу гіпертермії.

Література

1. Бондаренко Т.В. Вплив гіпо- та гіперпролактинемії на передміхурову залозу щурів // Вісник морфології. – 2002. - № 2. – С. 207-208.
2. Великородний В.І. Зміни в гемомікроциркуляторному руслі передміхурової залози при її травматичному ушкодженні // Зб. наукових праць III-го Національного конгресу АГЕТ України "Актуальні питання морфології". – 2002. – Тернопіль : Укрмедкнига. – С. 49-50.
3. Гайгер Г. Электронная гистохимия. – М. : Мир, 1974. – 488 с.
4. Гатин Р.М., Ильясова З.Х., Яшакова Э.Я., Тешабаева М.Г. Состояние микроциркуляторного русла предстательной железы при алкогольной интоксикации // Тез. докл. II-й Всесоюз. конф. "Система микроциркуляторного русла и гемокоагуляции в экстремальных условиях". – Фрунзе. – 1990. – С. 80-81.
5. Лугин И.А., Троценко Б.В. Влияние иммобилизационного стресса на состояние тканевых регионов предстательной железы у молодых и зрелых крыс // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 348.
6. Попадинець О.Г. Гемомікроциркуляторне русло передміхурової залози в нормі та у різні терміни після дії загальної глибокої гіпотермії // Тавричеський медико-біологічний вестник. - 2002. - Т. 5, № 3. - С. 138-139.

Реферат

СВЕТООПТИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ВЛИЯНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Пастухова В.А.

Ключевые слова: предстательная железа, гипертермия, крысы.

Методами световой и электронной микроскопии изучены структурные изменения паренхимы и кровеносных капилляров предстательной железы белых крыс при воздействии гипертермии средней степени. Установлено, что через 60 суток эксперимента в кровеносных капиллярах, эпителиоцитах и эндокриноцитах предстательной железы выявлены значительные морфологические изменения, свидетельствующие о снижении функциональной активности эпителиоцитов и нарушении процессов транссудистого транспорта.

Summary.

LIGHTOPTICAL, AND ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN PROSTATE GLAND AFTER CHRONIC HYPERTHERMIA

Pastukhova V.A.

Key words: prostate gland, hyperthermia, rats.

Light and electronic microscopy was used to study structural changes in parenchyme and blood capillaries of prostate gland in white rats under the influence of moderate hyperthermia. It has been found out that in 60 days since the experiment had been started the major changes were found in blood capillaries, epithelial and endocrine cells of prostate gland that proved the decrease of functional activity of epithelial cells and the impairment of intravascular transport processes.

УДК: 611.84+611.018

ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СУДИННО-СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТУ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕПНОГО ВІДДІЛУ ЗОРОВОГО НЕРВУ.

Пера-Васильченко А.В., Ройко Н.В.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія" м. Полтава

За результатами проведених комплексних гістологічних та гістохімічних забарвлень внутрішньочерепного відділу зорового нерву встановлено, що судини та строма епіневрії мають різну будову в ділянках зорового нерву. В той час, як до складу строми зорового нерву входять протоеластичні еластичні волокна, а ендоневрій представлений мієліновими волокнами.

Ключові слова: гістологія, зоровий нерв, судини, строма.

Зоровий нерв, на відміну від інших периферійних нервів, є продовженням речовини мозку та його оболонки [1]. Слід зазначити, що якщо внутрішньочерепні відділи в літературі достатньо описані при нормі та патології, то гістологічна будова інтракраніального відділу, у доступній нам літературі, описані недостатньо [2,3,4]. Разом з тим, саме в цьому відділі в умовах запальних та дегенеративних процесів виникають клінічні прояви ретробульбарного невриту [5]. Виходячи з вищезазначеного обумовлюється мета завдання, яка полягає у вивченні гістологічних особливостей судинно-стромального компонента внутрішньочерепного відділу зорового нерву в нормі.

Матеріал та методи дослідження.

Матеріалом дослідження послуговували 6 померлих молодого віку (30-40 років) від нещасних випадків, пов'язаних з автокатастрофами. В усіх випадках після розтину черепної коробки забиралась внутрішньочерепна частина зорового нерва від виходу його з зорового каналу та до місця його розгалуження у зоровий тракт. При цьому зоровий нерв розрізали на 3 частини. Перша частина складалась з двох шматочків тканини зорового нерва, які доходили до хіазми, друга частина – безпосередньо хіазма, нарешті, третя частина являла собою зоровий нерв після перехресту. Слід зазначити, що у кожному випадку відповідно до перехресту проводилась відповідне маркування матеріалу та для гістологічного дослідження вирізались подовжні та поперечні зрізи зорового нерва. Після обезводнення у висхідних концентраціях спирту, виготовлялись парафінові блоки. Потім одержували зрізи, які забарвлювались: гематоксилін-еозином, пікрофуксином за ван-Гізона, фукселін-пікрофуксином за Хартманом, тіоніном за Ніслем, комплексним гістохімічним забарвленням Берман-Шик-альціаном синім, а також на мієлінові оболонки за методом Золотарьової. Вищезазначений комплекс гістологічних та гістохімічних досліджень дозволяє оцінити особливості стромально-судинного компонента внутрішньочерепної частини зорового нерву в різних його ділянках.

Результати дослідження та їх обговорення.

На основі проведених мікроскопічних досліджень внутрішньочерепного відділу зорового нерву, гістотопографічно можна виділити 3 структурно-функційних рівні, які мають судинно-

стромальні особливості: 1) внутрішньочерепний відділ зорового нерва; 2) зоровий перехрест (хіазма); 3) зоровий тракт.

У всіх вищеперерахованих відділах зорового нерва, подібно до периферійних нервів, є три оболонки: епіневрій, периневрій, ендоневрій. Слід зазначити, що в першому відділі артерії та вени розташовані безпосередньо в епіневрії, який представлений рихлими пучками колагенових волокон, які забарвлюються за ван-Гізона у червоний колір. Артерії, при забарвленні за Хартманом, мають добре виражений внутрішній еластичний шар, проте, на відміну від інших артерій, зовнішній еластичний шар слабо виражений. Під внутрішньою еластичною мембраною розташований середньо-м'язовий шар у вигляді циркулярних волокон. Адвентиція артерій без чітких кордонів переходить у м'яку мозкову оболонку. На відміну від артерій, вени, які розташовані в даній оболонці, не мають чіткої внутрішньої еластичної мембрани, а еластичні та колагенові волокна переплітаються між собою. Вони мають широкий просвіт, іноді всередині якого знаходяться подушечки Ебнера (мал.1). Очевидно, що саме за рахунок циркулярного ходу волокон в артеріях та подушечок Ебнера, регулюється кровопостачання внутрішньочерепного відділу зорового нерва. Крім того, особливістю даного відділу є наявність зорової артерії, яка пронизує м'яку мозкову оболонку та занурюється в центр зорового нерву.

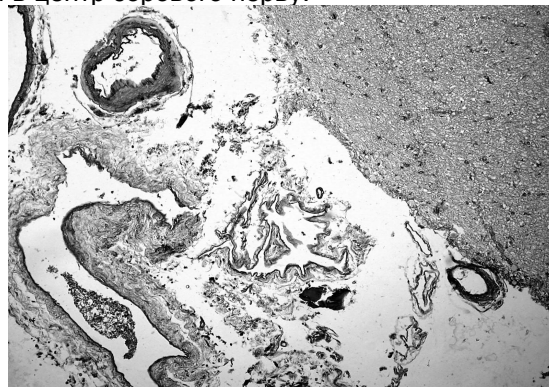


Рис. 1 Артерії та вени епіневрії внутрішньочерепного відділу зорового нерву.

Артерія з вираженою внутрішньою еластичною мембраною. Вена з подушечкою Ебнера. 3. Тканина зорового нерву. Заб. Фукселін-пікрофуксином за Хартманом. 3б. x 100

У ділянці хіази, судини, що її супроводжують, більш глибоко занурюються в мозкову речовину, при цьому, як в попередньому випадку, артерії мають чітку виражену внутрішню еластичну мембрану, а вени, розташовуючись у периневрії, утворюють венозне сплетіння. У порівнянні з попереднім відділом, волокнисті структури, представлені колагеновими волокнами, більше розпущені. (мал.2)

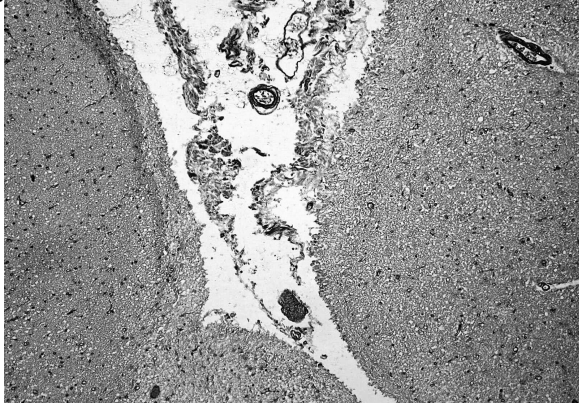


Рис. 2 Будова судин периневрію в ділянці хіази зорового нерву. Заб. Фуксилін-пікрофуксином за Хартон. 36. x 100

Нарешті, у третьому відділі зорового нерву гістологічною особливістю периневрію є наявність скупчення нейросекреторних клітин, яке показує забарвлення за Ніслем на різних стадіях секреторного циклу. (мал.3)

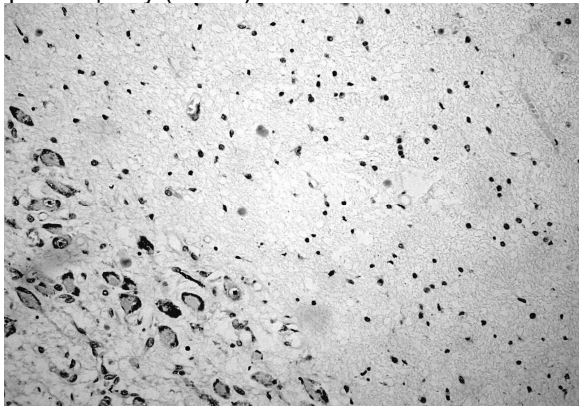


Рис. 3 Нейросекреторні клітини серед мозкової тканини зорового нерву. Нейросекреторні клітини. Тканина зорового нерву. Заб. За способом Ніслю. 36. x 100

Необхідно зазначити, як показують результати наших досліджень, що будова периневрію та ендоневрію в різних відділах зорового нерву стереотипна. При забарвленні за способом Харта периневрій являє собою радіальні перетинки, які розділяють окремі пучки нервових волокон і містять Вейгерт-позитивні структури. У зазначених перетинках знаходяться артеріоли, які мають менший діаметр, ніж артерії м'якої мозкової оболонки та чітко виражений внутрішній еластичний шар еластики. Забарвлюється в темно фіолетовий колір. Наявність Вейгерт-позитивних волокон в перетинках периневрію вказує на наявність

елалунінових протоеластичних волокон. Саме завдяки тінкторіальним особливостям цих волокон, очевидно, зберігається гістоструктура зорового нерва в умовах зміни внутрішньочерепного тиску. Нарешті, ендоневрій у різних відділах зорового нерву характеризується наявністю мієлінових оболонок, які оточують нервові стовпи (аксони) різного діаметру. Мікроскопічно дані стовпи супроводжуються олігодендроцитами, які, згідно даних літератури, секретують мієлін. Дане положення підтверджується нами при гістохімічному забарвленні на мієлін за способом Золотарьової (мал.4).

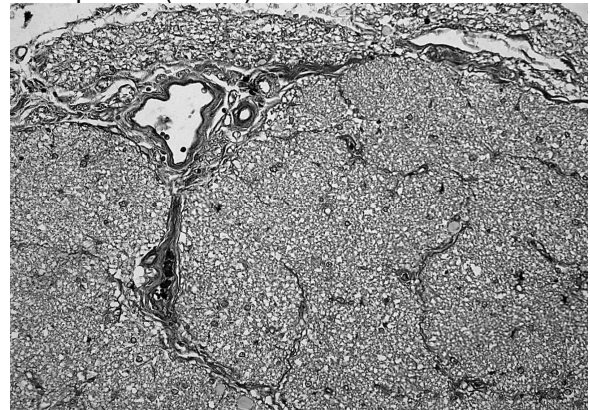


Рис. 4 Вейгерт – позитивні структури в ділянках радіальних перетинок периневрію. Вейгерт-позитивні структури. Заб. За Хартон. 36. x 400

Висновки

Отже, на основі проведених нами гістологічних та гістохімічних методів дослідження внутрішньочерепного відділу зорового нерва, можна виділити три стромально-судинні частини:

1. Внутрішньочерепна частина, яка характеризується наявністю в епіневрії зорової артерії, яка занурюється в центр зорового нерву та утворює центральну артерію сітківки.
2. В хіазмі артеріальні судини мають менший діаметр і навколо них виявляється венозне сплетіння з наявністю м'язових подушок Ебнера.
3. Нарешті, в епіневрії зорового тракту зустрічаються гангліозні клітини на різних стадіях секреторного циклу.

Строма епіневрію зорового нерву представлена рихлими пучками колагенових волокон. Периневрій містить протоеластичні елалунілові волокна. Нарешті, строма ендоневрія представлена мієліновими оболонками, які продукуються олігодендроцитами, котрі розташованими впродовж капілярів.

Література

1. Вит В.В. Строение глазного яблока. - М. : Медицина, 2003. -180 С.
2. Кормак А., Кормак Д. Гістологія. - М. : Мир, 1983. - С. 223-256.
3. Морфологические изменения сосудов глазного яблока при коарктации аорты у эксперименталь-

- ных животных // Вестник проблем современной медицины.- Харьков, 1995.- С.23-25.
4. Francois J., Neetens A. Vascularization of the optic pathway: I. Lamina cribrosa and optic nerve // Br. J Ophthalmol.-1954.-Vol. 38.-P. 472-481.
5. Lutuen-Drecoln E., Rohen J.B. Duane's Ophthalmology / CD-ROM Edition.-Philadelphia: J.B. Lippincott, 1996.

Реферат

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДИСТО-СТРОМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ВНУТРИЧЕРЕПНОГО ОТДЕЛА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА В НОРМЕ

Пера- Васильченко А.В., Ройко Н.В.

Ключевые слова: гистология, зрительный нерв, сосуды, строма.

Результатами проведенных комплексных гистологических и гистохимических окрашиваний внутричерепного отдела зрительного нерва установлено, что сосуды и строма эпинеуря имеет разное строение в отделах зрительного нерва.

Summary

HISTOLOGICAL FEATURES OF VASCULAR AND STROMAL COMPONENT OF INTRACRANIAL PART OF OPTIC NERVE IN NORM.

Pera-Vasilchenko A.V., Royko N.V.

Key words: histology, optic nerve, vessels, stroma.

The results obtained by histological and histochemical staining of intracranial part of the optic nerve allowed to find out the epineural vessels and stroma have different structure in the part of the optic nerve.

УДК: 616.441 - 008.64:612.66

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ NADP-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ В МОЗГЕ КРЫС В ПРОЦЕССЕ ВОСХОДЯЩЕГО ОНТОГЕНЕЗА

Руденко В.В., Сухова Л.Л.

ГУ "Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины"

Целью работы явилось изучение возрастных изменений в активности NADP-зависимых дегидрогеназ в мозге крыс пубертатного возраста. Установлено, что в процессе восходящего онтогенеза у крыс в возрасте от 1,5- до 12-месяцев повышается активность NADP-зависимых дегидрогеназ в постмитохондриальной фракции полушарий головного мозга.

Ключевые слова: восходящий онтогенез, мозг, NADP-зависимые дегидрогеназы.

Повышенная чувствительность головного мозга к свободнорадикальному повреждению может быть обусловлена большим содержанием ненасыщенных липидов в мозге. Особо чувствителен к свободнорадикальному повреждению мозг в пубертатном возрасте. С этим, в частности, может быть связана высокая частота нервных расстройств в данном периоде развития [1, 2].

Особая роль в защите клеток от свободнорадикального повреждения отводится глутатиону [3-7]. Поддержание стационарной концентрации восстановленного глутатиона в нервных клетках

обеспечивается путем восстановления окисленного глутатиона в глутатионредуктазной реакции. Восстановление окисленного глутатиона связано с использованием восстановленного NADP. Его источником служат ферментативные реакции, катализируемые NADP-зависимыми дегидрогеназами, которые локализируются в цитозоле клетки [8]. Можно предположить, что изменение активности этих ферментов приводит к изменению скорости образования восстановленного глутатиона, что ведет к модуляции ответа клеток мозга на стрессорное повреждение.

* Работа выполнена в рамках госбюджетной темы "Изучить возрастные особенности обмена глутатиона в тканях внутренних органов крыс при иммобилизационном стресс". N государственной регистрации 0105U002436

Данные литературы, посвященные изучению активности NADP-зависимых дегидрогеназ, касаются лишь отдельно взятых возрастных групп, а не прослеживают изменения активности данных энзимов в онтогенезе. Учитывая вышеизложенное, в работе было предпринято изучение динамики изменения активности NADP-зависимых дегидрогеназ в процессе восходящего онтогенеза.

Методы исследования

В работе использовались крысы самцы линии Вистар. Все животные делились на следующие возрастные группы: I – 1,5-месячные (ранний пубертат); II – 2-месячные (поздний пубертат); III – 6-месячные (половозрелые); IV – 12-месячные (половозрелые). В процессе проведения исследований соблюдались все требования «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Извлекался головной мозг и немедленно помещался в охлажденный до 4-6°С 0,9% раствор хлористого натрия. Из больших полушарий головного мозга при помощи метода дифференциального центрифугирования выделялась постмитохондриальная фракция, в которой проводили исследование активности цитозольных NADP-зависимых дегидрогеназ: изоцитратдегидрогеназы [К.Ф. 1.1.1.42], малатдегидрогеназы [К.Ф. 1.1.1.37] и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [К.Ф.1.1.1.49]. по методу Мильмана Л.С. и соавт. [9].

Содержание белка определялось по методу О.Н. Lowry et al. (1955).

Результаты экспериментальных исследований подвергались обработке с использованием пакета прикладных программ Excel и «SPSS Statistics 17,0», с помощью непараметрического метода Wilcoxon-Mann-Whitney. Расхождения между данными считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что в течение всего исследованного периода онтогенеза в постмитохондриальной фракции головного мозга крыс активность изоцитратдегидрогеназы существенно выше активности других исследованных NADP-зависимых дегидрогеназ: малатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (рис.1, 2, 3).

Как видно из рисунка 1, в возрасте раннего пубертата (1,5-месяца) в постмитохондриальной фракции головного мозга выявляется наименьшая активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В 2-месячном возрасте величина этого показателя возрастает на 72%, по сравнению с таковой у 1,5-месячных животных, а к 12-месячному возрасту активность данного энзима возрастает еще больше, чем у 1,5-месячных животных.

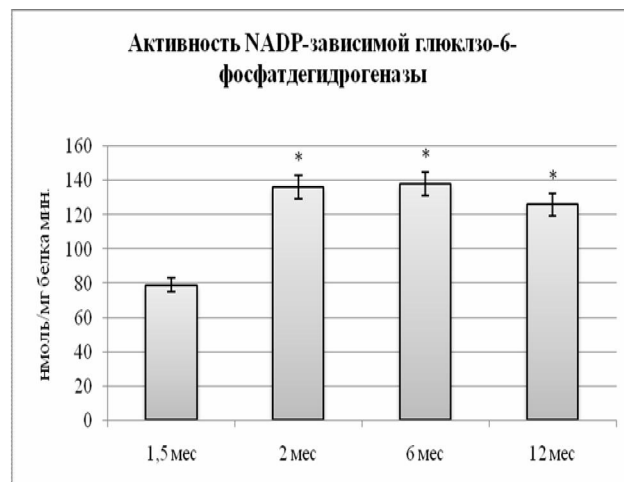


Рис.1. Возрастная динамика активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в постмитохондриальной фракции головного мозга крыс. По результатам исследований на 5-6 крысах. * - $P < 0,05$ к 1,5-месячным животным.

Аналогичным образом в процессе восходящего онтогенеза в мозге происходит повышение активности NADP-зависимой малатдегидрогеназы (рис.2). В пубертатном возрасте активность этого энзима имеет минимальное значение. Однако у 6-месячных крыс она увеличивается на 70%, по сравнению с таковой у 1,5-месячных животных.

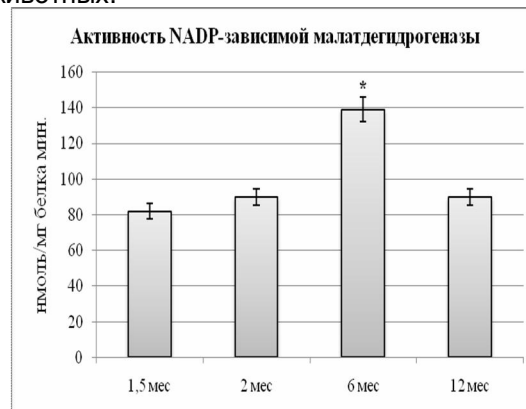


Рис.2. Возрастная динамика активности NADP-зависимой малатдегидрогеназы в постмитохондриальной фракции головного мозга крыс. По результатам исследований на 4-6 крысах. * - $P < 0,05$ к 1,5-месячным животным.

Возрастная динамика активности NADP-зависимой изоцитратдегидрогеназы в мозге отличается от таковой у глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и NADP-зависимой малатдегидрогеназы (рис.3). Подобно другим NADP-зависимым дегидрогеназам, активность этого фермента в мозге 1,5-месячных крыс оказывается ниже, чем у 2-, 6- и 12-месячных животных. Однако уже в периоде позднего пубертата она возрастает на 156% по сравнению с ее величиной у 1,5-месячных крыс. Далее, с увеличением возраста животных, активность NADP-зависимой изоцитратдегидрогеназы в постмито-

хондриальной фракции мозга постепенно снижается.

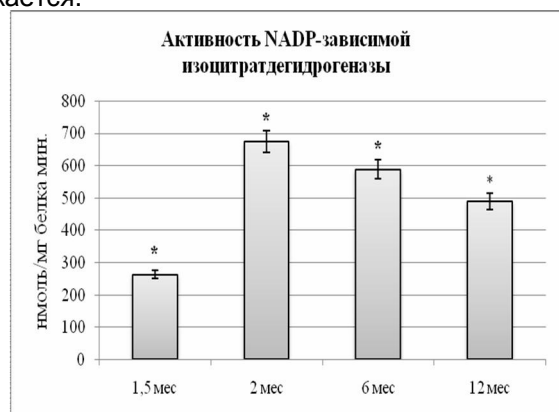


Рис.3. Возрастная динамика активности NADP-зависимой изоцитратдегидрогеназы в постмитохондриальной фракции головного мозга крыс. По результатам исследований на 5-6 крысах. * - $P < 0,05$ к 1,5-месячному животным.

Таким образом, в постмитохондриальной фракции мозга крыс раннего пубертатного возраста (1,5-месяца) активность NADP-зависимых дегидрогеназ находится на минимальном уровне. Далее, уже в периоде позднего пубертата, она повышается. У половозрелых животных 6-месячного возраста активность всех исследованных ферментов оказывается существенно выше, чем у 1,5-месячных. В позднем онтогенезе появляются особенности в проявлении активности NADP-зависимых дегидрогеназ: активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы остается на том же уровне, что и у взрослых (6- и 12-месячных) крыс, активность NADP-зависимой малатдегидрогеназы - еще более повышается по сравнению с ее уровнем у 6-месячных, а активность NADP-зависимой изоцитратдегидрогеназы возвращается к ее уровню у 1,5-месячных животных.

Низкая активность NADP-зависимых дегидрогеназ у 1,5- и 2-месячных животных способствует уменьшению обеспечения нервных клеток восстановленным NADP. В свою очередь, это ведет к ограничению синтеза восстановленного глутатиона, а значит и уменьшению эффективности антиоксидантной защиты мозга в пубертатном возрасте. Это способствует повышению

чувствительности мозга к оксидативному стрессу. Ввиду того, что оксидативный стресс является одним из центральных звеньев стрессорного повреждения мозга, это может быть одной из причин возникновения невротических расстройств в подростковом возрасте.

Вывод

У крыс в возрасте от 1,5- до 12-месяцев повышается активность NADP-зависимых дегидрогеназ (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, NADP-зависимых малатдегидрогеназы и изоцитратдегидрогеназы) в постмитохондриальной фракции полушарий головного мозга.

Литература

1. Проскурина Т. Ю. Медико-психологический аспект невращения у подростков / Т. Ю. Проскурина, Э. А. Михайлова, Т. Н. Матковская // Медицинские исследования. - 2001. - Т. 1, вып. 1. - С. 28-29.
2. Проскурина Т.Ю. Механизм формування невротичних розладів у підлітків / Т.Ю. Проскурина, Т.М. Матковська, А.В. Голобородько [та ін.] // Психічне здоров'я - 2007. - Т.16, № 3. - С. 55.
3. Seo Y.J. Role of glutathione in the adaptive tolerance to H(2)O(2) / Y.J. Seo, J.W. Lee, E.H. Lee [et al] // Free Radic. Biol. Med. - 2004. - Vol.37, № 8. - P.1272-1281.
4. D.L. Hollins. Glutathione regulates susceptibility to oxidant-induced mitochondrial DNA damage in human lymphocytes / D.L. Hollins, H.B. Suliman, C.A. Pianadosi, [et al.] // Free Radic. Biol. Med. - 2006. - Vol. 40, № 7. - P.1220-1226.
5. Фролькис В.В. Старение, эволюция и продолжение жизни / В.В. Фролькис, Х.К. Мурадян - К., - Наукова думка, 1992. - 236 с.
6. Spitz D.R. Glutathione dependent metabolism and detoxification of 4-hydroxy-2-nonenal / D.R. Spitz, S.J. Sullivan, R.R. Malcolm [et al.] // Free Radical Biol. Med. - 1991. - Vol. 11. - P. 415-423.
7. Flora S.J. Role of free radicals and antioxidants in health and disease / S.J. Flora // Cell Mol. Biol. - 2007.- Vol.53, № 1. - P.1-2.
8. Sun Y.K. Cellular defense against singlet oxygen-induced oxidative damage by cytosolic NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase / Y.K. Sun, P. Jeon-Woo // Free Radical Res. - 2003. - Vol.37, № 3. - P. 309-316.
9. Мильман Л.С. Определение активности важнейших ферментов углеводного обмена / Л.С. Мильман // Методы биологии развития. - М. : Наука, 1974. - С.346 - 362.

Реферат

ДИНАМІКА ЗМІНИ АКТИВНОСТІ NADP-ЗАЛЕЖНИХ ДЕГІДРОГЕНАЗ В МОЗКУ ЩУРІВ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ

Руденко В.В., Сухова Л.Л.

Ключові слова: висхідний онтогенез, мозок, NADP-залежні дегідрогенази.

Метою роботи було вивчення вікових змін у активності NADP-залежних дегідрогеназ в мозку щурів пубертатного віку. Встановлено, що в процесі висхідного онтогенезу у щурів у віці від 1,5 до 12-ти місяців підвищується активність NADP-залежних дегідрогеназ у постмитохондриальній фракції півкуль головного мозку.

Summary

DYNAMICS OF ACTIVITY CHANGES IN NADP-DEPENDENT DEHYDROGENASES IN THE BRAIN OF PUBERTY AGED RATS

Rudenko V.V., Sukhova L.L.

Keywords: ascending ontogenesis, brain, NADP-dependent dehydrogenases.

The work is aimed to study age-specific changes in the activity of NADP-dependent dehydrogenases in the brain of puberal aged rats. It has been established that in the rats aged 1,5- to 12-months, the process of ascending ontogenesis is accompanied by increasing of NADP-dependent dehydrogenase activity in the postmitochondrial fraction of cerebral hemispheres.

УДК 577.3:615.272.4

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ФОСФАТИДИЛХОЛИНОВЫХ ЛИПОСОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ

Русланов А.Д., Башилов А.В.

Университет Штата Нью-Йорк, Нью-Йорк, США

Национальная академия наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Изучена динамика накопления карбонильных соединений в ходе перекисного окисления фосфатидилхолиновых липосом в зависимости от времени окисления и природы системы инициации перекисидации (H_2O_2 , $CuSO_4$, $CuSO_4 + H_2O_2$, $Cu(CH_3COO)_2$, $Cu(CH_3COO)_2 + H_2O_2$).

Ключевые слова: липосомы, перекисное окисление, антиоксидантная активность.

Введение

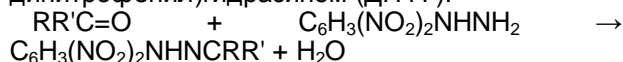
Развитие целого ряда заболеваний человека сопровождается активацией процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1-3]. Фармакологическую коррекцию патологических процессов, протекающих на фоне синдрома липидной перекисидации проводят с использованием природных и синтетических антиоксидантов (АО) [4]. Терапия с включением АО находит все большее применение при лечении ряда заболеваний. Поэтому на первый план выносятся проблема количественной оценки суммарной антиоксидантной активности (АОА) комплексных препаратов и их эффективных концентраций. Важной в этом плане представляется оценка АОА с использованием модельных систем ПОЛ *in vitro*, с помощью которых можно не только выявлять наличие АОА у химических соединений, но и изучать одновременно механизм и особенности действия веществ в различных условиях протекания процессов ПОЛ, с последующим теоретическим прогнозированием АОА на основе методов современной компьютерной алгебры.

Цель работы – биохимический скрининг АОА фармакологически активных веществ различной химической структуры.

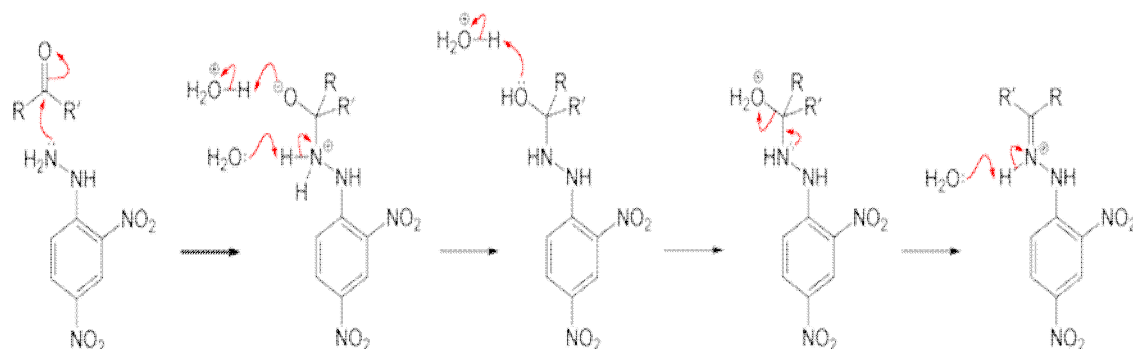
Материалы и методы исследования

Определение АОА проводили *in vitro* с использованием в качестве субстрата ПОЛ моноламельлярных липосом, полученных из яичного фосфатидилхолина методом инъекции этанольного раствора липида в водную фазу. Конечная концентрация фосфолипидов в суспензии липосом составляла 2,38 мг/мл [5].

Липосомы подвергали авто- и индуцированному окислению при 37 °С. ПОЛ липосом инициировали добавлением сульфата или ацетата меди (II) (конечная концентрация Cu^{2+} 2,5 мМ в инкубационной среде). Гидрофильные исследуемые АО добавляли до нужной концентрации к водной фазе перед приготовлением липосом. Липофильные исследуемые АО добавляли до нужной концентрации к этанольному раствору фосфолипидов перед приготовлением суспензии липосом. Уровень ПОЛ в суспензии липосом детектировали по концентрации карбонильных соединений, реагирующих с N-(2,4-динитрофенил)гидразином (ДНФГ):



Реакция включает в себя следующие промежуточные стадии:



К 0,05 мл суспензии липосом добавляли 0,2 мл 2 мМ раствора ДНФГ в 1,9 М хлороводородной кислоте. После 10 минутной экспозиции в реакционную смесь вводили 1 мл 0,75 М гидроксида натрия. Через 10 мин спектрофотометрировали при длине волны 460 нм против соответствующим образом обработанной контрольной пробы (вода). АОА рассчитывали по уравнению:

$$AOA = [(C_0 - C_1) / C_0] \cdot 100\%$$

где C_0 - концентрация карбонильных соединений в суспензии липосом, не содержащей исследуемого соединения (контроль), C_1 - концентрация карбонильных соединений в суспензии липосом, содержащей исследуемое соединение (опыт).

Если значение показателя АОА было положительным, считали, что тестируемое вещество проявляет АОА; если значение показателя АОА было отрицательным, считали, что тестируемое вещество проявляет проокислительное действие [6].

Статистически обработанные данные представлены в виде $M \pm SD$, где M - среднее арифметическое, SD - стандартное отклонение. Достоверность отличий между средними в различных группах опытов устанавливали с помощью дисперсионного анализа.

Результаты и их обсуждение

Динамика содержания карбонильных соединений в липосомах в зависимости от времени окисления и особенностей инициации процесса ПОЛ. Изучена динамика накопления карбонильных соединений (ДНФГ-позитивных продуктов) в ходе ПОЛ фосфатидилхолиновых липосом в зависимости от длительности периода окисления и природы системы инициации ПОЛ (H_2O_2 , $CuSO_4$, $CuSO_4 + H_2O_2$, $Cu(CH_3COO)_2$, $Cu(CH_3COO)_2 + H_2O_2$, конечная концентрация пероксида водорода в инкубационной среде составляла 0,8 мМ, а Cu^{2+} - 2,5 мМ) (табл. 1).

Таблица 1.
Содержание ДНФГ-позитивных продуктов в суспензии липосом в условиях окисления

Время, ч	Инициатор ПОЛ					
	—	H_2O_2	$CuSO_4$	$CuSO_4 + H_2O_2$	$Cu(CH_3COO)_2$	$Cu(CH_3COO)_2 + H_2O_2$
1	0.114±0.01	0.172±0.01	0.111±0.01	0.172±0.01	0.163±0.01	0.278±0.01
3	0.139±0.01	0.223±0.14	0.169±0.01	0.260±0.01	0.311±0.02	0.543±0.03
6	0.181±0.01	0.326±0.02	0.312±0.02	0.427±0.02	0.460±0.02	0.763±0.04
24	0.903±0.06	0.973±0.05	1.221±0.08	1.273±0.07	1.243±0.06	1.256±0.07
48	1.217±0.08	1.176±0.06	1.393±0.09	1.382±0.07	1.268±0.08	1.288±0.07
72	1.398±0.08	1.426±0.09	1.379±0.09	1.365±0.07	1.117±0.06	1.154±0.06
96	1.283±0.08	1.396±0.08	1.369±0.06	1.465±0.09	1.226±0.08	0.983±0.06

Установлено, что динамика изменения концентрации карбонильных соединений в липосомах в процессе их окисления зависит от того, какое именно вещество (смесь веществ) использовано для инициации ПОЛ. В течении первых 24 - 48 часов окисления скорость накопления ДНФГ-позитивных продуктов носила непостоянный характер и существенно зависела от способа инициации ПОЛ.

При автоокислении значительное возрастание содержания карбонильных соединений происходило только к 24-м часам. При окислении в течении 48 ч и более содержание продуктов пероксидации изменялось незначительно. Добав-

ление к инкубационной среде пероксида водорода инициировало ускорение накопления карбонильных соединений в первые часы процесса ПОЛ по сравнению с автоокислением. Однако на отсроченных этапах окисления (24 ч и более) содержание ДНФГ-позитивных продуктов в суспензии липосом, подвергнутых автоокислению и H_2O_2 -индуцированному окислению, значимо не отличалось.

Индукция ПОЛ $CuSO_4$ привела к повышению уровня карбонильных продуктов при средних сроках окисления (6 и 24 ч), но не на начальных или отсроченных этапах ПОЛ. Различия в накоплении продуктов пероксидации при индукции

ПОЛ CuSO_4 или системой $\text{CuSO}_4 + \text{H}_2\text{O}_2$ были статистически сомнительны на начальных этапах окисления (1 и 3 ч) и недостоверны при большей длительности окисления. При сроках окисления 1-24 ч концентрация карбонильных продуктов ПОЛ в суспензии липосом, подвергнутых $\text{CuSO}_4 + \text{H}_2\text{O}_2$ -индуцированному окислению, было выше, чем в суспензии автоокисленных фосфатидилхолиновых липосом.

Индукция ПОЛ $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ вызывала усиление ПОЛ по сравнению с CuSO_4 на начальных этапах окисления. При инициации ПОЛ системой $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ накопление карбонильных соединений в липосомах в первые 6 часов инкубации было интенсивным по сравнению со всеми перечисленными выше случаями.

Поскольку инициация окисления липосом ацетатом меди (II) приводит к более выраженному накоплению ДНФГ-позитивных продуктов, чем инициация ПОЛ сульфатом меди (II) было изучено влияние ацетат-аниона на интенсивность ПОЛ в липосомах. Установлено, что добавление ацетата натрия к инкубационной среде (индукция окисления CuSO_4 или системой $\text{CuSO}_4 + \text{H}_2\text{O}_2$) приводит к возрастанию содержания карбонильных соединений в суспензии липосом при длительности окисления 1-24 ч концентрационно-зависимым образом, что может свидетельствовать о способности ацетат-аниона вызывать накопление карбонильных соединений при Cu^{2+} -зависимом окислении фосфатидилхолиновых липосом.

Также было изучено влияние концентрации фосфатидилхолина на накопление ДНФГ-позитивных продуктов в липосомах. Установлено, что концентрация фосфолипида в суспензии липосом существенно зависела от концентрации карбонильных соединений в липосомах в ходе их длительного окисления. Анализ зависимости концентрации карбонильных соединений от концентрации липида в суспензии при различной длительности периода окисления показал наличие прямой зависимости между указанными показателями.

В дальнейших исследованиях установлено, что при окислении суспензии фосфотидилхолиновых липосом происходило постепенное закисление реакционной смеси. Скорость закисления при Cu^{2+} -индуцированном ПОЛ была относительно медленная, а при автоокислении закисление среды существенно ускорялась при длительности окисления больше 24 ч.

Для выяснения вопроса о возможности применения буферных растворов при моделировании Cu^{2+} -индуцированного ПОЛ в фосфатидилхолиновых липосомах проведен анализ данных литературы и ряд собственных экспериментов. По данным литературы применение фосфатных буферных растворов невозможно из-за образования плохо растворимых ортофосфатов меди (II),

а широко применяемые в биохимии буферные системы дают устойчивые комплексы с Cu^{2+} [7].

Изучено влияние буферных растворов на основе солей уксусной, янтарной, лимонной и 2-морфолиноэтансульфоновой кислот на накопление карбонильных соединений в липосомах. Выявлено, что 2-морфолиноэтансульфоновая кислота способна существенно усиливать накопление продуктов ПОЛ в ходе как Cu^{2+} -индуцированного, так и спонтанного окисления липосом: прооксидантное действие 2-морфолиноэтансульфоновой кислоты не наблюдалось лишь при индукции ПОЛ системой $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 + \text{H}_2\text{O}_2$.

Также обнаружено, что ацетатные буферные растворы стимулируют накопление карбонильных соединений в ходе Cu^{2+} -индуцированного ПОЛ липосом, сукцинатные могут проявлять как про- так и антиоксидантное действие в зависимости от вида индукции, а цитратные в большинстве случаев подавляют накопление карбонильных соединений в липосомах. Следовательно, буферные растворы на основе изученных органических кислот способны оказывать существенное влияние на процесс накопления в липосомах ДНФГ-позитивных продуктов как при спонтанном, так и при индуцированном окислении. Поэтому для целей скрининговой оценки антиоксидантных свойств веществ представляется допустимым применение незабуференной суспензии липосом в экспериментах длительно-стью до 24 ч.

Следующим этапом работы являлось изучение АОА на примере модельной системы пероксидации липосом 11 химических соединений: унитиола (2,3-димеркаптопропансульфонат натрия, является антидотом), ионола и кверцетина (вещества антиоксидантного действия), пробукола (гипохолестеринемическое средство), ацетата ретинола (витамин А), таурина (регулятор метаболических процессов), эргокальциферола (витамин D_2), глутатиона (природный АО) и трех комплексообразующих солей карбоновых кислот: янтарной, лимонной и винной (естественные продукты метаболизма, входят в состав пищевых продуктов и лекарственных препаратов).

Выбор концентраций, в которых исследуемые вещества вносились в модельную систему, осуществлялся исходя из физиологических (для естественных метаболитов) или терапевтически достижимых (для фармакологически активных веществ) концентраций в тканях и биологических жидкостях человека.

АОА липофильных АО. Изучена АОА липофильных АО (ионол, пробукол, кверцетин, ацетат ретинола, эргокальциферол) в зависимости от длительности окисления липосом при различных способах инициации в диапазоне концентраций АО: 5 мкМ и 100 мкМ (табл. 2).

Таблица 2.

Содержание ДНФГ-позитивных продуктов в суспензии липосом в присутствии липофильных АО

АО, мкМ	Инициатор ПОЛ	Длительность ПОЛ, ч				
		1	3	6	24	48
Ионол, 5	–	11.84±0.61	9.87±0.51	8.46±0.52	86.21±5.63	91.56±6.55
	Cu(CH ₃ COO) ₂	8.63±0.66	36.25±1.75	64.63±3.66	4.56±0.31	-2.14±0.14
	Cu(CH ₃ COO) ₂ + H ₂ O ₂	2.76±0.19	9.12±0.41	11.56±0.67	5.23±0.31	7.56±0.41
Ионол, 100	–	7.36±0.44	33.42±1.31	41.23±2.89	86.63±4.11	83.36±4.85
	Cu(CH ₃ COO) ₂	24.32±1.32	40.32±1.85	76.23±3.44	84.36±4.65	84.23±5.33
	Cu(CH ₃ COO) ₂ + H ₂ O ₂	21.96±1.26	45.56±2.45	63.78±3.24	82.63±4.23	81.63±4.65
Пробукол, 5	–	27.96±1.63	12.63±0.63	49.21±2.86	79.56±4.56	96.36±5.12
	Cu(CH ₃ COO) ₂	17.32±0.94	41.36±2.41	73.54±3.96	86.64±4.51	86.32±4.01
	Cu(CH ₃ COO) ₂ + H ₂ O ₂	46.32±2.65	34.26±1.84	24.96±1.44	3.65±0.21	-31.92±1.87
Пробукол, 100	–	36.56±1.65	44.36±2.45	23.63±1.32	82.36±4.23	86.32±5.02
	Cu(CH ₃ COO) ₂	18.24±1.14	53.63±2.96	73.62±3.11	79.36±5.32	83.36±5.44
	Cu(CH ₃ COO) ₂ + H ₂ O ₂	45.36±2.65	56.32±3.54	63.32±3.65	82.36±4.65	86.32±4.21
Кверцетин, 5	–	21.36±1.22	25.36±1.66	33.26±2.69	48.32±3.62	64.32±3.54
	Cu(CH ₃ COO) ₂ + H ₂ O ₂	16.32±0.68	-6.32±0.47	-4.32±0.34	-5.32±0.35	-13.23±0.94
Кверцетин, 100	–	321.63±18.82	14.32±1.18	36.32±2.24	63.32±3.84	82.45±4.32
	Cu(CH ₃ COO) ₂ + H ₂ O ₂	17.25±1.32	34.96±1.63	53.95±2.25	-0.63±0.05	-10.32±0.68
Ацетат ретинола, 5	–	12.32±1.02	5.96±0.3	7.96±0.44	-6.78±0.45	14.96±0.82
	Cu(CH ₃ COO) ₂ + H ₂ O ₂	38.45±2.14	23.96±1.24	14.95±0.84	8.45±0.55	31.27±1.65
Эргокальциферол, 5	–	5.96±0.36	4.69±0.36	71.86±4.06	301.45±19.44	386.74±21.65
	Cu(CH ₃ COO) ₂ + H ₂ O ₂	24.85±1.14	14.32±0.93	7.36±0.54	-14.63±0.85	-63.25±3.65

Установлено, что ионол и пробукол подавляли накопление ДНФГ-позитивных продуктов в липосомах в случае автоокисления, причем наибольшая АОА наблюдалась на отдельных этапах ПОЛ (24 и 48 ч). При этом только до 6 ч окисления наблюдалась зависимость АОА от концентрации АО, в эти же сроки пробукол был несколько более эффективен как АО в сравнении с ионолом. На отдельных этапах ПОЛ ионол и пробукол в обоих изученных концентрациях были примерно равноэффективны.

При индукции окисления липосом ацетатом меди (II) заметное антиоксидантное действие на всех этапах ПОЛ обнаружено у пробукола (в обеих концентрациях) и ионола (в концентрации 100 мкМ), причем АОА возрастала при пролон-

гации периода окисления. В концентрации 5 мкМ ионол оказался неэффективен на отдельных этапах ПОЛ.

При индукции ПОЛ Cu(CH₃COO)₂ + H₂O₂ высокая АОА наблюдалась у пробукола и ионола только в концентрации 100 мкМ. При содержании 100 мкМ АОА ионола и пробукола при длительном протекании ПОЛ инвертировалась в прооксидантное действие, причем пробукол, более эффективный как АО на начальных этапах ПОЛ, оказался на отдельных этапах ПОЛ более сильным прооксидантом.

АОА кверцетина при автоокислении оказалась выше, чем у ионола, на начальных этапах ПОЛ и ниже - при пролонгации. При индукции ПОЛ системой Cu(CH₃COO)₂ + H₂O₂ кверцетин в кон-

концентрации 5 мкМ был неэффективен, а в концентрации 5 мкМ сохранял заметную АОА только на начальных этапах окисления (подобно низким концентрациям ионола и пробуккола).

Поскольку липофильные АО эффективно перехватывают карбо- и пероксирадикалы, обрывая цепные свободнорадикальные реакции в липидной фазе [8], АОА таких соединений будет наиболее выраженной при интенсивном ПОЛ, то есть на отсроченных этапах перекисидации. В ситуации же, когда эффективная концентрация АО мала относительно концентрации зарождающихся свободных радикалов (исходно низкая концентрация АО или низкая остаточная концентрация АО на отдаленных этапах ПОЛ при высокой скорости зарождения радикалов), большая часть молекул АО быстро превращается в феноксильные радикалы, которые способны с относительно высокой скоростью включатся в продолжение цепей реакций ПОЛ. В этом случае АО будет выступать не как ингибитор, а как субстрат реакций свободнорадикального окисления, что мы и наблюдаем при длительном $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ -индуцированном ПОЛ липосом.

Зависимость АОА ацетата ретинола и эргокальциферола от длительности периода окисления липосом существенно отличаются от таковой для вышерассмотренных липофильных АО. Ацетат ретинола не оказывал достоверного влияния на образование карбонильных соединений при автоокислении липосом, проявляя, однако, тенденцию к незначительной стимуляции ПОЛ. Эргокальциферол, не изменял уровень ПОЛ в течение первых 3 часов автоокисления, на более поздних временных этапах демонстрировал значительную прооксидантную

активность. Выраженность прооксидантного эффекта эргокальциферола усиливалась с увеличением длительности периода окисления. В случае индукции ПОЛ системой $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ ацетат ретинола и эргокальциферол заметно снижали содержание карбонильных соединений в липосомах в течении первых 3 - 6 часов окисления, но при большей длительности ПОЛ оба соединения проявляли прооксидантное действие, более выраженное у эргокальциферола. Интересно также отметить, что прооксидантный эффект эргокальциферола при индуцированном ПОЛ липосом существенно ниже, чем при автоокислении.

Обнаруженная динамика АОА ацетата ретинола, возможно, связана с тем, что ацетат ретинола способен эффективно перехватывать радикальные инициаторы реакции ПОЛ [9] лишь до тех пор, пока содержание ацетата ретинола достаточно для перехвата основного количества образующихся в ходе свободно-радикального окисления радикалов [10]. После истощения пула АО с ненасыщенными связями скорость свободнорадикального окисления существенно возрастает, тем более, что продукты окисления ацетата ретинола могут вовлекаться в дальнейшее развитие реакции свободно-радикального окисления [11]. Повидимому аналогичным образом можно объяснить и анти/прооксидантные эффекты эргокальциферола.

АОА гидрофильных АО. Обнаружено, что тиоловые АО глутатион (восстановленная форма) и унитиол (100 мкМ) проявляют заметную АОА только на начальном этапе ПОЛ (1 ч окисления) (табл. 3).

Таблица 3.

Содержание ДНФГ-позитивных продуктов в суспензии липосом в присутствии гидрофильных АО

АО, мкМ	Инициатор ПОЛ	Длительность ПОЛ, ч				
		1	3	6	24	48
Глутатион, 100	—	17.32±0.94	-72.32±3.74	-32.48±1.18	-46.32±2.18	-74.36±4.12
	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 + \text{H}_2\text{O}_2$	24.36±1.44	-4.32±0.24	1.22±0.08	4.52±0.32	-41.63±2.58
Унитиол, 100	—	32.25±1.88	-2.36±0.14	14.32±0.63	17.32±0.91	7.45±0.45
	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 + \text{H}_2\text{O}_2$	21.63±0.96	8.49±0.55	8.63±0.55	7.32±0.49	5.96±0.32
Таурин, 100	—	14.32±0.85	11.96±0.64	6.86±0.51	-6.75±0.38	5.21±0.34
	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 + \text{H}_2\text{O}_2$	26.96±1.88	3.45±0.24	7.45±0.45	17.25±0.96	10.48±0.64

При более длительных сроках окисления АОА унитиола снижается до незначительной, а глутатион полностью подавляет накопление карбонильных соединений в липосомах и становится способным проявлять прооксидантное действие. Подобная динамика АОА, вероятно, определяется механизмом АОА тиолов, связанной как с

окислением SH-групп под действием кислородных радикалов, так и с хелатированием катионов металлов переходной валентности [7]. При взаимодействии с радикалами тиол превращается в соответствующий тиильный радикал, степень реакционной способности которого определяется его способность вовлекаться в даль-

нейшее развитие ПОЛ. Образующиеся при окислении глутатиона тиольные радикалы обладают высокой реакционной способностью, что, возможно, приводит к инверсии антиоксидантного действия глутатиона в прооксидантное.

У природной аминосульфокислоты таурина обнаружена слабая АОА, исчезающая на отде-

ленных этапах ПОЛ (табл. 3).

АОА солей комплексообразующих карбоновых кислот. Изучено влияние сукцината натрия, тартрата калия-натрия, цитрата натрия (2 и 10 мМ) на накопление карбонильных соединений в липосомах при индукции ПОЛ сульфатом или ацетатом меди в присутствии H_2O_2 (табл. 4).

Таблица 4.

Содержание ДНФГ-позитивных продуктов в суспензии липосом в присутствии солей карбоновых кислот

АО, мкМ	Инициатор ПОЛ	1	3	6	24
Сукцинат натрия, 2	$CuSO_4 + H_2O_2$	-11.23±0.64	-52.32±2.74	12.36±0.71	14.32±0.69
	$Cu(CH_3COO)_2 + H_2O_2$	11.32±0.65	63.45±3.28	68.56±3.94	-4.15±0.31
Сукцинат натрия, 10	$CuSO_4 + H_2O_2$	-11.23±0.44	-25.32±1.34	4.25±0.24	25.36±1.39
	$Cu(CH_3COO)_2 + H_2O_2$	4.21±0.36	51.23±2.34	62.15±3.11	14.23±0.81
Тартрат калия-натрия, 2	$CuSO_4 + H_2O_2$	-13.65±0.54	-42.96±2.26	2.65±0.21	-7.25±0.41
	$Cu(CH_3COO)_2 + H_2O_2$	14.23±0.93	44.25±2.38	32.96±1.75	-8.65±0.56
Тартрат калия-натрия, 10	$CuSO_4 + H_2O_2$	-0.65±0.06	-38.25±2.11	-15.3±0.81	11.25±0.61
	$Cu(CH_3COO)_2 + H_2O_2$	14.23±0.84	34.21±0.96	41.56±2.11	-14.32±0.64
Цитрат натрия, 2	$CuSO_4 + H_2O_2$	-8.23±0.55	-16.32±0.83	21.36±1.16	14.25±0.82
	$Cu(CH_3COO)_2 + H_2O_2$	25.63±1.36	65.32±3.85	74.32±3.18	11.96±0.63
Цитрат натрия, 10	$CuSO_4 + H_2O_2$	31.25±1.36	15.96±0.96	36.58±1.46	87.25±4.68
	$Cu(CH_3COO)_2 + H_2O_2$	4.25±0.44	63.86±3.23	81.36±4.55	91.46±4.44

Обнаружено, что при индукции ПОЛ системой $CuSO_4 + H_2O_2$ сукцинат и тартрат проявляют в основном прооксидантные свойства, а при индукции ПОЛ $Cu(CH_3COO)_2 + H_2O_2$ они продемонстрировали выраженную АОА (при длительности окисления до 6 ч). Цитрат, образующий более прочные комплексы с металлами, чем сукцинат и тартрат, оказался наиболее эффективным АО среди изученных комплексообразователей. При этом у цитрата ни в одном случае не было обнаружено значимого прооксидантного действия. По всей видимости, связывание в комплекс с анионами карбоновых кислот лишь частично препятствует вовлечению Cu^{2+} в реакцию Фентона с продукцией гидроксил-радикала, инициирующего реакции ПОЛ в мембране фосфатидилхолиновых липосом.

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что использование модельной биохимической системы ПОЛ в суспензии фосфатидилхолиновых липосом позволяет выявить у АО различной химической структуры особенности их АОА в зависимости от интенсивности и длительности протекания реакций ПОЛ. Установлено, что веществам с определенным меха-

низмом действия свойственна и определенная зависимость АОА от длительности и интенсивности окисления липосом.

Обнаружено явление трансформации антиоксидантного действия в прооксидантное в зависимости от длительности периода протекания процесса ПОЛ. Важно отметить, что инверсия антиоксидантных свойств в прооксидантные оказалась свойственной АО различной химической природы и различного механизма действия. Такая инверсия была выявлена нами у липофильных соединений, веществ с насыщенными С-С-связями, тиолов и карбоновых кислот, способных образовывать комплексы с катионами металлов переходной валентности.

Выводы

1. Проведен биохимический скрининг веществ различной химической природы с целью выявления АОА и уточнения особенностей АОА с использованием модельной системы на основе суспензии фосфатидилхолиновых липосом при различной длительности окисления липосом *in vitro*. Продолжительное окисление липосом (24 ч и более) позволило

обнаружить особенности АОА веществ, не выявляющиеся при малой длительности процессов ПОЛ.

- Эффективность действия изученных фармакологически активных веществ с АОА существенно изменялась в ходе длительно протекающего процесса ПОЛ в липосомах и зависила от химической природы АО, его концентрации и интенсивности ПОЛ, детерминируемой способом инициации окисления фосфатидилхолиновых липосом.
- Липофильные АО более эффективно подавляли накопление карбонильных продуктов ПОЛ при автоокислении липосом, чем при Cu^{2+} -индуцированном окислении. АОА липофильных АО достигала максимума на поздних (24 ч) этапах окисления.
- Липофильные вещества, содержащие ненасыщенные связи, проявляли максимальную эффективность на раннем этапе ПОЛ (1 ч окисления), и их АОА при Cu^{2+} -индуцированном окислении более выражена, чем при автоокислении.
- Серосодержащие гидрофильные АО наиболее эффективно подавляли ПОЛ на раннем этапе процесса (1 ч окисления). На более поздних этапах АОА таких веществ исчезала.
- Карбоновые кислоты, способные образовывать комплексы с катионами металлов, в зависимости от их концентрации и от условий протекания процесса ПОЛ проявляли как анти-, так и проокислительное действия. Наибольшая эффективность АОА комплексообразующих карбоновых кислот регистрировалась при средней длительности окисления (3 и 6 ч).
- Инверсия антиоксидантного действия химических соединений в проокислительное действие наблюдалась на отсроченных этапах

ПОЛ (длительность окисления 3 часа и более с момента инициации окисления). Проявление инверсии зависело от химической природы и концентрации АО, интенсивности протекания реакций ПОЛ и способа инициации окисления липосом.

Литература

- Benzie I.F. // Int. J. Food Sci. Nutr. - 1996. - Vol. 47, №3. - P. 233-261
- Berliner J.A., Heinecke J.W. // Free Radic. Biol. Med. - 1996. - Vol. 20, № 5. - P.707-727
- Winterbourn C.C. Clin. // Exp. Pharmacol. Physiol. - 1995. - Vol. 22, № 11. - P. 877 - 880
- Rice-Evans C.A., Diplock A.T. // Free Radic. Biol. Med. - 1993. - Vol. 15. - P. 77 - 96.
- Batzri S., Korn E.D. Single bilayer liposomes prepared without sonication // Biochim.Biophys. Acta. - 1973. - Vol. 298. - P. 1015 - 1019.
- Zaitsev V.G., Zakrevski V.M. Modelling of peroxide oxidation of lipids *in vitro*. Application dinitrophenylhydrazine for an intensity estimation peroxide oxidation phosphatidylcholine liposomes // Proceedings of the Volgograd medical academy. - 2000. - № 6. - Vol. 56. - P. 130-133.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview // Methods Enzymol. - 1990. - Vol. 186. - P.1-85.
- Bonnefont-Rousselot D., Segaud C., Jore D., Delattre J., Gardes-Albert M. Antioxidant effect of probucol on $\text{RO}_2^{\cdot}/\text{O}_2^{\cdot}$ -induced peroxidation of human low-density lipoproteins // Radiat. Res. - 1999. - Vol. 151, № 3. - P. 343-353.
- Liebler D.C., McClure T.D. Antioxidant reactions of carotene: Identification of carotenoid-radical adducts // Chem. Res. Toxicol. - 1996. - Vol. 9, № 1. - P. 8-11.
- Rice-Evans C.A., Diplock A.T. Current status of antioxidant therapy // Free Radical Biol. Med. - 1993. - Vol.15. - P.77-96.
- Olson J.A. Benefits and liabilities of vitamin A and carotenoids // J. Nutr. - 1996. - Vol.126, № 4 - P.1208-1212.

Реферат

ВИКОРИСТАННЯ МОДЕЛЬНОЇ СИСТЕМИ НА ОСНОВІ ФОСФАТИДИЛХОЛІНОВИХ ЛІПОСОМ ДЛЯ ОЦІНКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ

Русланов А.Д., Башилов А.В.

Ключові слова: ліпосома, перекисне окиснення, антиоксидантна активність.

Вивчена динаміка накопичення карбонільних сполук у ході перекисного окиснення фосфатидилхолинових ліпосом у залежності від часу окиснення та природи системи ініціації пероксидації (H_2O_2 , CuSO_4 , $\text{CuSO}_4 + \text{H}_2\text{O}_2$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 + \text{H}_2\text{O}_2$).

Summary

APPLICATION OF MODEL SYSTEM BASED ON PHOSPHATIDYLCHOLINE LIPOSOMES IN ESTIMATION OF ANTI-OXIDANT ACTIVITY

Ruslanov A.D., Bashylov A.V.

Key words: liposomes, peroxidation, antioxidant activity.

The research studies the dynamics of carbonyl compounds' accumulation in the course of phosphatidylcholine liposome peroxidation depending on the oxidation period and the nature of peroxidation initiation system (H_2O_2 , CuSO_4 , $\text{CuSO}_4 + \text{H}_2\text{O}_2$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 + \text{H}_2\text{O}_2$).

УДК 577.112.386:617.711-002

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОНЬЮНКТИВИТЕ

Селиванова О.В.

Луганский государственный медицинский университет

Изучено влияние серосодержащих препаратов на уровень глутатиона в ткани конъюнктивы и слезной жидкости при развитии экспериментального конъюнктивита.

Ключевые слова: глутатион, конъюнктивит, слезная жидкость.

Глутатион играет ключевую роль не только в физиологии тканей органов зрения (слизистой оболочки конъюнктивы и др.), но также и в патогенезе разнообразных воспалительных заболеваний конъюнктивы [1, 3]. Присутствие высоких концентраций глутатиона в конъюнктиве и слезной жидкости можно рассматривать как важнейший элемент защитной системы этих тканей. В этой связи особый интерес представляет изучение состояния тиоловой системы слизистой оболочки конъюнктивы и слезы при развитии патологических состояний, особенно при воспалительных процессах – наиболее частой патологии органа зрения. Исследование уровня концентрации глутатиона дает возможность в некоторых случаях установить степень поражения конъюнктивы и определить эффективность лечения.

Научная новизна работы – изучена эффективность серосодержащих препаратов при лечении экспериментального конъюнктивита.

Цель исследования – изучить влияние серосодержащих препаратов на уровень глутатиона в ткани конъюнктивы и слезной жидкости при развитии экспериментального конъюнктивита.

Материалы и методы исследования

Для проведения экспериментов было использовано 65 кроликов породы Шиншилла весом 2,2 - 2,9 кг. Работа с животными проводилась с учетом требований Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с экспериментальными животными, которые были предложены на Совете международных медицинских организаций (1985 г.) "О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием экспериментальных животных".

Конъюнктивит вызывали путем единичной субконъюнктивальной инъекции раствора полисахарида из *Escherichia coli* - K235 в верхний отдел бульбарной конъюнктивы. Клинические признаки оценивались модифицированным тестом Draize в начале - 0 и через 2 (I срок), 4 (II срок), 24 часа (III срок). Окончательная оценка складывалась из оценок степени хемоза, обводненности и гиперемии конъюнктивы [4].

Три экспериментальные группы (по 20 животных в каждой группе) животных получали серосодержащие препараты: «Тауфон», «Факовит» и

«Ацетилцистеин». В качестве контроля (5 животных) рассматривались данные, полученные на животных с моделированным конъюнктивитом без применения серосодержащих препаратов.

Определение концентрации глутатиона в слезной жидкости и ткани конъюнктивы производилось спектрофотометрически с помощью энзиматической рециклизации. Статистическая обработка результатов производилась с помощью соответствующих методов анализа [2] с использованием статистического пакета (SPSS 11.0).

Результаты исследования и их обсуждение

На рисунках 1, 2 представлены результаты биохимических исследований, отражающие уровень глутатиона в ткани конъюнктивы и слезной жидкости в различные сроки развития воспалительного процесса в условиях применения препаратов серосодержащих аминокислот («Факовит», «Тауфон», «Ацетилцистеин»).

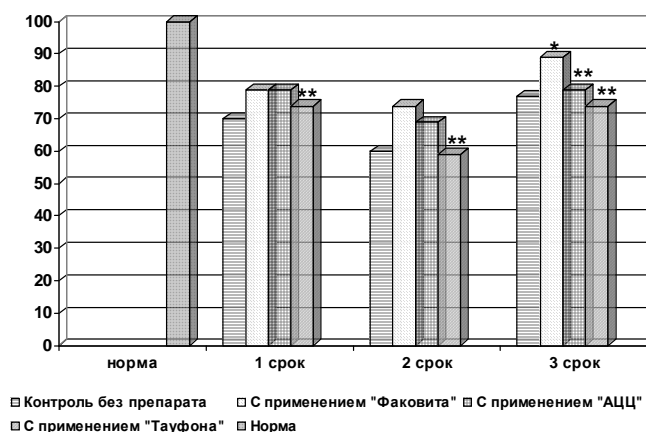


Рис. 1 Относительные показатели изменения уровня глутатиона в ткани конъюнктивы животных в различные периоды развития экспериментального увеита в условиях применения препаратов «Факовит», «АЦЦ» и «Тауфон»; * - различия статистически недостоверны по отношению к норме; ** - различия статистически недостоверны по отношению к контролю.

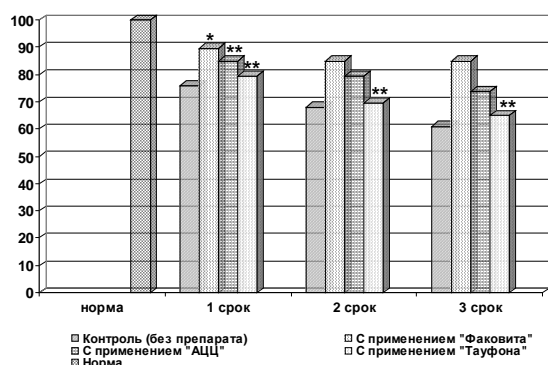


Рис. 2 Относительные показатели изменения уровня глутатиона в слезной жидкости у животных в различные периоды развития экспериментального увеита в условиях применения препаратов «Факовит», «АЦЦ» и «Тауфон»; * - различия статистически недостоверны по отношению к норме; ** - различия статистически недостоверны по отношению к контролю.

Как видно из приведенных данных при экспериментальном конъюнктивите использование «Ацетилцистеина», «Факовита» способствовало отчетливому возрастанию уровня глутатиона в начальные периоды воспалительного процесса – 2 часа и 4 часа. Напротив, в последний срок наблюдения (24 часа) значимое выпошение уровня глутатиона отмечалось только после

применение «Факовита», когда уровень кофермента был достоверно выше по сравнению с контролем и статистически не отличался от нормы. Данные относительно концентрации глутатиона в слезной жидкости свидетельствовали о высокой эффективности «Факовита» и «Ацетилцистеина». При этом после 24 часов эффект «Факовита» был наиболее выражен.

Выводы

Выраженное влияние на уровень глутатиона в слезе и ткани конъюнктивы при экспериментальном конъюнктивите оказывали препараты «Факовит» и «Ацетилцистеин».

Литература

1. Алиева З.А. Конъюнктивы и современные методы лечения. // Баку: Азернешр, 1983. - 31 с.
2. Cantin A.M., Bilodeau Z., Quellet C. Oxidant stress suppresses CFTR expression // Am. J. Physiol Cell Physiol. - 2006. - Vol. 290. - P. 262-270.
3. Choy CKM, Cho P, Chung WY. Water - soluble antioxidants in human tears: effects of the collection method. // Invest Ophthalmol Vis Sci. - 2001. - Vol. 42. - №13. - P. 3130-3134.
4. Liang H, Baudouin C, Labbe A. In vivo confocal microscopy and ex vivo flow cytometry: new tool for assessing ocular inflammation applied to rabbit lipopolysaccharide-induced conjunctivitis. // Molecular Vision. - 2006. - Vol.12. - P.1392-1402.

Реферат

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ СІРКОВІСНИХ АМІНОКИСЛОТ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ КОН'ЮНКТИВІТІ
Селіванова О.В.

Ключові слова: глутатіон, кон'юнктива, слъозова рідина.

Вивчено вплив сірковмісних препаратів на рівень глутатиону в тканині кон'юнктиви та слъозної рідини у розвитку експериментального кон'юнктивіту. Встановлено, що препарати „Ацетилцистеин” та „Факовит” сприяють зростанню рівня глутатиону в тканині кон'юнктиви та слъозної рідини.

Summary

THE USE OF SULPHUR-CONTAINING AMINO ACID DRUGS IN CASES OF EXPERIMENTAL CONJUNCTIVITIS.
Selivanova O.V.

Key words: glutathione, mucous tissue of conjunctiva, lachrymal liquid.

Influence of sulphur-containing drugs on the glutathione level in mucous tissue of conjunctiva and lachrymal liquid in cases of experimental conjunctivitis has been researched. It has been demonstrated, that "Acetylcysteine" and "Facovit" promote a significant rising of the glutathione level in the mucous tissue of conjunctiva and lachrymal liquid.

УДК: 611.813.1 : 611.018.83

ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ НЕЙРОНО-ГЛИАЛЬНО-КАПИЛЛЯРНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МАНУАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ПОСТЦЕНТРАЛЬНОЙ ИЗВИЛИНЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА МУЖЧИН

Сероух А.Г.

Харьковский национальный медицинский университет

Изучены особенности нейроно-глиально-капиллярных отношений мануальной области постцентральной извилины головного мозга мужчин. Выявлены возрастные особенности клеточного состава изучаемой области.

Ключевые слова: головной мозг, постцентральная извилина, нейроно-глиально-капиллярные отношения, возрастные различия.

О цитоархитектонике начали говорить еще во времена Мейнерта, когда создавали карты коры больших полушарий на основании различий в числе и плотности упаковки клеток разных типов и величины в гомологичных слоях разных частей коры [11]. В некоторых случаях применялись другие критерии, например, степень и временная последовательность миелинизации внутренних и наружных нервных волокон. В настоящий момент выделяют 52 цитоархитектонических поля [18]. Изучены многие структуры ствола и коры головного мозга, базальных ядер, белого вещества. Особое внимание уделяется вопросам трофики нейронов. Однако, недостаточно внимания уделялось нейроно - глиальным соотношениям и васкуляризации постцентральной извилины головного мозга человека, хотя в ней находятся нейроны, получающие сигналы от чувствительных нервных клеток — сенсорных нейронов, расположенных в коже и мышцах кистей рук [9,10,13-15] — мануальной области.

Повреждение мануальной области постцентральной извилины влечет за собой резкое расстройство анализа и синтеза кожных раздражений, утрачивается ощущение положения конечностей в пространстве, способность на ощупь определять форму предметов, их размеры, массу, характер поверхности (гладкая, шероховатая и т.д.), теряется дискриминационная чувствительность [1,2,13,16].

Данные о нейроно-глиально-капиллярных соотношениях представляют значительный интерес как для морфолога, так и для клинициста, в связи с часто встречающейся патологией центральной нервной системы, связанной с нарушением ее кровообращения.

Важным является изучение нейроно-глиальных соотношений, особенно при функциональных нагрузках нервной системы, а также трофического, глиального и капиллярного обеспечения нейронов.

В литературе не встречается данных о количестве нейронов, количестве глиальных клеток, плотности их взаиморасположения, степени васкуляризации зоны, которая отвечает за кож-

но-мышечную чувствительность кистей верхних конечностей - мануальной области, постцентральной извилины головного мозга человека. Следовательно, знания об этом способны помочь в решении вопросов, касающихся функционального состояния сенсорного кожно-мышечного анализатора кистей рук.

Цель нашей работы — изучение нейроно-глиально-капиллярных взаимоотношения и выявление возрастных особенностей клеточного состава мануальной области постцентральной извилины головного мозга мужчин.

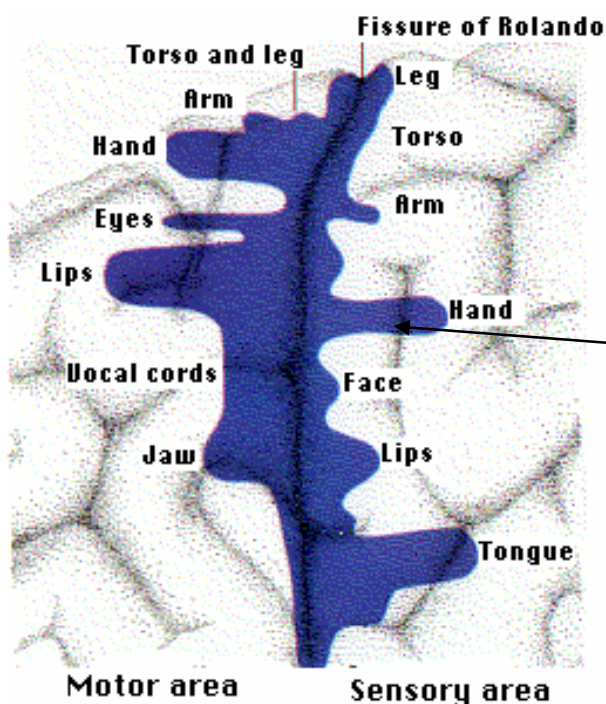
Материалы и методы

Исследование проводилось на препаратах области постцентральной извилины головного мозга, отвечающей за кожно-мышечную чувствительность кистей рук. Препараты получены от 22 трупов мужчин, в возрасте от 16 до 78 лет, которые были поделены на 4 возрастные группы: (до 20 лет, 20-40 лет, 40-60 лет, 60 и выше), умерших от причин, не связанных с патологией центральной нервной системы. Участки извилины для исследования были взяты из симметричных областей каждого полушария. Всего изучено 44 участка извилин головного мозга, отвечающих за кожно-мышечную чувствительность кистей рук.

Морфометрические исследования проводились на гистологических срезах толщиной в 7 мкм, окрашенных по Нисслю и гематоксилин-эозином по общепринятой методике [12]. Также были приготовлены полутонкие срезы толщиной 1 мкм [17]. Всего исследовано 484 срезов, интересующей нас области.

Подсчитывали в каждом поле зрения количество нейронов, глиальных клеток и сечений капилляров. Далее вычисляли показатели: плотность нейронов, глиальных клеток и капилляров на кв.мм.

Обработка результатов исследований проводилась с помощью методов биометрии и математической статистики, компьютерной программы "MS Word", "Statistica".



зона кожно-м'язцевої
чутливості ки-

Рис. 1 Постцентральна извилина зона кожно-м'язцевої чутливості кисти [Kimball's Biology Pages]

Результаты и их обсуждение

Проведено количественное исследование клеточных элементов в мануальной области постцентральной извилины человека у мужчин 4х возрастных групп, в процессе которого установлено, что плотность нейронов 1 группы - $1201,243 \pm 27,13 / \text{мм}^2$, клеток глии - $3457,467 \pm 36,5 / \text{мм}^2$, капилляров - $2108,315 \pm 37,69 / \text{мм}^2$. В то же время у мужчин 2 группы плотность нейронов - $1107,723 \pm 28,46 / \text{мм}^2$, клеток глии - $3597,735 \pm 45,7 / \text{мм}^2$, капилляров - $1997,267 \pm 39,40 / \text{мм}^2$. В свою очередь плотность нейронов 3 группы составляет - $998,156 \pm 21,34 / \text{мм}^2$, клеток глии - $3820,9149 \pm 47,3 / \text{мм}^2$, капилляров - $1790,936 \pm 35,36 / \text{мм}^2$, а у мужчин 4 группы плотность нейронов - $907,332 \pm 19,11 / \text{мм}^2$, клеток глии - $3983,865 \pm 47,7 / \text{мм}^2$, капилляров - $1680,158 \pm 34,96 / \text{мм}^2$;

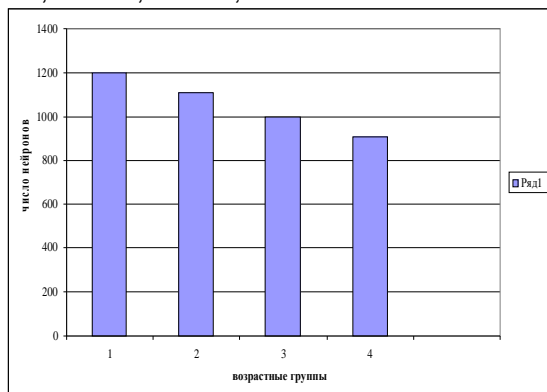


Рис. 2 Изменение количества нейронов мануальной области постцентральной извилины у мужчин в зависимости от возраста

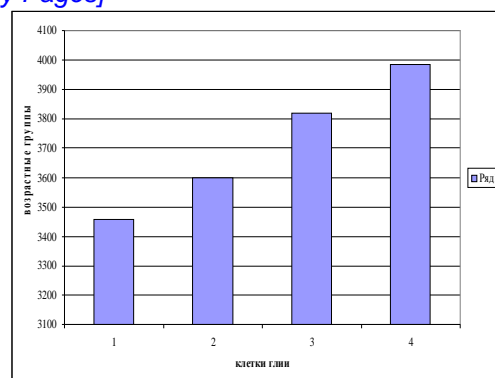


Рис. 3 Изменение количества глиальных клеток мануальной области постцентральной извилины у мужчин в зависимости от возраста

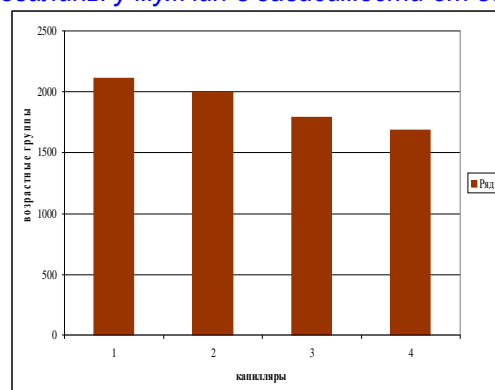


Рис. 4 Изменение количества капилляров мануальной области постцентральной извилины у мужчин в зависимости от возраста

Выводы

Таким образом, данные проведенного исследования показали, что среднее количество ней-

ронов в області постцентральної извилины, отвечающей за кожно-мышечную чувствительность кисти у мужчин разных возрастов – $1053,613 \pm 31,64$ / мм²; максимальное количество – $1201,243 \pm 26,46$ / мм²; минимальное – $907,332 \pm 29,16$ / мм²; Отмечается уменьшение числа нейронов с возрастом.

Среднее количество глиальных клеток – $3714,995 \pm 18,91$ / мм²; максимально $3983,865 \pm 27,54$ / мм², минимально $3457,467 \pm 26,12$ / мм²; Отмечается увеличение числа глиальных клеток с возрастом.

Среднее количество капилляров $1894,169 \pm 21,16$ / мм² максимально – $2108,315 \pm 28,26$ / мм², минимально – $1680,158 \pm 26,16$ / мм²; Отмечается уменьшение числа капилляров с возрастом.

Перспективой могут быть дальнейшие ультраструктурные исследования в коре постцентральной извилины как в норме, так и при патологических состояниях для выявления возрастных и половых особенностей головного мозга, а также различий между левым и правым полушариями.

Литература

1. Адрианов О.С. О структурных основах функциональной специализации полушарий мозга человека. Принцип и механизмы деятельности мозга человека. Л., 1985.- С.72-76.
2. Ажипа Я.И. Трофическая функция нервной системы / Я.И.Ажипа. - М.:Наука,1990. - 672с.
3. Бехтерева Н.П. О мозге человека. - СПб. : Нота Бена, 1994. - 250 с.
4. Бехтерева Н.П. О мозге человека. Век и его последняя декада в науке о мозге человека // Неврологии и психиатрии. - 1997. - Т.97, №10. – С. 47–58.
5. Боголепов Н.Н., Фокин В.Ф. Функциональная межполушарная асимметрия. - М. : Научный мир, 2004.- 728 с.
6. Дмитриева Н.И. Генетическая и половая дифференциация головного мозга / Н.И. Дмитриева, Ю.С. Дмитриев // Журнал эволюционной биохимии и физиологии.- 1992.-Т.28, №3.-С. 368-384.
7. Иваницкий А.М. Сознание и мозг / А.М. Иваницкий // В мире науки.-2005.-№11.
8. Кимура Д. Половые различия в организации мозга / Д. Кимура // В мире науки.- 1992.-Т.18, №3.-С. 5-16.
9. Масловский С.Ю., Пирятинская Н.Е. Нейроно-глиально-капиллярные отношения в парагиппокампальной извилине левого и правого полушарий головного мозга человека // Медицина сегодня и завтра. - 2008.- № 1.- С.29 – 32.
10. Масловский С.Ю., Пирятинская Н.Е. Особенности клеточных соотношений в энторинальной области головного мозга человека // Медицина сегодня и завтра. - 2008.- № 2.- С. 97-100.
11. Маунткэсл В. Организующий принцип функции мозга: Элементарный модуль и распределенная система.
12. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники / Г.А. Меркулов.- Ленинград: Медгиз, 1961 - С 162-165.
13. Рыженкова И.В., Масловский С.Ю. Нейроно-глиально-капиллярные взаимоотношения в предцентральной извилине головного мозга человека // Медицина сегодня и завтра. - 2008. - № 4.- С.39–40.
14. Рыхлик С.В. Морфологические особенности взаимоотношений в вентролатеральной группе ядер таламуса человека // Медицина сегодня и завтра. - 2008. - № 1.- С.20 – 22.
15. Рыхлик С.В., Масловский С.Ю. Исследование нейроно-глиально-капиллярных взаимоотношений винтральной группы ядер таламуса с использованием факторных моделей // Медицина сегодня и завтра. - 2008. - № 4.- С.35 - 38.
16. Яхно Н.Н. Изменения центральной нервной системы при старении / Н.Н. Яхно, А.Ю. Лавров. // Нейродегенеративные болезни и старение / под ред. И.А.Завалишина, Н.Н. Яхно, С.И. Гавриловой.- М., 2001.- С. 242 - 261.
17. Electron microscopy in biology. A practical approach / [Ed. by J.R. Harris].- N.Y.: Oxford University Press, 1991.- 308 p.
18. Krout K.E., Jenkins J.M., Loewy A.D. High-resolution scanner for neuroanatomical analysis // J. Neurosci. Methods. -2002. – V.113, №1. – P.37-40.
19. Passingham R.E. Brain size and intelligence in man / R.E. Passingham // Brain Behav. Evol.-1979.-Vol. 16.-P. 253-279.
20. Tsacopoulos M. The nutritive function of glia is regulated by signals released by neurons / M. Tsacopoulos, C Poitry- Yamate, S. Poitry // Glia. -1997.-Vol. 21, №1.- P. 84 - 91.
21. <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPageS/C/CNS.html>

Реферат

ВІКОВІ РОЗБІЖНОСТІ НЕЙРОНО-ГЛІАЛЬНО-КАПІЛЯРНИХ ВІДНОСИН МАНУАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ ПОСТЦЕНТРАЛЬНОЇ ЗВИВИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЧОЛОВІКІВ

Сероух О.Г.

Ключові слова: головний мозок, постцентральної звивини, нейро-гліально-капілярні відносини, вікова розбіжність.

Вивчено особливості нейроно-гліально-капілярних відносин мануальної області постцентральної звивини головного мозку у чоловіків. Виявлено вікові особливості клітинного складу вивчаємої області.

Summary

AGE-ASSOCIATED DIFFERENCES OF NEURONAL-GLIAL-CAPILLARY INTERACTIONS IN MANUAL REGION OF POSTCENTRAL GYRUS IN MEN BRAIN

Sieroukh O. G.

Key words: human brain, manual zone, postcentral gyrus, glial-neuronal capillary interactions, age-associated

The aim of this study was to analyze the glial-neuronal-capillary interactions and to establish age-associated differences in manual zone of postcentral gyrus of the man brain.

УДК 611.013.395

СТРОЕНИЕ ЗУБНОГО МЕШОЧКА ЗАЧАТКОВ МОЛОЧНЫХ РЕЗЦОВ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОДОНТОГЕНЕЗА

Старченко И.И., Прилуцкий М.К.

Высшее государственное учебное заведение Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава.

В работе изучалось строение зубного мешочка зачатков молочных резцов человека на 10-30 неделях внутриутробного развития. Установлено, что в изучаемый период зубной мешочек представляет собой соединительнотканную оболочку зубного зачатка. В процессе одонтогенеза происходит преобразование структуры зубного мешочка, что позволяет выделить в нём отличающиеся по строению соединительнотканые слои. На поздних этапах одонтогенеза соединительная ткань зубного мешочка является источником развития цемента и периодонта.

Ключевые слова: Зубной зачаток, зубной мешочек, развитие зуба.

Введение

Согласно данным литературы, зубной мешочек является составной частью зубного зачатка и имеет мезенхимальное происхождение [1,2]. Доказано, что основу его составляет соединительная ткань [1,2,4]. Однако, более детальные сведения, касающиеся особенностей его строения в различные периоды одонтогенеза, в современных литературных источниках отсутствуют.

Целью работы было изучение структурной организации зубных мешочков зачатков молочных резцов человека на 10-30 неделях внутриутробного развития.

Объект и методы исследования.

Объектом исследования являлись зачатки молочных резцов человека в период от 10 до 30 недель внутриутробного развития, которые были получены от мертворожденных плодов и после искусственного прерывания беременности по социальным и медицинским показаниям (всего 30 наблюдений). Забор материала проводили с учётом рекомендаций по взятию материала для морфологических исследований. После фиксации в нейтральном формалине, из тотальных препаратов верхних и нижних челюстей изготавливали эпоксидные шлифы, содержащие зачатки молочных резцов по специально разработанной нами методике [5]. Часть материала, (фрагменты верхних челюстей с зачатками медиальных молочных резцов размерами 4х3 мм.) после фиксации в 4% растворе глутарового альдегида и обработки по правилам, принятым в электронной микроскопии [3], заключали в ЕПОН-812 с последующим изготовлением полутонких срезов и окрашиванием их 1% раствором метиленового синего в смеси с 1% раствором буры.

Результаты и обсуждения.

На 10-12 неделях внутриутробного развития зубной мешочек зачатков молочных резцов представляет собой соединительнотканную оболочку, окружающую эмалевый орган и зубной сосочек, которая отличается от мезенхимы альвеолярных дуг более плотным расположением клеточных элементов. При детальном изучении становится очевидным, что зубной мешочек образован соединительной тканью, в составе которой соответственно определяются кле-

точные элементы, и межклеточное вещество. Клеточные элементы, входящие в состав зубного мешочка, следует отнести к различным по степени зрелости фибробластам, большинство которых имеют вытянутую, порой веретеновидную форму и длинные цитоплазматические отростки, ориентированные касательно по отношению к эмалевому органу и зубному сосочку. В непосредственной близости от эмалевого органа плотность расположения клеточных элементов несколько выше, чем в слоях зубного мешочка, расположенных на границе с мезенхимой. Волокнистый компонент межклеточного вещества соединительной ткани, образующей зубной мешочек, представлен коллагеновыми волокнами, плотность расположения которых также как и клеточных элементов увеличивается по мере приближения к эмалевому органу. Как и цитоплазматические отростки фибробластов, большинство коллагеновых волокон имеют касательную ориентацию по отношению к поверхности эмалевого органа (рис.1). Зубной мешочек не имеет чёткой границы с соединительной тканью зубного сосочка. Отличительными признаками последнего следует считать нарушение циркулярной ориентации цитоплазматических отростков фибробластов и коллагеновых волокон, появление среди клеточных элементов значительного количества мезенхимных клеток.

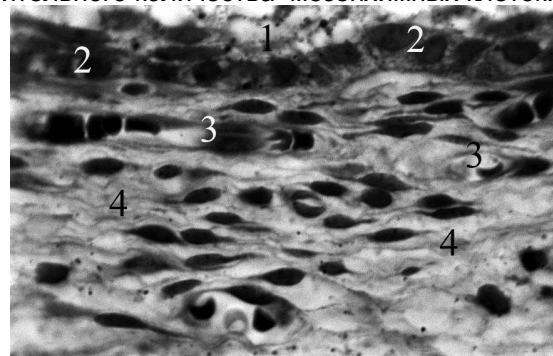


Рис.4.5 Коронковая часть медиального резца верхней челюсти на 10-12 неделях внутриутробного развития. Эпоксидный шлиф. Окраска метиленовым синим. Об-63^x; ок-10^x
1- промежуточный слой эмалевого органа; 2- наружный эпителий эмалевого органа; 3- кровеносные микрососуды; 4- соединительная ткань зубного мешочка.

На 14-16 неделях эмбриогенеза зубной мешочек, окружающий зачатки молочных резцов, заметно утолщается, в нём намечается разделение на два слоя, которые отличаются друг от друга характером и плотностью расположения клеточных элементов и фибриллярных структур. Внутренний слой зубного мешочка, располагающийся в непосредственной близости от наружного эпителия эмалевого органа, характеризуется плотным расположением клеточных элементов, среди которых в количественном отношении преобладают клетки фибробластического ряда. Кроме фибробластов различной степени зрелости встречаются также немногочисленные лимфоциты и единичные макрофаги. Второй отличительной особенностью внутреннего слоя зубного мешочка является преобладание в межклеточном веществе фибриллярного компонента, который представлен в основном коллагеновыми волокнами, ориентированными касательно по отношению к эмалевому органу.

Наружный слой зубного мешочка отличается от описанного ранее, в первую очередь, значительно меньшим количеством клеточных элементов, представленных практически исключительно фибробластами различной степени зрелости. Второй отличительной особенностью наружного слоя зубного мешочка следует считать незначительное количество фибриллярных структур в межклеточном веществе, вследствие чего на гистологических препаратах оно представляется аморфной массой, практически не окрашивающейся базофильными красителями.

Начиная с 18-20 недель внутриутробного развития в строении зубного мешочка на основании отличительных особенностей в плотности и характере расположения клеток и фибриллярных структур представляется возможным различить три слоя. Наиболее близкое положение к внутреннему эпителию эмалевого органа занимает соединительнотканый слой зубного мешочка, в котором относительно преобладают фибриллярные структуры. Среди последних, наряду с коллагеновыми, постоянно обнаруживаются эластические волокна, целесообразность наличия которых объясняется повидимому необходимостью в приспособлении зубного мешочка к изменению формы и размеров эмалевого органа в процессе его развития и роста (рис.2). Среднее положение в зубном мешочке занимает соединительнотканый слой, бедный клеточными элементами и волокнистыми структурами, в котором относительно преобладает основное вещество. Наличие такой рыхлой соединительнотканной прослойки может обеспечивать относительный сдвиг соединительнотканых слоев в процессе роста и превращения зубного зачатка в целом. Наиболее внешне расположен соединительнотканый слой зубного мешочка, который характеризуется значительным количеством клеточных элементов и фибриллярных структур. Среди первых в коли-

чественном отношении преобладают клетки фибробластического ряда. Значительно реже встречаются лимфоциты и макрофаги, а также расположенные поблизости кровеносных микрососудов единичные тканевые базофилы. Примечательным фактом является обнаруживаемая на эпоксидных шлифах тесная связь наружного слоя зубного мешочка с остеогенными зонами верхних и нижних альвеолярных отростков, в центральных отделах которых располагаются развивающиеся костные трабекулы.

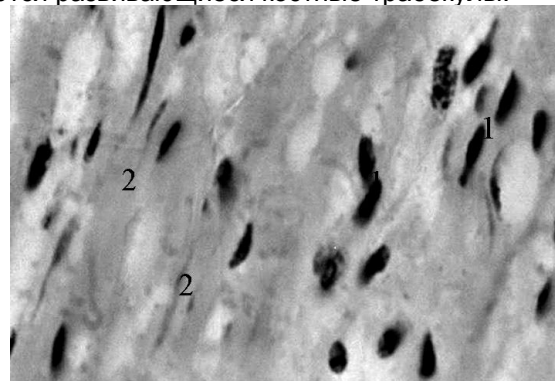


Рис. 2. Внутренний слой зубного мешочка зачатка нижнего медиального резца на 18-20 неделях внутриутробного развития. Эпоксидный шлиф. Окраска метиленовым синим. Об-63^х; ок-10^х

1- клеточные элементы фибробластического ряда; 2-фибриллярные структуры.

Приведенные морфологические факты позволяют рассматривать в изучаемый период одонтогенеза соединительнотканый комплекс зубного мешочка как предшественник цемента и периодонта.

Выводы

1. Зубной мешочек на 10-30 неделях внутриутробного развития человека представляет собой своеобразную соединительнотканную оболочку зубного зачатка.
2. В изучаемый период одонтогенеза происходит преобразование структуры зубного мешочка, что позволяет выделить в нём отдельные, отличающиеся по строению соединительнотканые слои.
3. На поздних этапах одонтогенеза соединительная ткань зубного сосочка является источником развития цемента и периодонта.

Перспективы дальнейших исследований

Планируется изучение особенностей строения зубных мешочков зачатков молочных зубов различных групп.

Литература

1. Быков В.Л. Функциональная морфология и гистогенез органов полости рта / В.Л. Быков - СПб.: СПбГМУ, 1995.-270 с.
2. Гемонов В.В. Развитие и строение органов ротовой полости и зубов / В.В.Гемонов, Э.Н.

- Лаврова, Л.И.- М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 202.- 256с.
3. Карупу В.Я. Электронная микроскопия / В.Я. Карупу. – К.: Выща школа, 1984. – 240с.
4. Прилуцький О.К. Строение зубного мешочка, наружного эпителия и пульпы эмалевого органа зачатка резца 4-месячного зародыша человека / А.К. Прилуцкий // Стоматологический альманах.- 2003. - № 5.- С.8-11.
5. Старченко И.И. Применение метода пластины в стереоморфологических исследованиях / И.И. Старченко, А.К. Прилуцкий // Вісник проблем біології і медицини.-2006.- Вип.2.- С. 420-422.

Реферат

БУДОВА ЗУБНОГО МІШЕЧКА ЗАЧАТКІВ МОЛОЧНИХ РІЗЦІВ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ ОДОНТОГЕНЕЗУ.

Старченко І.І., Прилуцький М.К.

Ключові слова: зубний зачаток, зубний мішечок, розвиток зуба.

У роботі вивчалася будова зубного мішечка зачатків молочних різців людини на 10-30 тижнях внутрішньоутробного розвитку. Встановлено, що в період, що вивчається, зубний мішечок є сполучнотканинною оболонкою зубного зачатка. В процесі одонтогенезу відбувається перетворення структури зубного мішечка, що дозволяє виділити в ньому сполучнотканинні шари що відрізняються за будовою. На пізніх етапах одонтогенезу сполучна тканина зубного мішечка є джерелом розвитку цементу і періодонта.

Summary

STRUCTURE OF DENTAL SAC OF TEMPORARY INCISOR GERMS ON THE DIFFERENT STAGES OF ODONTOGENESIS.

Starchenko I.I.

Keywords: dental germ, dental sac, tooth development.

The structure of dental sac of human temporary incisor germ on 10-30 weeks of fetal development has been studied. It has been found out that during the period under the investigation the dental sac is in the form of a connective-tissue shell of dental germ. In the process of odontogenesis there is transformation of dental sac structure, that allows to distinguish the connective-tissue layers of different structure. On the late stages of odontogenesis the connective tissue of dental sac is the source for cementum and periodontium formation.

УДК: УДК: [616.316–085.24+612.015] – 092.9

ЗМІНИ АКТИВНОСТІ ОРНІТИНДЕКАРБОКСИЛАЗИ ТА α -АМІЛАЗИ ЗА УМОВ ОМЕПРАЗОЛ-ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ В СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ЩУРІВ

Сухомлин А.А.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

За умов довготривалого введення омепразолу виникають патологічні зміни в тканинах слинних залоз щурів, а саме: підвищення активності орнітиндекарбоксилази і α -амілази та дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом.

Ключові слова: слинні залози, омепразол, гіпергастринемія, поліаміни, орнітиндекарбоксилаза, α -амілаза.

В клінічній практиці для лікування кислотозалежних захворювань широко застосовуються інгібітори протонної помпи (ІПП): омепразол, ланзопразол та інші, які знижують шлункову секрецію шляхом впливу на H^+/K^+ -АТФазу, що призводить до зниження шлункової секреції, і як наслідок – розвитку гіпергастринемії. Також гіпергастринемія спостерігається при розвитку гастринсекретируючих пухлин, наприклад, при синдромі Золлінгера-Еллісона. Вивчення метаболічних та морфо-функціональних змін в органах системи травлення в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії необхідне для розробки заходів щодо попередження та корекції небажаних наслідків. Важливим моментом дослідження метаболічних змін в тканинах слинних залоз щурів

при тривалому введенні омепразолу є дослідження активності орнітиндекарбоксилази. Орнітиндекарбоксилаза є ключовим ферментом синтезу регуляторних поліамінів таких як путресцин, спермін, спермідин та інших, які регулюють процеси реплікації та транскрипції, і як наслідок – проліферацію клітин та синтез білків. Також в ряді досліджень встановлена роль орнітиндекарбоксилази в механізмі дії фактору росту епідермісу (ФРЕ) [5]. В цих дослідженнях було показано, що ФРЕ підвищує активність орнітиндекарбоксилази та стимулює транспорт путресцину в фібробластах людини *in vitro*. Також активність орнітиндекарбоксилази в клітинах феохромоцити РС12 підсилюється цАМФ та гальмується путресцином. Наявні також дані про роль полі-

* Планова НДР: „Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення”

амінів, пов'язаних з орнітиндекарбоксилазою в механізмі дії ФРЕ [5]. Відомо, що поліаміни здійснюють вплив на різноманітні ферменти, що беруть участь в синтезі ДНК. В дослідях *in vitro* поліаміни стимулюють активність ДНК-залежної РНК-полімерази. Суттєва роль поліамінів полягає в ініціації синтезу пептидів шляхом зміни конформації рибосом. Таким чином поліаміни відіграють важливу регуляторну роль в процесах пов'язаних з біосинтезом білків та нуклеїнових кислот. Дослідження активності орнітиндекарбоксилази в умовах омепазол-індукованої гіпергастринемії дасть нам можливість оцінити процеси проліферації клітин та синтезу білків в слинних залозах щурів. Функціональні можливості слинних залоз можна оцінити за допомогою дослідження активності α -амілази в тканинах слинних залоз щурів, яка є металоферментом що має четвертинну структуру.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу омепазол-індукованої гіпергастринемії на тканини слинних залоз щурів. Експерименти виконані на 43 щурах-самцях лінії Вістар, вагою 180-250г. з дотриманням рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень згідно з Європейською конвенцією. Тварин утримували на звичайному раціоні в стандартних умовах віварію. Евтаназію тварин здійснювали під уретановим наркозом. Об'єктом дослідження були піднижньощелепні слинні залози та кров щурів.

Дослідним тваринам протягом 28 діб внутрішньоочередово вводили омепазол ("Sigma", США) у дозі 14 мг/кг. Контрольним щурам протягом 28 діб внутрішньоочередово вводили 0,2 мл води для ін'єкцій. Визначення активності орнітиндекарбоксилази (КФ 4.1.1.17) [1] та α -

амілази (КФ 3.4.1.1) [8] в слинних залозах здійснювали на 7, 14, 21 та 28 день введення ІПП. Для оцінки протеїназно-інгібіторного потенціалу тканин слинних залоз щурів досліджували загальну протеолітичну та антитриптичну активність [2]. Після завершення експерименту збирали кров для визначення вмісту гастрину радіоімунологічним методом за допомогою аналітичного набору "MP Biomedicals, UC" (USA). Нами встановлено, що вміст гастрину в плазмі крові щурів контрольної групи на 28 день склав $59 \pm 3,5$ пг/мл, порівняно з дослідними тваринами, яким вводили протягом 28 діб омепазол – $170 \pm 90,7$ пг/мл ($p < 0,05$). Таким чином тривале введення омепазолу викликає гіпергастринемію, вплив якої на метаболізм тканин слинних залоз вивчений недостатньо.

Поліаміни (путресцин, спермін, спермідин) є обов'язковими компонентами усіх біологічних систем. Численні дослідження вказують на першочергову роль поліамінів в регуляції різноманітних біологічних процесів, що відбуваються в живій клітині. Регуляторний вплив поліамінів переважно полягає у впливі на синтез білків та нуклеїнових кислот [3]. Під впливом на організм факторів оточуючого середовища відбуваються значні зміни метаболізму в цілому, перш за все в обміні білків та нуклеїнових кислот. Певну роль в цьому відіграють і поліаміни. Для дослідження обміну поліамінів в тканинах слинних залоз щурів в умовах омепазол-індукованої гіпергастринемії ми використали дослідження активності орнітиндекарбоксилази, яка каталізує ключову реакцію синтезу поліамінів – декарбоксилювання орнітину з утворенням путресцину, який приймає участь у регуляції біологічних процесів та є попередником синтезу інших поліамінів.

Таблиця 1 – Активність орнітиндекарбоксилази в тканинах слинних залоз щурів, ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність орнітиндекарбоксилази, нмоль/г*хв.
1. Контроль (n=12)	269,006 \pm 8,032
2. Омепазол 7 діб (n=5)	335,088 \pm 9,366
3. Омепазол 14 діб (n=5)	342,105 \pm 6,203
4. Омепазол 21 доба (n=5)	303,509 \pm 13,758
5. Омепазол 28 діб (n=16)	244,518 \pm 10,468
$p_{1-2} < 0.05$	$p_{1-4} < 0.05$
$p_{1-3} < 0.05$	$p_{1-5} > 0.05$

З таблиці 1 видно, що в умовах омепазол-індукованої гіпергастринемії активність орнітиндекарбоксилази підвищувалась, досягала максимуму на 14 день введення омепазолу та в подальшому знижувалась. Максимальна активність орнітиндекарбоксилази спостерігалась на 14 добу введення омепазолу і була в 1,27 рази вища, ніж у контрольних щурів ($p < 0,05$). На 28 добу введення ІПП активність орнітиндекарбоксилази знизилась в 1,1 рази ($p > 0,05$). Ці результати свідчать про те, що в умовах омепазол-індукованої гіпергастринемії спочатку підвищувалась активність орнітиндекарбоксилази, а у

подальшому її активність знижувалась. Останнє можна пояснити накопиченням поліамінів у тканинах слинних залоз, які здійснювали гальмівний вплив на орнітиндекарбоксилазу. Підвищення активності орнітиндекарбоксилази в умовах омепазол-індукованої гіпергастринемії можна пояснити тим, що гіпергастринемія стимулює утворення ФРЕ, який підвищує активність орнітиндекарбоксилази і таким чином стимулює утворення біогенних амінів. Поліаміни, в свою чергу, стимулюють процеси синтезу білків та нуклеїнових кислот. Отже, в умовах тривалої омепазол-індукованої гіпергастринемії відбувається

ся активація синтезу регуляторних поліамінів та активація синтезу білків, нуклеїнових кислот.

До складу слини входить близько 100 ферментів, які виконують різноманітні функції. Основним ферментом слини, що здійснює травну функцію, є α -амілаза, яка є металоферментом з четвертинною структурою і гідролізує α -1,4-глікозидні зв'язки в молекулах крохмалю та глікогену, в результаті чого утворюються олігосахариди, маль-

тоза та глюкоза. Збільшення секреції α -амілази відбувається під впливом катехоламінів та опосередковується підвищенням концентрації циклічних мононуклеотидів [6]. Ми вивчали активність α -амілази в гомогенаті слинних залоз щурів в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії з метою оцінки функціональних можливостей слинних залоз.

Таблиця 2 – Активність α -амілази в тканинах слинних залоз щурів, ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність α -амілази, мг/с*л.
1. Контроль (n=12)	71,951 \pm 2,005
2. Омепразол 7 діб (n=5)	91,61 \pm 1,707
3. Омепразол 14 діб (n=5)	95,707 \pm 1,095
4. Омепразол 21 доба (n=5)	86,049 \pm 1,259
5. Омепразол 28 діб (n=16)	81,779 \pm 2,191
$p_{1-2} < 0.05$ $p_{1-3} < 0.05$	$p_{1-4} < 0.05$ $p_{1-5} < 0.05$

З таблиці 2 видно, що в умовах омепразол-індукованої гіпергастринемії активність α -амілази в тканинах слинних залоз щурів підвищувалась, досягаючи максимуму на 14 добу – збільшення активності в 1,33 рази ($p < 0,05$). На 28 добу введення омепразолу також зберігається підвищення активності α -амілази в 1,14 рази ($p < 0,05$). Ці данні підтверджують стимуляцію процесів синтезу білків під дією гіпергастринемії та трофічний вплив гастрину на тканини слинних залоз щурів.

До фундаментальних досягнень сучасної науки відноситься визнання протеолізу як особливої форми фізіологічної регуляції. Регуляторна роль

протеолітичних ферментів здійснюється у двох формах: повного та обмеженого протеолізу. Повний протеоліз являє собою деградацію білка, розщеплення аномальних та ушкоджених білків. У той же час обмежений протеоліз вважається універсальним механізмом, відповідальним за утворення, інактивацію та модифікацію гормонів, ферментів та інших фізіологічно-активних речовин. При деяких патологічних станах відбувається надмірна активація протеолізу, що є важливою ланкою патогенезу деструктивних, запальних, алергічних реакцій, порушення процесів гемостазу, а також одним з факторів, що сприяє інвазії клітин злоякісних пухлин [4].

Таблиця 3 – Протеїназно-інгібіторний баланс тканин слинних залоз щурів, ($M \pm m$)

Показник	Група тварин	
	1. Омепразол 28 діб (n=17)	2. Контроль (n=12)
Загальна протеолітична активність, мкмоль/г*хв.	0,38 \pm 0,02	0,33 \pm 0,01
Загальна антитриптична активність, г/кг	22,65 \pm 0,43	16,83 \pm 0,46
p_{1-2}	< 0.05	< 0.05

Досліджуючи протеїназно-інгібіторний баланс слинних залоз щурів в умовах тривалої омепразол-індукованої гіпергастринемії, ми отримали наступні результати: загальна протеолітична активність підвищилась в 1,17 разів, в той час як загальний вміст інгібіторів протеолізу знизився в 1,35 разів (табл.2). Таким чином, за умов тривалого введення ІПП виникає дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу тканин слинних залоз за декомпенсаторним характером. Підвищення загальної протеолітичної активності може пояснювати зниження активності ферментів орнітиндекарбоксилази та α -амілази на 21-у та 28-у добу введення омепразолу у зв'язку з можливим їх протеолізом.

Тривале застосування омепразолу призводить до достовірного підвищення вмісту в плазмі крові гастрину, і як наслідок – до патологічних змін в тканинах слинних залоз. До таких змін відноситься підвищення активності орнітиндекарбоксилази, яка каталізує ключову реакцію синтезу

поліамінів, що регулюють синтез білків та нуклеїнових кислот в клітині, а відповідно і процеси проліферації та диференціювання клітин. Підвищення активності орнітиндекарбоксилази та збільшення вмісту поліамінів може призвести до неконтрольованої проліферації клітин та до їх малігнізаціяції в тканинах слинних залоз щурів. Підтвердженням активації процесів синтезу білків є підвищення активності α -амілази в тканинах слинних залоз щурів. Максимум активності цих ферментів спостерігається на 14-у добу введення щурам омепразолу. Подальше зниження активності орнітиндекарбоксилази та α -амілази можна пояснити активацією протеолітичних процесів, про що свідчить достовірне зростання протеїназу на тлі зниження антитриптичної активності. Таким чином, тривале введення омепразолу призводить до активації процесів синтезу регуляторних поліамінів, α -амілази та до розвитку дисбалансу протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом.

Література

1. Храмов В.А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека / В.А. Храмов. // Клин. лаб. диагностика. – 1997. - №4. – С. 14-15
2. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. – К.: Здоровья, 1988. – 200 с.
3. Гусейнов Г.О. Роль полиаминов в защите организма при экстремальных воздействиях / Гусейнов Г.О., Исмаилов И.А. // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии : сборник научных работ. – Томск, 2004. - С.412-414.
4. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна. Часть 2 Методы моделирования физиологических и патологических процессов / Денисов А.Б. – М.: Издательство РАМН, 2003. – 60 с.
5. Сукманский О.И. Биологически активные вещества слюнных желез / Сукманский О.И. – К.: Здоровья, 1991. – 112с.
6. Тарасенко Л.М. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты) / Тарасенко Л.М., Суханова Г.А., Мищенко В.П., Непорада К.С. – Томск: Издательство НТЛ, 2002. – 124 с.
7. Anthony E. Pegg. Mammalian polyamine metabolism and function / Anthony E. Pegg // International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Inc.- 2008.- V. 999.- P.987-994.
8. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В.Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотиницкая и др. – М.:Медицина,1987. – 368с.
9. Li Li. Inhibition of polyamine synthesis induces p53 gene expression but not apoptosis / Li Li, Ji Li, Jaladanki N. Rao, Minglin Li, Barbara L. Bass, and Jian-Ying Wang. // Am. J. Physiol. Cell Physiol.- 1999.-V. 276. - P946-954.
10. Morgan, David M.L. Polyamine Protocols / Morgan, David M.L. // Humana Press Inc. Totawa. Methods in Molecular Biology.- 1997.- Vol. 79.- 183 p.
11. Morley D.J. Amylase expression in human parotid neoplasms: evidence by in situ hybridization for lack of transcription of the amylase gene / Morley D.J., Hodes M.E.// J. Histochem. Cytochem.- 1988.- V.36.- P.487-491.
12. Qing Yuan. Polyamine regulation of ornithine decarboxylase and its antizyme in intestinal epithelial cells / Qing Yuan, Ramesh M. Ray, Mary Jane Viar, Leonard R. Johnson. // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2001. – V.280. – P.130-138.
13. Ramesh M. Ray. Polyamine depletion delays apoptosis of rat intestinal epithelial cells / Ramesh M. Ray, Mary Jane Viar, Qing Yuan, and all. // Am. J. Physiol. Cell Physiol.- 2000.- V. 278. – P.480-489.
14. Rob Beynon. Proteolytic enzymes : a practical approach / Ed. Rob Beynon and Judith S.Bond. – 3rd ed. // Oxford University Press. - 2001. – 340 p.
15. Seiler N. Polyamine metabolism / Seiler N. // Digestion.- 1990.- 46 p.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ОРНИТИНДЕКАРБОКСИЛАЗЫ И α -АМИЛАЗЫ В УСЛОВИЯХ ОМЕПРАЗОЛ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГАСТРИНЕМИИ В СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ КРЫС
Сухомлин А.А.

Ключевые слова: слюнные железы, омепразол, гипергастринемия, полиамины, орнитиндекарбоксилаза, α -амилаза.

В условиях длительного введения омепразола возникают патологические изменения в тканях слюнных желез: повышение активности орнитиндекарбоксилазы и α -амилазы, а также дисбаланс протеиназно-ингибиторного потенциала по декомпенсаторному типу.

Summary

CHANGES IN ORNITHINE DECARBOXYLASE AND α -AMYLASE ACTIVITY UNDER OMEPRAZOLE-INDUCED HYPERGASTRINEMIA IN SALIVARY GLANDS OF RATS
Sukhomlyn A.A.

Key words: salivary glands, omeprazole, hypergastrinemia, polyamine, ornithine decarboxylase, α -amylase.

Under the long-term introduction of omeprazole long there are observed pathological changes in tissues of salivary glands manifested by increasing in activity of ornithine decarboxylase e, α -amylase and by proteinase-inhibitor imbalance according to the decompensated type.

УДК 611 - 07:004

КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ДЛЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДВУМЕРНЫХ ЦИФРОВЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ АНАТОМИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ - TDI ANALIZER.

Томаш Д.С., Бешуля О.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Патология почек занимает одну из лидирующих позиций в общей структуре смертности и инвалидизации населения, однако ранняя аппаратная диагностика заболеваний серьезно ограничена из-за отсутствие количественных критериев нормы строения артериального русла и чашечно-лоханочного аппарата. Разработан и опробован новый программный комплекс (TDI Analyzer) для обработки и анализа двумерных изображений морфологического препарата почки, сосудистого и экскреторного русел органа. Данный комплекс может быть использован для получения данных, необходимых для определения основных принципов морфологической организации артериального русла и чашечно-лоханочного аппарата, а также определения статистических закономерностей параметров, описывающих данные структуры.

Ключевые слова: анализатор, исследователь, двумерные, анатомические, изображения, плоскость, плоскостной, морфометрия;

С каждым годом медицина меняется принципиально и в основе этого преобразования лежит интенсивное развитие всех видов аппаратной диагностики, что позволяет прямое выявление причин заболевания, вместо выяснения причинных признаков[1,2]. На сегодняшний день патология аппарата мочевых органов, а в частности почек занимает одну из лидирующих позиций в общей структуре смертности и инвалидизации населения[3,4], таким образом, становится понятно, насколько велика актуальность вопроса ранней диагностики заболеваний именно данного органа[5]. Чаще причиной патологии является поражение сосудистой или экскреторной системы[6,7,8], однако отсутствие в настоящее время количественных критериев нормы строения артериального русла и чашечно-лоханочного аппарата существенно сдерживает возможности существующих методов диагностики[9,10]. Следовательно особое значение на сегодняшний день приобретает разработка новых методик анализа и программных комплексов, задачей которых, станет анализ параметров для определение морфологических принципов организации сосудистого русла и экскреторного аппарата почки человека в нормальных условиях. Кроме того совершенно очевидна необходимость расчета статистических закономерностей, характерных для сосудистого русла и чашечно-лоханочного аппарата, так как это является основой паттерна нормы для данных структур. В свою очередь модель нормы сможет удовлетворить возрастающие потребности диагностики и поможет обеспечить оптимизацию, автоматизацию и следовательно ускорение процесса выявления патологий.

Цель исследования: создать программный комплекс, предназначенный для анализа двумерных плоскостных изображений и исследования параметров, необходимых для определения характерных морфологических принципов организации сосудистого русла и экскреторного аппарата почек человека.

Материалы и методы

Разрабатывалась новая методика обработки оцифрованного морфологического материала, в основе которой лежал принцип изучение всего цветового спектра, которым характеризовалось анализируемое двумерное изображение с последующим анализом каждого из элементов плоскости. Соответственно было определено, что для каждой структуры присущи оригинальные (свойственные только ей) цветовые интервалы и элементы других структур, не относящиеся к исследуемой никогда не попадали в данный предел. Именно такое соотношение и стало основой при написания алгоритмов нового программного комплекса, предназначенного для разделения всего изображения в соответствии с цветовыми интервалами, характеризующими те или иные структуры, вычленения и последующей работы, как с исследуемыми областями, так и со всей плоскостью в целом.

Для анализа распределения интенсивности основных цветов изображения использовали гистограммы, которые строили следующим образом: интенсивность основного цвета может изменяться в диапазоне целых чисел от 0 до 255. Диапазон делится на интервалы. Количество интервалов может варьироваться в диапазоне от 2 до 256. Алгоритм построения гистограммы заключался в переборе всех пикселей изображения, выделении интенсивности основных цветов и вычислении частоты попадания интенсивности в эти интервалы. Соответственно графическое изображение гистограммы получали методом построения на каждом интервале прямоугольника, высота которого равна количеству попаданий значений в этот интервал.

Для более подробного и точного исследования изображения использовали метод сегментации. В качестве сегмента был выбран квадрат. Сегменты располагали вдоль двух линии, соединяющей две наиболее удаленные точки на плоскости, перпендикулярно данной линии строили вторую линию сегментации. Определе-

ние интенсивности основных цветов в каждом из сегментов проводили по тем же принципам, что и для всего изображения.

Результаты и их обсуждение

Был разработан программный комплекс TDI Analyzer (two-dimensional image analyzer). Элементы интерфейса созданной программы и правила работы приведены ниже.

Интерфейс состоит из следующих частей: рабочий стол – область, предназначенная для отображения результатов анализа изображения, а также выбора его областей и структур; вверху

находится панель вкладок, соответствующая этапам исследования; слева - меню управления, необходимое для управления и сохранения результатов обработки плоскости среза. Для того, чтобы выбрать необходимое изображение, необходимо воспользоваться функцией «Открыть bmp», либо проследовать: «Файл» – «открыть» (рекомендовано использовать изображение с расширением bmp).

На рабочем столе программы появится анализируемое изображение:

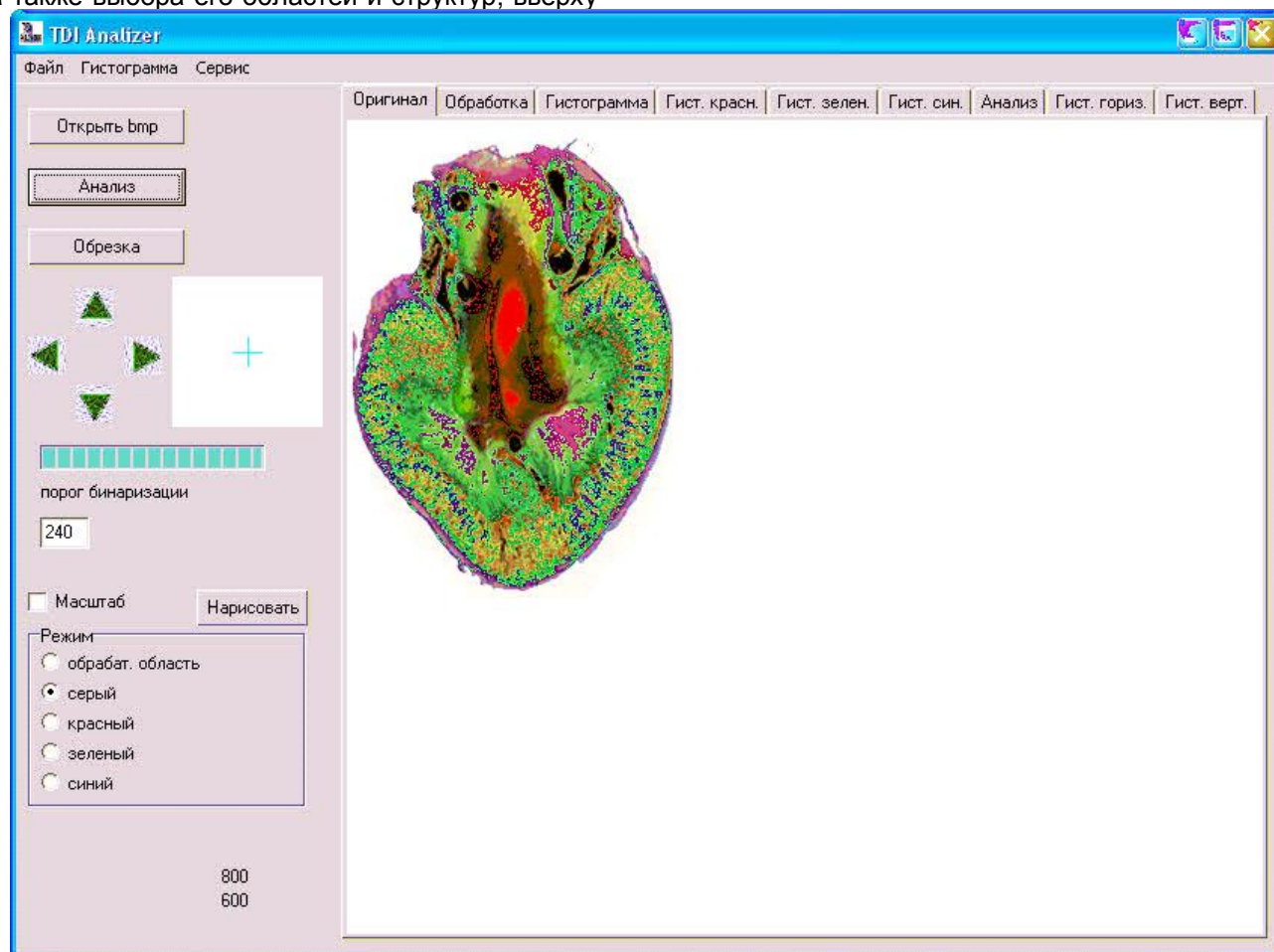


Рис.1 Изображение исследуемого среза почки

Если размеры изображения столь велики, что визуальная работа с плоскостью становится затруднительной, следует воспользоваться функцией «масштаб», что позволит лучше осуществлять контроль за обработкой и работой программы. Пользователь должен убедиться, что кроме исследуемого изображения на рабочем столе нет других объектов, иначе результаты дальнейшей работы будут неверны. Далее следует этап обработки - кнопка «Анализ», после

чего пользователь на вкладке «обработка» получит изображение интенсивность цвета которого будет находиться в диапазоне от 0 до 255. Функция «Обрезка» поможет избавиться от «лишнего фона» изображения, оставив только интересующий объект. Следующий этап – построение программой гистограммы, отражающей распределения интенсивности серого цвета. Для этого необходимо выбрать в меню «Гистограмма» - «Нарисовать»:

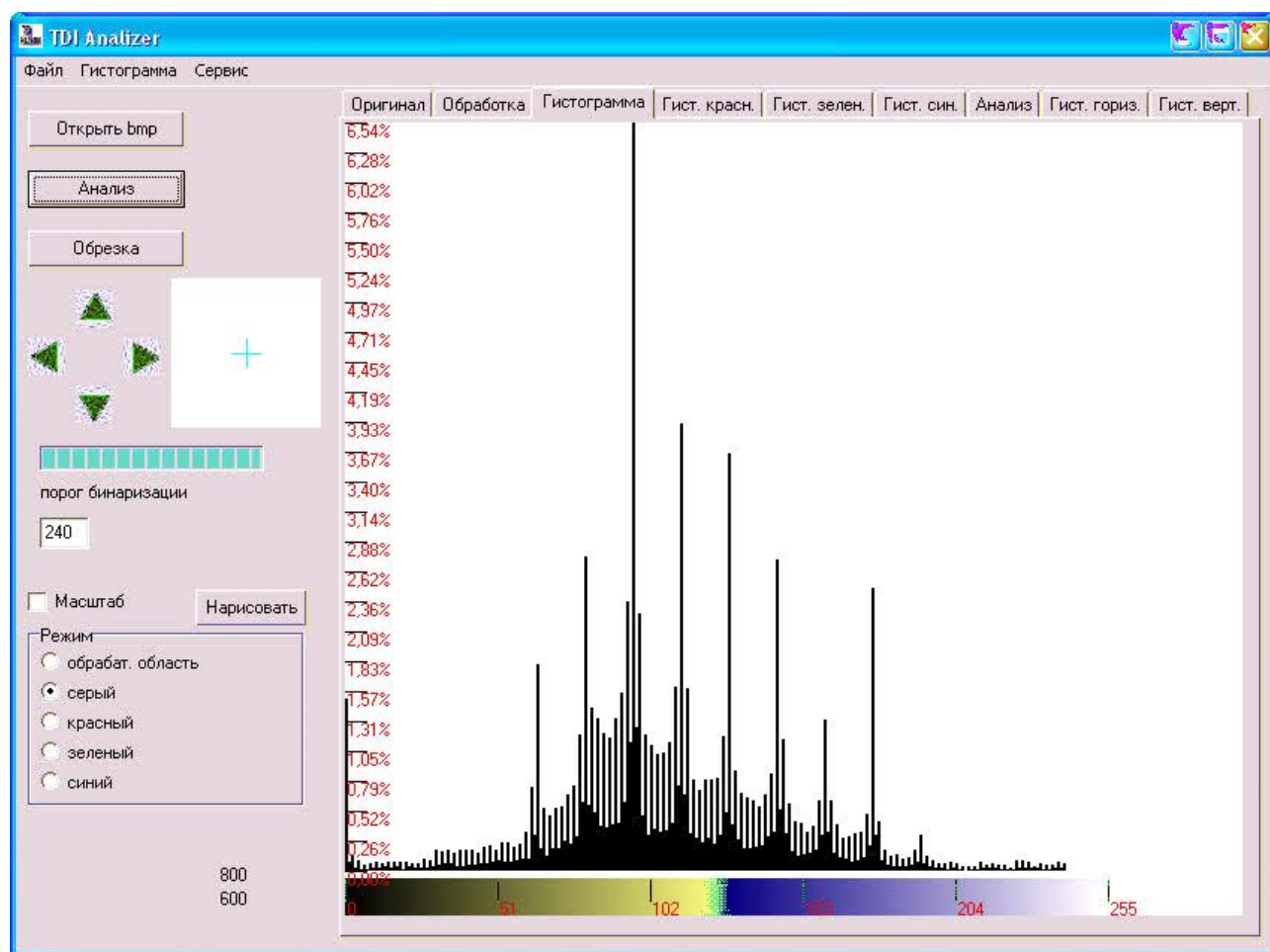


Рис.2 Гистограмма распределения интенсивности серого цвета

Полученный результат можно сохранить, воспользовавшись функцией «Сохранить гистограмму» в том же меню. Файл будет помещен в папку, содержащую исследуемое изображение. Кроме основной гистограммы будут построены три графика гистограмм распределения интенсивности основных цветов: красного, зеленого и синего, ознакомиться с которыми можно на соответствующих вкладках.

Теперь пользователь может перейти к установлению цветового интервала определенных, интересующих его элементов и структур

изображения. Вернувшись на вкладку «Оригинал», и воспользовавшись функцией «Фиксировать точки» (в меню «Сервис»), можно выбрать какие именно образования на изображении будут подвергнуты анализу. «Увеличительное стекло», расположенное слева от рабочего стола, значительно облегчает задачу. После этого, перейдя на вкладку «Анализ», пользователь получит необходимую информацию о цветовых интервалах и сможет задать желаемые величины для подробного исследования.

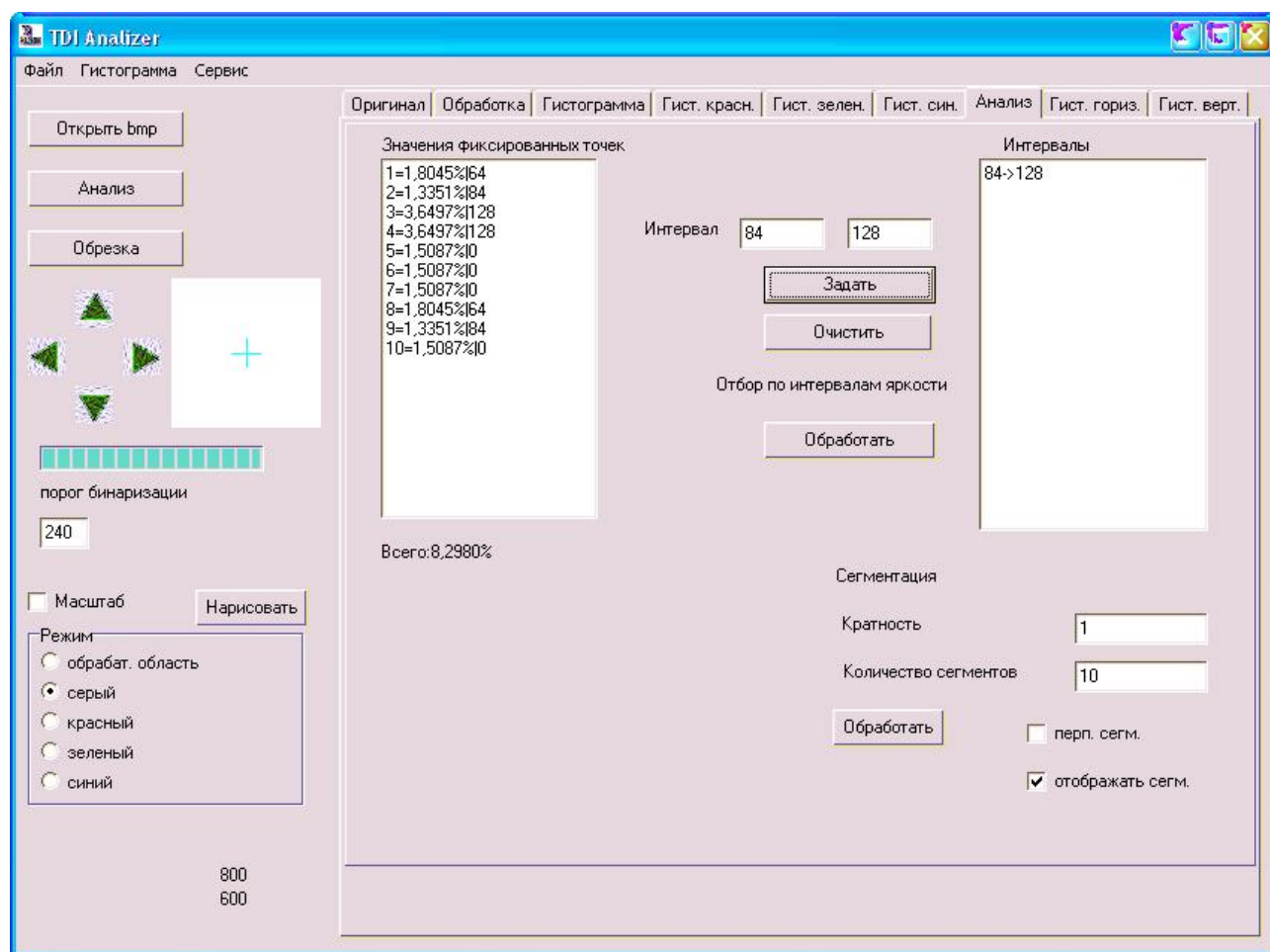


Рис. 3 Вкладка анализа

На этой же вкладке необходимо задать порядок сегментации: кратность сегментов и сколько сегментации будет выбрано: одна или две. Кроме того, тут же можно преобразовать оригинал, произведя обор по интервалам яркости (кнопка «обработать»). После обработки на рабочем столе (вкладка оригинал) останутся только те пиксели, которые относятся к заданному пределу в строгом соответствии с их первоначальной локализацией.

Завершающий этап – получение характеристики сегментированной плоскости. Для этого, как и ранее, необходимо выбрать в меню «Гис-

линий

тограмма» пункт «Нарисовать», после чего на соответствующих вкладках («Гист. гориз» и «Гист.верт») будут построены гистограммы, отображающие распределение интенсивности заданных цветовых интервалов в каждом сегменте. Данные графики позволят дать пользователю сравнительную характеристику и сделать соответствующее заключение о количественном соотношении и расположении исследуемых структур.

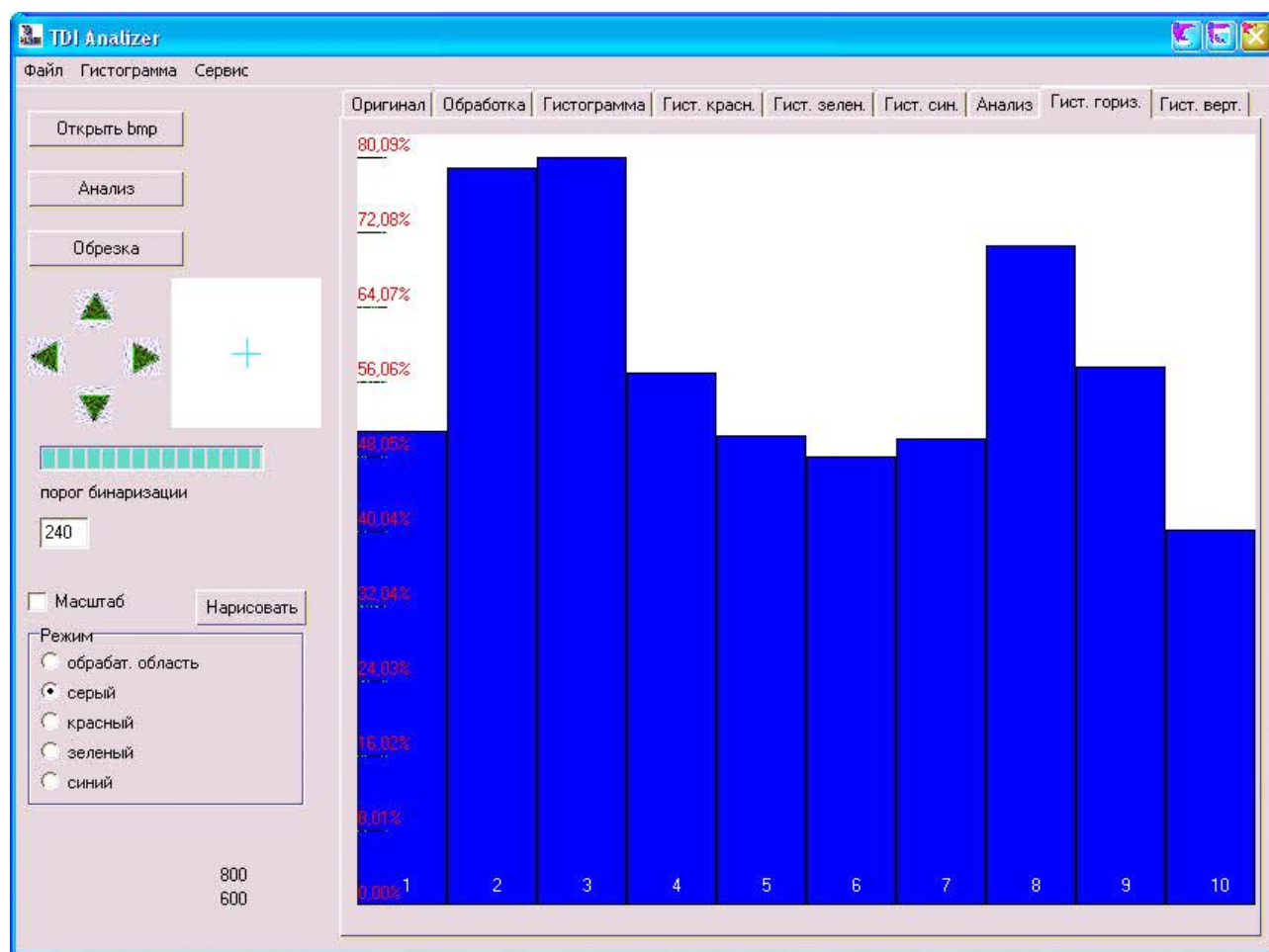


Рис. 4 Распределение интенсивности заданного цветового интервала.

Выводы

Разработан и опробован новый программный комплекс (TDI Analyzer) для обработки и анализа двумерных изображений морфологического препарата почки, сосудистого и экскреторного русел органа. Данный комплекс может быть использован для получения данных, необходимых для определения основных принципов морфологической организации артериального русла и чашечно-лоханочного аппарата, а также определения статистических закономерностей параметров, описывающих данные структуры.

Перспективы

Сегодня исследования становятся все более тонкими и сложными. Они требуют высокой точности, скорости, обработки больших массивов информации в единицу времени. Всего этого традиционные методы диагностики, когда вся работа ложится на плечи специалиста обеспечить уже не могут. Кроме того, ни одна крупная клиника или специализированный диагностический центр не может не задумываться об автоматизации работы и компьютеризации обработки, получаемых в ходе обследований данных, поэтому сложно недооценивать значение данной методики и программного комплекса TDI Analyzer, делающими возможным заполнить су-

ществующие пробелы в морфологии, ограничивающие аппаратные методы диагностики, что позволит наконец в полной мере оптимизировать и ускорить диагностический процесс.

Литература

1. Терновой С.К. Компьютерная томография/ С. К. Терновой, А. Б. Абдураимов, И. С. Федотенков – М.:ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 176 с.
2. Торстен Б. Меллер. Норма при КТ- и МРТ-исследованиях/ Торстен Б. Меллер, Эмиль Райф. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 256 с.
3. Морфологические изменения почек у больных вазоренальной гипертензией / [А.Ф. Возиянов, А.М. Романенко, А.Ю. Щербак и др.] // Вісн. морфології. - 2000. - Т. 6, № 2. - С. 247-248.
4. Крис А.О'Каллагхан. Наглядная нефрология/А.О'Каллагхан; под ред. Е.М. Шиловой. - М.:ГЭОТАР - Медиа, 2000. - 128 с.
5. Мухин Н.А. Диагностика и лечение болезней почек/ Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М., Козловская Л.В. - М.:ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 384 с.
6. Куцяк Т.Л., Квятковська Т.О., Квятковский Є.А. Комплексне ультразвукове дослідження стану нирок і верхніх сечовидільних шляхів при обструктивних уропатіях // Укр. радіолог. журн. - 2003. - № 1. - С. 99-106.
7. Рентгенологический атлас заболеваний и повреждений мочевых органов/[Г. Е. Труфанов, С. Б. Петров, В. В. Рязанов, А. М. Опекунова, А. В. Мищенко] - М.: ЭЛБИ-СПб, 2007. - 336 с.

8. Буйлов В. М. Спиральная компьютерная томография при опухолях почки / В. М. Буйлов, А. В. Борисанов, А. П. Иванов- М.: Практическая медицина, 2009. – 112 с.
9. Этюды современной ультразвуковой диагностики / [А.А. Гуч, О.Б. Дынник, И.И. Сухарев и др.] – К.: Укрмед, 2000. – Вып. 1. Исследование брюшной аорты, сосудов таза и нижних конечностей. Новые технологии в ультразвуке. - 192 с.
10. Грант М. Ультразвуковые исследования мочевыделительной системы/ Грант М. Бакстер., Пол С. Сидху - М.:МЕДпресс-информ, 2009. – 280с.

Реферат

КОМП'ЮТЕРНА ПРОГРАМА ДЛЯ МОРФОМЕТРИЧНОГО АНАЛІЗУ ДВОВИМІРНИХ ЦИФРОВИХ ЗОБРАЖЕНЬ АНАТОМІЧНИХ ОБ'ЄКТІВ - TDI ANALIZER

Томаш Д.С., Бешуля О.О.

Ключевые слова: Аналізатор, дослідник, двовимірні, анатомічні, зображення, площа, площинний, морфометрія;

Патологія нирок займає одну з лідируючих позицій в загальній структурі смертності та інвалідизації населення, однак рання апаратна діагностика захворювань обмежена через відсутність кількісних критеріїв норми будови артеріального русла і екскреторного апарату. Розроблений і випробуваний новий програмний комплекс (TDI Analyzer) для обробки та аналізу двовимірних зображень морфологічного препарату нирки, судинного і екскреторного русел органу. Комплекс може бути використаний для одержання даних, необхідних для визначення основних принципів морфологічної організації артеріального русла і екскреторного апарату, а також визначення статистичних закономірностей параметрів, що описують дані структури.

Summary

COMPUTER PROGRAM "TDI ANALYZER" FOR MORPHOMETRIC ANALYSIS OF 2D DIGITAL IMAGES OF ANATOMICAL OBJECTS

Tomash D., Beshulia O.

Key words: "TDI Analyzer", researcher, two-dimensional, anatomical, pictures, plane, planar, morphometry.

The pathology of kidneys takes a leading position in the overall mortality and disability of the population, but the early computerized diagnostics of the diseases is limited due to the lack of quantitative criteria referring to the normal structure of the arterial bed and the excretory apparatus. The new software system (TDI Analyzer) for the processing and analyzing of 2D images of the morphological kidney specimens, the vascular and excretory channels has been developed and tested. This complex may be used to obtain the data required to determine the basic principles of morphological organization of the arterial bed and excretory apparatus, as well as to identify the statistical regularities of the parameters describing the above mentioned structures.

УДК 577.115+616.441-008.64+543.272.454

СТАН СИСТЕМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ ГІПОТИРЕОЗУ ПРЕПАРАТОМ "ЙОДИД-100" ТА α -ТОКОФЕРОЛОМ

Тучак О.І.

Івано-Франківський національний медичний університет

В експериментах на лабораторних щурах вивчали вплив α -токоферолу на стан вільнорадикального окислення ліпідів при комплексній корекції експериментального гіпотиреозу. У результаті дослідження встановлено, що при використанні препарату "Йодид-100" показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) пригнічувались у незначній мірі. При комбінованій корекції гіпотиреозу "Йодидом-100" та α -токоферолом відмічалось виражене зниження показників ПОЛ, що вірогідно не відрізнялись від аналогічних даних у інтактних тварин. Отримані результати свідчать про доцільність використання α -токоферолу для комплексної корекції гіпотиреозу.

Ключові слова: вільнорадикальне окислення ліпідів, гіпотиреоз, корекція, α -токоферол

Вступ

Протягом останніх років спостерігається збільшення захворювань щитоподібної залози, серед яких гіпотиреоз займає провідне місце [9, 10]. Висока частота захворювань щитоподібної залози пов'язана насамперед із погіршенням централізованої йодної профілактики, радіоактивним та промисловим забрудненням, іншими несприятливими факторами довкілля [3]. Зниження функції щитоподібної залози приводить до індукції синтезу вільних радикалів та переки-

слих сполук, які володіють універсальним пошкоджуючим механізмом у живому організмі [2, 6]. Нормалізація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) є важливим аспектом вирішення проблеми корекції патологічних змін при гіпофункції щитоподібної залози [5, 7].

Метою дослідження є вивчення впливу препарату "Йодид-100" у комплексі з α -токоферолом на стан перекисного окислення ліпідів за умов гіпотиреозу.

* Публікація пов'язана із плановою комплексною науково-дослідною роботою кафедри фізіології Івано-Франківського національного медичного університету (номер держреєстрації 01031002178).

Матеріал і методи дослідження

Для дослідження були відібрані статевозрілі щурини-самці, масою 150-280 г, які були розподілені на наступні групи: 1 дослідна група - тварини з експериментальним гіпотиреозом, який моделювали шляхом додавання до корму мерказолілу (10 мг/100 г маси тіла) протягом 30 днів [4]; 2 дослідна група - тварини з гіпотиреозом, корекцію якого здійснювали препаратом "Йодид-100" (по 50 мг 1 раз на добу додавали до корму щурів на протязі 30 днів) [4]; 3 дослідна група - тварини з гіпотиреозом, які одержували препарат "Йодид-100" у комплексі з α -токоферолом (20 мг/добу на протязі 30 днів) [9]; контрольну групу складала 15 інтактних тварин.

Функціональний стан щитоподібної залози у тварин усіх дослідних груп оцінювали за рівнем тиреоїдних гормонів у сироватці крові (трийодтироніну - T_3 , тироксину - T_4). Систему ПОЛ аналізували за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) [1] та малонового діальдегіду (МДА) [4]. Статистичний аналіз проведено з використанням критерію Стюдента.

Результати дослідження й обговорення

У результаті експерименту в 1-ій дослідній групі, тварини якої одержували мерказоліл, було виявлено значне зниження вмісту йодованих гормонів у сироватці крові (табл. № 1). Так, вміст T_3 зменшився на 75,23 % ($p \leq 0,05$), T_4 на 70,68 % ($p \leq 0,05$) у порівнянні з контролем. У сечі щурів даної групи зафіксовано сліди йоду (табл. № 3). Аналіз показників ліпопероксидації виявив виражене зростання вмісту ДК та МДА в сироватці крові тварин з гіпотиреозом (табл. № 2). Зокрема, за даних експериментальних умов у тварин з йододефіцитом вміст дієнових кон'югатів зріс на 27,92 % ($p \leq 0,05$) у порівнянні з контрольним показником. Значно збільшився вміст МДА, рівень якого перевищив контрольні дані в 1,81 разів ($p \leq 0,05$), що вказує на виражене посилення процесів ліпопероксидації за умов гіпофункції щитоподібної залози.

Таблиця № 1.

Вміст тиреоїдних гормонів у сироватці крові щурів з гіпотиреозом та при його корекції ($M \pm m$)

Групи тварин	Трийодтиронін (T_3), мМоль/л	Тироксин (T_4), мМоль/л
Інтактні тварини (n=15)	2,22 \pm 0,22	19,54 \pm 0,24
1-а дослідна група (n=8)	0,55 \pm 0,17* $P_{1-2} < 0,05$	5,73 \pm 1,17*
2-а дослідна група (n=8)	5,33 \pm 0,83 $P_{1-2} < 0,05$	67,14 \pm 13,20 $P_{1-2} < 0,05$
3-я дослідна група (n=8)	3,98 \pm 1,03 $P_{1-2} < 0,05$	20,44 \pm 3,64 $P_{1-2} < 0,05$

Примітка: * - $P \leq 0,05$ порівняно з інтактними тваринами (тут і в наступних таблицях).

У групі тварин, у якій проводилась корекція гіпотиреозу препаратом "Йодид-100" (2-а дослідна група), рівень тиреоїдних гормонів у сироватці

кріві різко підвищився (табл. № 1). Вміст T_3 збільшився в 9,69 рази ($p \leq 0,05$), а T_4 - в 11,71 разів ($p \leq 0,05$) перевищив аналогічні показники 1-ї дослідної групи. Про позитивний ефект від корекції йододефіциту свідчить і зростання вмісту йоду в сечі 2-ї дослідної групи до 52,58 мкг/л проти 1-ї дослідної групи. За умов корекції гіпотиреозу "Йодидом-100" показники активності вільнорадикального окислення змінювались неістотно (табл. № 2). Вміст МДА вірогідно зменшився на 8,26 % ($p \leq 0,05$) у порівнянні з 1-ю дослідною групою, проте залишився значно вищим від рівня у інтактних тварин. Показник ДК зазнав більш виражених змін і знизився на 9,65 % ($p \leq 0,05$) у порівнянні з 1-ю дослідною групою, перевищуючи на 15,58 % ($p \leq 0,05$) рівень у інтактних тварин.

Таблиця № 2.

Вміст йоду в сечі щурів із експериментальним гіпотиреозом на тлі йододефіциту ($M \pm m$)

Дослідні групи	Йод в сечі, мкг/л
Інтактні тварини (n=15)	100,31 \pm 8,12
1-а дослідна група (n=15)	1,50 \pm 0,02*
2-а дослідна група (n=15)	52,58 \pm 7,31* $P_{1-2} < 0,001$
3-я дослідна група (n=15)	48,37 \pm 3,55*

Таблиця № 3.

Вміст показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові щурів з гіпотиреозом та при його корекції ($M \pm m$)

Групи тварин	Показники ПОЛ	
	ДК, E233/мл/г	МДА мкмоль/мл
Інтактні тварини (n=15)	1,54 \pm 0,04*	3,67 \pm 0,11
1-а дослідна група (n=15)	1,97 \pm 0,06*	6,67 \pm 0,41*
2-а дослідна група (n=15)	1,78 \pm 0,11	6,11 \pm 0,23
3-я дослідна група (n=15)	1,50 \pm 0,03*	4,63 \pm 0,32

У дослідній групі тварин з комбінованою корекцією гіпотиреозу препаратом "Йодид-100" та α -токоферолом рівень тиреоїдних гормонів практично наблизився до норми (табл. № 1). За даних умов активність вільнорадикального окислення помітно знизилась (табл. № 2). Вміст МДА зменшився на 24,23 % ($p \leq 0,05$) порівняно з 2-ю дослідною групою і перевищив аналогічний показник інтактних тварин на 26,15 % ($p \leq 0,05$). Рівень ДК знизився на 15,74 % ($p \leq 0,05$) в порівнянні з 2-ю дослідною групою і вірогідно не відрізнявся від вихідного показника.

Висновки

При корекції гіпотиреоїдного стану лабораторних тварин препаратом "Йодид-100", разом з підвищенням рівня тиреоїдних гормонів у сироватці крові, відмічається зменшення показників лі-

попероксидації. Та необхідно відмітити, що їх рівень ще значно перевищує контрольні результати, що вказує на недостатній вплив монотерапії "Йодидом-100" на процеси вільнорадикального окислення за даних умов.

При комплексній корекції гіпотиреозу препаратом "Йодид-100" та α -токоферолом паралельно із нормалізацією рівня тиреоїдних гормонів відмічається значне зниження активності системи ПОЛ. Показники ліпопероксидації помітно наблизились до їх рівня у інтактних тварин, зокрема, вміст ДК вірогідно не відрізнявся від контрольних даних.

Отже, тільки за умов комбінованої корекції експериментального йододефіцитного гіпотиреозу відмічається найбільш виражена нормалізація показників вільнорадикального окислення ліпідів. Зважаючи на результати дослідження, можна вважати доцільним поєднання застосування "Йодиду-100" та α -токоферолу для ефективного усунення негативних наслідків впливу активації ПОЛ за умов гіпофункції щитоподібної залози.

Література

1. Гаврилов В. Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / Гаврилов В. Б., Гаврилова А. Р. // Лабораторное дело. - 1988. - № 2. - С. 60-63.
2. Гжегоцький М. Р. Експериментальний гіпотиреоз і особливості окисного метаболізму у крові та тканині міокарда щурів / Гжегоцький М. Р. // Буковинський медичний вісник. - 2003. - Т. 7, № 1-2. - С. 25-27.
3. Кравченко В. І. Дослідження йодного дефіциту в Україні на початку виконання державної програми йодозалежних захворювань / Кравченко В. І., Турчин В. І., Ткачук Л. А. // Буковинський медичний вісник. - 2004. - Т. 8, № 3-4. - С. 103-106.
4. Коробейникова Е. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Коробейникова Е. Н. // Лабораторное дело. - 1989. - № 7. - С. 8-9.
5. Лукавецький О. В. Процеси вільнорадикального окислення ліпідів у хворих на аутоімунний тиреоїдит / Лукавецький О. В. // Клінічна фізіологія та біохімія. - 1998. - № 1. - С. 53-60.
6. Панасюк М. Т. Зміни біохімічних показників крові у хворих на гіпо- та гіпертиреоз / Панасюк М. Т., Макеева Е. О., Тимочко М. Ф. // Клінічна фізіологія і біохімія. - 1998. - № 4. - С. 61-65.
7. Ром-Богуславская Е. С. Перекисное окисление липидов у больных дифузным токсическим зобом и гипотиреозом / Ром-Богуславская Е. С., Сомова Е. В., Гринченко Т. С. // Лікарська справа. - 1998. - № 1. - С. 88-91.
8. Тимченко А. М. Сучасні особливості регіональної поширеності тиреопатології серед населення / Тимченко А. М. // Проблеми ендокринології. - 2003. - № 3. - С. 36-45.
9. Черенько С. М. Ефективність застосування калію йодиду для усунення лабораторного йододефіциту та лікування йододефіцитних захворювань щитоподібної залози / Черенько С. М. // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. - 2003. - № 1. - С. 49-53.
10. Шідловський В. О. Йододефіцитні захворювання: діагностика, лікування, профілактика / Шідловський В. О., Дейкало І. М., Шідловський О. В. - Тернопіль: "Укрмедкнига", 2006. - 84 с.

Реферат

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ ГИПОТИРЕОЗА ПРЕПАРАТОМ "ЙОДИД-100" И α -ТОКОФЕРОЛОМ

Тучак О.И.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление липидов, гипотиреоз, коррекция, α -токоферол

В экспериментах на лабораторных крысах изучали влияние α -токоферола на состояние свободнорадикального окисления липидов при комплексной коррекции экспериментального гипотиреоза. В результате исследования установлено, что при использовании препарата "Йодид-100" показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) угнетались незначительно. При комбинированной коррекции гипотиреоза "Йодидом-100" и α -токоферолом отмечалось выраженное снижение показателей ПОЛ, которое достоверно не отличалось от аналогичных данных у интактных животных. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования α -токоферола для комплексной коррекции гипотиреоза.

Summary

STATE OF LIPID PEROXIDATION IN CONDITIONS OF CORRECTION OF HYPOTHYROIDISM BY "IODIDE-100" DRUG AND α -TOCOPHEROL

Tuchak O.I.

Key words: free radical oxidation of lipids, hypothyrosis, correction, α -tocopherol

In experiments on laboratory rats the influence of α -tocopherol on free radical oxidation under the complex correction of experimental hypothyroidism has been studied. As a result of investigation it has been determined that under the usage of "Iodide-100" drug the indices of lipid peroxidation were inhibited insignificantly. In combined correction of hypothyroidism by iodide-100 and α -tocopherol a significant decrease of lipid peroxidation indices has been identified and the above mentioned indices do not significantly differ from the findings obtained in intact animals. Our results prove the appropriateness of α -tocopherol applying for the complex correction of hypothyroidism.

УДК 618.531/. 532: 616.61

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ВПЛИВУ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ НА СТРУКТУРУ НИРОК ПЛОДУ

Храброва О.П., Сисоєнко О.П., Бабахіна Є.В., Ізоркіна І.І.

Луганський державний медичний університет

У даній роботі вивчені антропометричні, органометричні та морфологічні показники нирок плодів людини 20-22 тижнів гестації. Матеріал був отриманий після штучного переривання вагітності за соціальними показниками і складав з 26 плодів та їх нирок. В групі дослідження (10 плодів) з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР), зафіксовано зниження показників маси плодів, зменшення маси та об'єму фетальних нирок, морфологічні зміни в них (диспластичні, проліферативно-фібропластичні та дистрофічно-некротичні). Стереометричне дослідження вказало на збільшення питомих об'ємів незрілих клубочків судинних та стромальних елементів, зменшення питомих об'ємів зрілих клубочків та каналців. Відмічений ряд кореляційних зв'язків між масою плоду, нирок та структурними елементами нирок. Отримані результати вказують на ознаки впливу ЗВУР на плід та його нирки.

Ключові слова: затримка внутрішньоутробного розвитку, плід, нирки плоду.

На сучасному етапі розвитку педіатричної практики однією з актуальних проблем є зниження показників дитячої захворюваності та смертності в Україні. [2]. Хвороби сечової системи посідають одне з провідних місць серед причин, які ведуть до збільшення показників летальності та інвалідності у дітей, особливо раннього віку [3]. За даними літератури, відсоток цієї патології у дітей за останнє десятиріччя збільшився приблизно у 2 рази [1].

У зв'язку з цим в останній час особливу увагу приділяють профілактиці та ранній діагностиці ниркових хвороб, а також вивченню первинних факторів, які можуть призводити до патології нирок у дітей [4,5]. Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) є одним з важливіших факторів, які можуть впливати на розвиток органів плода, у тому числі і нирок [7,9]. Численні статистичні та експериментальні дослідження вказують на те, що саме ретардація розвитку може призводити до розладів ниркової функції у більш віддалені періоди життя дитини, а подекуди й зумовлюють схильність до гіпертонічної хвороби, ураження нирок у дорослому віці [6,8,10]. Тому вивчення ступеню впливу затримки розвитку плоду на функціональні структури нирок в різні періоди ембріогенезу є на сьогоднішній час актуальною темою.

Мета дослідження вбирала в себе фіксацію і аналіз антропологічних, органометричних, морфологічних та стереометричних змін в структурі нирок плодів людини 20-22 тижнів гестації при ретардації внутрішньоутробного розвитку, вивчення кореляційних взаємовідносин між показниками плоду, його нирок і функціональними елементами цих органів, та виявлення основних маркерів уповільнення ниркового органогенезу в умовах затримки внутрішньоутробного розвитку.

Матеріали та методи дослідження

У ході дослідження були проведені аутопсії 26 плодів людини, які були направлені на патоморфологічне дослідження після штучних медичних абортів за виключними соціальними показниками в 20-22 тижні вагітності. Отриманий матеріал по-

ділявся на дві групи, в першу з яких (основна група) увійшли 10 плодів із затримкою внутрішньоутробного розвитку. Інші плоди, маса яких була завищеною ніж 10-тий центиль маси всієї популяції плодів, складали групу порівняння (16 плодів). Об'єктами дослідження матеріалу стали плоди, фетальні нирки та плаценти. Дослідження проводилось зі згоди пацієнток, яким проводилась операція штучного переривання вагітності з урахуванням правил і норм медичної етики.

При дослідженні була проведена антропометрія плодів, органометрія нирок та плаценти. Нирки досліджували макроскопічно, враховували зовнішній вигляд, форму, консистенцію органа. Для гістологічного, гістохімічного та стереометричного дослідження з кожної нирки бралась серія шматочків тканини, фіксувалась в забуферному 10% водяному розчині нейтрального формаліну, проводилась через целоїдін-парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозіном, фукселіном за Вейтгартом на виявлення еластичних волокон з дофарбуванням пікрофуксином, за методом ван Гізон, аніліновим синім за Малорі. Глікоген виявляли з використанням ШІК-реакції. Для вивчення колагеноутворення в нирках використовувався імуногістохімічний метод з використанням антитіл до колагенів I, III та IV типів. Результати дослідження оброблялись з використанням статистичної програми „Statistic 5.11 for Windows”.

Результати та їх обговорення

В ході дослідження було виявлено, що в основній групі маса плодів була меншою ніж у контролі. При ЗВУР вона складала - $372,0 \pm 18,3$ г, контроль – $617,2 \pm 20,1$, $p < 0,0005$). При цьому показники маси плаценти не мали достовірних розбіжностей в групах (ЗВУР- $152,3 \pm 16,4$ г, контроль - $160,1 \pm 12,2$ г, $p > 0,05$). Співвідношення цих показників в основній групі призвели до достовірного збільшення плацентарно-плодового коефіцієнту до $0,41 \pm 0,02$, тоді як в групі порівняння він склав $0,26 \pm 0,007$; $p < 0,0005$).

При затримці розвитку було зафіксоване достовірне зменшення маси нирок та їх об'ємів. В

групі дослідження середня маса нирок складала $1,67 \pm 0,14$ г (контроль - $2,75 \pm 0,18$, $p < 0,0005$), середній об'єм - $1,43 \pm 0,09$ см³ (контроль - $2,41 \pm 0,11$, $p < 0,0005$). Такі органоетричні показники нирок були пропорційними відносно маси тіла плодів, на що вказали нирково-плодовий коефіцієнт ($0,0045 \pm 0,0004$, контроль - $0,0047 \pm 0,0003$, $p > 0,05$) та відносна маса нирок ($0,89 \pm 0,07\%$, контроль - $0,91 \pm 0,06\%$, $p > 0,05$). Показник відношення маси нирок до маси плаценти при цьому в основній групі був зменшений і склав $0,011 \pm 0,001$ відносно $0,018 \pm 0,0011$ в групі контролю ($p < 0,005$).

При макроскопічному дослідженні нирок плодів візуально виявлялось незначне зменшення їх розмірів. Консистенція та форма цих органів не мали принципових розбіжностей. На розрізі в деяких випадках в основній групі відмічалась нечіткість межі між кірковою та мозковою речовинами нирок.

Проведене гістологічне дослідження в обох групах виявляло наявність великої кількості незрілих ниркових тілець, які рівномірною смужкою розташовувались під капсулою в 3-4 рядки, мали різноманітну форму та складалися з недиференційованих епітеліальних клітин. При ЗВУР відмічалась нерівномірність цієї смужки, а незрілі тільца та скопичення нефрогенної тканини нерідко фіксувались у глибоких шарах кори.

В основній групі, на відміну від контролю, в 12,3% випадків виявлялась осередкова дисплазія, у вигляді присутності в кортикальній зоні великої кількості скопичень недорозвинених ниркових тілець та каналців, оточених ембріональними клітинами. В субкапсулярній зоні, а подекуди й більш глибоких шарах кори, виявлялись кістозні утворення, які сполучались з осередками нефрогенної бластими. Нерідко фіксувалась гіперемія судин, осередкові та дифузні крововиливи. В 16,5% випадків при ЗВУР мала місто наявність дистрофічних, проліферативно-фібропластичних, а в поодиноких випадках некротичних змін.

При імуногістохімічному дослідженні виявлялись ділянки з посиленою експресією колагена III типу, які частіше розташовувались навколо

добре сформованих ниркових тілець та каналців кіркової речовини.

Проведене стереометричне дослідження фетальних нирок вказало на відсутність розбіжностей в показниках питомих об'ємів кіркової речовини ($54,3 \pm 1,83\%$ - ЗВУР, $54,5 \pm 1,46$ - контроль, $p > 0,05$), та мозкової речовини ($45,7 \pm 1,81\%$ - ЗВУР, $45,5 \pm 1,49$ - контроль, $p > 0,05$). Але ж при ретардації розвитку плода в корі було відмічено достовірне зменшення питомого об'єму гломерулогенної (субкапсулярної) зони до $17,6 \pm 0,45\%$ (контроль - $19,1 \pm 0,33$, $p < 0,01$), в той час як дефінітивна зона (зона вже сформованих та зрілих клубочків) складала $82,4 \pm 0,43\%$ (контроль - $80,9 \pm 0,36$, $p < 0,01$). В результаті цього була зафіксована достовірна різниця коефіцієнтів співвідношення цих зон кіркової речовини ($0,21 \pm 0,006$ - основна група, $0,24 \pm 0,005$ - контроль, $p < 0,05$).

При підрахунку кількості рядів зрілих клубочків в корі (один з критеріїв оцінки нефрогенезу) вказав на незначне зменшення цього показника в групі дослідження, але ж не до рівня достовірності ($3,5 \pm 0,23$, $3,8 \pm 0,31$, $p > 0,05$).

При стереометричному дослідженні кіркової та мозкової речовини проводився також підрахунок питомих об'ємів функціональних структур нирок. Отримані дані, які представлені в таблиці, вказують на те, що в контрольній групі в корі було встановлене достовірне зменшення питомих об'ємів зрілих гломерул і каналців, при тому показники незрілих ниркових тілець, судин та строми кори достовірно збільшувалися. Питомі об'єми капсули клубочків та просвіту їх капсули суттєво не розрізнялись.

В мозковій речовині нирок виявлено аналогічне з корою зменшення питомого об'єму каналців та збільшення судинних елементів (таблиця). Кореляційний аналіз отриманих в ході дослідження антропологічних, органоетричних та стереометричних даних вказав на наявність ряду кореляційних зв'язків і в групі порівняння, і в групі з затримкою розвитку плода. В контрольній групі кількість таких зв'язків складала 10 (1 функціональну, 3 сильних та 6 помірних), в групі з затримкою розвитку плода - 21 (4 функціональних, 13 сильних та 4 помірних).

Таблиця.

Стереометричні показники гістологічних структур кіркової та мозкової речовини нирок плодів 20-22 тижнів гестації при ЗВУР (пит.об.%, $M \pm m$)

Параметри	ЗВУР	Контроль
Кіркова речовина		
Незрілі клубочки	$18,8 \pm 0,23^*$	$18,2 \pm 0,27$
Зрілі клубочки	$8,1 \pm 0,24^*$	$8,6 \pm 0,28$
Капсула клубочків	$4,0 \pm 0,11$	$3,8 \pm 0,14$
Просвіт капсули клубочків	$5,1 \pm 0,13$	$5,0 \pm 0,21$
Канальці	$43,4 \pm 0,56^*$	$46,5 \pm 0,78$
Судини	$8,9 \pm 0,21^*$	$8,1 \pm 0,31$
Строма	$11,7 \pm 0,32^*$	$10,0 \pm 0,42$
Мозкова речовина		
Канальці	$65,1 \pm 0,34^*$	$66,2 \pm 0,21$
Судини	$10,0 \pm 0,33^*$	$9,2 \pm 0,25$
Строма	$24,9 \pm 0,36$	$24,6 \pm 0,23$

Примітка: вірогідність різниці показників: * - $p < 0,05$.

Спільними прямими кореляціями в обох групах були зв'язки між параметрами маси плаценти та маси плоду ($r=+0,531$, $p<0,05$ – контроль, $r=+0,724$, $p<0,05$ – ЗВУР), між масою плоду та масою нирок ($r=+0,648$, $p<0,05$ – контроль, $r=+0,723$, $p<0,05$ – ЗВУР), Зворотній кореляційний зв'язок фіксувався між питомими об'ємами кіркової та мозкової речовини (у контролі $r=-0,913$, $p<0,05$; при ЗВУР $r=-0,938$, $p<0,05$), між питомим об'ємом гломерулогенної та дефінітивної зони кори (у контролі $r=-0,874$, $p<0,05$; при ЗВУР $r=-0,952$, $p<0,05$).

В контрольній групі виявлені помірні кореляційні зв'язки між плацентарно-плодовим коефіцієнтом та відносною масою нирок ($r=+0,568$, $p<0,05$), канальцями та судинами кори ($r=-0,624$, $p<0,05$), канальцями та судинами медули ($r=-0,513$; $p<0,05$) - с одного боку та канальцями і стромою мозкового шару ($r=-0,623$; $p<0,05$) - с другого.

При затримці внутрішньоутробного розвитку відмічені сильні кореляційні зв'язки між масою плода та питомим об'ємом незрілих клубочків ($r=-0,785$; $p<0,05$), масою плода і питомим об'ємом канальців кіркового шару ($r=+0,836$; $p<0,05$), між канальцями та судинами мозкового шару ($r=-0,713$, $p<0,05$), між канальцями та стромальними елементами кори ($r=-0,783$, $p<0,05$), а також між канальцями та судинами ($r=-0,727$; $p<0,05$), канальцями та стромою мозкової речовини фетальних нирок ($r=-0,781$; $p<0,05$). Помірна кореляція виявлялася між мвсою плода та питомим об'ємом канальців кори ($r=+0,637$; $p<0,05$), масою плода та судинами кори ($r=-0,564$; $p<0,05$).

Висновки

У ході дослідження було виявлено ряд морфологічних маркерів, які вказують на вплив затримки внутрішньоутробного розвитку на розвиток функціональних структур нирок плоду. Серед них можна вказати на такі, як зниження показників середньої маси та середнього об'єму нирок плодів, наявність диспластичних, проліферативно-фібропластичних та дистрофічно-некротичних морфологічних змін, посилення ко-

лагеноутворення в нирковій тканині плодів, зменшення кількості зрілих клубочків з паралельним зростанням кількості незрілих гломерул в корі, зменшення питомих об'ємів канальців в кірковій та мозковій речовині, збільшення стромальних та судинних елементів в нирках, збільшення кількості та якості корелятивних зв'язків між антропометричними, морфологічними та стереометричними показниками плоду, плаценти та нирок.

Література

1. Возіанов О.Ф., Сеймівський Д.А., Бліхар В.Є. Уроджені вади сечових шляхів у дітей. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 220с.
2. Гойда Н.Г. Актуальні проблеми охорони материнства та дитинства на етапі реформування медичної галузі в Україні // Нова медицина. – 2002.- №1. – С.18-20.
3. Моїсеєнко Р.О. Актуальні питання охорони материнства і дитинства в Україні // Перенатологія та педіатрія. – 2008. - №4(36). – С.4-10.
4. Яблонь О.С. Прогнозування несприятливих наслідків патології, асоційованої з дуже малою масою тіла при народженні //Перенатологія та педіатрія. – 2008. - №1(33). – С.28-31.
5. Янцута С.М., Дашкевич В.Є., Татенко Н.О., Коломійченко Т.В. Нові підходи до профілактики затримки розвитку плода //Перинатологія та педіатрія. - 2001. - № 1. - С.30-33.
6. Bagby S.P. Developmental hypertension, nephrogenesis, and mother's milk: programming the neonate // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. - № 18. – P.1626–1629.
7. Bagby S.P. Developmental origins of renal disease: should nephron protection begin at birth? //Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. - № 4. – P.10-13.
8. Black M.J., Briscoe T.A., Constantinou M., Kett M.M., Bertram J.F. Is there an association between level of adult blood pressure and nephron number or renal filtration surface area? // Kidney Int. – 2004. – №65. – P. 582–588.
9. Schreuder M., Delemarre-van de Waal H., van Wijk A. Consequences of intrauterine growth restriction for the kidney //Kidney Blood Press. Res. – 2006. - №29. – P.108-125.
10. Zandi-Nejad K., Luyckx V.A., Brenner B.M. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming //Hypertension. – 2006. - №47. – P.502-508.

Реферат

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЛИЯНИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ НА СТРУКТУРУ ПОЧЕК ПЛОДА

Храброва Е.П., Сысоенко А.П., Бабахина Е.В., Изоркина И.И.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития, плод, почки плода.

В работе изучены антропометрические, органометрические и морфологические показатели почек плодов человека 20-22 недель внутриутробного развития. Материал был получен после искусственного прерывания беременности по социальным показаниям и включал в себя 26 плодов, их почек и плацент. Основная группа включала 10 плодов, которые имели признаки задержки внутриутробного развития (ЗВУР). В данной группе определялось достоверное снижение показателей массы плодов и уменьшение массы и объемов их почек. При стереометрическом исследовании коры данных органов определено увеличение удельного объема незрелых клубочков, сосудистых и стромальных элементов, уменьшение удельных объемов зрелых клубочков и канальцев. В мозговом веществе отмечено увеличение удельного объема стромы и сосудов, в то время как данный показатель канальцев был ниже показателей группы сравнения. Полученные результаты указывают на признаки задержки органогенеза почек при влиянии ЗВУР плода в указанные сроки гестации.

Summary

PATHOMORPHOLOGICAL MARKERS OF INTRAUTERINE GROWTH EFFECT AND THEIR INFLUENCE ON FETAL KIDNEY STRUCTURE

Khrabrova O.P., Sysoienko O.P., Babakhina E.V., Izorkina I.I.

Key words: intrauterine growth retardation, fetus, kidneys.

The paper is devoted to the study of anthropometric, organometric, and morphological indices of human fetal kidneys. This investigation is based on the material taken after artificial abortions on social reasons. 26 fetuses aged 20-22 weeks of gestation were investigated. 10 of them were identified to have intrauterine growth restriction (IUGR) syndrome (control group). Fetal anthropometry, kidneys organometry and morphological indices in the test group shows the reduction in body weight and length of fetus, and the decrease of mass and volumes. Stereometric research of renal cortex identifies the increase of immature glomeruli, vascular and stromal elements, and the reduction in the volume of mature glomeruli and tubules. In the medullar matter the increase in the volume of stroma and vessels under IUGR has been marked. Findings we have obtained demonstrate the signs of renal ontogenesis retardation under the IUGR effect on the fetus.

УДК 612.017.4:579.871.1:616.12.018.27

ЗМІНИ В СИСТЕМІ ЕЛАСАЗА-ІНГІБІТОРИ ПРОТЕОЛІЗУ В ТКАНИНАХ СЕРЦЯ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ ДИФТЕРІЙНІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

Цветкова М.М., Кришталь М.В.

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ

В експериментах по моделюванню дифтерійної інтоксикації — шляхом одноразового введення 0,4 D DLM/кг дифтерійного токсину підшкірно — у морських свинок вивчалася активність еластази, вміст α_2 -макроглобуліну і α_1 -інгібітору протеїназ в сироватці крові і тканинах серця. Отримані результати вказують на те, що при моделюванні дифтерійної інтоксикації спостерігається порушення балансу між активністю еластази та її інгібіторами. Так через 6 годин після введення дифтерійного токсину коефіцієнт інгібітори/еластаза зменшується в тканині серця за рахунок зниження вмісту α_1 -інгібітору протеїназ, а через 24 години — за рахунок зниження α_2 -макроглобуліну. Через 72 години вміст інгібіторів протеїназ збільшується, але значне збільшення активності еластази визначає зменшення інтегрального коефіцієнта. У сироватці в цілому спостерігаються аналогічні зміни, за винятком того, що активність еластази значно збільшується через 24 години після введення дифтерійного токсину. Таким чином активація еластолітичної системи при дифтерійній інтоксикації може сприяти деградації еластичних волокон в сполучній тканині серця, що сприяє розвитку дифтерійного міокардиту.

Ключові слова: еластаза, інгібітори протеїназ, дифтерійна інтоксикація, серце.

В 30-ті роки в результаті обов'язкової імунізації на Україні була практично ліквідована дифтерія (показник захворюваності у 1981 році складав 0,66 на 100 000 населення). Проте вже з 1990-91-х років спостерігається значний ріст дифтерійної інфекції: у 1991р. захворюваність складає 2,2 на 100 000 населення, у 1993 — 5,7, а в 1995 досягає 10,1 [4].

Найчастіше ускладнення дифтерії спостерігаються з боку серцево-судинної системи, а найбільш характерним є розвиток міокардиту [4;15;6;1;18].

Механізм ушкодження міокарда остаточно не вивчено, проте відомо, що екзотоксин дифтерійної палички [9,12,11] вибірково пошкоджує скоротливі та провідні кардіоміоцити. Це супроводжується біохімічними та морфологічними ознаками порушення ліпідного обміну [13;20] та синтезу білків [7;8], а також ферментних систем, що приймають участь в процесах окисного фосфорування [17], та призводять до ацидозу та електролітного дисбалансу [10;14]. Все це свідчить про комплексний характер пошкодження міокарду при дифтерійній інтоксикації.

Відомо, що активація процесів тканинного протеолізу, зокрема еластолізу, є важливою ланкою в патогенезі захворювань різних органів [21]. В експерименті еластоліз внутрішньої еластичної мембрани та еластичних мембран середньої оболонки артерії спостерігається при дії дифтерійного токсину. Проте патогенетичні механізми, пов'язані з активацією протеолітичних систем, при дифтерії практично не вивчені.

Мета даного дослідження - вивчення в експерименті системи еластаза-інгібітори еластази (альфа-1-інгібітор протеїназ (α_1 -ІП) та альфа-2-макроглобулін (α_2 -М)) в тканинах серця та сироватці крові при дифтерійній інтоксикації.

Матеріали та методи досліджень

Досліди проведені на морських свинках масою 290-350г. Дифтерійну інтоксикацію моделювали шляхом одноразового введення 0,4 DLM/кг дифтерійного токсину підшкірно.

Тварин забивали через 6, 24 та 72 години після ін'єкції токсину шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Після видалення серця через торакоабдомінальний розтин його негайно зану-

рювали в 0.05 М Трис-НСІ буфер (рН 7.4) при температурі 4°C. Тканини серця гомогенізував в 0,05 М Трис-НСІ буфері (рН 7.4) з 0.25% розчином неіонного детергенту Тритону Х-100 при температурі 4°C, використовуючи скляний гомогенізатор скло-скло. Гомогенати центрифугували при 6000 об/хв (3500g) 10 хв. і супернатант використовували для біохімічного аналізу [19]. Сироватку крові отримували шляхом центрифугування крові при 3000 хв (900g).

Еластазну активність визначали за гідролізом специфічного хромогенного субстрату Suc-(Ala)₃-p-NA та виражали в мікромолях p-NA за 1 год на 1 г білка в тканинах серця та в мікромолях p-NA за 1 год на 1 л у сироватці крові. Вміст α₂-макроглобуліну та α₁-інгібітору протеїназ визначали з використанням N-бензоїл-DL-аргінін-p-NA (БАПНА) [2;3]. Вміст білка в гомогенатах тканин визначали за методом Lowry [16].

Отримані результати обробляли математично на ПК IBM 486 SLC з використанням програм Sigma Plot 5.0, Excel 2003; вірогідність різниці середніх величин визначали за критерієм t Стюдента [5].

Результати та їх обговорення

Дозволяють констатувати, що у серці та сироватці крові за дифтерійної інтоксикації спостерігаються різноспрямовані зміни активності еластази та її інгібіторів.

Активність еластази в сироватці крові через 6 годин після введення дифтерійного токсину має тенденцію до зростання порівняно з контролем. В цей термін активність α₂-М вірогідно зменшується в 1,5 рази (P = 0.004), а α₁ІП – в 1,3 рази (P < 0.005), що пояснює падіння коефіцієнту інгібітори/еластаза в 1,5 рази в порівнянні з контролем.

Таблиця 1.

Активність еластази, вміст α₂-макроглобуліну та α₁-інгібітора протеїназ (M±m) в сироватці крові морських свинків за умов введення дифтерійного токсину.

Зміст експерименту	Активність еластази	α ₂ -макро-глобулін	α ₁ інгібітор протеїназ	Інгібітори еластаза
	μМ р – NA / год х л	г/л	г/л	Умовні од.
Контроль n=10	20.97 ± 0.87	1.44 ± 0.13	2.54 ± 0.22	180
Введення дифтерійного токсину: Через 6 год n=9	22.40 ± 1.47	0.98 ± 0.96*	1.89 ± 0.02*	128
Через 24 год n=8	27.96 ± 1.97*	1.60 ± 0.1	3.15 ± 0.16*	170
Через 72 год n=8	29.64 ± 1.01*	3.15 ± 0.54*	1.64 ± 0.05*	210

Примітка: тут і далі зірочкою позначаються зміни вірогідні в порівнянні з контролем.

Через 24 години після введення дифтерійного токсину активність еластази вірогідно зростає в 1,3 рази в порівнянні з контролем. При цьому вміст інгібіторів протеїназ збільшується, що призводить до підвищення коефіцієнту інгібітори/еластаза майже до нормального рівня.

Через 72 години активність еластази прово-

джує зростати, але вміст α₂-М різко підвищується в 2,2 рази в порівнянні з контролем, що в результаті призводить до підвищення інтеграційного коефіцієнта інгібітори протеїназ/еластаза в 1,1 рази в порівнянні з контролем.

Таблиця №2.

Активність еластази, вміст α₂-макроглобуліну та α₁-інгібітору протеїназ (M±m) в гомогенатах серця морських свинків за умов введення дифтерійного токсину.

Зміст експерименту	Активність еластази	α ₂ -макро-глобулін	α ₁ інгібітор протеїназ	Інгібітори еластаза
	μМ р-NA х на г білка	мг/г білка	мг/г білка	умовні од.
Контроль n=10	6.94 ± 0.68	19.79 ± 0.45	7.88 ± 0.37	3.99
Введення дифтерійного токсину: Через 6 год n=8	4.26 ± 0.28	24.10 ± 0.68*	5.55 ± 0.36*	6.96
Через 24 год n=8	5.48 ± 0.39	24.20 ± 1.14*	8.36 ± 0.45	5.94
Через 72 год n=8	6.90 ± 0.33	28.35 ± 0.6*	6.90 ± 0.17*	5.11

Аналізуючи дані, наведені в таблиці №2, слід зазначити, що активність еластази в тканинах серця через 6 годин після введення дифтерійного токсину знижується в 1,6 рази, але ці зміни не є статистично достовірними. Вміст α₂-М порівняно з контролем підвищується в 1,2 рази (P < 0.001), а вміст α₁-ІП, навпаки, зменшується в

1,4 рази (P < 0.005). Відношення суми обох інгібіторів до активності еластази при цьому збільшувалося в 1,7 рази в порівнянні з контролем.

Через 24 години вміст α₂-М залишилося на тому ж рівні, що і через 6 год, а вміст α₁-ІП збільшився в 1,5 рази. Проте активність еластази при цьому не зменшилась, а навпаки, збільши-

лась в 1,3 рази.

Через 72 години вміст α_2 -М продовжував зростати, α_1 -ІП - зменшився, а активність еластази зростала до контрольних значень.

Висновки

1. Введення дифтерійного токсину призводить до активації еластази в крові та тканинах, що в свою чергу стимулює вироблення інгібіторів протеїназ в тканинах.

2. За 6 годин і пізніше після введення токсину концентрація інгібіторів протеїназ в тканині серця досягає рівня, який дозволяє стримувати активність еластази на рівні контролю, але суттєво не зменшує її.

3. Стимуляція активності еластази дифтерійним токсином може сприяти ушкодженню еластичного каркасу серця і судин, що сприяло розвитку дифтерійного міокардиту.

Література

1. Астафьева Н.В., Баренбойм М.З., Ефремова Л.В. // Сов. мед.-1989.-№4.- С.74-77.
2. Веремеев К.Н., Голобородька О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии.-К., Здоровья.-1988.-198с.
3. Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Терентьев А.Г. Определение активности эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови с помощью хромогенных субстратов //Лаб.дело.-1991.-№1.- С.58-61.
4. Возианова Ж.И. // Лікування та діагностика.-1996.-№3.- С.18-30
5. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М. медицина.-1978.- 296с.
6. Кадырова С.Н., Цинзерлинг В.А., Аминев Х.К., Комарова Д.В. Поражение сердца при современной дифтерии у взрослых. // Терапевтический архив.-1996.- №11.- С.7-11
7. Мартынюк Р.А., Самсонов Л.А., Целлариус Ю.Г. // Арх. пат. – 1976. - №1. - С.58-62.
8. Пауков В.С., Казанская Г.А., Фролов В.А. // Арх. пат. – 1970. - №12.– С.47-52.
9. Покровский В.И., Астафьев Н.В. и др. // Сов.мед.-1984.-№11.-С.89-93.
10. Раппопорт Я.Л. // Руководство по кардиологии. – М., 1982. – Т.1. – С.518-534.
11. Турьянов М.Х., Беляева Н.М. и др. Дифтерия.-М.: Медицина.-1996.- 34с.
12. Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова М.П. Дифтерия.-М.: Медицина,1988.- 207с.
13. Фролов В.А., Пухляк В.П. // Арх. пат. – 1977.- №2.- С.36-44.
14. Чечулин Ю.С. Поврежденное сердце. – М., 1975. - 75с.
15. Юшук Н.Д., Филлипов П.Г. Поражение миокарда у больных дифтерией (обзор). // Терапевтический архив.-1997.-№11.- С.10-14.
16. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L. et al. Protein measurement with Folin phenol reagent // J.Biol. Chem.-1951.-Vol.193.- P.265-275.
17. Pappenheimer A.M., Hedee E.D. // Symp. Soc. gen. Microbiol. – 1995. – Vol. 5. – P.40-52.
18. Reidermann M.I. Cardiac complications in adult diphtheria: analysis of 212 cases. //Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis.- 1996. V. – 85, P.51-52.
19. Yamashita J.I., Ogawa M., Ikei S., Omachi H., Yamashita S.-I., Saishoji T., Nomura K., Sato H. Production of immunoreactive polymorphonuclear leucocyte elastase in human breast cancer cells: possible role of polymorphonuclear leucocyte elastase in the progression of human breast cancer// Br.J.Cancer.-1994.-Vol.69.- P.72-76.
20. Wittels B., Bressler R. // J. clin. Invest. – 1964. – Vol. 43. – P.630-637.
21. Proteases: Potential Role in Health and Disease./Ed. Horl W.H., Heidland A./ International symposium on Proteases.- 1982, Wursburg, Germany / Plenum Press N.Y.,-1984.-591p.

Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ЭЛАСТАЗА-ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕОЛИЗА В ТКАНЯХ СЕРДЦА И СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ДИФТЕРИЙНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Цветкова М.Н., Крысталь Н.В.

Ключевые слова: эластаза, ингибиторы протеиназ, дифтерийная интоксикация, сердце.

В экспериментах по моделированию дифтерийной интоксикации – путем одноразового введения 0,4 DLM/кг дифтерийного токсина подкожно – у морских свинок изучалась активность эластазы, содержание α_2 - макроглобулина и α_1 - ингибитора протеиназ в сыворотке крови и тканях сердца. Полученные результаты указывают на то, что при моделировании дифтерийной интоксикации, наблюдается нарушение баланса между активностью эластазы и её ингибиторами. Так через 6 часов после введения дифтерийного токсина коэффициент ингибиторы/эластаза уменьшается за счет снижения содержания α_1 - ингибитора протеиназ, а через 24 часа – за счет снижения α_2 - макроглобулина. Через 72 часа содержание ингибиторов протеиназ увеличивается, но значительное увеличение активности эластазы определяет уменьшение интегрального коэффициента. В сыворотке в целом наблюдаются аналогичные изменения, за исключением того, что активность эластазы значительно увеличивается через 24 часа после введения дифтерийного токсина. Таким образом, нарушение баланса в эластолитической системе при дифтерийной интоксикации может способствовать деградации эластических волокон в соединительной ткани сердца, что приводит к развитию дифтерийного миокардита.

Summary

CHANGES IN ELASTASE-INHIBITOR PROTEOLYSIS SYSTEM IN CARDIAC TISSUE HEART AND BLOOD SERUM DURING DIPHTHERIAL INTOXICATION

Tsvetkova M. M., Kryshtal N.V.

Key words. elastase, inhibitory proteinase, diphtherial intoxication, heart.

Elastase activity, α_2 -macroglobulin and α_1 -proteinase inhibitor contents in the blood serum and cardiac tissues have been studied in the diphtherial intoxication model performed by a single subcutaneous introduction of diphtherial toxin in a dose of 0,4 DLM/kg to guinea-pigs. The results obtained indicate that during the modeled diphtherial intoxication, there is an imbalance between elastase and its inhibitors. So in 6 hours after the introduction of diphtherial toxin the inhibitory/elastase ratio decreases due to the reduction of α_1 -proteinase inhibitor contents, and in 24 hours due to the decrease in α_2 -macroglobulin contents. In 72 hours proteinase inhibitors increases, however significant increase in elastase activity determines the integral coefficient lowering. Similar changes are mainly observed in the blood serum, except the elastase activity considerably elevated in 24 hours after the diphtherial toxin induction. Thus, imbalance in elastotic system under diphtherial intoxication may promote the destruction of elastic fibers in cardiac connective tissue, that results in the of diphtherial myocarditis.

УДК: 616.98:579.862.1:612.017.1:616-091.8

ІМУНОМОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ПРИ STREPTOCOCCUS PYOGENES СЕПСИСІ

Циганенко А.Я., Мішина М.М., Курбанов Р.А., Мішин Ю.М.

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Вивчений структурно-функціональний стан імунної системи і цитокинового статусу при стрептококовому сепсисі. Одержані результати дозволили обґрунтувати концептуальну модель імунологічних механізмів інгібування клітинної ланки імунітету і неспецифічної резистентності при стрептококовому сепсисі. Основні положення зводяться до того, що *Streptococcus pyogenes*, продуцируючи різні фактори патогенності: токсини, ферменти агресії, М-білок і капсулу, призводять до формування імунологічних механізмів супресії клітинного імунітету на етапах диференціювання і проліферації Т-клітин. Встановлені дефекти в системі імунітету прямо свідчать про необхідність введення імуні- та цитокинокорекції у комплексне лікування (антибіотико-, антиоксидантна, вітамінотерапія) стрептококового сепсису.

Ключові слова: імунопатологічні механізми, стрептокок, сепсис.

Актуальність вивчення особливостей імунної відповіді та корекції дисбалансу імунної системи при стрептококових захворюваннях обумовлена широкою розповсюдженістю збудника, різноманіттю клінічних форм, у тому числі виникненням інфекційного ендокардиту та сепсису. У діагностиці та лікуванні септичних станів безсумнівно є досягнення [1-4]. На сучасному етапі вивчається роль імунної системи в патогенезі септичного процесу задля розробки нових методів лікування. Головну роль в елімінації збудника займають Т-клітинна ланка імунітету, а основними молекулами, які координують діяльність імунних клітин, є цитокіни, які і визначають ефективність імунної відповіді та перебіг запальної реакції в організмі. Відомо, що захисна роль протизапальних цитокинів проявляється лише тоді, коли ці медіатори працюють локально, у вогнищі запалення, однак їх системна продукція не означає наявності високої ефективності праці протиінфекційного імунітету [5-7].

Тому ця праця присвячена комплексному вивченню порушень клітинного та гуморального

імунітету при експериментальному стрептококовому сепсисі та можливостей імунокорекції використовуючи вітаміно- та цитокинокорекції для покращення ефективності лікування.

Матеріали та методи

Моделювання стрептококового сепсису проводили на мишах інбредної лінії Blak – 57, масою 20 - 22 г., що знаходилися в умовах стандартного лабораторного утримання і раціону харчування. Інфекцію відтворювали на септико-токсикологічній моделі, адаптованій для *Streptococcus pyogenes* [8]. Тварин розділили на дві групи: I група (негативний контроль) – інтактні миші; II група (позитивний контроль) – інфіковані миші; усі болючі процедури виконані щодо Хельсинської декларації про гуманне відношення до тварин, що використовуються у науково – дослідних експериментах [9]. Імунні клітини диференціювали за допомогою моноклональних антитіл (МКА) фірми Serotec та сендвіч-методом ІФА. Використовували CD3, CD4, CD8, CD16, CD18, CD22, CD45, IgM, IgG, IgA, IL -1 β , IL-2RL, IL-4, IL-6, TNF- α [10, 11]. У якості люмінесцентної

* Робота є фрагментом планової науково-дослідної тематики Харківського національного медичного університету кафедри мікробіології, вірусології та імунології: «Експериментально-клінічне обґрунтування нових підходів до комплексного лікування гнійно-запальних інфекцій з використанням спрямованого транспортування антимікробних засобів, імунокоректорів, антиоксидантів, аутоіндукторів мікроорганізмів та їх інгібіторів» (державний реєстраційний номер 0108U005249), що фінансується МОЗ України.

мітки використовували F(ab)-2-фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів мишей, мічених ФІТЦ. Відносні об'єми основних клонів імунних клітин визначали за допомогою сітки Г.Г. Автанділова в люмінесцентному мікроскопі. Кількість клітин-продуцентів цитокінів підраховували у полі зору $\times 400$. Цифрові дані обробляли методами варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення

Імунологічні дослідження при експериментальній генералізованій гнійно-некротичній стрептококовій інфекції дозволили встановити, порівняно з групою контролю, наступні показники: у інфікованих тварин змінюються параметри клітинного імунітету: статистично значимі зміни у мишей даної групи відмічаються за кількістю CD3+, показник якого знижується у 2 рази ($32,5 \pm 2,3\%$). Відмічається достовірне зниження CD4+ (в 1,6 рази – $24,2 \pm 1,2\%$) і CD8+ – лімфоцитів у 2 рази (рис.1). Співвідношення Tх:Тс – 1,6. Аналіз рівнів імуноглобулінів інфікованих тварин дозволив встановити, що показник сироваткового IgA суттєво не відрізнявся ($38,5 \pm 2,1\%$), а IgM був достовірно підвищений ($89,7 \pm 3,5\%$). Синтез переважно IgM – ознака порушення регуляторної функції Т-лімфоцитів – хелперів.

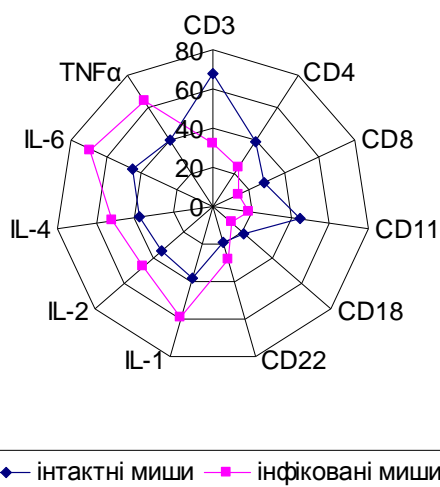


Рис. 1. Параметри імунного статусу при експериментальному стрептококовому сепсисі.

При активації системи комплементу ключовим компонентом є С3-компонент, продукт розщеплення якого С3b активує термінальні компоненти мембранатакуючого комплексу, рівні С3 й С5 компонентів комплементу знижені в 4,5 і 3,5 рази відповідно ($10,2 \pm 1,7\%$; $22,4 \pm 0,8\%$), що пов'язано з наявністю протеїнази, яка руйнує С5 фракції комплементу, тейхоєвих кислот, що здатні зв'язувати С3 – конвертазу комплементу й Fс-реактивного фактора, що перешкоджає активації системи комплементу. Оскільки рівень С3 компонента комплементу низький, то у данному випадку опсонізація чужорідного агента є достатньо низька, т.ч. фагоцитоз і цитолітична дія не

активні. Білок С3-конвертаза, який розщеплює С3 на фракції С3а й С3b не активний, тому фіксація С3b на бактеріальній клітині блокована і відмічається низький ефект імунного приліплювання. Тому рівень гідролітичних ферментів, які виділяють фагоцити, знижений і бактеріальна клітина не підлягає активному лізису. Одним із маркерів запалення є С-реактивний білок, який відноситься до білків гострої фази запалення, рівень якого підвищився в 23 рази порівняно з нормальними показниками (до 1 мг/л). Дослідження цитокінового балансу при експериментальній стрептококовій септичній інфекції дозволили виявити, у порівнянні з групою контролю інтактних тварин, наступні показники (див. рис.1): у інфікованих тварин статистично значимі зміни у мишей відзначаються за рівнем TNF, показник якого збільшується в 1,6 разів ($64,3 \pm 3,5\%$) і в той же час відзначається достовірне збільшення IL-1 у 1,5 рази ($59,4 \pm 1,5\%$). Таким чином, параметри цитокінового статусу за рівнями прозапальних цитокінів вірогідно підвищені, що вказує на активну стадію запалення. Підвищення рівня IL-2 може бути пов'язане з розвитком аутоімунних реакцій при даній інфекції. Надлишковий вміст IL-1 і TNF відображає підвищену активацію макрофагів і сприяє підтримці запального процесу в організмі. Активація цитокінового каскаду (TNF і IL-6) як прояву гіперреактивності є основою для розвитку сепсису, причому їхні рівні вірогідно збільшені. Тривале підвищення рівня TNF призводить до запалення та розвитку аутоалергічних реакцій.

У тканинах (серця, печінки, селезінки, нирок, лімфатичних вузлів) інфікованих лабораторних тварин виявляються клітини – продуценти цитокінів, причому їх вміст збільшений, у порівнянні з групою інтактних тварин. Епікард, строма якого слабо фуксинофільна, потовщений за рахунок набряку та еозинофільних накладень фібрину, з осередково-дифузними запальними інфільтраціями, у яких фіксуються клітини-продуценти IL-1, IL-6, TNF. При імуноморфологічному дослідженні серця мишей зі стрептококовим сепсисом встановлено, що міокардіоцити знаходяться у стані паренхіматозної білкової дистрофії. Зустрічаються вогнища некробіозу і некрозу кардіоміоцитів. Строма з набряком (рис.2). Судини повнокрівні, з осередкованими периваскулярними крововиливами. У стінках судин зустрічаються осередки фібриноїдного некрозу. Відмічаються осередковані дифузні запальні інфільтрати, в яких переважають сегментоядерні лейкоцити (CD18), зустрічаються лімфоцити (CD3, CD4, CD8, CD45), плазмоцити з імуноглобулінами M, G, макрофаги, в тому числі багатоядерні, поодинокі бактерії, а також клітини-продуценти IL-1, IL-6, TNF (рис.3).

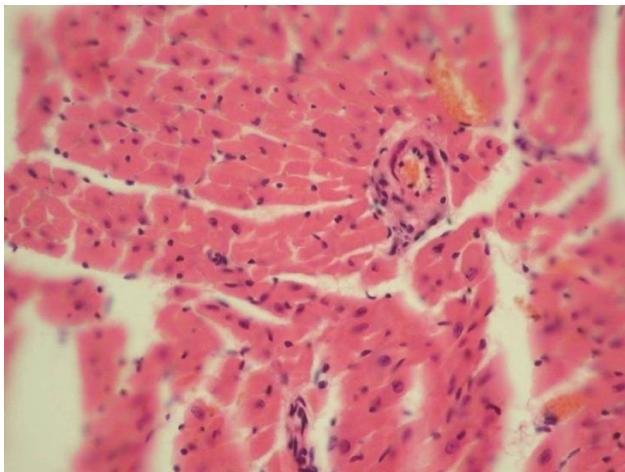


Рис. 2. Ендо- периваскуліт з осередкованим фібриноїдним некрозом стінки артерії середнього калібру серця. набряк стромы. Паренхіматозна дистрофія кардіоміоцитів.

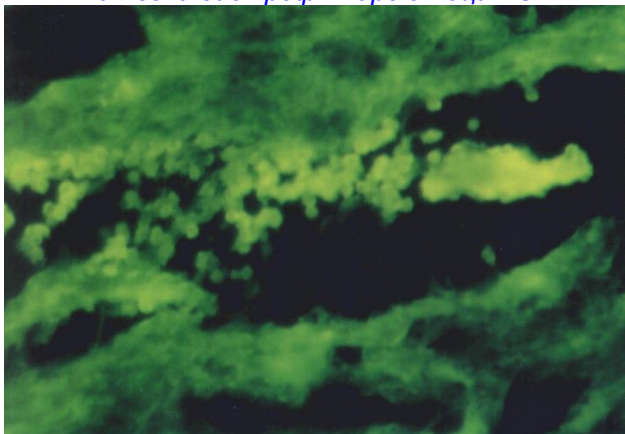


Рис. 3. Виражена дифузна інфільтрація у інтерстиції міокарду інфікованих тварин.

В усіх зонах селезінки, в інтерстиції міокарда, нирках, у перипортальному тракті мишей II групи визначалися клітини-продуценти інтерлейкінів IL-1, IL-6, TNF, IL-2RL, IL-4. Ступінь виразності макрофагальної реакції, реакції плазматизації, а також відносного обсягу клітин-продуцентів цитокінів вірогідно вище таких у контрольній групі. При стрептококовому сепсисі в периферичних органах імунної системи (селезінка і лімфатичні вузли) виявлена різка гіперплазія як Т-, так і В-зон на тлі вираженої макрофагальної реакції, посиленої плазматизації і значної активації прозапальних інтерлейкінів. Подібна закономірність з боку місцевої імунної реакції виявлена й у інтерстиції серця, нирок і печінки, де виражена макрофагальна реакція, посилена плазматизація й активізована цитокінова прозапальна система. У нирках визначається осередкова дифузна інфільтрація, набряк стромы лімфоїдними і гістіоїдними клітинами. Судини нирок різко повнокрівні з осередкованими екстравазатами. Відмічається вогнища некрозу їх стінки. Більшість клубочків у всіх спостереженнях підвищено, судинні петлі повністю вистилляють порожнину капсули; капілярні петлі з набряком,

повнокрівні. Спостерігаються клітини-продуценти IL-6 і плазмобласти з Ig M. У печінці - виражене повнокрів'я центральних вен ділянок і суміжних капілярів. Строма з набряком. Відмічається внутрішньосудинна фіксація поодиноких нейтрофільних гранулоцитів до поверхні. Кількість плазмобластів і клітин-продуцентів інтерлейкінів підвищена. Стінки деяких судин з осередковим фібриноїдним некрозом, відмічається проліферація ендотелію. У селезінці Т-лімфоцити локалізувалися переважно в періартеріальних зонах фолікулів, в червоній пульпі селезінки. В – лімфоцити – у світлих центрах фолікулів. У всіх зонах селезінки визначалися макрофаги, моноцити. При мікроскопічному дослідженні лімфатичних вузлів визначено повнокрів'я кровоносних капілярів, набряк слабо фуксинофільної стромы. Виявлена лімфоїдна гіперплазія фолікулів, у світлих центрах яких й мозковому шарі переважають плазмобласти, плазматичні клітини, багатоядерні макрофаги. Т-лімфоцити розташовані переважно в паракортикальній зоні кори (рис.4).

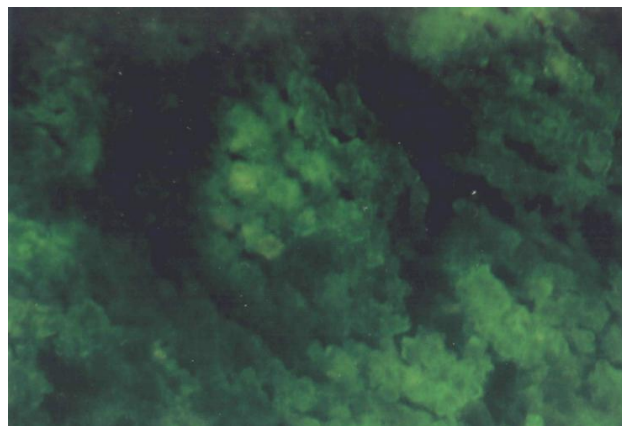


Рис.4. Численність Т-лімфоцитів (CD3) у паракортикальній зоні лімфатичного вузла

Висновок

Здобуті результати дозволили обґрунтувати концептуальну модель імунопатологічних механізмів інгібування клітинної ланки імунітету та неспецифічної резистентності при стрептококовій інфекції. Основні положення якої зводяться до того, що стрептококи, виробляючи різні фактори патогенності: токсини, що володіють пірогенними, еритрогенними, гемолітичними властивостями і активують цитокіновий каскад, який у свою чергу впливає на проліферацію і диференціювання лімфоцитів, що призводить до порушення регуляторної функції Т-лімфоцитів й пригнічення клітинного імунітету; ферменти агресії, які інгібують систему комплементу сумісно з тейхоевими кислотами і активують С - реактивний білок; М-білок й капсула, що захищають стрептокок від фагоцитозу – всі ці процеси є визначними у формуванні імунопатологічних механізмів супресії клітинного імунітету на етапах диференціювання і проліферації Т-клітин. Встано-

влені дефекти у системі імунитету прямо свідчать про доцільність включення методів імуні- і цитокинокорекції у комплексне лікування (антибіотико-, вітамінотерапія) стрептококової септичної інфекції.

Література

1. Брико Н.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика стрептококковой (группы А) инфекции на современном этапе /Брико Н.И., Филатов Н.Н. //Терапевтический архив. – 2002. - №11. – С.26 – 31.
2. Внутрибольничные инфекции //Под ред. Р.П. Венцел: Пер. с англ.- М.: Медицина. - 1990. - 656 с.
3. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль / Козлов Р.С. //Клиническая микробиология и анти-микроб. химиотерапия. - 2000.-Т.1, №2.- С. 16-30.
4. Львова Л.В. Стрептококк наносит удар /Львова Л.В. //Провизор. – 2000. - №8. – С.37-39.
5. Змушко Е.И. Клиническая иммунология: Руководство для врачей / Змушко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А.. - СПб: Питер, 2001. - 576с.
6. Кузнецов А.А. Дискуссионные аспекты проблемы сепсиса / Кузнецов А.А. //Тр. науч.-практ. конф. «Сепсис. Проблемы диагностики, терапии та профилактики», Харків – 2006. – С. 19-22.
7. Лямперт И.М. Вторичная иммунопатология у больных с острой стрептококковой инфекцией /Лямперт И.М., Фролов А.Ф., Бала М.А. //Терапевтический архив. – 1991. – Т.63, №10. – С. 38 – 40.
8. Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. Практическое руководство. – М.: Медицина, 1971. 539 с.
9. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes //Strasbourg. Council Treatu Series. - 1987.- №123. – 52 p.
10. Иммунологические методы исследований /Швейцария. Базельский ин-т иммунологии; Под ред. И. Лефковитса, Перниси П.; Пер. с англ. - М.: Мир, 1988.- 527 с.
11. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов человека с помощью панели моноклональных антител / Филатов А.В., Багурин П.С., Маркова Н.А. и др. // Гематология и трансфузия.- 1990.-№1.-С. 16-19.

Реферат

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ STREPTOCOCCUS PYOGENES СЕПСИСЕ

Циганенко А.Я., Мішина М.М., Курбанов Р.А., Мішин Ю.М.

Ключевые слова: иммунопатологические механизмы, стрептококк, сепсис.

Изучено структурно-функциональное состояние иммунной системы и цитокинового статуса при стрептококковом сепсисе. Полученные результаты позволили обосновать концептуальную модель иммунопатологических механизмов ингибирования клеточного звена иммунитета и неспецифической резистентности при стрептококковом сепсисе. Основные положения сводятся к тому, что *Streptococcus pyogenes*, продуцируя разные факторы патогенности: токсины, ферменты агрессии, М-белок и капсулу, приводят к формированию иммунопатологических механизмов супрессии клеточного иммунитета на этапах дифференцировки и пролиферации Т-клеток. Установленные дефекты в системе иммунитета прямо свидетельствуют о необходимости введения иммуно- и цитокинокоррекции в комплексное лечение (антибиотико-, антиоксидантная, витаминотерапия) стрептококкового сепсиса.

Summary

IMMUNE AND MORPHOLOGIC STATE IN THE CASE OF STREPTOCOCCUS PYOGENES SEPSIS

Tsyganenko A.Ya., Mishina M.M., Kurbanov R.A., Mishin Y.M.

Key words: immunopathological mechanisms streptococcus, sepsis

The structural and functional state of immune system and cytokine status under streptococcal sepsis has been studied. The findings obtained allow to substantiate the conceptual model of immunopathological mechanisms of inhibition of cell-mediated immunity chain and non-specific resistance in a case of streptococcal sepsis. It is possible to conclude the *Streptococcus pyogenes*, producing different pathogenic factors as toxins, aggressive enzymes, M-protein and capsule lead to the formation of immunopathological mechanisms of cell-mediated immunity suppression on the stages of T-cell differentiation and proliferation. The defects detected in the immune system have proved the necessity to introduce immune and cytokine correction into the complex therapy (antibiotic therapy, antioxidant therapy, vitamin therapy) of the streptococcal sepsis.

УДК 612.7; 591.17

СОСТОЯНИЕ СПИНАЛЬНОГО ДВИГАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА В УСЛОВИЯХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕОРГАНИЗАЦИИ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ

Чеботарев М.А., Еремеев А.А., Балтина Т.В., Плещинский И.Н.

Казанский государственный университет, г. Казань, Россия,

Оценивали рефлекторную активность спинального двигательного центра икроножной мышцы при нарушении моторики. Эксперименты проводили на 22 нелинейных лабораторных крысах в следующих опытных сериях: 1) при пережатии седалищного нерва; 2) при односторонней тенотомии. Контрольными служили данные, полученные при исследовании интактных животных. В работе использовали электромиографические методы исследования. Обнаружено, что через 5 суток после выключения одной из конечностей из общего паттерна моторики наблюдаются преобразования функционального состояния спинального двигательного центра в виде повышения его рефлекторной активности. Изменения носят компенсаторный характер и, очевидно, являются следствием трансформации афферентного и/или аксоплазматического притока.

Ключевые слова: двигательная функция, двигательный центр.

Введение

Одним из наиболее важных и актуальных направлений медицины и физиологии, требующим особого внимания, является изучение природы двигательных патологий и разработка систем их профилактики.

Известно, что травма соматического нерва приводит к значительным функциональным изменениям во всех звеньях поврежденной нейромоторной системы. В этих случаях происходит мобилизация целого ряда физиологических механизмов, к числу которых относятся: способность сохранившихся мотонейронов к восприятию сигнала о наличии денервированных мышечных волокон; ветвление аксонов (спраутинг); способность вновь образованных нервных терминалей находить денервированные волокна, вступать с ними в контакт, создавать нервно-мышечный синапс и затем подчинять генетический и биохимический аппараты мышечной клетки своему контролю [1; 2 и др.]. Ряд денервационноподобных изменений в мышце наблюдается и в случае ограничения ее двигательной функции без нарушения иннервации (тенотомия, иммобилизация). В этих условиях показана атрофия мышечных волокон [3]; появление внесинаптических ацетилхолинорецепторов [4; 5]; изменения фенотипа мышцы [6; 7]; терминальный спраутинг в концевых пластинках [8]. Однако функциональное состояние центральных структур нейро-моторной системы в условиях реорганизации моторики остается недостаточно изученным.

Целью настоящей работы являлась оценка рефлекторной активности спинального двигательного центра икроножной мышцы (ИМ) крысы при нарушении моторики.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на 22 нелинейных лабораторных крысах массой 130 - 150 г в следующих экспериментальных сериях:

1) При травме седалищного нерва (8 животных).

Повреждение осуществляли по стандартной методике С. De Angelis et al., [9]. Под общим

эфирным наркозом в асептических условиях препарировали ствол нерва и накладывали на него зажим типа «москит» на 40 секунд; протяженность участка пережатия составляла 2 мм; место сдавливания — на 1.5 - 2 см выше коленного сустава.

2) При односторонней тенотомии (7 животных).

Под общим эфирным наркозом в асептических условиях выделяли пяточное (ахиллово) сухожилие в месте прикрепления к стопе и иссекали его фрагмент длиной 2 - 3 мм.

Через 5 суток после предварительной операции у спинализированных животных в ипсилатеральной ИМ регистрировали электрические потенциалы, вызванные раздражением седалищного нерва одиночными прямоугольными импульсами. Интенсивность стимулов варьировала от 0.1 до 40.0 В, длительность 0.5 мс. Для регистрации ответов была использована оригинальная экспериментальная установка на базе электромиографа MG-42 фирмы «Медикор», процессора Pentium и программного обеспечения «Miograf».

Рефлекторную активность двигательного центра оценивали методом тестирования рефлекторного (Н-) ответа, представляющего собой реакцию спинальных мотонейронов на афферентную стимуляцию. Определяли порог возникновения и максимальную амплитуду потенциала. Также регистрировали моторный (М-) ответ, являющийся электрическим потенциалом мышцы, возникающим при раздражении эфферентов. Вычисляли отношение максимальных амплитуд рефлекторного и моторного ответов $[(H_{max}/M_{max}) \cdot 100\%]$.

В качестве контрольных использовали данные, полученные при исследовании интактных животных (n=7). Статистическую обработку производили с использованием пакета прикладных программ «Origin». Достоверность результатов определяли по t- критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальная травма седалищного нер-

ва не приводила к полному прекращению проведения по нему, однако изменения амплитуды и порога, регистрируемых рефлекторных ответов ИМ свидетельствовали о безусловном воздействии пережатия на функциональное состояние ипсилатеральной нейро-моторной системы. Так, через 5 суток после повреждения нервного волокна интенсивность порогового для возникновения Н-ответа ИМ раздражения уве-

личилась и составила $240.6 \pm 10\%$ ($p < 0.01$), максимальная амплитуда рефлекторного ответа снижалась до $23.2 \pm 3\%$ ($p < 0.01$) по сравнению с данными, полученными при исследовании интактных животных. Величина отношения максимальных амплитуд Н- и М-ответов составила $134 \pm 4\%$ ($p < 0.01$). Результаты представлены на рисунке 1.

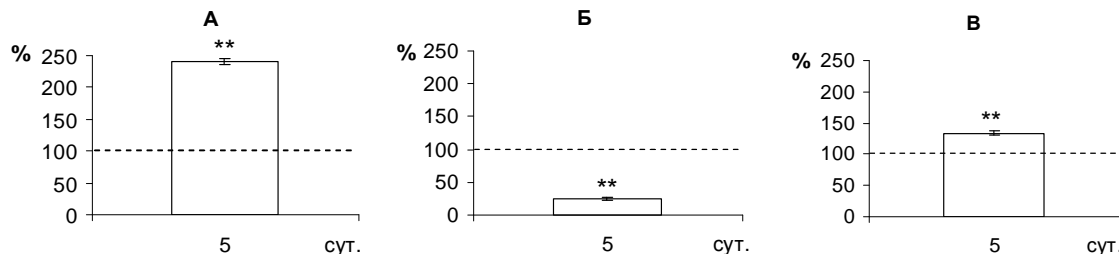


Рис. 1. Значения параметров рефлекторного ответа ипсилатеральной икроножной мышцы крысы через 5 суток после пережатия седалищного нерва.

По оси абсцисс обозначены сутки после операции. По оси ординат: А – значения порога, Б – значения максимальной амплитуды рефлекторного ответа, В – значение H_{max}/M_{max} , выраженные в процентах по отношению к контролю. Прерывистой линией обозначены контрольные данные, принятые за 100%. ** - достоверность, $p < 0.01$.

Показано, что развитие патологического процесса в различных участках нервной системы сопровождается преобразованием функционального состояния сегментарного аппарата в виде изменения рефлекторной возбудимости, что и отражается на различных параметрах Н-ответа [10; 11 и др.]. При посттравматической дегенерации аксонов и их терминалей денервированная часть клеток - мишеней может становиться увеличенно чувствительной к оставшемуся афферентному входу. Подобное явление известно, как «закон денервации» [12]. Денервационная суперчувствительность может вести к увеличению рефлекторной активности [13]. Сходные результаты были получены и в наших исследованиях: увеличение значения H_{max}/M_{max} ИМ свидетельствовало о повышении рефлекторной возбудимости соответствующего двигательного центра и расширении мотонейронного пула реагирующего на стимуляцию. В то же

время, порог Н-ответа ИМ после пережатия седалищного нерва был увеличен, максимальная амплитуда снижена. Такие изменения, на наш взгляд, являются следствием нарушения проведения по нервному волокну в результате механического повреждения.

Результаты, полученные в условиях перерезки пяточного сухожилия, также указывали на увеличение рефлекторной возбудимости спинальных мотонейронов ИМ. Так, через 5 суток после нарушения моторики без ограничения проведения по нерву порог Н-ответа уменьшался до $40 \pm 10\%$ ($p < 0.01$), амплитуда возрастала и достигала $171 \pm 11\%$ ($p < 0.01$). Значение отношения максимальных амплитуд рефлекторного и моторного ответов увеличивалось и составляло $160 \pm 10\%$ ($p < 0.01$), по сравнению с данными контрольной серии экспериментов. Результаты представлены на рисунке 2.

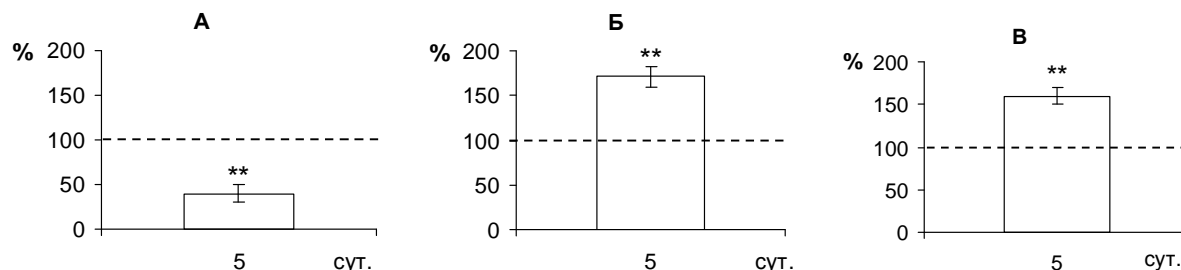


Рис. 2. Значения параметров рефлекторного ответа ипсилатеральной икроножной мышцы крысы через 5 суток после односторонней перерезки пяточного сухожилия.

По оси абсцисс обозначены сутки после операции. По оси ординат обозначены: А – порог, Б – амплитуда рефлекторного ответа, В - значение отношения H_{max}/M_{max} выраженные в процентах по отношению к контролю. Прерывистой линией обозначены контрольные данные, принятые за 100%. ** - достоверность, $p < 0.01$.

Регистрируемое в наших экспериментальных условиях повышение рефлекторной активности

двигательного центра ИМ означает, очевидно, развитие определенной стадии компенсации нарушения моторики. Известно, что нервная система адаптируется к ограничению движений [14 и др.]. Изменение состояния двигательных центров может являться следствием нарушения опорной афферентации, которой отводится высокая степень участия в двигательном контроле [15]. Снижение или устранение поступления афферентной импульсации к мотонейрону может приводить к повышению его возбудимости [16; 17 и др.]. Увеличение ЭМГ- активности, наблюдаемое в результате пребывания в условиях моделируемой микрогравитации, объясняется исследователями как компенсаторное повышение нисходящих нервных влияний в ответ на снижение сократительных способностей мышечных волокон [18].

В качестве другой причины изменения состояния центров, не исключаяющей первую, можно рассматривать транспортируемые по аксонам к телу нервной клетки с периферии те или иные вещества. Так, показано, что введение аксоплазмы из поврежденного нерва в не пострадавший нейрон вызывает электрофизиологические изменения, сходные с посттравматическими [19].

Таким образом, при выключении одной из конечностей из общего паттерна моторики наблюдаются преобразования функционального состояния спинального двигательного центра в виде повышения его рефлекторной активности. Изменения носят компенсаторный характер и, очевидно, являются следствием трансформации афферентного и/или аксоплазматического притока.

Литература

1. Zhang Z. Long-term evaluation of rat peripheral nerve repair with end-to-side neurorhaphy / Z. Zhang, P.N. Soucacos, A.E. Beris [et al.] // *Microsurg.* - 2000. - V. 16, № 4. - P. 303-311.
2. Koob J.W. Induction of regional collateral sprouting following muscle denervation // J.W. Koob, A. Moradzadeh, A. Tong [et al.] // *Laryngoscope* - 2007. - V. 117, № 10. - P. 1735-1740.
3. Wang Y.Y. Expression of myosin heavy chain IIX mRNA as a molecular marker of disuse of soleus muscle in rats / Y.Y. Wang, Z.B. Yu, M.J. Xie [et al.] // *Space Med. Eng. (Beijing)*. - 2002. - V. 15. - P. 260-264.
4. Волков Е.М. Факторы нейротрофического контроля ацетилхолиновой рецепции скелетных мышц / Е.М. Волков // *Успехи физиол. наук.* - 1989. - Т. 20, № 2. - С. 26-45.
5. Zhang L. Vascular adaptation to microgravity / Zhang L., Papadopoulos A., Delp M. // *J. Appl. Physiol.* - 2004. - V. 97. - P. 1584 - 1587.
6. Noirez P. Differential modification of myosin heavy chain expression by tenotomy in regenerating fast and slow muscles of the rat / P. Noirez, O. Agbulut, A. Ferry // *Exp. Physiol.* - 2000. - V. 85, № 2. - P. 187-191.
7. Yu Z.B. Differential regulation of myofilament protein isoforms underlying the contractility changes in skeletal muscle unloading / Z.B. Yu, F. Gao, H.Z. Feng [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* - 2007. - V. 292, № 3. - P. 1192-1203.
8. English A.W. Cytokines, growth factors and sprouting at the neuromuscular junction / A.W. English // *J. Neurocytol.* - 2003. - V. 32. - P. 943-960.
9. De Angelis C. Acetyl-L-carnitine prevents age-dependent structural alterations in rat peripheral nerves and promotes regeneration following sciatic nerve injury in young and senescent rats / C. De Angelis, C. Scarfo, M. Falcinelli [et al.] // *Exp. Neurol.* - 1994. - V. 128. - P. 103-114.
10. Гехт Б.Н. Теоретическая и клиническая электромиография / Б.Н. Гехт - Л.: Наука, 1990. - 229 с.
11. Lagerquist O. Stimulus pulse-width influences H-reflex recruitment but not H(max)/M(max) ratio / O. Lagerquist, D.F. Collins // *Muscle Nerve*. - 2008. - V. 37, № 4. - P. 483-489.
12. Cannon W.B. The supersensitivity of denervated structures / W.B. Cannon, A. Rosenblueth - N. Y. : "The Macmillan Company", 1949. - 156 p.
13. Goldberger M.E. Motor recovery after lesions / M.E. Goldberger // *Trends Neurosci.* - 1980. - V. 3, № 11. - P.288-291.
14. Semmler J.G. Limb immobilization alters muscle activation patterns during a fatiguing isometric contraction / J.G. Semmler, D.V. Kutzscher, R.M. Enoka // *Muscle Nerve*. - 2000. - V.23. - P. 1381-1392.
15. Козловская И.Б., Григорьев А.И. Физиологические механизмы реализации опорных сигналов в двигательной системе млекопитающих / И.Б. Козловская, А.И. Григорьев // *Отчет о НИР, М., - 2004. - С. 11.*
16. Brooks V.B. The action of tetanus toxin on the inhibition of motoneurons / V.B. Brooks, D.R. Curtis, J. C. Eccles // *J. Physiol. (Lond.)*. - 1957. - V. 135. - P. 655-672.
17. Cannon W.B. The supersensitivity of denervated structures / W.B. Cannon, A. Rosenblueth - N.Y. : "The Macmillan Company", 1949. - 156 p.
18. Kozlovskaya I. Gravitational mechanisms in the motor system. Studies in real and simulated weightlessness / I. Kozlovskaya, I. Dmitrieva, L. Grigorieva // *Stance and Motion. Facts and Concepts.* (eds. Gurfinkel V.S., Ioffe M.Ye., Massion J.). Plenum, N.Y. - 1988. - P. 37-48.
19. Ambron R.T. Axoplasm enriched in a protein mobilized by nerve injury induces memorylike alterations in Aplysia neurons / R.T. Ambron, M.F. Dulin, X.P. Zhang [et al.] // *J. Neurosci.* - 1995. - V. 15. - P. 3440-3446.

Реферат

СТАН СПІНАЛЬНОГО РУХОВОГО ЦЕНТРУ В УМОВАХ ПОСТТРАВМАТИЧНОЇ РЕОРГАНІЗАЦІЇ МОТОРНОЇ ФУНКЦІЇ

Чеботарьов М.А., Єремєєв А.А., Балтіна Т.В., Плещинський І.Н.

Ключові слова: рухова функція, руховий центр.

Оцінювали рефлекторну активність спінального рухового центру ікроножного м'язу при порушенні моторики. Експерименти проводили на 22 нелінійних лабораторних щурах у таких дослідних серіях: 1) при перетисненні сідничного нерву; 2) при односторонній тенотомії. Контрольними служили дані, одержані при дослідженні інтактних тварин. В роботі використовували електроміографічні методи дослідження. Виявлено, що через 5 діб після виключення однієї з кінцівок із загального паттерну моторики спостерігаються перетворення функціонального стану спінального рухового центра у вигляді підвищення його рефлекторної активності. Зміни мають компенсаторний характер і очевидно є наслідком трансформації афферентного і/чи аксоплазматичного притоку.

Summary

THE SPINAL MOTOR CENTER DURING THE POSTTRAUMATIC REORGANIZATION OF MOTOR FUNCTION

Chebotarev M.A., Ereemeev A.A., Baltina T.V., Pleschinsky I.N.

Key words: motor function, motor center.

We estimated reflex activity of the spinal motor center of the gastrocnemius muscle under motility disturbance. 22 nonlinear rats were divided into three experimental groups: 1) control group; 2) group subjected to cross-clamping of sciatic nerve; 3) group subjected to unilateral tendotomy. During the testing we used electromyography research methods. In 5 days after deactivation of one of the limbs from the general motor pattern we observed the transformations of functional condition in the spinal center manifested by increasing its reflex activity. These changes are of compensatory pattern and, probably, they are the consequence of the transformation in afferent and/or axoplasmic inflow.

УДК 615.272.4/.355-06:616.36+616.381-002]-092.9

ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ ТА РЕКСОДУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ТВАРИН З ГОСТРИМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПЕРИТОНИТОМ

Черняшова В.В.

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Введення аргініновмісного препарату глутаргін (по 45 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно, за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання патології) відновлює пригнічене при ГП утворення оксиду азоту і супроводжується пригніченням процесів ліпопероксидації, активує антиоксидантну систему та ферменти мітохондрій, зменшує ознаки ендогенної інтоксикації. Рексод (0,05 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно, за 30 хв та через 12, 24 та 36 год після моделювання ГП) спричинює пригнічення ПОЛ та нормалізує активність АОС і ферментів мітохондрій на фоні незначного підвищення рівня оксиду азоту та зниженого вмісту середньомолекулярних пептидів. При комбінованому застосуванні глутаргін та рексод (внутрішньоочеревинно, за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після розвитку патології) при ГП проявляють більш виражену гепатопротекторну дію, ніж при їх монозастосуванні.

Ключові слова: гострий перитоніт, глутаргін, рексод, печінка, нітрит-аніон, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система.

Протягом останнього десятиліття проблема перитоніту не втрачає своєї актуальності у зв'язку із високими летальністю та рівнем ускладнень [1, 2]. Відомо, що важливою патогенетичною ланкою ураження печінки при перитоніті є надлишкове утворення вільнорадикальних сполук, що мають виражену токсичну і пряму деструктивну дію на гепатоцити, ініціюючи процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Надмірна активація цих процесів на тлі виснаження антиоксидантної системи (АОС) призводить до подальшого прогресування запального процесу, обтяжуючи перебіг даної патології [3]. Наявні на сьогодні дані літератури свідчать, що біорегуляторна система L-аргінін-оксид азоту (NO) віді-

грає неоднозначну роль у процесах цитопротекції різного генезу [4, 5, 6]. Тому з'ясування впливу аргініновмісного препарату глутаргін та препарату рексод, що містить супероксиддисмутази (СОД) – основний фермент антирадикального захисту, при ураженні печінки за умов перитоніту сприятиме вирішенню завдання профілактики та лікування вищевказаної патології.

Мета роботи – встановити вплив лікувально-профілактичного введення глутаргін (L-аргініну-L-глутамат) і препарату рексод (СОДрес) при окремому та комбінованому їх застосуванні на стан печінки при гострому експериментальному перитоніті.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на білих нелінійних щурах-самцях масою 140-200 г, яких утримували за стандартних умов харчового, температурного та світлового режимів віварію. Перед дослідженням тварин розділено на п'ять груп: 1 (контроль) – інтактні тварини; 2 (контрольна патологія) – тварини, яким моделювали гострий перитоніт (ГП) (викликали шляхом внутрішньоочеревинного введення 5 % калової суміші) [7]; 3 і 4 – щури, яким на тлі експериментального перитоніту (за 30 хв до і через 12, 24 та 36 год після моделювання ГП) внутрішньоочеревинно вводили відповідно: глутаргін ("Здоров'я", Україна, по 45 мг/кг маси тіла) та рексод (0,05 мг/кг маси тіла) [8]; 5 – щури, яким вводили глутаргін та рексод за тою ж схемою. Через 48 годин після моделювання ГП тварин декапітували під тіопенталовим наркозом у відповідності до положень Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин. Визначали: у сироватці крові – вміст сечовини (за стандартним набором ООО НПП "Филисит диагностика", Україна) та молекул середньої маси (МСМ₁, МСМ₂) [9]; у гомогенатах печінки – вміст гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) [10], ТБК-активних продуктів (ТБП) [11], відновленого глутатіону (ВГ) [12], активність супероксиддисмутази (СОД) [13], каталази (КТ) [14], сукцинатдегідрогенази (СДГ) [15], цитохромоксидази (ЦХО) [16]. Про вміст NO у гомогенаті органа робили висновок за кількістю його стабільного метаболі-

ту – нітрит-аніону (NO₂⁻) [17]. Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням критерію t Стьюдента та програми Excel.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що у щурів з гострим перитонітом у печінці знижувався вміст NO₂⁻ на 55 %, що, ймовірно, зумовлене порушенням його синтезу або посиленням процесів інактивації (див. табл. 1). На тлі зниженого рівня NO₂⁻ відбувалась активація процесів ПОЛ, вміст ГПЛ зростав на 78 %, а ТБП на 86 % (табл. 1), що є важливою патогенетичною ланкою ураження печінки при ГП [3]. Одночасно у гомогенатах органа спостерігалось пригнічення активності СОД і КТ на 65 і 35 % відповідно. Відбувалось також виснаження пулу ВГ, кількість якого зменшувалась на 47 %. Саме з недостатністю ланки антиоксидантного захисту пов'язують виражену активацію вільнорадикальних реакцій та негативні наслідки процесів ліпопероксидації [4, 18]. Відмічено зниження активності мітохондріальних ферментів СДГ та ЦХО за умов перитоніту відповідно на 43 і 27 % (див. табл. 1). Вміст сечовини та молекул середньої маси (МСМ₁, МСМ₂) у сироватці крові зростав: сечовини – на 38 %, МСМ₁ – на 73 % і МСМ₂ – на 66 % (див. табл. 2). Зростання рівня останніх, поряд із підвищеною активністю процесів ПОЛ, є одним із показників вираженості ендотоксикозу та важкості перебігу ГП [19].

Таблиця 1.

Показники стану печінки щурів при гострому експериментальному перитоніті та застосуванні глутаргіну, рексоду і їх комбінації (М±m)

Показники	Групи тварин				
	Контроль	ГП	ГП+глутаргін	ГП+рексод	ГП+глутаргін+рексод
КТ, кат/кг	7,83±0,35	5,11±0,20*	7,42±0,11**	8,96±0,06**	9,40±0,12**
СОД, ум.од./кг	2,50±0,21	0,87±0,08*	1,94±0,05**	1,79±0,09**	1,88±0,03**
ВГ, ммоль/кг	5,34±0,05	2,85±0,11*	3,97±0,09**	4,09±0,04**	4,68±0,05**
ЦХО, ммоль/(кг·хв)	7,75±0,19	5,67±0,07*	11,28±0,10**	8,35±0,16**	13,56±0,1**
СДГ, ммоль/(кг·хв)	5,16±0,03	2,94±0,02*	6,87±0,02**	4,64±0,03**	7,25±0,01**
NO ₂ ⁻ , ммоль/кг	2,31±0,06	1,05±0,03*	2,09±0,03**	1,14±0,06**	2,50±0,03**
ГПЛ, 10 ³ ум.од./кг	6,1±0,09	10,85±0,14*	6,23±0,14**	6,78±0,19**	5,83±0,15**
ТБП, ммоль/кг	4,07±0,07	7,56±0,05*	5,32±0,08**	4,52±0,04**	4,28±0,04**

Примітка. Різниця достовірна: * – відносно контролю; ** – відносно ГП.

Введення аргініновмісного препарату глутаргіну піддослідним тваринам спричиняло зростання рівня NO₂⁻ у печінці на 126 %. Одночасно зменшувалась кількість ГПЛ та ТБП у гомогенатах печінки на 40 і 33 %. У цій групі спостерігалось збільшення активності СОД (на 96 %) і КТ (на 69 %) та зростання вмісту ВГ (на 52 %), порівняно з 2 групою (див. табл. 1). Відмічено також

зростання активності СДГ та ЦХО на 121 і 120 %. Водночас вміст сечовини у крові збільшився на 25 %, що пояснюється тим, що дана сполука є одним із кінцевих етапів перетворення L-аргініну [4, 20]. Зменшувались ознаки ендогенної інтоксикації: кількість МСМ₁ та МСМ₂ знизилась відповідно на 38 і 32 % (див. табл. 2). Можна думати, що позитивний вплив глутаргіну на стан

печінки при ГП завдячує його здатності стимулювати синтез NO, проявляти мембраностабілізуючий та антиоксидантні ефекти, стимулювати репаративні та відновні процеси в гепатоцитах [20].

На фоні лікувально-профілактичного введення СОДрес у гомогенатах печінки відбувалось зниження вмісту ГПЛ (на 38 %) та ТБП (на 40 %), зростання рівня NO_2^- на 9 % (див. табл. 1). Ці зміни супроводжувались збільшенням активності СОД (на 106 %) і КТ (на 75 %) та вмісту ВГ (на 43 %), зростанням активності СДГ та ЦХО (на 58 і 47 %) у печінці (див. табл. 1). У сироватці крові у цій групі відмічено подальше зростання вмісту сечовини (на 23 % відповідно), при зменшенні кількості MCM_1 (на 51 %) та MCM_2 (на 56 %) (див. табл. 2). Лікувальне-профілактичне введення СОДрес покращує стан печінки при ГП, що пояснюється його функцією перехоплювача супероксиданіон-радикалу, який утворюється у надмірній кількості на початкових стадіях розвитку вільнорадикальних процесів.

При комбінованому застосуванні глутаргіну та рексоду у щурів встановлено зростання рівня NO_2^- у печінці на 138 %, порівняно з 2 групою. Одночасно кількість ГПЛ та ТБП у гомогенатах печінки зменшувалась на 46 і 43 %. Відмічено зростання активності СОД і КТ у печінці: на 116 і 84 % та кількості ВГ на 64 %. Спостерігалось підвищення активності СДГ – на 146 % та ЦХО – на 139 %. У сироватці крові зростає вміст сечовини на 19 % та знижувалась кількість MCM_1 і MCM_2 : на 57 і 66 % (див. табл. 2). Показники у 5 групі відрізнялись від відповідних параметрів при окремому застосуванні глутаргіну і рексоду спостерігалось зростання вмісту NO_2^- у печінці на 20 і 119 %, зменшення активності СОД на 3 % (глутаргін) і збільшення на 5 % (СОДрес), порівняно з 5 групою, зростання активності КТ у печінці (на 27 і 5 %), Відмічено зростання кількості ВГ при окремому застосуванні глутаргіну і рексоду на 18 і 15 %, підвищення активності СДГ – на 6 (глутаргін) і 56 % (СОДрес) та ЦХО – на 20 (глутаргін) і 62 % (СОДрес). Одночасно кількість ГПЛ та ТБП у гомогенатах печінки зменшувалась на 6 (глутаргін) і 14 % (СОДрес) та ТБП – на 19 (глутаргін) і 5 % (СОДрес). У сироватці крові вміст сечовини зменшувався на 11 (глутаргін) і 3% (СОДрес), знижувалась кількість MCM_1 – на 17 (глутаргін) і 12 % (СОДрес) і MCM_2 – на 61 (глутаргін) і 23 % (СОДрес). Вищевказане свідчить про доцільність поєднаного застосування цього препарату та рексоду для корекції патологічних змін у печінці, які розвиваються при гострому перитоніті.

Висновки

1. Гострий експериментальний перитоніт супроводжується активацією процесів перекисного окислення ліпідів та виснаженням системи антиоксидантного захисту, порушенням функціонування мітохондріального електронно-

транспортного ланцюга у печінці на тлі зниженого вмісту нітрит-аніону та зростаючих показників ендотоксикозу.

2. Глутаргін відновлює утворення оксиду азоту, сприяє зменшенню процесів ліпопероксидації та ознак ендогенної інтоксикації, активує антиоксидантну систему та ферменти мітохондрій у печінці при гострому експериментальному перитоніті.

3. Препарат супероксиддисмутази – рексод відновлює стан системи про-/антиоксиданти, активність ферментів мітохондрій у печінці, зменшує ознаки ендогенної інтоксикації при гострому експериментальному перитоніті.

4. При комбінованому введенні глутаргіну та рексоду при гострому перитоніті гепатопротекторна дія зростає.

Перспективи подальших досліджень. Встановлення позитивного впливу глутаргіну і рексоду при їх комбінованому застосуванні на стан печінки при гострому експериментальному перитоніті створює перспективу для подальшого пошуку і вивчення сполук, здатних зменшувати прояви ураження внутрішніх органів при перитоніті та покращувати перебіг даної патології.

Література

1. Кавин В.О. Лікування хворих з гострим перитонітом та показники тяжкості їх стану / В.О. Кавин // Клінічна хірургія. – 2008. – № 4-5. – С. 15-16.
2. Василик В.М. Вплив корвітину на функціональну активність сурфактанту легень білих щурів з каловим перитонітом / В.М. Василик // Галицький лікарський вісник. – 2007. – Т. 14, № 1. – С. 23-24.
3. Бродовський С.П. Показники пероксидного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантного захисту в печінці щурів за експериментального перитоніту / Бродовський С.П // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 100-101.
4. Бабак О.Я. Механизмы гепатопротекторного и токсического влияния азота оксида / О.Я. Бабак, Н.В. Ярмыш, Г.Ю. Панченко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 5 (31). – С. 76-84.
5. Чернухіна О.О. Роль системи оксиду азоту у патогенезі ураження нирок при цукровому діабеті / О.О. Чернухіна // Здобутки клініч. і експер. медицини. – 2008. – № 2. – С. 97-100.
6. Плосканич Л.Й. Патогенез ураження печінки при її ішемії-реперфузії, залученість системи оксиду азоту / Л.Й. Плосканич // Здобутки клініч. і експер. медицини. – 2008. – № 2. – С. 138.
7. Alden K.J. Effect of aminoguanidine on plasma nitric oxide by-product blood flow during chronic peritoneal sepsis / K.J. Alden, Motew S.J., A.C. Sharma [et al.] // Shock. – 1998. – Vol. 9, № 4. – P. 289-295.
8. Деримедвідь Л.В. Експериментальне обґрунтування застосування препаратів супероксиддисмутази при патологічних станах, обумовлених активацією процесів вільнорадикального окислення : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед наук: спец. 14.03.05 "Фармакологія" / Л.В. Деримедвідь. – К., 2006. – 36 с.
9. Оськина В.В. Среднемолекулярные пептиды спинномозговой жидкости при гнойных менингитах / В.В. Оськина, К.И. Чекалина, Н.И. Габриэлян [та ін.] // Лабор. дело. –1987.–№ 2. – С. 23-25.

10. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
11. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева, Л.А. Кожемякин, А.А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
12. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups / G.L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 82. – P. 70-77.
13. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.
14. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
15. Ещенко Н.Д. Определение количества янтарной кислоты и активности сукцинатдегидрогеназы / Н.Д. Ещенко, Г.Г. Вольский // Методы биохимических исследований. – Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1982. – С. 207-210.
16. Кривченкова Р.С. Определение активности цитохромоксидазы в суспензии митохондрий / Кривченкова Р.С. // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 47-49.
17. Green I.C. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids / I.C. Green, A.W. Davie, J. Gollawski [et al.] // Anal. Biochem. – 1982. – 126, № 1. – P. 131-138.
18. Петросян Э.А. Состояние про- и антиоксидантной систем крови при экспериментальном желчном перитоните / Э.А. Петросян, В.И. Сергиенко, А.А. Сухинин [и др.] // Бюлл. эксперим. биологии и мед. – 2005. – Т. 139, № 1. – С. 19-21.
19. Лаберко Л.А. Индивидуальный прогноз тяжести течения послеоперационного перитонита и исхода распространенного перитонита / Л.А. Лаберко, Н.А. Кузнецов, Г.В. Родоман [и др.] // Хирургия. – 2005. – № 2. – С. 29-33.
20. Матяш В.І. Терапевтичні аспекти застосування глутаргіну (короткий огляд літературних даних) / В.І. Матяш, А.М. Печінка, Л.В. Мінова // Науково-практичний часопис. – 2007. – № 3. – С. 56-59.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА И РЕКСОДА НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ЖИВОТНЫХ С ОСТРЫМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Черняшова В.В.

Ключевые слова: острый перитонит, глутаргин, рексод, печень, нитрит-анион, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Введение аргининосодержащего препарата глутаргин (по 45 мг/кг массы тела, внутривентально, за 30 мин до и через 12, 24, и 36 часов после моделирования патологии) восстанавливает угнетенное при ОП образование оксида азота и сопровождается угнетением процессов липопероксидации, активирует антиоксидантную систему и ферменты митохондрий, уменьшает признаки эндогенной интоксикации. Рексод (0,05 мг/кг массы тела, внутривентально, за 30 мин и через 12, 24 и 36 часов после моделирования ОП) вызывает угнетение ПОЛ и нормализует активность АОС и ферментов митохондрий на фоне незначительного повышения уровня оксида азота и пониженного содержания среднемолекулярных пептидов. При комбинированном применении глутаргин и рексод (внутривентально, за 30 мин и через 12, 24 и 36 часов после развития патологии) при ОП проявляют более выраженное гепатопротекторное действие, чем при их моноприменении.

Summary

EFFECT OF GLUTARGINE AND RESCUED ON LIVER IN ANIMALS WITH ACUTE EXPERIMENTAL PERITONITIS

Chernyashova V.V.

Key words: acute peritonitis, glutargine, rescued, liver, nitrite anion lipid peroxidation, antioxidant system.

The administration of "Glutargine" L-arginine preparation in a dose of 45 mg/kg intra-abdominally 30 minutes prior and in 12, 24 and 36 hours after the modeling of the pathology proceeds in inhibited nitric oxide formation under acute peritonitis AP. This is accompanied by the inhibition of lipid peroxidation processes, by increased activity of the antioxidant system and mitochondrial enzymes, the reduction in the signs of endogenous intoxication. Rescued was administered intra-abdominally in a dose 0,05 mg/kg of body wt 30 minutes prior and in 12, 24 and 36 hours after the modeling of the AP. This drug causes the suppression of lipid peroxidation and normalizes the activity of AOS and mitochondrial enzymes against a background of the insignificant increase in nitric oxide content and the decreased peptid contents. Under combined application of glutargine and rescued (intra-abdominally, 30 minutes prior and 12, 24 and 36 hours after the development of AP) there are shown more expressed hepatoprotective effect, than under their separated use.

УДК 577.154.25+547.85

ВЛИЯНИЕ ЛАКТАТА НА АКТИВНОСТЬ АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ

Шатова О.П., Хомутов Е.В., Зинкович И.И.

Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького

В гомогенатах опухолевых и в смежных с опухолью тканях изучено влияние лактата на активность ключевого фермента обмена пуриновых нуклеотидов — аденозиндезаминазу (АДА). Для сравнения использовали соляную кислоту. Было обнаружено, что лактатацидоз и солянокислый ацидоз по-разному влияют на активность АДА в различных тканях. В гомогенате смежной с опухолью ткани при pH 6,5 с добавлением лактата активность фермента статистически достоверно увеличивается по сравнению с активностью фермента при оптимальной pH=7,0. В пробах с такими же значениями pH, но при добавлении соляной кислоты наблюдалось достоверное снижение активности АДА. Интересно, что в опухолевой ткани АДА более чувствительна к солянокислому ацидозу.

Ключевые слова: лактат, обмен пуриновых нуклеотидов, аденозиндезаминазы, рак молочной железы

Характерной чертой злокачественного роста является активация гликолиза, которая сопровождается избыточным образованием лактата [6]. Существует статистически достоверная корреляция между уровнем сывороточного лактата и тяжестью заболевания [3]. В то же время известно, что лактат (молочная кислота) влияет на иммунную функцию *in vitro*. Увеличение концентрации молочной кислоты уменьшает пролиферацию Т-лимфоцитов, снижая их цитотоксическую активность. Цитотоксические Т-лимфоциты, которые инфильтрируют опухоль, под ее воздействием изменяют свою форму и способность продуцировать цитокины. В свою очередь показателем функциональной активности лимфоцитов является изменение активности аденозиндезаминазы (АДА). При иммунодефицитных состояниях происходит снижение АДА в лимфоцитах и увеличение АДА в сыворотке крови [2, 4].

Интересно, что опухолевые клетки в отличие от нормальных развивают резистентность к индуцированной кислотой токсичности в процессе канцерогенеза, что дает им возможность выжить и делиться в кислых условиях среды. В нормальных клетках снижение pH вызывает клеточную гибель путем некроза или апоптоза из-за падения трансмембранного градиента H^+ и деградации внутриклеточного матрикса путем высвобождения катепсина В и других протеолитических ферментов. Изменение кислотного градиента дает возможность опухолевым клеткам разрушать смежные немалигнизированные ткани. В современных работах описаны доказательства кислотозависимой опухолевой инвазии при нарушении метаболизма глюкозы [5].

В недавних исследованиях было показано влияние лактата на промоцию Р-19 субъединицы ИЛ-23, которая гиперэкспрессируется в окружающих опухоль тканях, индуцирует локальное воспаление и способствует развитию рака [7].

Целью нашей работы было изучение влияния лактата на активность фермента обмена пуриновых нуклеотидов - АДА.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили гомогенаты опухолевой и окружающих ее тканей железистых тканей 10 женщин в возрасте от 47 до 72 лет с диагнозом рак молочной железы на разной стадии заболевания согласно системе TNM. Перед исследованием все пациентки получили от 2 до 4 курсов неoadъювантной полихимиотерапии по схеме ЦМФ (циклофосфан, метатрексат, фторурацил).

Для приготовления гомогенатов образцы тканей массой 5 г тщательно промывали охлажденным физиологическим раствором, измельчали ножницами, гомогенизировали на льду в 0,25 М растворе сахарозы на 5 мМ трис-HCl-буфере (pH=8,1) и 0,15 М KCl в стеклянном гомогенизаторе. Полученный гомогенат центрифугировали в течение 60 мин при 3000 об/мин (центрифуга ОПН-3, g=1200). К супернатанту добавляли раствор NH_4SO_4 до 40% насыщения, после чего центрифугировали в течение 60 мин при 3000 об/мин, к надосадочной жидкости добавляли 5 мМ трис-HCl буфер (pH=8,1), который содержал 0,001 М меркаптоэтанол. Определение АДА основано на изменении оптической плотности реакционной смеси при длине волны 265 нм, обусловленном дезаминированием аденозина до инозина [1]. Активность АДА определяли при различных значениях pH: 7,0, 6,5, 6,0. Необходимые значения pH создавались добавлением соляной и молочной кислоты к гомогенату тканей в фосфатном буфере pH 7,4. Активность ферментов выражена на 1 мг белка, определение которого проводили по методу О.Н Lowry.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по вопросам биоэтики Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Было получено информированное согласие больных на взятие и исследование их крови и тканей.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета STATISTICA-6,0. Цифровые данные в тексте и таблицах представлены в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия между значениями показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Лактат играет важную роль в модуляции активности ферментов обмена нуклеотидов в опухолевых клетках. Вызванный лактатом ацидоз имеет аномальное влияние на распад пурино-

вых нуклеотидов (Рис.1). В опухолевой ткани лактат инициирует поглощение аденозина, которое не сопровождается образованием продуктов реакции, в сравнении с нормальными смежными тканями.



Рис.1 Зависимость активности АДА от pH в опухолевых тканях при добавлении молочной кислоты 1- активность АДА при pH = 7,0 2 – активность АДА при pH = 6,5 3 – активность АДА при pH = 6,0

При моделировании солянокислого ацидоза такого феномена не отмечается. При уменьшении pH активность АДА уменьшается и при pH=6,0 почти равна нулю (Рис.2).

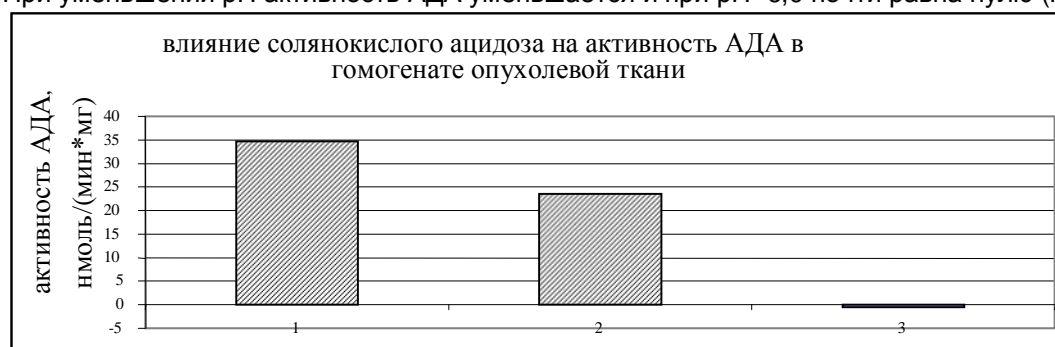


Рис. 2 Зависимость активности АДА от pH в опухолевых тканях при добавлении соляной кислоты 1- активность АДА при pH = 7,0 2 – активность АДА при pH = 6,5 3 – активность АДА при pH = 6,0

В смежной ткани наблюдается противоположная картина. В отличие от влияния, которое мы отметили в опухолевой ткани, в смежной ткани при снижении pH до 6,5 наблюдается статистически достоверное увеличение активности АДА (Рис. 3).

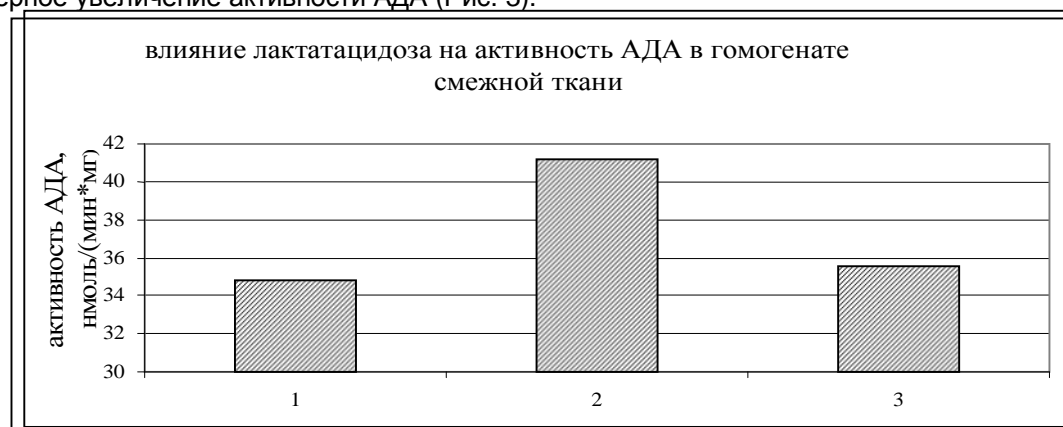


Рис.3 Зависимость активности АДА от pH в смежных с опухолью тканях при добавлении молочной кислоты 1- активность АДА при pH = 7,0 2 – активность АДА при pH = 6,5 3 – активность АДА при pH = 6,0

Примечательно, что в опухолевой ткани аденозиндезаминаза более чувствительна к уменьшению pH при добавлении соляной кислоты. В смежной ткани изучаемый фермент также ингибируется. При снижении pH до 6,5 при добавлении HCl к гомогенату смежной ткани активность фермента уменьшается на 10%, а при добавлении к гомогенату опухолевых тканей активность АДА снижается почти на 40%. При последующем изменении pH в кислую сторону (pH 6,0) в опухолевой ткани активность падает до нулевых значений, а вот в смежной ткани снижается всего на 15% (Рис.4).



Рис.4 Зависимость активности АДА от pH в смежных с опухолью тканях при добавлении соляной кислоты 1- активность АДА при pH = 7,0 2 – активность АДА при pH = 6,5 3 – активность АДА при pH = 6,0

Таким образом, следует отметить различное влияние лактатацидоза и солянокислого ацидоза на активность АДА в тканях. Примечательно, что влияние лактата на активность АДА зависит от того, какая это ткань - опухолевая или смежная. Следует отметить, что лактат увеличивает активность АДА в гомогенате смежной ткани при pH 6,5. Можно было бы предположить, что pH 6,5 это оптимум pH для изучаемого фермента, но в пробе с таким же значением pH, но при добавлении соляной кислоты мы видим достоверное снижение активности АДА. Интересно, что в опухолевой ткани АДА более чувствительна к солянокислому ацидозу. Возможно, это связано с тем, что в узле опухоли гиперпродукция лактата и так приводит к изменению pH в кислую сторону.

Одним из связующих звеньев между обменом нуклеиновых кислот и обменом углеводов может быть анион молочной кислоты - лактат. Лактат способен прямо взаимодействовать с ферментами. При увеличении концентрации лактата изменяется активность фермента нуклеотидного обмена - АДА.

Литература

1. Шатова О.П., Зинкович И.И., Борзенко Б.Г. Особенности гликолиза при раке молочной железы / Шатова О.П. // Патология - 2008 - №5. - С.133.

2. Шатова О.П., Зинкович И.И. Метаболические изменения аденозиндезаминазы та імунного стану хворих при ендолімфальній хіміотерапії / Матеріали 1-ї науково-практичної конференції "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм", 6-7 листопада 2008 р., м. Тернопіль // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - С.160-161.
3. Fischer K., Hoffmann P., Voelkl S. et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells // Blood - 2007 - №.109. - P.3812-3819.
4. Gallagher S.M., Castorino J.J., Wang D., Philp N.J. Monocarboxylate transporter 4 regulates maturation and trafficking of CD147 to the plasma membrane in the metastatic breast cancer cell line MDA-MB-231 // Cancer Res.- 2001.- №.67.- P.4182-4189.
5. Gatenby, R.A., Gawlinski, E.T., Gmitro, A.F., Kaylor, B. and Gillies, R.J. Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study // Cancer Res.-2006 - №.66. - P.5216-5223.
6. Naruse K., Yamada Y., Aoki S. et al. Lactate dehydrogenase is a prognostic indicator for prostate cancer patients with bone metastasis // Hinyokika Kyo - 2007 - №.53. - P.287-292.
7. Shime H., Yabu M., Akazawa T. et al. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway // J. Immunol. - 2008 - №.180. - P.7175-7183.

Реферат

ВПЛИВ ЛАКТАТУ НА АКТИВНІСТЬ АДЕНОЗІНДЕЗАМІНАЗИ

Шатова О.П., Хомутов Є.В., Зінкович І.І.

Ключові слова: лактат, обмін пуринових нуклеотидів, аденозіндезаміназа, рак молочної залози

В гомогенатах пухлинних та в суміжних з пухлиною тканинах вивчений вплив лактату на активність ключового ферменту обміну пуринових нуклеотидів – аденозіндезаміназу (АДА). Для порівняння використовували соляну кислоту. Була знайдено, що лактатацидоз і солянокислий ацидоз по-різному впливають на активність АДА в різних тканинах. У гомогенаті суміжної з пухлиною тканини при рН 6,5, при додаванні лактату, активність ферменту статистично вірогідно збільшується у порівнянні з активністю ферменту при оптимальній рН=7,0. В пробах з таким же значенням рН, але при додаванні соляної кислоти спостерігалось достовірне зниження активності АДА. Цікаво, що в пухлинній тканині АДА чутливіша до солянокислого ацидозу.

Summary

INFLUENCE OF LACTATE ON ADENOSINE DEAMINASE ACTIVITY

Shatova O.P., Khomutov Ye.V., Zinkovych I.I.

Key words: lactate, purine nucleotide metabolism, adenosine deaminase, breast cancer

In the homogenates of tumorous tissues and adjacent tissues there have been studied the effect of lactate on the activity of adenosine deaminase (ADA) which is known to be a key enzyme in purine metabolism. Hydrochloric acid was used for the comparison. It has been found out the lactate acidosis and hydrochloric acidosis have different effect on ADA activity in various tissues. In adjacent tissue when pH 6.5, on addition of lactate, enzyme's activity certain increased. At test of the same pH upon addition of hydrochloric acid ADA's activity decreased. It's interest that in tumor tissue ADA is more sensible that ones in adjacent tissue.

УДК: 616.831-001+546.41-008.9:616.71-007.234

РАССТРОЙСТВА КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ СТЕРОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Шпаченко Н.Н., Зенько Н.А., Золотухин С.Е., Чирах Т.М.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Работа посвящена выявлению особенностей и основных закономерностей формирования нарушений кальциевого обмена при черепно-мозговой травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза. В работе использованы физиологические, патофизиологические, рентгенологические, биохимические, иммуноферментные и статистические методы. Установлены новые механизмы расстройств кальциевого обмена, которые уточняют диагностику и оценку тяжести черепно-мозговой травмы, протекающей на фоне глюкокортикоидного остеопороза. Показано, что отягощение течения посттравматической реакции остеопорозом вызывается механизмом недостаточной продукции КТ, соответствующими изменениями ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3 и показателями гиперцитокинемии.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, глюкокортикоидный остеопороз, обмен кальция, цитокины.

Современный этап развития общества характеризуется неуклонным ростом травматизма, увеличением частоты и тяжести сочетанных повреждений [4, 5, 10]. По данным ВООЗ смертность от травм занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а у людей в возрасте до 40 лет выходит на первое место [3]. В структуре общего травматизма поражения головного мозга составляют 25-30 % [9]. На долю черепно-мозговой травмы (ЧМТ) приходится 2/3 смертельных исходов [8]. Среди всех сочетанных повреждений сочетанная ЧМТ составляет 89,4 % [10]. Травмы мозга являются одной из причин высокой инвалидности и временной утраты трудоспособности [3, 9]. Летальность от ЧМТ возрастает в случае при-

соединения к ней шока – она увеличивается до 90 % [4, 10].

В последние годы растет частота заболеваний, для лечения которых больные вынуждены длительное время применять глюкокортикоидные гормоны и их аналоги [1, 7]. Их используют при ряде ревматических, аллергических, онкологических заболеваний. Вместе с лечебной эффективностью глюкокортикоидных препаратов при указанных заболеваниях, растет и частота осложнений в виде остеопороза [2, 7].

Тяжелая механическая травма, особенно травма головного мозга, полученная на фоне глюкокортикоидного остеопороза, характеризуется высокой летальностью и частотой осложнений [2, 9, 10]. В настоящее время механизмы

нарушений кальциевого обмена у пострадавших с сопутствующим остеопорозом изучены недостаточно. Неясно как взаимодействуют глюкокортикоиды с гормонами щитовидной и паращитовидной желез, нуждаются в уточнении патогенетическая роль кальцитонина и провоспалительных цитокинов, особенно ФНО- α и ИЛ-6.

Цель исследования – выявление основных закономерностей формирования расстройств кальциевого обмена при черепно-мозговой травме, протекающей на фоне стероидного остеопороза в эксперименте.

Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены на 197 белых беспородных крысах – самцах, весом 250-300 г. Выбор самцов для исследования был обусловлен необходимостью исключения влияния циклической активности яичников самок на показатели кальциевого обмена. Подготовка животных к эксперименту, травмирование и выведение из эксперимента осуществляли при соблюдении общих требований и положений Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других целей (Страсбург, 1986). В качестве контроля использовано 20 животных, у них определяли биохимические показатели крови.

Нами разработана экспериментальная модель черепно-мозговой травмы средней степени тяжести, протекающей на фоне глюкокортикоидного остеопороза и критерии тяжести самого остеопороза. Эта модель предусматривает первоначальное моделирование остеопороза путем внутримышечного введения 3 мг/кг метилпреднизолон (фирма «Pfizer», США) в сутки на протяжении 4-5 недель под непосредственным еженедельным рентгенологическим контролем длины пояснично-грудного отдела позвоночника крысы и учета степени уменьшения средней длины одного позвонка этого сегмента, по которой и определяют (посредством вычисления показателя «R») тяжесть остеопороза [2]. Сама же травма моделировалась у остеопоретических крыс путем нанесения одного удара пружинным ударником по черепу крыс силой 1325 Н/см². При отработке методики моделирования посттравматической реакции все параметры силы и частоты ударов подбирали экспериментально, изучая частоту летальности и исследуя морфологические изменения в области травмы черепа и мозга. На окончательном этапе разработки модели морфологические исследования показали, что при описанном способе моделирования ЧМТ перелома костей черепа не наступает. Вскрытие головного мозга у животных выявляло наличие поднадкостничных, субдуральных, эпидуральных гематом, гематом на основании черепа, участков размождения мозговой ткани в области удара (коры и височных долей), отека ткани гипофиза. В зоне противоудара – в основании лобных и височных долей мозга имелись

повреждения в виде очагов размождения мозговой ткани и диффузных мелкоочечных кровоизлияний. В целом, травма мозга идентифицировалась как ЧМТ средней и тяжелой степени тяжести. Летальность в остром периоде ЧМТ (до 1 суток) составила 40,0%. Продолжительность жизни животных при моделируемой ЧМТ лежала в широком интервале значений – от 12 до 75 часов, в среднем 34,5 \pm 3,3 часа. Для выявления причины такого большого разброса данных, а также учета роли индивидуальной реактивности крыс при ЧМТ применяли методику, связанную с измерением электрокожного сопротивления [4, 5].

Типы посттравматической реакции при ЧМТ определяли с помощью модифицированного метода измерения электропроводности кожи посредством показателя «К» в динамике по С.Е. Золотухину [5]. В частности, показатель «К» вычисляли по формуле:

$$K = \frac{P'_{\text{макс}} - P'_{\text{мин}} (\text{травма})}{P_{\text{макс}} - P_{\text{мин}} (\text{контроль})}, \quad (1)$$

где: $P_{\text{макс}}$ – величина электрического сопротивления кожи, измеряемого при напряжении 0,6 В; $P_{\text{мин}}$ – при напряжении 0,2 В.

Само электрическое сопротивление снимали с помощью электродов-прищепок с передних лап крыс и определяли по закону Ома. Числитель уравнения 1 отражал изменения электрического сопротивления кожи, полученные в динамике посттравматической реакции, знаменатель – в контроле (до нанесения травмы у каждого животного). На основании дискретных значений показателя «К», вычисляемых в течение 4 часов после травмы у животных, находящихся в иммобилизованном состоянии, строили графики. Для выяснения связи изменений показателя «К» с фазами посттравматической реакции проведены сопоставления этого показателя с параметрами АД, ЧСС и ЧД. Они подтвердили фазный характер развития ЧМТ [4]. Характер повреждений мозга и изменений индивидуальной реактивности животных, определяемый по электрокожной сопротивляемости, лежал в основе определения типов посттравматической реакции и имел важное прогностическое значение. В динамике ЧМТ на основании значений показателя «К» дифференцировали три ее основных типа. Первый тип реакций крыс, погибших на третьи сутки после травмы, назван нами «возбуждимым», второй тип реакций крыс, погибших на вторые сутки – «промежуточным», а третий тип реакций крыс, погибших в течение первых суток – «тормозным». В процентном отношении структура распределения типов выглядела соответственно 30:30:40.

В работе использованы также рентгенологические (рентгенография костей скелета крыс), биохимические (определение в крови концентрации ионизированного кальция, кальцитонина,

паратиреоидного гормона, тироксина (T_4) и 3-йод-тиронина (T_3), иммуноферментные (определение в крови концентрации ИЛ-6 и ФНО- α) и статистические методы исследования. Определение содержания гормонов проводили радиоиммунологическим (метка радиоактивным изотопом 125) и иммуноферментными методами (использованием стандартных коммерческих наборов реактивов для определения исследуемых веществ в образцах плазмы крови крыс. Анализ осуществляли по инструкции, прилагаемой к набору фирмой изготовителем. Пробы радиомерировали на счетчиках гамма импульсов «Гамма-800» или «Бетта-2» (КПО «Медаппаратура», Киев). Интенсивность окраски продукта ферментативной реакции количественно оценивали на ридере PR2100 Sanofi Diagnostic Pasteur (Франция). Цитокины выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением в качестве индикаторного фермента пероксидазы хрена. В методике использованы реактивы производства ООО «Протеиновый контур» (Россия, С-Петербург). Содержание ионизированного кальция в сыворотке крови определяли с помощью ионоселективных электродов на анализаторе «Эксперт 001».

Результаты исследований и их обсуждение

Для изучения изменений кальциевого обмена, наиболее важных параметров нейроэндокринного статуса, в том числе гормонов кальцитонина (КТ), паратиреоидного (ПТГ), тиреотропного (ТТГ), тироксина и трийодтиронина, цитокинового ответа (ИЛ-6, ФНО- α) при тяжелой механической травме и сопутствующем глюкокортикоидном остеопорозе разной степени тяжести выполнили исследования и получили следующие результаты.

У травмированных (без остеопороза) животных, различающихся по типам течения посттравматической реакции, имелись различия в выраженности исследуемых показателей. Наиболее выраженными были изменения при третьем типе (тормозном), затем при втором (промежуточном), затем при первом (возбуждающем).

При первом типе, в отличие от третьего типа, регистрировалась гиперкальциемия с повышением уровня кальция на 102% по сравнению с уровнем контроля ($p < 0,05$). В меньшей степени регистрировали отклонения в концентрации гормонов и цитокинов. В частности, концентрация КТ увеличивалась на 41% ($p < 0,05$), ПТГ – в 2,1 раза ($p < 0,05$), ТТГ – в 1,4 раза ($p < 0,05$), T_4 – на 72% ($p < 0,05$). Уровень T_3 не изменялся. Концентрация цитокинов, ИЛ-6 и ФНО- α увеличивалась по сравнению с шоковым смертельным типом также меньше. Концентрация ИЛ-6 превысила значения контроля на 70% ($p < 0,05$), а ФНО- α – в 9,9 раза ($p < 0,05$). При третьем типе посттравматической реакции, в частности, кон-

центрация ионизированного кальция снижалась на 31,8% ($p < 0,05$), концентрация КТ увеличивалась в 1,6 раза ($p < 0,05$), ПТГ – в 3,7 раза ($p < 0,05$), ТТГ – в 2,8 раза ($p < 0,05$), T_4 – в 1,6 раза ($p < 0,05$). Концентрация T_3 , наоборот, при третьем типе снижалась на 22,1% ($p < 0,05$). Наибольшего уровня достигали показатели цитокинов в сыворотке крови. Концентрация ИЛ-6 при третьем типе увеличилась в 5,6 раза ($p < 0,05$), а ФНО- α – в 27 раз ($p < 0,05$). Промежуточное положение занимали отклонения биохимических и иммунологических показателей, регистрируемых при втором типе посттравматической реакции. В частности, концентрация ионизированного кальция была на 19% выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Концентрация КТ была на 78% выше, чем у интактных животных ($p < 0,05$), ПТГ – на 96% ($p < 0,05$), ТТГ – в 2,1 раза ($p < 0,05$), T_4 – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Концентрация T_3 соответствовала значению контрольной величины. Показатели цитокинов повышались так: ИЛ-6 – в 2,9 раза ($p < 0,05$), а ФНО- α – в 18,6 раза ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствовали о том, что в патогенезе ЧМТ расстройства кальциевого обмена играли важную роль. При развитии того или иного типа течения посттравматической реакции складывались вполне определенные патогенетические звенья и дифференцировались отличия в этом обмене. Изученные нами показатели (биохимические и иммунологические) в той или иной степени эти патогенетические звенья отражали. Полученные нами данные согласуются с литературой, в частности с теми исследованиями, в которых показано, что неблагоприятному течению ЧМТ способствовали такие изменения изученных показателей, которые характеризовали недостаточную активацию остеобластов (или выключение этого звена), недостаточную канальцевую реабсорбцию Ca^{++} почками (или выключение этого звена), активацию остеокластов, усиление гиперметаболизма. Относительно благоприятному течению ЧМТ, наоборот, способствовали такие изменения изученных показателей, которые характеризовали адекватную активацию остеобластов КТ, адекватную кальциевую реабсорбцию Ca^{++} почками, умеренную активацию остеокластов ПТГ и торможение механизмов гиперметаболизма [3, 6, 8].

В отдельной серии экспериментов мы изучали изменение показателей кальциевого обмена и активности цитокинов при глюкокортикоидном остеопорозе. Величина рентгенологического показателя «R», увеличивающаяся при углублении остеопороза, свидетельствовала о выраженных изменениях, происходящих в структуре позвоночника. Максимальные изменения этого показателя имели место при тяжелом остеопорозе. Изменение уровня ионизированного кальция в сыворотке крови при остеопорозе I-III степени носили волнообразный характер: при остеопорозе легкой степени имела место гипер-

кальциемия с повышением уровня кальция в 1,5 раза (по сравнению с уровнем контроля, $p < 0,05$). При остеопорозе средней степени тяжести концентрация кальция возвращалась к первоначальным значениям. При остеопорозе тяжелой степени наблюдалась гипокальциемия со снижением величины ионизированного кальция на 58% (по сравнению с уровнем контроля, $p < 0,05$). Уровень КТ при нарастании тяжести остеопороза также повышался: сначала на 40% ($p < 0,05$), а затем в 1,8 и 1,4 раза в соответствие с остеопорозом средней тяжести и тяжелым остеопорозом ($p < 0,05$). Значения ПТГ, в отличие от КТ, постепенно снижались. При легком остеопорозе они были максимальными и превышали уровень контроля в 1,8 раза ($p < 0,05$). При остеопорозе средней тяжести ПТГ в 1,6 раза были выше контрольных значений ($p < 0,05$). При тяжелом остеопорозе уровень ПТГ лишь на 57% ($p < 0,05$) превышал контроль. Концентрация ТТГ повторяла колебания ПТГ: уровень ТТГ был максимален при легком и минимален при тяжелом остеопорозе ($p < 0,05$). Концентрация гормонов щитовидной железы T_3 и T_4 не подчинялись волнообразному характеру колебаний: концентрация T_4 , повысившись на 40% ($p < 0,05$) при остеопорозе легкой степени, практически не изменялась при остеопорозе средней тяжести и тяжелом остеопорозе. Концентрация T_3 , снизившись на 50% ($p < 0,05$) от уровня контроля при остеопорозе легкой степени тяжести, также практически не изменялась при остеопорозе средней тяжести и тяжелом остеопорозе. Уровень ИЛ-6 при остеопорозе I-II степени тяжести не отличался от уровня контроля. При тяжелом остеопорозе величина ИЛ-6 резко повышалась в 2,8 раза ($p < 0,05$). Уровень ФНО- α при легком остеопорозе повышался по сравнению с уровнем контроля в 1,4 раза ($p < 0,05$), при остеопорозе средней степени тяжести – в 4,6 раза ($p < 0,05$), при тяжелом остеопорозе – в 19 раз ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствовали о том, что изменения кальциевого обмена при глюкокортикоидном остеопорозе отражали, в первую очередь, эффекты глюкокортикоидного гормона метилпреднизолона. Изменения КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3 носили вторичный характер, обусловленный последствием действия метилпреднизолона. Повышение концентрации этих гормонов при глюкокортикоидном остеопорозе носили компенсаторный характер, направленный на поддержание гомеостаза, в частности, уровня ионизированного кальция. С ростом тяжести остеопороза наблюдались более глубокие изменения КТ, ПТГ и цитокинов – ИЛ-6 и ФНО- α .

Для изучения особенностей течения посттравматической реакции у остеопоретических животных использовано 45 крыс. В зависимости от тяжести остеопороза все крысы были разделены на 3 группы по 15 животных. Травма без остеопороза выполнена на 32 крысах (контроль 2).

Факт наличия остеопороза влиял как на частотное распределение типов посттравматической реакции, так и на величину продолжительности жизни крыс. При легком остеопорозе распределение животных по типам посттравматической реакции еще сохранялось: имел место возбудимый, промежуточный и тормозный тип. Однако равномерная частота типов, как в контроле, изменялась. У 60% крыс развивался возбудимый тип, у 27% – промежуточный и у 13% – тормозный. Такое распределение типов посттравматической реакции при ЧМТ было более благоприятным (учитывая всю совокупность случаев), указывало на то, что организм животных после травмы легче перестраивался, что функционирование его отдельных органов и систем, а также метаболизм были лучше, или больше подготовлены к агрессии внешнего травмирующего фактора. Наряду с таким впечатлением о благоприятном прогнозе течения посттравматической реакции, реальная продолжительность жизни у животных с различными типами была меньше, чем в контроле 2. Продолжительность жизни крыс при возбудимом типе посттравматической реакции сокращалась на 28% ($p < 0,05$), при промежуточном типе на 21% ($p < 0,05$), при тормозном типе она имела тенденцию к снижению. Снижение продолжительности жизни травмированных животных с остеопорозом легкой степени тяжести свидетельствовало о неблагоприятной в патогенетическом плане роли остеопороза.

Противоречие в благоприятной частоте распределения типов посттравматической реакции и неблагоприятным по сравнению с контролем конечным результатом – продолжительностью жизни крыс, объясняется различной ролью состояния, обусловленного действием глюкокортикоидного гормона метилпреднизолона в начальном периоде травмы и в последующих периодах травматической болезни головного мозга. Видимо, метилпреднизолон на начальном этапе посттравматической реакции препятствовал механизмам развития шока (его противошоковое действие), но не способствовал развитию других механизмов, которые позволили бы организму выйти из критической ситуации, включив механизмы саногенеза. Угнетение функциональной активности иммунокомпетентных клеток, функции иммунной системы в целом и катаболическое действие метилпреднизолона на обмен оказалосьотягающим звеном в патогенезе ЧМТ. Полученные нами результаты исследования согласуются с литературой [3, 6, 9, 11].

Учитывая данные о продолжительности жизни крыс, полученные выше, для изучения изменений биохимических и иммунологических показателей выбраны 2 группы животных. В первой группе ЧМТ моделировали у остеопоретических крыс, имевших остеопороз легкой степени ($n=30$). У этих крыс развивался один из трех типов посттравматической реакции. Через 4 часа

после травмы крыс забивали декапитацией и осуществляли забор крови для исследований. Во второй группе крыс ЧМТ моделировали у остеопоретических крыс, имевших остеопороз средней степени тяжести ($n=20$). У этих крыс развивались только промежуточный и тормозный типы посттравматической реакции. Как и в предыдущей серии опытов, через 4 часа после травмы крыс забивали декапитацией и осуществляли забор крови для исследований.

У крыс с остеопорозом и травмой по всем исследованным показателям имелись, по сравнению с контролем (интактными животными), существенные различия. Наиболее выраженными были изменения показателей у животных, которые до моделирования травмы имели остеопороз средней степени тяжести, а внутри этой (второй) группы – у крыс, имевших тормозный тип посттравматической реакции. Так, уровень ионизированного кальция у остеопоретических крыс (остеопороз средней степени) с тормозным типом посттравматической реакции снижался на 37% ($p<0,05$). Концентрация КТ увеличивалась в 2,0 раза ($p<0,05$), ПТГ – в 4,2 ($p<0,05$), ТТГ – в 2,1 ($p<0,05$), T_4 – в 2,0 ($p<0,05$) раза. Уровень ИЛ-6 повышался в 8,8 раза ($p<0,05$), ФНО- α – в 34 раза! Наименьшими были изменения показателей у остеопоретических крыс (легкий остеопороз), у которых развивался возбудимый тип посттравматической реакции. Уровень кальция у этих крыс снижался на 8,0% ($p<0,05$). Показатели КТ, ПТГ, ТТГ, T_4 повышались не более 1,8 раза по сравнению с интактными крысами. Между тем, уровень цитокинов был повышен в большее число раз. Так, ИЛ-6 был в 4,4 раза выше контрольных значений ($p<0,05$), ФНО- α – в 15 раз ($p<0,05$).

При одинаковых типах посттравматической реакции наиболее глубокие изменения биохимических и иммунологических показателей были в группах крыс с исходно более тяжелым остеопорозом. Что касается конкретных механизмов поддержания кальциевого гомеостаза при тяжелой механической травме, отягощенной остеопорозом, то по сравнению с показателями травмы, не отягощенной остеопорозом, обнаруживались различия. При возбудимом типе, отягощенном легким остеопорозом, нормокальциемия (а не гиперкальциемия!) поддерживалась благодаря более высокой продукции КТ ($p<0,05$). Несмотря на большее увеличение концентрации КТ в крови, уровень кальция при промежуточном и тормозном типах посттравматической реакции снижался сильнее. Это снижение было вызвано как повышением ПТГ, так и ТТГ, T_4 , T_3 . Особенно сильно ТТГ, T_4 , T_3 увеличивались при тормозном типе. Это свидетельствовало о предельной активации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и о нарушении принципа обратной регуляции секреции ТТГ периферическими гормонами щитовидной железы. Эти нарушения также могли быть вызваны

нарушением рецепции периферическими тканями гормонов щитовидной железы (изменением порога чувствительности). Уровень гиперцитокинемии у крыс с отягощенным течением посттравматической реакции также был выражен сильнее ($p<0,05$). Концентрация ИЛ-6 отражала в этом процессе не только степень иммунологического дисбаланса, но и неспецифическую гипоталамическую активацию [3, 11]. Уровень ФНО- α при всех типах посттравматической реакции также был выше, чем у травмированных крыс без отягощения остеопорозом ($p<0,05$). Такие изменения уровня гиперцитокинемии, особенно взятые с учетом других гормональных факторов, свидетельствовали о крайней степени гиперметаболизма (катаболизма) при промежуточном и тормозном типах посттравматической реакции у остеопоретических крыс.

Таким образом, отягощение течения посттравматической реакции остеопорозом вызывалось механизмом недостаточной продукции КТ, соответствующими изменениями ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3 и показателями гиперцитокинемии.

Литература

1. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине // Научно-практ. ревматол. – 2005. – № 1. – С. 4-7.
2. Буфистова А.В., Золотухин С.Е., Коробов В.П. и др. Прогнозирование тяжести течения глюкокортикоидного остеопороза (экспериментальное исследование) // Загальна патологічна фізіологія. – 2006. – № 1 (2). – С. 60-64.
3. Ельский В.Н., Зяблицев С.В. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме. – Донецк: «Новый мир», 2008. – 240 с.
4. Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и соавт. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. – Донецк: «Лебедь», 2003. – 360 с.
5. Золотухин С.Е. Травматическая болезнь у шахтеров глубоких угольных шахт // Клин. хир. – 1998. – № 10. – С. 33-36.
6. Зяблицев С.В. Состояние гормональной регуляции уровня кальция в крови при черепно-мозговой травме // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2004. – Т. 13, № 1-2. – С. 34-36.
7. Казимирко В.К., Малышев В.И. Остеопороз как биологическая проблема // Здоров'я України. – 2005. – № 21(130). – С. 27-29.
8. Левит Д.А., Лейдерман И.Н. Острое катаболическое состояние при синдроме системного воспалительного ответа различной этиологии. Попытка клинического анализа // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 2. – С. 9-14.
9. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы. – М., 2009. – 500 с.
10. Рошин Г.Г., Малыш Н.Р., Шлапак И.П., Сахно О.В. Прогностические критерии развития мультиорганной дисфункции у пострадавших с политравмой // Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можасва. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 27-32.
11. Hirano T., Akira S., Taga T. et al. Biological and clinical aspects of IL-6 // Immunol. Today. – 2007. – № 11. – Р. 443-449.

Реферат

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ ПРИ ЧЕРЕПНОМОЗКОВІЙ ТРАВМІ, ЩО ПРОТІКАЄ НА ФОНІ СТЕРОЇДНОГО ОСТЕОПОРОЗУ

Шпаченко М.М., Зенько Н.А., Золотухін С.Є., Чирах Т.М.

Ключові слова: черепномозкова травма, глюкокортикоїдний остеопороз, обмін кальцієм, цитокіни.

Робота присвячена виявленню особливостей і основних закономірностей формування порушень кальцієвого обміну при черепномозковій травмі, що протікає на фоні стероїдного остеопорозу. У роботі використані фізіологічні, патофізіологічні, рентгенологічні, біохімічні, імуноферментні і статистичні методи. Встановлені нові механізми розладів кальцієвого обміну, які уточнюють діагностику і оцінку тяжкості черепномозкової травми, що протікає на фоні глюкокортикоїдного остеопорозу. Показано, що обтяжування перебігу посттравматичної реакції остеопорозом викликається механізмом недостатньої продукції КТ, відповідними змінами ПТГ, ТТГ, T_4 , T_3 і показниками гіперцитокінемії.

Summary

CHARACTERISTICS OF CALCIUM METABOLISM DISORDERS UNDER CRANIOCEREBRAL TRAUMA AGAINST A BACKGROUND OF STEROID OSTEOPOROSIS

Shpachenko N.N., Zen'ko N.A., Zolotukhin S.E., Chirakh T.M.

Key words: craniocerebral trauma, glucocorticoid osteoporosis, calcium metabolism, cytokines.

The work focuses on the characteristics and main regularities in forming the calcium metabolic disorders under craniocerebral trauma against a background of steroid osteoporosis. There have been applied physiopathological, roentgenologic, biochemical, immuno-enzyme analyses and statistical methods in the research. The new mechanisms of calcium metabolic disorders have been identified. This mechanisms allow to make more exact diagnosis and to estimate the severity of craniocerebral trauma against a background of glucocorticoid osteoporosis more accurately. It has been shown the burdening of the course of posttraumatic reaction with osteoporosis is caused by the mechanism of insufficient CT production of CT, certain changes in PTH, TTH, T_4 , T_3 and indices of hypercytokinemia.

УДК 616.717.2–001.5–089.84

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ПРОЧНОСТИ ОСТЕОСИНТЕЗА ПОВРЕЖДЕННЫХ АКРОМИАЛЬНО-КЛЮЧИЧНОГО СОЧЛЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫМИ ФИКСАТОРАМИ

Шпаченко Н.Н., Приколота В.Д., Карпинский М.Ю., Суббота И.А.

Донецкий НИИ травматологии и ортопедии, Донецк,

Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко, Харьков

Проведено исследование четырех видов фиксации ключичной кости к акромиальному отростку: лавсанопластика, серкляжный шов, наkostная пластина, аппарат внешней фиксации. Испытания проводились на базе лаборатории биомеханики Института патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМНУ с использованием стенда для биомеханических исследований. Показано, что наименьшую нагрузку выдерживает фиксация с помощью лавсанопластики. Разрыв нити происходил при нагрузках $42,8 \pm 3,5$ Н. Серкляжный шов выдерживал нагрузки вдвое выше, порядка $87,7 \pm 2,9$ Н. Наилучшие показатели прочности фиксации были получены при использовании наkostной пластины $185,7 \pm 3,6$ Н, чуть хуже были результаты при использовании аппарата внешней фиксации $181,9 \pm 8,3$ Н. Лучшими фиксирующими свойствами обладают наkostная пластина и аппарат внешней фиксации. Все виды фиксации значительно отличаются друг от друга. Исключение составляет пара "пластина — аппарат внешней фиксации", между этими способами фиксации не выявлено статистически значимых различий в прочности фиксации. Лавсановая лента и серкляжная проволока разрушаются раньше, чем наступает разрушение костной ткани. Наkostная пластина, в силу своих конструктивных особенностей, оказывает на суставную поверхность акромиального отростка давление, превышающее предел прочности костной ткани, что приводит к разрушению костной ткани в указанной зоне.

Ключевые слова: акромиально-ключичное сочленение, повреждения, фиксация.

Вывихи акромиального конца ключицы составляют около 12% всех случаев травмы плечевого пояса и наиболее часто встречаются у пациентов трудоспособного возраста [9]. Повреждения акромиально-ключичного сочленения (АКС) являются частой причиной боли в об-

ласти надплечья и нарушения функции верхней конечности

Вывихи акромиального конца ключицы достаточно легко устраняются мануально, но достигнутое положение сложно удержать консервативным путем [7, 8]. Вследствие этого неблаго-

приятные результаты при консервативном лечении могут достигать 40-72% [2, 10].

Практически исчерпанные возможности развития иммобилизационного метода и наличие его неустраняемых недостатков (трудности удержания репозированного положения, сравнительно длительный период отсутствия полноценной функции конечности) вызвали необходимость разработки оперативных методик лечения повреждений акромиально-ключичного сочленения.

Именно поэтому в литературе для лечения указанной патологии многими авторами рекомендуется оперативное лечение, для выполнения которого предложено около 100 методик [2, 7]. Однако и в этом случае в значительном количестве наблюдений, порядка 16,5-35,2%, полного восстановления функции не происходит [10]. Возможной причиной такой ситуации является отсутствие четкой общепринятой системы выбора оптимальной методики, учитывающей основные факторы, способные повлиять на результат (срок после травмы, степень травматичности, степень стабильности и функциональности и т.п.).

Цель исследования: определить прочность фиксации акромиально-ключичного сочленения с использованием различных средств фиксации.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили 12 сухих анатомических препаратов ключичных и лопаточных костей. Испытывались четыре вида фиксации ключичной кости к акромиальному отростку: лавсанопластика, серкляжный шов, на костная пластина, аппарат внешней фиксации, по 3 препарата в каждой группе. Каждый препарат измеряли трижды. Всего на каждый вид крепежа было проведено 9 измерений.

Испытания проводились на базе лаборатории биомеханики Института патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМНУ с ис-

пользованием стенда для биомеханических исследований (Авторское свидетельство № 1219069), что позволило сопоставить показатели прочности фиксации на реальной модели (рис. 1).

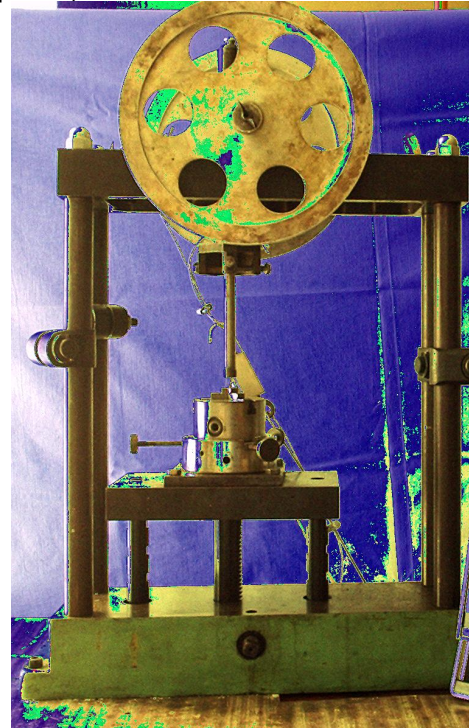


Рис. 1. Стенд для биомеханических исследований

Лопаточную кость жестко закрепляли на стенде. К дистальному концу ключицы прикладывали нагрузку. Нагрузки плавно увеличивали от 0,1 Н до разрушения элементов фиксации. Величина нагрузки измерялась тензодинамометром CAS CI-2001A. Схема нагружения приведена на рис. 2.

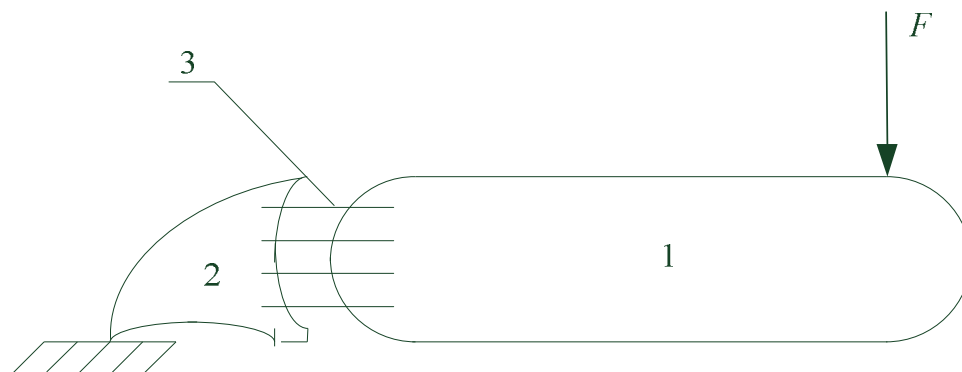


Рис. 2. Схема нагружения препаратов: 1 – ключица; 2 – акромиальный отросток лопатки; 3 – фиксирующий элемент; F – нагрузка.

Данные, полученные в результате эксперимента, были обработаны статистически. Расчеты проводились с помощью пакета для обработки и анализа исследовательских данных SPSS

11.0. Предварительная подготовка данных для обработки проводилась в пакете MS Excel 2007.

Для определения статистических характеристик креплений были использованы стандарт-

ные методы описательной статистики: определение среднего, стандартного отклонения выборки, дисперсия [5]. Для определения степени различия между видами креплений применили дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони (для устранения эффекта множественных сравнений) [32]. Тесты Шоффе и Дункана использовали для поиска возможных одинаковых характеристик крепежей [4].

Результаты исследования. В результате проведенных нами исследований были получены

значения предельных нагрузок, приводящих к потере фиксации в ключично-акромиальном сочленении. Следует отметить, что в случаях фиксации ключицы лавсановой нитью и серкляжной проволокой, нагрузка приводила к разрушению крепежного материала. При использовании в качестве фиксатора наkostной пластины и аппарата внешней фиксации разрушению подвергалась костная ткань. Результаты статистической обработки методами описательной статистики приведены в табл.1.

Таблица 1
Экспериментальные значения величин предельных нагрузок для различных фиксирующих материалов

Материал	Количество измерений	Нагрузка, Н					
		Среднее значение	Ст. отклонение	95% доверительный интервал		Минимальное значение	Максимальное значение
Лавсанопластика	9	42,8	3,5	40,3	45,3	38,2	50,0
Пластина	9	185,7	3,6	183,1	188,3	179,0	190,0
Серкляж	9	87,7	2,9	85,6	89,7	84,8	93,0
Аппарат	9	181,9	8,3	175,9	187,8	169,6	198,9

Как показано в таблице, наименьшую нагрузку выдерживает фиксация с помощью лавсанопластики. Разрыв нити происходил при нагрузках $42,8 \pm 3,5$ Н. Для сравнения, серкляжный шов выдерживал нагрузки вдвое выше, порядка $87,7 \pm 2,9$ Н. Наилучшие показатели прочности фиксации были получены при использовании наkostной пластины $185,7 \pm 3,6$ Н, чуть хуже были результаты при использовании аппарата внешней фиксации $181,9 \pm 8,3$ Н.

Хотя прочностные показатели фиксации пластиной самые высокие, однако конструктивные

особенности пластины приводили к повреждению суставной поверхности акромиального отростка. Чтобы выяснить причины возникновения таких дефектов, нами был проведен математический расчет усилий возникающих в системе "пластина-кость".

Для того, чтобы рассчитать усилие, оказываемое пластиной на суставную поверхность акромиального отростка, рассмотрим эквивалентную схему нагружения ключицы при ее фиксации пластиной (рис. 3).

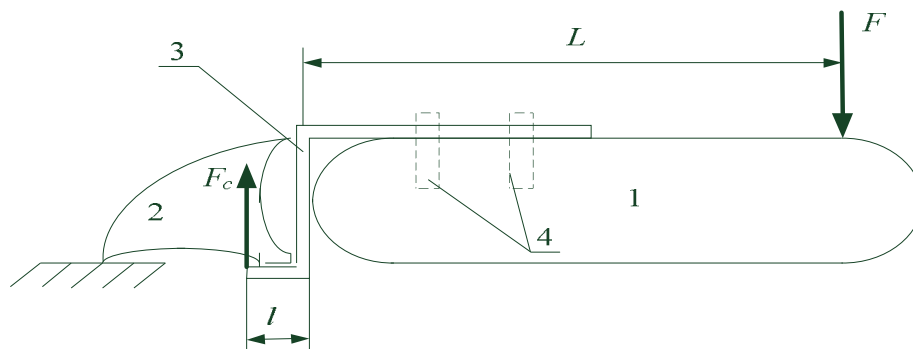


Рис. 3. Схема нагружения ключицы при ее фиксации пластиной: 1 – ключица; 2 – акромиальный отросток лопатки; 3 – фиксирующая пластина; 4 – фиксирующие винты; F – нагрузка; F_c – сила, действующая на суставную поверхность; L – плечо рычага действия нагрузки; l – длина упорного конца пластины.

Как показано на рис. 3, эквивалентная схема нагружения ключицы фиксированной пластиной представляет собой рычажную систему, в которой нагрузка F прикладывается к длинному плечу рычага, представляющего собой ключичную кость с крепежным концом фиксирующей пластины. Упорный конец фиксирующей пластины является коротким плечом рычага и действует на суставную поверхность акромиального отростка силой F_c .

Величина силы F_c соотносится с силой действия нагрузки обратно пропорционально длине плеч рычага, к которым они приложены:

$$F_c = \frac{L}{l} F ; (1)$$

Согласно результатам наших исследований величина нагрузки при разрушении акромиального отростка составляет порядка 180 Н, отношение длины ключичной кости к длине упорного

конца пластины составляет приблизительно 10:1. Подставив данные значения в уравнение (1), получим значение величины силы, действующей на суставную поверхность акромиального отростка:

$$F_c = \frac{10}{1} 180 = 1800 \text{ Н}$$

Упорный конец фиксирующей пластины выполнен клиновидной формы.

Рассчитаем давление, оказываемое упорным концом пластины на суставную поверхность. Давление определяется, как отношение силы к площади, на которую она действует:

$$P = \frac{F_c}{S}; (2)$$

В эксперименте площадь следа упорного кон-

ца фиксирующей пластины на суставной поверхности акромиального отростка составляла порядка 4 мм². Следовательно, подставив значения в уравнение (2), получим:

$$P = \frac{1800 \text{ Н}}{4 \times 10^{-6} \text{ м}^2} = 450 \text{ МПа}$$

Такое давление превосходит предел прочности костной ткани, который согласно данным Березовского [1] составляет 9,81–39х10³ МПа.

Следующим этапом нашего статистического анализа стояла задача выявления значимых различий в прочности фиксации при использовании вышеуказанных методов. С этой целью был проведен дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони. Результаты анализа сведены в табл. 2.

Таблица 2
Результаты дисперсионного анализа (с поправкой Бонферрони)

Парные сравнения видов креплений		Разность средних	Ст. ошибка разности средних	Ст. значимость различия средних, р	95% доверительный интервал	
					нижняя граница	верхняя граница
Лавсанопластика	Пластина	-14,29	0,23	<<0,01	-14,92	-13,66
	Серкляж	-4,49			-5,12	-3,85
	Аппарат	-13,91			-14,54	-13,27
Пластина	Лавсанопластика	14,29		<<0,01	13,66	14,92
	Серкляж	9,80		<<0,01	9,17	10,44
	Аппарат	0,38		0,59	-0,25	1,02
Серкляж	Лавсанопластика	4,49		<<0,001	3,85	5,12
	Пластина	-9,80			-10,44	-9,17
	Аппарат	-9,42			-10,05	-8,79
Аппарат	Лавсанопластика	13,91		<<0,01	13,27	14,54
	Пластина	-0,38		0,59	-1,02	0,25
	Серкляж	9,42		<<0,01	8,79	10,05

Результаты дисперсионного анализа показали, что все виды фиксации значимо отличаются друг от друга (р<0,01). Исключение составляет пара "пластина – аппарат внешней фиксации", между этими способами фиксации не выявлено статистически значимых различий в прочности фиксации (р=0,59).

Для исследования видов крепежа интересным является нахождение видов креплений, которые одинаковы по своим прочностным свойствам. Для этого используют так называемые группировочные тесты. Мы использовали тесты Дункана и Шоффе для выборок с нормально распределенными данными (табл. 3).

Таблица 3
Результаты группировочных тестов

Тест	Крепёж	Различия между группами на уровне р=0,05		
		1	2	3
Duncan	Лавсанопластика	4,28		
	Серкляж		8,77	
	Аппарат			18,19
	Пластина			18,57
	Sig.	1,000	1,000	0,098
Scheffe	Лавсанопластика	4,28		
	Серкляж		8,77	
	Аппарат			18,19
	Пластина			18,57
	Sig.	1,000	1,000	0,422

Результат группировочных тестов показал, что крепления пластиной и аппаратом практически одинаковы по свойствам крепления и могут быть отнесены к одной группе, а лавсанопластика и серкляжное крепление статистически значимо (р<0,05) отличаются как между собой, так и от крепления аппаратом и серкляжной проволокой, что в принципе подтверждает ре-

зультат дисперсионного анализа.

Выводы

Лучшими фиксирующими свойствами обладают накостная пластина и аппарат внешней фиксации.

Все виды фиксации значимо отличаются друг от друга. Исключение составляет пара "пласти-

на – апарат внешней фиксации", между этими способами фиксации не выявлено статистически значимых различий в прочности фиксации.

Лавсановая лента и серкляжная проволока разрушаются раньше, чем наступает разрушение костной ткани.

Накостная пластина, в силу своих конструктивных особенностей, оказывает на суставную поверхность акромиального отростка давление, превышающее предел прочности костной ткани, что приводит к разрушению костной ткани в указанной зоне.

Литература

1. Биофизические характеристики тканей человека. Справочник / под ред. Березовского В.А. и др. – К.: Наукова думка, 1990. – 224 с.
2. Воробьев А.В. Отдаленные результаты оперативного лечения вывихов акромиального конца ключицы // Тез. докл. науч. конф. молодых ученых ИГМИ им. А.С. Бубнова. - Иваново, 1986. - С. 99 - 100.
3. Дубнов П.Ю. Обработка статистической информации с помощью SPSS. – М.: АСТ, 2005. – 140 с.
4. Наследов А.Д. SPSS. Компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках. – СПб.: Питер, 2005. – 416 с.
5. Орлов А.И. Прикладная статистика. – М.: Экзамен, 2004. – 98 с.
6. Патент на корисну модель №38662 Україна, А 61 В 17/60. Спосіб черезкісткового остеосинтезу вивиху акроміального кінця ключиці / О.Я. Лобко, В.Ю. Черниш, В.Ю. Чернецький, О.А. Антонов, В.Д. Приколота (UA). – № u200808639; Заявл. 01.07.2008; Опубл. 12.01.2009 Бюл.№1. – 4 с.
7. Писарев В.В. Оперативное лечение вывихов акромиального конца ключицы // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Иваново, 2005. – 18 с.
8. Скоблин А.П., Бом К.Б., Рехлицкий А.Я., Грабовой А.Ф. Переломы и вывихи ключицы. – К.: "Здоров'я", 1973. – 128 с.
9. Emery, R., 1997. Shoulder Surgery. Acromioclavicular and Sternoclavicular Joints. W.B. Saunders, Philadelphia, P.77–88.
10. Moravec O., Lexa C. Dynamická stabilizace acromioclavilami Luxace // Acta chirurg. ortop. trauma. Cechoslovaca. - 1996. - V.63. - № 3. - P. 225 – 227.
11. Taft T.N., Wilson F.C., Oglisby J. W. Dislocation of the acromioclavicular joint // J. Bone Joint Surg. - 1997. - V. 79. - №7. - P. 1045 - 1051.

Реферат

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЧНОЇ МІЦНОСТІ ОСТЕОСИНТЕЗУ УШКОДЖЕНЬ АКРОМІАЛЬНО-КЛЮЧИЧНОГО З'ЄДНАННЯ РІЗНИМИ ФІКСАТОРАМИ

Шпаченко М.М., Приколота В.Д., Карпинський М.Ю. Суббота І.А.

Ключові слова: акроміально-ключичне з'єднання, ушкодження, фіксація.

Проведено дослідження чотирьох видів фіксації ключичної кістки до акроміального відростка: лавсанопластика, серкляжний шов, накісткова пластина, апарат зовнішньої фіксації. Випробування проводилися на базі лабораторії біомеханіки Інституту патології хребта і суглобів ім. проф. М.І. Ситенко АМНУ з використанням стенду для біомеханічних досліджень. Показано, що найменше навантаження витримує фіксація за допомогою лавсанопластики. Розрив нитки відбувався при навантаженнях $42,8 \pm 3,5$ Н. Серкляжний шов витримував навантаження вдвічі вище, порядку $87,7 \pm 2,9$ Н. Найкращі показники міцності фіксації були отримані при використанні накісткової пластини $185,7 \pm 3,6$ Н, Трохи гірше були результати при використанні апарату зовнішньої фіксації $181,9 \pm 8,3$ Н. Найкращими фіксуючими властивостями володіють накісткова пластина і апарат зовнішньої фіксації. Всі види фіксації значимо відрізняються один від одного. Виняток становить пара "пластина – апарат зовнішньої фіксації", між цими способами фіксації не виявлено статистично значущих відмінностей в міцності фіксації. Лавсанова стрічка і серкляжний дріт руйнуються раніше, ніж настає руйнування кісткової тканини. Накісткова пластина, через свої конструктивні особливості, чинить на суглобову поверхню акроміального відростка тиск, що перевищує межу міцності кісткової тканини, що призводить до руйнування кісткової тканини у вказаній зоні.

Summary

EXPERIMENTAL RESEARCH ON MECHANICAL STRENGTH OF ACROMIOCLAVICULAR ARTICULATION OSTEO-SYNTHESIS PERFORMED WITH VARIOUS FIXATORS

Shpachenko N.N., Prykolota W.D., Karpinsky M.Yu., Subbota I.A.

Key words: acromioclavicular articulation, injury, fixator.

We tested the four fixation types of clavicular bone to the acromion: lavsan plasty, cerclage suture, bone plate, the external fixation apparatus. The tests were carried out with the use of work stand for biomechanics researches at the biomechanical laboratory of the Institute of Spine and Joints Pathology named after M.I. Sytenko. It was shown the fixation by lavsan plasty endured the least loading. Suture rupture occurred under the loading of $42,8 \pm 3,5$ N. Cerclage suture endured loading which was doubled and made up about $87,7 \pm 2,9$. The best indices of mechanical strength were demonstrated by the bone plate ($185,7 \pm 3,6$) and the external fixation apparatus ($181,9 \pm 8,3$). There were no significant differences in the mechanical strength between the bone plate and the external fixation apparatus. The lavsan tape and cerclage suture had been broken out before the destruction of bone tissue came. Internal plate due to its practical design characteristics put pressure upon the acromion surface that exceeded the limit of the bone strength so causing the bone destruction.

Тези

UDC 616.411-089.87:616-089.168

MODERN VIEW ON PROBLEMS OF SPLEEN TISSUE AUTOIMPLANTATION AFTER SPLENECTOMY

Hrynychuk A.M., Vysotsky O.Yu., Nikorych A.G.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

The number of splenectomies performed grows with every passing year and that, in its turn leads to the onset of postsplenectomic hyposplenism, a decrease of the to lerenses to infection diseases, a growth of the risk of suppurative complication and postsplenectomic sepsis that are especially marked in childhood.

One of the methods of the preventing the negative sequelae of splenectomy in those cases when its performance is indispensable, is heterotopic autoimolantation of the splenic tissue. It is suggested to disponse implants: into the burses of the greater omentum musculus rectus abdominis, the mesocolon, the mesentery of the smal intestine under the skin, the omental bursa, retroperitoneally withim the limits of an excised spleen on transverse muscle up the abdomen whith seporuted bibers with peritonization by means of flap of the greater omentum on a feeding peduncul.

One of the sites where the splenic tissue is more often placed is the greater omentum due to its rich blood supply. Apart from this sutured omental leaves dissociate reliably the implant in 2-4 hours, preserving a correlation of a "new spleen" with the portal circulation. Fragmentized tissue splenic suspension is placed into a preliminarily moulded recess of the omentum.

There is no unanimous point of view pertaining to an optimal size of implanted splenic tissue. Some authors suggest implementing the implantation of splenic tissue. In the form of comminuted pulp, others – in the form of isolated fragments. Questions pertaining to the minimal mass of the splenic tissue capable of duly performing its functions remains controversial.

Nowadays, the questions as to the choice of an optimal site for transplanting splenic tissue, its optimal size, from and weight require further study and scientific substantiation.

UDC 611.329 013

STRUCTURAL VARIANTS OF ILEOCECAL JUNCTION IN 8-MONTH OLD FETUSES

Proniaiev D.V., Yasinskyi M.M., Paskar A.A., Kalytuk S.P.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Abnormalities of the digestive system make up 17,8% and is one of the causes of prenatal mortality. The presence of abnormalities of the cecum in adult persons is due to disturbances of the rotation of the intestinal tube during embryogenesis. Some variants of the external structure of the iliocecal junction were revealed, while investigating a human fetus, 285,0 mm of the parietococcygeal length (PCL). The loops of the ileum were located on the right from the median sagital plane, bordering on the visceral surface of the right lobe of the liver. The distal portion of the ileum was located horizontally and entered the blind gut at a right angle. The latter is represented by an insignificant formation, 3 mm in height and 4.2 mm in width. The vermiform appendix – 17 mm in length originated from the posterior surgace of the cecum, disposing horizontally on the loop of the transverse colon which had a well marked mesentery. In fetuses, measuring 290,0 mm PCL the blind gut was 7 mm high, its fundus was located at the level of the anterior superior iliac spine. The vermiform appendix, 15 mm in length had a form of a helix and deviated from the superior wall of the blind gut below the level of the transition of the ileum into the cecum covered with the peritoneum on all sides, the mesentery of the appendix is absent. The distal portion of the ileum had an ascending direction and entered the cecum on its posterior surface.

UDC 611.32/33

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF ULTRASOUND EXAMINATION OF GASTROESOPHAGEAL JUNCTION IN CHILDREN

Tovkach Yu., Balanova A., Chepyshko S., Serdylets O.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

While carrying out ultrasound methods of examining the esophagogastric junction in neonates and infants it was established that the esophagus was to be found at a certain distance from the fundus of the stomach on the horizontal sections of the esophagogastric junction at the site of disgorging of esophagus into the stomach, whereas the fundus of the stomach is not visualized or only it's small is visualized. These findings indicate that it may be possible to establish the angle of His in newborns and infants by means of ultrasound methods of investigation.

The angle of His may be considered to be acute when a horizontal section of the esophagus and the fundus of the stomach is clearly visualized at a certain distance from each other, in case of the absence of the visualization of the fundus of the stomach at a certain distance from the esophagus the angle of His is obtuse and in case of an insignificant visualization of the gastric fundus at a certain distance from the esophagus the angle of His is right.

Having established His angle one can foresee a possible development of diseases associated with a disturbance of the obturative function of the esophagogastric sphincter.

УДК:611.12:611.013.8:572.7

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА И ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПРИ НАРУШЕНИИ ИХ ФОРМИРОВАНИЯ В ПЕРВЫЕ 12 НЕДЕЛЬ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА ОНТОГЕНЕЗА.

Абдул-Оглы Л.В.

Днепропетровская государственная медицинская академия

В настоящее время развитие сердца и его морфологическое исследование становится особенно актуальным, в связи с увеличением формирования пороков развития в первые 12 недель пренатального онтогенеза, когда происходит основная закладка и развитие сердца и внезародышевых органов у эмбриона и плода. Среди внезародышевых органов особое место отведено плаценте, которая принимает участие в дифференцировке всех жизненно важных систем плода, определяя уровень адаптивных процессов в зависимости от срока беременности. При превышении возможностей адаптивных механизмов плаценты развивается внутриутробная патология плода. Организм матери для этой системы является внешним контуром, при этом характер и интенсивность взаимодействия определяется степенью дифференцировки органов и тканей. Первые 12 недель - это время, когда происходит закладка и формирование всех жизненно важных органов, формируется плацентарный круг кровообращения. И именно в этот период эмбрион особо чувствителен к воздействиям неблагоприятных факторов, которые оказывают влияние на формирование тех структур сердца и плаценты, которые закладываются и формируются в первый триместр беременности. Основываясь на знаниях о сроках формирования органов, можно сделать заключение о развитии врожденных пороков при воздействии на эмбрион повреждающих факторов. Но важным является не только формирование сердца, но и структур в нем содержащихся, которые особенно чувствительны к повреждениям в период закладки и формирования, а также период формирования ранней плаценты, которая опережает развитие сердца на две недели.

Целью исследования явилось изучение строения сердца и плаценты у эмбрионов и плодов в норме и после внутриутробного инфицирования, абортированных после пренатальной диагностики в первом триместре беременности. Материалом послужило 39 плодов в возрасте с 4-ой по 12-ю неделю пренатального онтогенеза. Все тотальные препараты сердца и плаценты подлежали общему анатомическому исследованию. В работе использовались традиционные гистологические методы помещения в парафиновые блоки и получения из них серийных срезов. Окрашивались серийные срезы гематоксилин-эозином, а также окраска гематоксилином Гейденгайна.

Весь эмбриональный и начало плодного периодов – с момента имплантации до 12 недели, – является очень ответственным периодом в развитии человека. Клапанный аппарат сердца развивается как дубликатура эндокарда с 4-й по 12-ую недели пренатального онтогенеза. Процесс начинается с бурного местного разрастания эндокарда, особенно субэндотелиальной рыхлой соединительной ткани. Сначала атриовентрикулярные клапаны представляют собой сформированные «эндокардиальные подушки», которые на протяжении следующих этапов развития значительно увеличиваются и которые сливаются с гребнями конотрункуса. В этот период влияние повреждающих факторов, как, например, инфекция матери, и, следовательно, внутриутробное инфицирование эмбриона и плода могут привести к формированию врожденных пороков развития. Так, мы наблюдали результат нарушения формирования атриовентрикулярных клапанов сердца человека. Выраженное ассиметричное

формирование и развитие правых и левых створок атриовентрикулярных клапанов, проявляющееся в укорачивании первичных створок правого желудочка по отношению сформированных первичных клапанов левого желудочка. В наших исследованиях мы наблюдали формирование эктопии сердца у плода при его внутриутробном инфицировании, связанном с нарушением фето-плацентарного кровообращения, приводящим к выраженным гипоксическим нарушениям. А также уменьшение в целом роста плода, нарушение развития фалангов пальцев, но с формированием кисти и нарушения в развитии суставов, как например, плечевого сустава, если вышеуказанные изменения наблюдались в верхней конечности. Все эти нарушения в развитии сопровождались изменениями, связанными с формированием плаценты - ее отслойкой и, следовательно, нарушением фетоплацентарного кровообращения.

Формирование плаценты начинается в конце второй недели утробной жизни, когда начинается формирование хориона, трофобласт образует эпителиальные ворсинки. Уже в начале третьей недели внезародышевая мезенхима проникает в ворсинки трофобласта, которые превращаются в эпителиомезенхимальные ворсинки хориона путем эпителиально-мезенхимных трансформаций. Формирование хориона проходит три стадии развития ворсин: первичные с эпителиальным трофобластом, вторичные с мезенхимальной основой и третичные с кровеносными сосудами. Этот процесс дифференциации хориона завершается в конце 12-й недели утробной жизни человека. В наших исследованиях мы наблюдали значительное увеличение числа синцитиальных почеч представленных скоплением ядер синцитиотрофобласта как признак нарушения формирования плаценты, вследствие возникающей тканевой гипоксии при воздействии неблагоприятных факторов в начальный плодный период до 12 недель.

Таким образом, вероятность формирования отклонений в развитии в определенные периоды повышенной чувствительности эмбриона и плода наиболее высока. Тератогенное влияние факторов среды особенно опасно в период первичной закладки и формирования сердечных структур и ранней плаценты, которая происходит в период от 2-3-х до 12-ти недель гестации, что соответствует первому триместру беременности.

УДК 613.84–085:615.099.07]–074–092.9

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНТИНИКОТИНОВЫХ КОМПОЗИЦИЙ В ПОДСТРЫХ ОПЫТАХ

Адамович А.В., Римжа Е.А., Тарасюк И.В., Юрага Т.М.

**ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, г. Минск**

Несмотря на определенные успехи в борьбе с распространением табакокурения, достигнутые в последние годы в ряде европейских государств, для большинства стран постсоветского пространства рост числа потребителей табака попрежнему остается серьезной проблемой. Особую обеспокоенность при этом вызывает увеличение доли курящих среди подростков и молодежи, а также снижение возраста начала курения. В этом свете большое значение приобретает разработка ориентированных на молодежный контингент лечебно-профилактических средств, способствующих прекращению курения и коррекции вызванных им нарушений.

Целью данной работы явилось изучение в подстрых опытах безопасности применения двух оригинальных антиникотиновых лечебно-профилактических средств для подростков и молодежи, разработанных на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Белорусской медицинской академии последипломного образования.

Молодых белым крысам в течение 15 суток скормливали измельченные, изготовленные по специально разработанной технологической схеме лабораторные образцы двух мультикомпонентных противокурительных композиций в дозировке 40 мг/кг (в пересчете на основное активное вещество – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (фармпрепарат Мексидол). Коэффициент запаса, относительно максимальной суточной дозы, при этом был равен 5. Помимо основного действующего и вспомогательных веществ в состав композиций входили так же глицин, комплекс витаминов и фитоконпоненты, обеспечивающие, в соответствии с курительной мотивацией, седативный (группа 1) или стимулирующий/адаптогенный (группа 2) эффект.

По окончании опыта животных выводили путем одномоментной декапитации на фоне тиопенталового наркоза. Биохимическими методами в крови определяли следующие показатели: уровень общего белка (биуретовый метод), мочевины (ферментативный уреазный метод), креатинина (метод Поппера), активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Как показали исследования, к окончанию эксперимента в опытных группах достоверно по отношению к контролю повысилась активность АсАТ (в группе 1 на 62,7%, 2 – на 27,1%) и ЛДГ (на 66,8% и

39,9% соответственно). Содержание мочевины имело тенденцию к снижению во 2-й группе ($7,9 \pm 0,3$ ммоль/л), а в 1-й было достоверно ниже ($7,6 \pm 0,1$ ммоль/л) по сравнению с контролем ($8,3 \pm 0,3$ ммоль/л).

Колебания уровня общего белка и активности АлАТ носили разнонаправленный характер, однако достоверно не отличались от показателей интактных животных. Для 1-й, 2-й и контрольной групп они соответственно составили: для общего белка $62,1 \pm 1,8$, $74,0 \pm 2,1$ и $67,8 \pm 2,6$ г/л, для активности АлАТ – $87,6 \pm 3,0$, $78,8 \pm 3,9$ и $84,6 \pm 6,8$ Е/л. Содержание креатинина осталось на уровне контрольных значений.

Отмеченные изменения показателей активности АсАТ и ЛДГ имели сходную динамику с таковыми, полученными нами ранее при изучении влияния Мескидола на организм молодых животных. Поэтому, принимая во внимание значительные дозировки препарата, они могут быть связаны именно с его действием. Влияние композиций на остальные биохимические показатели было на уровне тенденций, обусловленных, вероятно, высокими дозировками ксенобиотиков.

Таким образом, исследованные антисклеротические композиции являются перспективными в плане безопасности их применения в молодом возрасте.

УДК: 612.122

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ОРГАНИЗМЕ

Алексеев Р.В., Рисованая Л.М.

Харьковский национальный медицинский университет

Углеводы в организме человека обеспечивают энергетическую и пластическую функции, тем самым являясь основным поставщиком в организм энергии и обеспечивают синтез заменимых аминокислот и жирных кислот, которые участвуют в поддержании структуры клеточных мембран. При этом основная часть глюкозы, пройдя ряд преобразований и включаясь в цикл Кребса, расходуется на синтез АТФ в процессе окислительного фосфорилирования и, примерно, третья часть химической энергии глюкозы переходит в тепловую энергию, т.е. более 90 % углеводов расходуется на выработку энергии.

Целью нашей работы является изучение физиологических и информационных параметров поддержания гликемического гомеостаза.

Углеводы являются основной частью пищевого рациона. За счет углеводов обеспечивается около половины суточной энергетической нормы. Являясь основными поставщиками энергии, используемой в процессе мышечной деятельности, они в результате обмена веществ превращаются в глюкозу, которая является важным энергетическим источником для организма. Глюкоза проходит через кровь и депонируется в форме гликогена в мышцах и печени.

Существуют "простые" углеводы, которые вызывают резкое повышение глюкозы в крови, что ведет к гипергликемии. К ним относятся: белый сахар, конфеты, пирошки. Они быстро усваиваются, заставляя поджелудочную железу выделять большое количество инсулина, который используется головным мозгом, почками, эритроцитами. "Сложные" углеводы расщепляются медленно, обеспечивая организм энергией на длительное время. Кроме того, они усваиваются частично, не вызывая значительного повышения сахара в крови. Это прежде всего фасоль, бобы, зелень, большинство фруктов и овощей.

При всех видах физического труда отмечается повышенная потребность в углеводах. Постоянство углеводов в организме достигается при условии достаточного их поступления в организм с пищей. Потребление углеводов в сутки составляет 400 - 500 г при усвояемости их от 85 до 98%. В организме углеводы накапливаются ограничено и их запасы невелики. Углеводы тесно связаны и с жировым обменом. Так при больших физических нагрузках, когда расход энергии не покрывается углеводами, поступающими в организм с пищей, происходит образование углеводов из жиров организма. Однако, чаще наблюдается обратное - за счет избыточного поступления в организм углеводов с пищей, образуются жиры (липиды).

Уровень глюкозы в крови (гликемия) – это содержание глюкозы в общем объеме крови ($4,4-6,6$ ммоль/л). Натощак он составляет 1 г. на 1 л. крови. Каждый грамм углеводов обеспечивает 4 ккал. энергии. Если углеводы (хлеб, мед, сладости, крупа и т.д.) потреблять натощак, то уровень сахара в крови сначала повысится (гипергликемия) в зависимости от типа углевода, а затем после того, как поджелудочная железа выделила инсулин в кровь, уровень глюкозы в крови падает. Затем он возвращается к физиологической норме. Инсулин, продуцируемый β -клетками островкового аппарата Лангерганса, способствует утилизации глюкозы в клетках с помощью повышения проницаемости мембраны клеток для глюкозы, стимулирует синтез гликогена в печени и мышцах, синтез жиров из углеводов, что ведет к уменьшению содержания глюкозы в крови.

Специалисты по питанию пришли к заключению, что углеводы надо подразделять по их так назы-

ваемому гипергликемическому потенциалу, который определяется гликемическим индексом. Гликемический индекс тем выше, чем выше гипергликемия. Чем сильнее гипергликемия определяемого вещества, тем больше гликемический индекс. Отметим, что химическая обработка продуктов может привести к увеличению гликемического индекса (например, кукуруза - индекс 70, а кукурузные хлопья 85).

Алгоритмы управления уровнем гликемии в существующих автоматических системах выбираются эмпирическим путем, при этом параметры регулирования в них не изменяются, что приводит к существенным колебаниям регулируемой величины – уровня глюкозы в крови. Отсутствие надежных сенсоров также обуславливает необходимость создания алгоритмов, направленных на использование дискретно и с опозданием информации, которая поступает.

При создании системы адаптивного управления уровнем гликемии подразумевается, информация, которая поступает от измерительного прибора. Данная информация поступает с опозданием и в дискретной форме с фиксированным интервалом дискретности и с постоянной длительностью опоздания. Кроме того, все измерения имеют погрешности, и конечно, все это отражается на работе системы автоматического управления гликемическим гомеостазом.

Таким образом, поддержание гликемического гомеостаза на должном уровне обеспечивается функциональной системой организма, к которой относится нейро-гуморальная регуляция углеводного обмена, а контроль над уровнем глюкозы в крови обеспечивают системы адаптивного управления, которые информируют врача о состоянии гликемического профиля, что позволяет ему определиться с выбором врачебной тактики, в случае изменения параметров гликемического гомеостаза.

УДК 576.57.085.23

ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК ГЛИОМЫ С6 ПОД ДЕЙСТВИЕМ СЫВОРОТКИ

Балашевич Т.В., Гронская Р.И., Никандров В.Н.

ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск

Роль сыворотки в дифференцировке глиальных клеток уже многие годы остаётся актуальной проблемой биотехнологии и инженерии клетки. Ряд исследований показал, что низкие концентрации сыворотки способствуют прекращению клеточного деления и индуцируют дифференцировку олигодендроцитов и астроцитов. При культивировании клеток глиомы С6 с 0,1% ЭТС в DMEM увеличивалась дифференцировка двухотростчатых клеток в многоотростчатые (более зрелые формы). Такие эффекты связывают с увеличенной экспрессией генов мРНК белков цитоскелета. Однако, ПЦР-анализ показал, что при переводе клеток глиомы С6 на дефицитную по белкам крови среду экспрессия генов мРНК β -актина, γ -актина, β -тубулина напротив заметно снижалась. Не менее важное звено в регуляции клеточного цикла – Ca^{2+} -активируемые протеиназы (кальпаины). Осуществляя ограниченный протеолиз целого ряда белков (ферментов), кальпаин-1 и -2 участвуют в процессах пролиферации, дифференцировки клеток, передачи импульсов, перестройки цитоскелет-мембранных комплексов, в апоптозе и генезисе нейропатологических состояний. В связи с этим особо актуальным представляется исследование изменений активности кальпаина-1 и -2 при дифференцировке клеток глиомы С6.

Клетки крысиной глиомы С6 (Росс. коллекция клеточных культур позвоночных, С.-Пб.) выращивали в DMEM (F2442; Sigma), содержащей 10% ЭТС (D1152; Sigma), в результате чего достигали необходимого количества однотипных клеток, с высокой пролиферативной активностью. Для получения дифференцированной культуры 1/2 клеток переводили на среду с 0,5% ЭТС на 3 суток. Затем дифференцированные и недифференцированные клетки подвергали экспозиции с дефицитной по белкам крови средой в течение 1, 3 суток. Клетки отделяли от кондиционированной среды центрифугированием и определяли активность протеолитических ферментов по расщеплению казеина, регистрируя накопление Tyr- и Trp-содержащих продуктов. Степень дифференцировки определялась микроскопически при витальном окрашивании нейтральным красным (НК). Внутриклеточный белок определяли спектрофотометрически.

Анализ изменений активности кальпаинов показал, что 1- и 3-суточная экспозиция дифференцированных клеток глиомы С6 с 0,5% ЭТС вела к увеличению активности кальпаина-1 по отношению к недифференцированным на 22 и 6%, соответственно. Для кальпаина-2 это увеличение составляло 30% для 1-суточной экспозиции и 9% - для 3-суточной экспозиции.

Однако, выявленное увеличение (на 22%) внутриклеточного белка в дифференцированной культуре по отношению к недифференцированной, характеризующее наличие пролиферации клеток даже при их дифференцировке, потребовало пересчёта активности с учётом пролиферации в культуре. Учёт пролиферации показал, что увеличение активности кальпаина-1 и -2 в дифференцированной культуре при 1-суточной экспозиции с сывороткой было обусловлено увеличением числа клеток. В действительности происходит падение активности протеолитических ферментов. При 3-суточной экспозиции дифференцированных клеток активность кальпаина-1 оставалась увеличенной (5,6%).

Выводы. А) 3-суточная инкубация клеток С6 с 0,5% ЭТС ведёт к образованию клеток 3 типов, с разным характером распределения и интенсивности гранулярного красителя НК в протоплазме. Б) При дифференцировке клеток С6 в культуре присутствует пролиферация, которая затрагивает лишь некоторые типы клеток. В) 1-суточная экспозиция дифференцированных клеток глиомы С6 с 0,5% ЭТС сопровождается падением активности кальпаина-1 и -2. А 3-суточная экспозиция – увеличением активности кальпаина-1.

Работа выполнялась при поддержке гранта на выполнение научно-исследовательских работ аспирантами Национальной академии наук Беларуси.

УДК 618.145-007.61+618.145-006.66]-076

РАЗЛИЧИЯ ЭКСПРЕССИИ Ki-67 ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ И АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Баударбекова М.М.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье

Рак тела матки занимает 4 – е место среди других форм злокачественных новообразований у женщин. Фоном для развития злокачественных поражений слизистой оболочки матки являются пролиферативные процессы, в частности, простая железистая гиперплазия и атипичная гиперплазия эндометрия. Важнейшими событиями в циклических превращениях и гиперпластических процессах эндометрия являются пролиферация и апоптоз. Пролиферация, определяемая по уровню экспрессии её маркера Ki-67, в свою очередь зависит от количества эстрогеновых рецепторов в эндометрии, уровень которых изменяется при развитии аденокарциномы эндометрия. Взаимосвязь перечисленных факторов при развитии гиперпластических процессов и рака эндометрия изучены недостаточно.

Целью исследования стало иммуногистохимическое выявление экспрессии маркера Ki-67 для усовершенствования дифференциальной диагностики разных патологических состояний эндометрия.

Исследованы образцы эндометрия, полученные путем выскабливания полости матки у 38 женщин в возрасте от 41 до 54 лет. При световой микроскопии в соответствии с поставленным патогистологическим диагнозом были выделены 3 группы наблюдений: 1 группа – железистая гиперплазия эндометрия (10 случаев), 2 группа – атипичная гиперплазия эндометрия (15 случаев) и 3 группа - аденокарцинома эндометрия (13 случаев). В серийных парафиновых срезах толщиной 4–5 мкм проведено иммуногистохимическое исследование рецепторов Ki-67 (MIB-антитела и система визуализации EnVision с диаминобензидином фирмы DAKO (Дания). Препараты докрашивали гематоксилином. Результат оценивался при световой микроскопии по четырехбальной шкале: 0 – отсутствие реакции; + - слабая реакция в небольшом количестве клеток эпителия желез и стромы; ++ - слабая или умеренная реакция в большом количестве, либо выраженная реакция менее чем в четверти поля зрения; и +++ - выраженная реакция более чем в четверти поля зрения.

В результате проведенных исследований установлено, что у 50% женщин 1-й группы, страдавших железистой гиперплазией эндометрия, экспрессия маркера Ki-67 в эндометрии была слабой, у 20% женщин она была умеренной, и у 30% - выраженной. У 53,3% больных 2-й группы, страдавших атипичной гиперплазией эндометрия, экспрессия маркера Ki-67 в эндометрии была умеренной, у 20% женщин экспрессия этого маркера была слабой, у 13,3% женщин отмечалась выраженная экспрессия маркера Ki-67, у 13,3% больных реакция была отрицательной. У 77% женщин, страдавших аденокарциномой эндометрия, экспрессия Ki-67 в эндометрии была умеренной, у 23% женщин экспрессия этого маркера в эндометрии была выраженной.

Таким образом, результаты иммуногистохимического исследования соскобов эндометрия свидетельствуют о более выраженной экспрессии маркера Ki-67 при аденокарциноме эндометрия в сравнении с экспрессией этого маркера при железистой и атипичной гиперплазии эндометрия.

УДК 615.31:547.792:616.153.455.008.64] - 07

ВИВЧЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ.

Білай І.М., Пругло Є.С., Сафонов А.А.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

В даний час найбільш актуальною проблемою медицини є лікування серцево-судинної і ендокринної патології. Порушення ліпідних і вуглеводних обмінів приводять до розвитку атеросклерозу і цукрового діабету. У зв'язку з цим важливим є пошук нових лікарських засобів у комплексній фармакотерапії гіперліпідемій і перш за все діабетичних ангиопатій. Досвід практичного застосування протиатеросклеротичних засобів показує, що в більшості своїй вони не відповідають сучасним вимогам по критеріях ефективності і безпеки. Тому виявилось доцільним вивчити вплив нових малотоксичних сполук при

експериментальній гіперліпідемії не тільки на показники ліпідного, а й вуглеводного обмінів.

Вперше проведено фармакологічний скринінг нових похідних 1,2,4-тріазолу на моделі Yousufzai & Siddiqi, яка відтворювалася шляхом перорального введення щурам лінії Вістар атерогенної суміші. Вона складається з розчину холестерину в олійному 0,125% розчині вітаміну Д₂. Як матеріал дослідження використовували сироватку крові та тканини аорти. Визначали показники рівня глюкози в сироватці. В якості препарату порівняння використовували глібенкламід.

Встановлено, що всі сполуки неоднозначно проявляють гіпоглікемічні властивості. Жодна речовина не перевищувала еталону порівняння по силі своєї дії, але були й такі, які виявляли помірну гіпоглікемічну дію. Деякі сполуки проявляли гіперглікемічні властивості.

Пошук біологічно активних речовин серед даного класу сполук є актуальним і не припиняється. Має не лише теоретичну, але й практичну значимість.

УДК 611.013.85

ФОРМА УПОРЯДКОВАНOSTІ ТЕРМІНАЛЬНИХ ВОРСИН ПЛАЦЕНТИ ЛЮДИНИ

Блищавенко Ю.В.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Виникає питання, чи існує якась певна форма упорядкованості термінальних ворсинок в межах кровоносної лакуни, бо на будь-якому гістологічному зрізі вони виглядають у вигляді хаотичних розташованих дискретних структур, які здаються не зв'язаними між собою. За даними літератури, дане питання давно викликало інтерес дослідників, що привело деяких авторів до уявлення про наявність прямих анастомозів між термінальними ворсинками. І для цього, дійсно, є підстави, бо при ретельному вивченні серійних гістологічних зрізів нерідко зустрічаються окремі місця, де цей зв'язок здається очевидним. Проте нам вдалося встановити, що насправді існує непряме злиття або взаємний перехід однієї термінальної ворсинки в іншу, а тісні стики, зв'язок в зоні яких зміцнюється за допомогою фібриноїду. Встановивши цей факт, ми по-новому підійшли до оцінки цієї добре відомої, але загадкової речовини, тому що в даний час не відомо її певне функціональне призначення. Виключенням можуть уважатися міркування А. Хема і Д. Кормака, згідно з якими фібриноїд розглядається в аспекті проблеми про імунну толерантність материнського організму до батьківських антигенів плода. Автори пишуть, що у фібриноїді містяться протеоглікани, що сульфатуються, з чого припускають, що шар, який містить сульфати, повинен мати негативний заряд і тому відштовхувати материнські лімфоцити, оскільки клітинні мембрани теж мають негативний поверхневий заряд. При цьому можна обґрунтувати: якщо це так, то яким чином фібриноїд може утримуватися на клітинній мембрані синцитіотрофобласта? Крім того, подібна точка зору не переконлива ще і тому, що далеко не вся поверхня ворсинчастого хоріона вкрита фібриноїдом; переважна за площею поверхня синцитіотрофобласта позбавлена фібриноїдного покриття і, отже, доступна контакту з форменими елементами материнської крові. Інакше обмінні процеси між нею і кров'ю плода були б неможливі. Тому збільшення кількості фібриноїду може уважатися надійною ознакою встановлення плацентарної недостатності при патологоанатомічних дослідженнях.

Логічно виникає питання: чим відрізняються ті зони плацентарних ворсинок, де спостерігається відкладення фібриноїду, і те, де цих відкладень немає? Встановлено, що при нормальному перебігу вагітності і своєчасних пологах, тобто в нормі, фібриноїд знаходиться на поверхні якірних ворсин і в місцях, де тісно стикаються між собою ствольні, претермінальні і термінальні ворсинки. За рахунок цього в межах кожного котиледона формується консолідована губчаста структура, яка по периферії зміцнюється зв'язком з септами базальної відпадаючої оболонки матки. Все це, узятє в цілому, перетворює лакунарний простір на щільоподібний розгалужений лабіринт, в якому циркулює материнська кров за умов, що запобігають яким-небудь зсувам термінальних ворсинок.

УДК 615.012/.014.22:617.586:616.379-008.64

ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ДОЗИ МАЗІ З ФЕНСУКЦИНАЛОМ

Бойко М.О., Гладких О.І., Кустова С.П.

Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України", м. Харків

Відомо, що кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) в усьому світі неухильно зростає завдяки збільшенню популяції, підвищенню тривалості життя, урбанізації та розповсюдженості ожиріння й гіподинамії. Одним з найважчих пізніх ускладнень ЦД є синдром діабетичної стопи. Протягом життя у 15 % хворих на ЦД розвиваються поверхневі ураження шкіри, а саме язви нижніх кінцівок.

В ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України" розроблено м'який лікарський засіб фенсукциналу для зовнішнього застосування, що проявляє протизапальну та репаративну дію, який може бути запропонований для лікування уражень шкіри, а саме за умов ЦД.

Для оцінки можливого пошкоджуючого впливу на організм, а також отримання інформації для проведення наступних фармакологічних досліджень ми вважали за доцільне вивчення дози м'якого засобу фенсукцинал.

Метою даної роботи визначення середньої ефективної терапевтичної дози мазі з фенсукциналом.

Експериментальні дослідження ефективної терапевтичної дози мазі з фенсукциналом проводили на моделі термічної травми, вибір моделі обумовлений можливістю забезпечення стандартних розмірів та глибини ураження шкіри тварин у вихідному стані. Моделювання здійснювали на статевозрілих самцях-щурах популяції Вістар за допомогою апарату для відтворення опіку контактним способом (апарат сконструйовано за типом електропаяльника). Опік викликали аплікацією на шкіру мідної пластини розміром 2x3 см (600 мм²), яка нагрівалася до температури 300 °С. Шляхом дозованого нанесення термічної травми отримували опік III А ступеня, який викликає глибокі ураження м'язового шару (300 °С при тривалості прогрівання 4 с).

Досліджувані зразки мазі з фенсукциналом наносили на другий день після індукції термічної травми рівномірним шаром в кількості 250, 500, 1000, 2000 та 3000 мг до повного загоєння тканинного дефекту. Динаміку заживлення розраховували за зменшенням площі опіку (мм²), яку вимірювали планіметрично протягом всього експерименту. Цей параметр показує відсоток зменшення площі опіку по відношенню до її початкового розміру. В якості групи порівняння були щури з нелікованим термічним опіком III А ступеня.

За результатами дослідження різних доз зразків мазі з фенсукциналом методом пробіт-аналізу, що запропонований Личфілдом та Віллконом, було розраховано її середню ефективну дозу (див. табл.).

Таблиця –

Параметри ефективних доз мазі з фенсукциналом у інтактних щурів на моделі термічного опіку III А ступеня, n=6

Досліджувані дози, мг/кг	Ефект, що спостерігався	Ефект, що спостерігався, %	Параметри ЕД, мг/кг
250	1/6	16,7	ЕД ₅₀ = 1000 (400÷2500) ЕД ₁₆ = 285 ЕД ₈₄ = 3400
500	2/6	33,3	
1000	3/6	50,0	
2000	4/6	66,6	
3000	5/6	83,3	

Таким чином, дані таблиці свідчать, що середньоефективна терапевтична доза мазі з фенсукциналом дорівнює 1000 мг/кг маси тіла.

УДК 615.012/.014.22:617.586:616.379-008.64

ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБНОЇ КОНТАМІНАЦІЇ МАЗІ З ФЕНСУКЦИНАЛОМ ПРИ ТРИВАЛОМУ ЗБЕРІГАННІ

Бойко М.О., Кустова С.П., Стрілець О.П.

Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України", м. Харків

Одним із показників, що характеризують якість ліків, є мікробіологічна чистота. Умови для росту і розмноження мікроорганізмів в м'яких засобах більш сприятливі, ніж у твердих. Високий рівень мікробної контамінації становить велику небезпеку як для препарату, так і людини. Сама лікарська форма не повинна бути джерелом мікробного забруднення, тому випробування мікробіологічної чистоти препарату є актуальним.

В ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України" розроблено оригінальний м'який лікарський засіб фенсукцинал для лікування уражень шкіри при наявності цукрового діабету, а також опікових поверхонь.

Метою нашої роботи було проведення мікробіологічного контролю мазі на основі фенсукцинал у процесі тривалого зберігання.

Дослідження мікробіологічної чистоти здійснювали спільно з кафедрою біотехнології Національного фармацевтичного університету згідно з вимогами ДФ України 1 вид. (п. 2.6.12., 2.6.13.) методом прямого посіву. Мікробіологічну чистоту мазі визначали у зразках одразу після виготовлення і тих, що знаходилися на зберіганні у прохолодному місці протягом 6, 12 та 18 міс. В якості поживних середовищ використовували: МПА с 1 % глюкозою (середовище № 1) – для вирощування бактерій; агар Са-буро (середовище № 2) – для грибів; середовище збагачення для бактерій роду Enterobacteriaceae (середовище №3), агар Ендо (середовище № 4) і вісмутсульфіт агар для ідентифікації бактерій роду Enterobacteriaceae (середовище № 5), (середовище № 8) – для вирощування Staphylococcus aureus і Pseudomonas aeruginosa; (середовище № 9) – для виявлення пігменту піоціанін Pseudomonas aeruginosa та солевий агар з манітом (середовище № 10) – для ідентифікації Staphylococcus aureus.

Нормування мікробіологічної чистоти мазі з фенсукциналом проводилося як для готових лікарських засобів для місцевого та трансдермального застосування, тобто загальна кількість життєздатних ае-

робних мікроорганізмів в 1 г препарату повинна бути не більше 100 (бактерій і грибів) сумарно, не допускається наявності ентеробактерій, а також мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*.

Експериментально встановлено, що мазь з фенсукциналом, яка зберігалася протягом 18 місяців у алюмінієвій тубі в прохолодному місці не мала росту мікроорганізмів родини Enterobacteriaceae, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Загальна кількість бактерій в 1 г зразка коливається до 20, грибів – до 10. За ступенем мікробної контамінації мазь з фенсукциналом відповідає встановленим вимогам ДФ України 1 вид.

Таким чином, дотримання належних умов виробництва мазі з фенсукциналом, навіть у лабораторії, забезпечує її мікробіологічну стабільність при тривалому зберіганні.

УДК 616.391+546.72+577.115+616.441+543.272.454+616-092.9

ВПЛИВ ДЕФІЦИТУ ЗАЛІЗА НА ТИРЕОЇДНИЙ СТАТУС ТА СТАН ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Бортник Ю.В.

Івано-Франківський національний медичний університет

Дефіцит заліза в наш час залишається поширеним харчовим мікроелементним станом всесвітнього масштабу. Згідно даних ВООЗ більше 2 млрд. людей на планеті страждають залізодефіцитом, при чому ця проблема є актуальною не тільки в країнах, що розвиваються, але й у більшості економічно розвинених держав. Залізо, як життєво необхідний елемент, відіграє ключову роль у кисневому метаболізмі, клітинній проліферації та в багатьох інших біохімічних і фізіологічних процесах організму. Тому обмеження поступлення чи засвоєння заліза призводить до суттєвих змін гомеостазу, що супроводжується порушеннями фізичного, нервово-психічного, статевого розвитку. Серед органів, морфологічний стан яких може змінюватись при недостатності заліза, є і щитоподібна залоза.

Метою даного дослідження було вивчення впливу дефіциту заліза на тиреоїдний статус та стан вільнорадикального окислення ліпідів за умов гіпофункції щитоподібної залози.

Для досягнення поставленої мети проведено експериментальне дослідження на 30 самцях білих безпородних щурів масою тіла 80 – 150 г, яких утримували на базовій йододефіцитній дієті (Martinez-Galan J.R., 1997). Гіпофункцію щитоподібної залози викликали шляхом введення тваринам (1-а дослідна група, n = 15) мерказолілу (10 мг/1000 г маси тіла) протягом 30 днів (Небожина М.В., 1999; Панасюк М.Т. та співавт., 1998). Дефіцит заліза моделювали шляхом щоденного внутрішньоочеревинного введення дефероксаміну (Desferal, "Novartis Pharma", Швейцарія) дослідним тваринам (2-а дослідна група) у дозі 20 мг/100 г маси тіла протягом 15 днів (Ходоровський В.М., 2006) на тлі введення мерказолілу.

Для визначення функціонального стану щитоподібної залози у сироватці крові визначали вміст тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну (Т₃), тироксину (Т₄) та обчислювали індекси Т₃/Т₄ і ТТГ/Т₄. Для оцінки рівня забезпеченості організму щурів залізом визначали рівень гемоглобіну та вміст феритину плазми крові (Yang Z., Dewey K.G. et al., 2008). Для з'ясування стану йодного забезпечення у сечі тварин визначали концентрацію йоду (Dunn J. et al., 1993). Стан вільнорадикального окислення ліпідів оцінювали за вмістом у сироватці крові дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), активністю супероксиддисмутази (СОД).

Для контролю аналогічні дослідження функціонального стану щитоподібної залози та вільнорадикального окислення ліпідів було проведено на 15 інтактних щурах.

При проведенні дослідів дотримувались міжнародних вимог щодо гуманного відношення до тварин.

Експериментально встановлено більш виражені зміни тиреоїдного статусу та активацію ліпопероксидації у тварин 2-ї дослідної групи. Зокрема, дефіцит заліза, викликаний десфералом на тлі мерказоліл-індукованої гіпофункції щитоподібної залози та йододефіциту, супроводжувався вірогідним зменшенням рівня Т₃, Т₄, збільшенням вмісту ТТГ, порушенням індексів Т₃/Т₄ і ТТГ/Т₄. На виражену активацію перекисного окислення ліпідів вказувало збільшення рівня ДК, МДА, зниження активності СОД сироватки крові.

Отримані результати свідчать про негативний вплив дефіциту заліза на функціональний стан щитоподібної залози та показники вільнорадикального окислення ліпідів і вимагають подальшого дослідження.

УДК 615.273.55:577.114.8]:615.099.07:616-092-092.9

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИТРОМБОЗНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Веялкина Н.Н., Владимирская Т.Э., Швед И.А., Адамович А.В.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск

Основным препаратом – антикоагулянтом прямого действия, используемым в современной кардиологии, является гепарин, однако применение его имеет ряд существенных недостатков, в частности риск возникновения критических состояний из-за гипокоагуляционных кровотечений, а также необходимость тестирования препарата на вирусы. Альтернативу гепарину может составить препарат анти-тромбозного действия на основе сульфатированных полисахаридов (гемицеллюлоз). Выявление деструктивных изменений при исследовании токсических эффектов нового лекарственного препарата на основе гемицеллюлоз является целью этой работы.

В работе использовано 30 белых крыс массой 230–270г (самцы и самки) стадной разведения вивария БелМАПО в условиях полноценного, предусмотренного нормами, пищевого и водного рациона.

Введение препарата осуществлялось в течение 30 суток. Вещество вводилось однократно подкожно крысам в объеме 0,25 мл. Животное в вертикальном положении фиксировали в левой руке металлическим зажимом за шкурку на затылке, добиваясь ее иммобилизации путем натягивания хвоста вниз. Подкожное введение осуществляли в область холки. В зависимости от дозы были сформированы экспериментальные группы: 1 группа получала вещество в дозе 5 мг/кг массы; 2 группа - 50 мг/кг массы; 3 группа - 100 мг/кг массы. Контролем служили крысы (n=10), которым вводили в эквивалентных объемах физиологический раствор. По истечении срока наблюдения животных (опытных и контрольных) забивали путем мгновенной декапитации с соблюдением принципов биоэтики (в соответствии со стандартами GLP) на фоне наркоза. Для введения в наркоз использовали смесь 1 мл 0,005% р-ра фентанила и 2 мл 0,25% р-ра дроперидола. После некропсии проводилось макроскопическое исследование внутренних органов животных. Для патоморфологических исследований иссекались кусочки головного мозга и внутренних органов экспериментальных и контрольных животных, изготавливали срезы толщиной 4-5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

При ежедневном подкожном введении исследуемого препарата белым крысам в дозах 5, 50 и 100 мг/кг массы гибели животных в течение срока наблюдения (30 суток) не происходило.

Наиболее выраженные изменения при введении препарата в дозе 5 мг/кг массы у крыс наблюдались со стороны печени (отдельные лимфогистиоцитарные гранулемы в области портальных трактов, с локализацией большого количества лимфоцитов по периферии гранулемы, очаговая пролиферация фибробластов портальных трактов, очаговое расширение синусоидных капилляров, полнокровие центральных, междольковых и поддольковых вен), селезенки (резкое полнокровие синусоидных капилляров красной пульпы с элементами заболачивания, делимфотизация фолликулов белой пульпы), желудочно-кишечного тракта (поверхностные эрозии слизистой оболочки с некрозом, отторжением эпителия, гиперсекреция слизи).

В группе животных, получавших препарат в дозе 50 мг/кг, значительные изменения наблюдались со стороны печени (сегментарный некроз гепатоцитов), селезенки (тотальное полнокровие синусоидных капилляров красной пульпы, делимфотизация фолликулов белой пульпы), желудочно-кишечного тракта (поверхностные и глубокие эрозии и язвы эпителия слизистой оболочки, некроз ворсин тонкой кишки, полиочаговая умеренная инфильтрация поверхностного эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами, макрофагами, сегментоядерными нейтрофилами).

При введении препарата в дозе 100 мг/кг массы, наиболее выраженные изменения у крыс наблюдались со стороны печени (дискомплексация печеночных балок, полиморфизм долек, зернистая дистрофия гепатоцитов, сегментарный некроз долек, очаги распространенного некроза гепатоцитов, гидрорическая дистрофия гепатоцитов), селезенки (распространенная фрагментация трабекул, мелкоячеистая трансформация стромы красной пульпы), желудочно-кишечного тракта (поверхностные и глубокие эрозии эпителия слизистой оболочки, некроз ворсин тонкой кишки).

Вышеуказанные изменения свидетельствуют о повреждающем воздействии больших доз нового препарата анти-тромбозного действия на печень, селезенку, желудочно-кишечный тракт в условиях хронического применения (30 суток).

УДК: 591.47-001: 661.718.6.001

ВПЛИВ НОВОГО ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРА НА ОСНОВІ КООРДИНАЦІЙНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ НА ПРОЦЕСИ АБСОРБЦІЇ В НОРМІ ТА ПРИ МЕХАНІЧНОМУ ПОШКОДЖЕННІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Висоцький А.А.

Луганський державний медичний університет

Важливим етапом доклінічного вивчення потенційних лікарських засобів з будь-яким видом фармакологічної активності, у тому числі і церебропротекторної, є визначення основних фармакокінетичних параметрів. Початковим етапом, що визначає характер проходження в організмі ліків, є процес всмоктування, швидкість і повнота якого багато в чому визначають час настання і ступінь реалізації фармакологічних ефектів препарату, що вивчається.

У зв'язку з цим, представляло інтерес вивчити процес абсорбції координаційної сполуки германію з винною та нікотиною кислотами (ОК-3) в нормі та в умовах закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ), що й склало мету дійсного фрагменту роботи.

Аналіз константи швидкості абсорбції, що характеризує швидкість надходження ОК-3 в системний кровотік тварин без патології, показує, що цей субституент досить повільно всмоктується в кров, про що свідчить значення періоду напівабсорбції, яке дорівнює 79 хвилин. При цьому слід особливо відзначити, що результати показників періоду напівабсорбції та константи швидкості абсорбції порівняно зі «здоровими» тваринами не змінюється.

Максимальна концентрація ксенобіотика, що вивчається, в крові «здорових» тварин та на фоні ЗЧМТ має порівняно високу величину 82,67 мкг/мл і 86,97 мкг/мл, відповідно, і досягається вже через 2 год від моменту надходження препарату в організм.

Таким чином, проведені результати фармакокінетичних параметрів ОК-3 на етапі абсорбції свідчать, що форма травматичної хвороби, яка моделюється, не робить істотного впливу на можливі інтимні механізми абсорбції комплексної германійорганічної сполуки в системний кровотік.

УДК: 615.35:616.381-002:591

СПЕКТР РОЗПОДІЛУ ПОТЕНЦІЙНОГО АНТИГІПОКСАНТУ МІГУ-2 В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ У НОРМІ Й ПРИ ГІПОКСИЧНОМУ СИНДРОМІ

Вітохіна Н.В.

Луганський державний медичний університет

Проблема розробки нових антигіпоксантив особливо актуальна для регіону Донбасу, якому характерні численні вугільні шахти. Погіршення стану умов праці, порушення техніки безпеки найчастіше призводять до виникнення «шахтної травми», одним з ускладнень якої є наявність прогресуючої гіпоксії на тлі перегріву.

Раніше проведені нами дослідження довели, що найбільш вираженими антигіпоксичними й термопротекторними властивостями володіє хімічна сполука під лабораторним шифром МІГУ-2, що проявляє максимальний профілактичний ефект у дозі 151,5 мг/кг за 73 хвилини до моделювання патології при інтрагастральному введенні.

Оскільки, на доклінічному етапі вивчення потенційних лікарських засобів, однією з невід'ємних ланок є вивчення їх фармакокінетичних параметрів, зокрема, що характеризують етап розподілу по органах і тканинах, то метою даного фрагмента досліджень була порівняльна оцінка спектра розподілу МІГУ-2 по органам і тканинам в організмі тварин в нормі та за умов гіпоксичного синдрому.

Аналіз отриманих фармакокінетичних параметрів дозволив встановити, що швидкість надходження досліджуваної сполуки в органи й тканини інтактних тварин (без патології) можна розташувати в наступному убуючому ряду: стовбур головного мозку, легені, кора головного мозку, печінка, серце. В умовах же гіпоксичного синдрому швидкість надходження МІГУ-2 в органи й тканини змінюється, а саме найбільш швидко ця германійорганічна сполука надходить у легені й печінку, трохи повільніше в стовбур і кору головного мозку й потім у серце. Це обумовлено, насамперед, зменшенням проникності природних гістогематичних бар'єрів при досліджуваній патології.

Ці дані повною мірою співставляються з величинами часу досягнення максимальної концентрації МІГУ-2, котрий у тварин з гіпоксією збільшується у стовбурі головного мозку 2,90, у серці в 1,80, у корі 1,66, у печінці в 1,15, у легенях в 1,11 рази у порівнянні з групою тварин без патології.

Аналізуючи значення максимальної концентрації, особливої уваги заслуговує той факт, що значення цього показника в легенях й корі головного мозку збільшується в 2,0 рази, у печінці збільшується в 1,25 рази, а у серці зменшується в 0,66 рази, у стовбурі головного мозку - немає достовірних розходжень у порівнянні з групою «здорових».

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити особливості розподілу МІГУ-2 по органах і тканинах як в нормі, так і «гіпоксичних» щурів. При цьому слід зазначити, що досліджувана германійорганічна сполука в достатньому ступені досягає усі досліджувані органи, які є найбільш чутливими до впливу гіпоксії, що є однією з ланок механізму протигіпоксичної активності МІГУ-2.

УДК: 615.35:616.36-002:616-092.9

ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ У ТАБЛЕТКАХ НА ПАРАМЕТРИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕПАТИТУ

Войтенко А.Г.

Луганський державний медичний університет

Окислювальний стрес, що виникає при токсичній дії ксенобіотиків в т. ч. протитуберкульозних засобів - рифампіцину, ізоніазиду та піразинаміду – супроводжується дисбалансом в системі АМФ-АДФ-АТФ.

Враховуючи вищезазначене та виявлену нами раніше високу детоксикуючу активність таблеток «Кверцетину» за умов медикаментозного гепатиту, метою даної роботи було дослідження впливу даного препарату на параметри енергетичного обміну (енергетичний заряд (ЕЗ), енергетичний потенціал (ЕП), коефіцієнт порівняння ($K_{пор}$), індекс фосфорилування (ІФ), ступінь фосфорилування (СФ) та термодинамічний контроль дихання (ТДК)) у тварин за умов патології, що моделюється.

Встановлено, що застосування «Кверцетину» у таблетках реалізується покращенням абсолютно всіх параметрів енергетичного гомеостазу. Так рівень ЕЗ, ЕП та $K_{пор}$ збільшується на 31%, 74% та 22%, відповідно, у порівнянні з контрольною групою тварин, а також зафіксовано збереження рівня ІФ, СФ та ТДК, які на 97%, 33% та 58%, відповідно, перевершують аналогічні значення у тварин без лікування.

Таким чином, «Кверцетин» в таблетках за умов лікувального введення проявляє виражену протекторну дію відносно енергетичних реакцій в мітохондріях за рахунок корекції дисбалансу в системі АТФ-АДФ-АМФ, нормалізуючи при цьому весь комплекс інтегральних показників енергетичного обміну.

УДК 616.24+616.003.285+616.381-002+615.27

ОЦІНКА УШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ КАЛОВОМУ ПЕРИТОНІТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ЛІПІНОМ

Герасимчук М.Р.

Івано-Франківський національний медичний університет

На сучасному етапі лікування гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини і заочеревинного простору є одним з актуальних завдань сучасної хірургії, летальність залишається високою і складає від 28 до 62 %, зокрема, при перитоніті не має тенденції до зниження [Р. Ш. Байбулатов, 2005; М. В. Варганов, 2006].

Причиною летальності при гострому розлитому перитоніті (ГРП) у 93% випадків є інфекційно-токсичний шок з розвитком поліорганної недостатності [Игнатенко А.Я., 2002; Павловський М.П., 2003], що супроводжується вираженою тканинною гіпоксією та активацією процесів вільно-радикального окислення [Хромов О.С., 2004]. Одним з найбільш важливих віддалених наслідків цього є окислення і фрагментація жирних кислот (у тому числі і мембранних фосфоліпідів), перетворення яких відбувається по каскадному шляху з утворенням активних продуктів і токсичних метаболітів [Redl H. et al., 1993]. Пошкодження мембран внаслідок перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і впливи деяких медіаторів призводить до підвищення проникності ендотелію, виникнення набряку тканин і порушення функції органів. Причому синдром гострого пошкодження легень (СГПЛ) при ГРП настає у 65% випадків [Заяць Л. М., 2006], а його найважча форма – гострий респіраторний дистрес синдром (ГРДС) – в 25-42% випадків [Кассиль В. Л., 2003; Глумчер Ф.С., 2004].

Першим органом, який пошкоджується при ГРП, є легені [Кузнецов А. Я., 2002], причому при розвитку поліорганної недостатності дихальна недостатність розвивається обов'язково [Куцик Ю.Б., 1999; Кузин М.І., 2000; Ташев Х.Р., 2002]. За даними одних джерел, у першу чергу пошкоджується альвеолярний епітелій [Алексеев О.А., 2003], по других даних – в основі СГПЛ лежить в першу чергу пошкодження ендотелію легеневих капілярів [Пестряков Е.В., 2003]. При дослідженні структур аерогематичного бар'єру легень щурів з каловим перитонітом уже на 30-й хвилині виявлено одночасно пошкодження як альвеолярного епітелію, так і ендотеліоцитів [Заяць Л.М., 2006]. Ці дані вимагають подальшого уточнення з метою поглиблення знань про механізми розвитку СГПЛ і зміни під впливом різних факторів, в тому числі і лікуванні різними новітніми засобами.

Метою нашого дослідження було встановити патоморфологічні зміни легень при експериментальному каловому перитоніті та його корекції.

Методи дослідження. В дослідженні було використано 90 безпородних самців білих щурів, розподілених на 4 групи: 1-ша з відтвореним каловим перитонітом, 2-га – після відтворення калового перитоніту призначали ліпін, 3-тя – після відтворення калового перитоніту призначали фізіологічний розчин та 4-та – інтактна (10 тварин). Перитоніт моделювали за допомогою внутрішньочеревинного введення 10% калової суспензії в розрахунку 1 мл на 100г маси щура. Всі дослідження проводили під загальним знечуженням, з використанням кетаміну (40 мг/кг). В дослідженні було використано метод світлової

мікроскопії. Забір матеріалу проводився на 1, 12, 24 та 48 години.

Для попередження або зменшення тяжких порушень з боку легень та гемодинаміки, ми вибрали для застосування препарат, що має антиоксидантну, антигіпоксичну і мембранопротективну активність. Цим препаратом став ліпін у вигляді ліофілізованого порошку у флаконі («Біолік», Україна), який являє собою ліпосомальну форму фосфатидилхоліну. Ліпін вводили дослідній групі тварин внутрішньочеревинно по 10 мг/кг 2 рази на добу. Контрольній групі тварин вводили 0,9 % р-н NaCl – 1 мл на 100 г маси тіла 2 рази на добу.

Ділянки легеневої тканини експериментальних тварин розмірами 1 x 1 x 1 см фіксували в 10%-му розчині нейтрального формаліну з подальшим проведенням через ряд спиртів. Далі матеріал заливали в парафінові блоки. Мікротомні зрізи фарбували гематоксилін-еозином.

Результати дослідження. В 1-й групі тварин на момент виведення з експерименту у порівнянні з 2-ю дослідною групою та контролем вже з перших годин дослідження відмічались значне набухання підендотеліального шару капілярів, венул і артерій, що звужувало просвіт цих судин, інтерстиційний, місцями альвеолярний набряк паренхіми легень. В капілярах відмічалось збільшення і скупчення нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів та моноцитів. В паренхімі легень на значному протязі виявлялася велика кількість поодиноких макрофагів. В просвіті бронхіол виявлено окремі макрофаги з зернистістю й іноді вакуолізованою цитоплазмою, а також нейтрофільні лейкоцити і лімфоцити. По всій легені зустрічались вогнища мікроателектазів різної величини, де часто в них знаходилися макрофаги, а також нейтрофільні лейкоцити і лімфоцити. Застосування ліпіну під час перебігу перитоніту виявлялось ефективним при внутрішньоочеревинному його введенні, починаючи з першої години і протягом всього експерименту, що проявлялось у подовженні життя тварин, зменшенні токсичних ускладнень. Результатом введення ліпіну було зниження виявлення вищеописаних явищ альтерації, зокрема: рідше виявлення тромбозів гемокапілярів, зниження підендотеліального набряку капілярів, в значній частині сполучної тканини строми зберігались волокнисті структури, зменшувалась кількість мікрокрововиливів. Знижувалась вакуолізація альвеолярних макрофагів та розпад нейтрофілів.

Висновки. 1). Ліпін проявив виражену антиоксидантну дію в дозі 10 мг/кг маси тіла внутрішньоочеревинно 2 рази на добу при експериментальному каловому перитоніті. 2). Ліпін зменшував руйнівний вплив ендогенної інтоксикації та гіпоксії на мікроциркуляторне русло та гістологічну структуру респіраторного відділу легень при експериментальному каловому перитоніті у щурів.

Перспективою подальших досліджень є розробка рекомендацій для клінічних досліджень ліпіну як лікувальних засобів для попередження розвитку тяжких ускладнень з боку легень.

УДК 618.39-021.3

ЗАЛЕЖНІСТЬ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ ПЛОДІВ ВІД ПОРУШЕННЯ ДОЗРІВАННЯ ПЛАЦЕНТИ

Гречко Д.І., Давиденко І.С.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Перинатальна смертність та боротьба з нею – одна з актуальних проблем охорони здоров'я, так як мертвонароджуваність та рання смертність новонароджених набагато вищі, ніж у всі інші періоди життя. Проведено комплексне дослідження (морфологія, гістохімія і гістостереометрія) 80 печінок мертвонароджених, новонароджених та відповідних їм плацент із різними видами порушення дозрівання. Проведено аналіз перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених з врахуванням структурних змін плаценти та печінки. Гістологічні дослідження проведені у світлооптичному мікроскопі на гістологічних препаратах, пофарбованих гематоксиліном і еозином. Матеріал розподілили на чотири групи. У першій групі вивчені особливості морфометрії, морфології, гістохімії 20 печінок та плацент мертвонароджених доношених інтранатально з середньою масою тіла 3325 ± 50 г, довжиною тіла $52,5 \pm 0,5$ см. В другій групі проведені дослідження печінки та плаценти 20 недоношених новонароджених. Діти народились живими, оцінка за шкалою Апгар 1 – 4 бала, з середньою масою тіла 1930 ± 50 гр, довжиною тіла $39,5 \pm 2,5$ см. В ранньому неонатальному періоді на 1 добу життя померли 6 новонароджених з вродженими вадами розвитку, 4 новонароджених – від внутрішньо-шлуночкових крововиливів, на 2 – 3 добу – 10 новонароджених з синдромом дихальних розладів – первинні ателектази легенів. Третю групу склали 20 випадків дослідження печінок та плацент доношених новонароджених. Діти народились живими, оцінка по шкалі Апгар нижче 7 балів, з масою тіла 3250 ± 50 гр, довжиною тіла $52 \pm 0,5$ см. В ранньому неонатальному періоді на 1 – 3 добу життя померли 10 новонароджених від важкої асфіксії при народженні, 3 новонароджених – від неонатальної аспірації мезонієм, на 3 – 7 добу померли 5 новонароджених від вродженої пневмонії, 2 новонароджених – від пологової черепно-мозкової травми. Четверта група включала 20 випадків дослідження печінок та відповідних їм плацент дітей померлих у пізньому неонатальному періоді (при передчасних та своєчасних пологах). Основними причинами смерті дітей у цей період, були ранній неонатальний сепсис, виразково-некротичний ентероколіт новонароджених, вроджені вади розвитку. Аналізуючи отримані дані, можна констатувати, що у випадках смерті новонароджених в другій, третій та четвертій групах відмічалась, в основному, вто-

ринна хронічна плацентарна недостатність. При морфологічному дослідженні виявляються значні зміни трофобластичного епітелію (особливо в другій та четвертій групах), склероз строми з підвищеною фуксинофілією (в третій групі), велика кількість без судинних ворсин, особливо термінальних. Відмічається витончення епітеліального пласту, дистрофічні зміни, деструкція епітелію (у третій та четвертій групах). Нерідко поряд з деструктивними процесами виявлялись елементи незрілості з наявністю клітин цитотрофобласта. Поряд з вторинною недостатністю в першій, другій та четвертій групах визначалась незрілість ворсинчастого дерева, яка характеризується синхронним переважанням проміжних незрілих ворсин (від 30% до 50% всіх ворсин), дифузно поширеними крупними ворсинами з витонченим епітелієм і великою кількістю капілярів. Морфологічні зміни в печінці при плацентарній недостатності більш чітко визначаються при порівнянні групи мертвонароджених та груп новонароджених. Вага мертвонароджених та новонароджених коливалась в межах 1900 – 3350г, а печінки – 90 – 230г. У різних групах вага печінки коливалась в значних межах, великі коливання при цьому були і в співвідношенні ваги печінки до маси тіла. Наприклад, в групі недоношених новонароджених вага печінки коливається від 105 до 125г, в групі доношених новонароджених – від 145 до 230г (відповідно в цих групах співвідношення ваги печінки до маси тіла було 1:19 – 1:25 і 1:10 – 1:21). Таким чином, вага печінки залежить не тільки від ступеню доношеності, але й від кровонаповнення і набряку органу.

УДК: 611.342:611.143-018]-092.9

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ АРТЕРІЙ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

Данів М.В., Гнатюк Л.В., Данилевич Ю.О., Левандовська К.В.

ВДНЗУ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”

В останні роки дослідники все більшу увагу зосереджують на закономірностях ремоделювання артерій органів при різних патологічних станах. Ремоделювання судин – це зміна їхньої структури та функції в різних фізіологічних та патологічних умовах. В даний час цей процес розглядають як відповідь всіх складових стінки судини (ендотеліоцитів, гладких міоцитів, сполучнотканинних елементів і т.д.) на різні негативні фактори, а також гемодинамічні та нейрогуморальні зміни в організмі. Варто вказати, що вікові закономірності ремоделювання судин багатьох органів вивчені недостатньо.

Метою даної роботи було морфометричне вивчення особливостей ремоделювання артерій дванадцятипалої кишки.

Комплексом морфологічних методів (гістологія, гістохімія, морфометрія) вивчена дванадцятипала кишка 40 білих щурів-самців, які були розділені на 2-і групи: 1-а нараховувала 19 молодих практично здорових дослідних тварин віком 8 місяців; 2-а – 21 старих білих щурів віком 24 місяці. Евтаназію тварин здійснювали кровопусканням в умовах кетамінового наркозу. Вирізували шматочки дванадцятипалої кишки (ДПК), які фіксували у 10 % нейтральному розчині формаліну і після відповідного проведення через етилові спирти зростаючої концентрації поміщали в парафін. Мікромомні зрізи забарвлювали гематоксилін-еозин, за ван-Гізона, Маллорі, Вейгертом. На гістологічних препаратах ДПК вимірювали артерії середнього та дрібного калібрів. При цьому визначали зовнішній та внутрішній діаметри судин, товщину медії, індекс Керногана, висоту ендотеліоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення в них, відносний об'єм уражених ендотеліоцитів. Кількісні величини оброблялися статистично. Достовірність різниці між порівнюваними величинами встановлювали за критерієм Стьюдента.

Аналізом отриманих даних встановлено, що з віком проходила суттєва структурна перебудова артерій неуразеної ДПК. При цьому у більшому ступені змінювалися артерії дрібного калібру досліджуваного органа. Так, зовнішній діаметр вказаних судин зріс на 4,8 %, товщина медії – на 11,3 %, внутрішній діаметр зменшився на 12,9 %, індекс Керногана – на 30,9 %. Потовщення стінки цих артерій, звуження їх просвіту, істотне зменшення індексу Керногана свідчили про зниження їхньої пропускної здатності та погіршення кровопостачання досліджуваного органа, яке при посиленому функціонуванні органа або при його патологічних ураженнях не зможе забезпечити повноцінний розвиток компенсаторно-адаптаційних процесів. Висота ендотеліоцитів у дрібних артеріях ДПК старих тварин виявилася зменшеною на 9,6 %, діаметр їх ядер – 9,7 %. Ядерно-цитоплазматичні відношення в цих клітинах з віком не порушувалися, що свідчило про стабільність клітинного структурного гомеостазу. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів у даних судинах зріс з віком незначно – з $(2,60 \pm 0,06)$ до $(2,94 \pm 0,06)$ %. Останній можна пояснити процесами апоптозу, що мають місце в неуразених органах і тканинах і з віком в деякій мірі посилюються.

Таким чином, проведенням дослідженням встановлено, що з віком артерії дванадцятипалої кишки знають структурної перебудови, яка більш виражена в судинах дрібного калібру. Потовщення їх стінки при цьому, звуження просвіту, зниження індексу Керногана вказують на зменшення пропускної здатності цих судин та погіршення кровопостачання досліджуваного органа. Подальше вивчення особливостей вікової перебудови артерій дванадцятипалої кишки суттєво доповнюють та розширюють уявлення про процеси старіння, що варто враховувати при профілактиці, діагностиці та корекції патологічних станів.

УДК: 611.126/.127:611.13/.16:611-018.86]:616.379-008.64-092.9

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СТІНКИ СЕРЦЯ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ В ДИНАМІЦІ

Джалілова Е.А., Пальтов Є.В., Кривко Ю.Я.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

У сучасній медичній науці не зовсім вивчене питання морфометричної характеристики судин стінки серця щурів на різних термінах стрептозотоциніндукованого цукрового діабету. Оскільки використання щурів для моделювання патологічних станів інших органів є масовим, ми використовували саме цих тварин для постановки нашого експерименту.

Досліджено 37 статевозрілих щурів – самців, масою 90 – 100 гр., лінії Вістар. Методом проведення посмертної ін'єкції (тушшу) були отримані просвітлені препарати ланок гемомікроциркуляторного русла стінки серця щурів на різних термінах експериментального цукрового діабету. Всі тварини містились в умовах віварію і робота проводилась згідно "Правилам проведення робіт з використанням експериментальних тварин".

Експериментальний цукровий діабет викликали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозоточину фірми "Sigma" з розрахунку 7 мг на 100 г маси тіла (приготованому на 0,1 моль цитратному буфері, рН=4,5). Контроль – інтактні білі щури такої ж ваги, статі, віку. Розвиток цукрового діабету протягом 2 тижнів контролювали за зростанням рівня глюкози в крові, яку вимірювали глюкозооксидазним методом. Дослідження проводили з другого тижня експерименту на тваринах з рівнем глюкози понад 14,00 ммоль на 1 л. У роботі використовували 6 груп тварин: 1) 5 інтактних щурів; 2) 8 щурів (5+3 контрольні) з цукровим діабетом, що розвивається; (2 тижень після введення стрептозоточину); 3) 8 щурів (5+3 контрольні) з цукровим діабетом, що розвинувся (4 тижні після введення стрептозоточину); 4) 8 щурів (5+3 контрольні) з цукровим діабетом, що розвинувся (6 тижнів після введення стрептозоточину); 5) 8 щурів (5+3 контрольні) з цукровим діабетом, що розвинувся (8 тижнів після введення стрептозоточину); 6) 8 щурів (5+3 контрольні) з цукровим діабетом, що розвинувся (10 тижнів після введення стрептозоточину).

Для проведення морфометричного дослідження ланок гемомікро-циркуляторного русла стінки серця щурів на різних термінах використовували просвітлені препарати, що підлягали фотографуванню під мікроскопом на збільшенні (10 x 20, 10 x 40). Проводилися виміри внутрішніх діаметрів судин гемомікроциркуляторного русла за допомогою окулярної мірної лінійки та визначали показник густоти пакування судин досліджуваної ділянки.

Метою нашого дослідження було вивчення морфометричного стану судин, а саме внутрішніх діаметрів ланок гемомікроциркуляторного русла та показник оксигенації стінки серця щурів при експериментальному цукровому діабеті на підставі даних густоти пакування судин досліджуваної ділянки.

Визначено діаметри судин гемомікроциркуляторного русла та показник густоти пакування ланок гемомікроциркуляторного русла, що дало нам можливість визначити ступінь васкуляризації стінки серця щурів при експериментальному цукровому діабеті.

Згідно проведеному дослідженню нами встановлено показники внутрішніх діаметрів судин гемомікроциркуляторного русла стінки серця щурів та густоти пакування судин щурів на різних термінах експериментального стрептозотоциніндукованого цукрового діабету.

УДК: 611.841.2+611.15)-019:616-076.4

МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РОГІВКИ ТА СТРУКТУРИ ВЕНОЗНОЇ ПАЗУХИ ОКА ЩУРІВ В НОРМІ

Дмитрів Г.М., Пальтов Є.В., Вільхова І.В., Кирик Х.А., Кривко Ю.Я.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Поглиблене вивчення структурної організації ока щурів (рогівка та структури венозної пазухи) є надзвичайно актуальним. В останні роки набирає швидкості експериментальний напрямок вивчення перебігу різноманітних патологічних станів. У зв'язку з цим вченими використовуються певні групи лабораторних тварин (щури). І глибоке знання анатомічної організації піддослідної ділянки в нормі в подальшому дасть нам можливість зрозуміти динаміку змін, що відбуваються в процесі перебігу експериментально досліджуваної патології.

У досліді використовували щурів-самців лінії Вістар масою 100 - 130 г. Усі тварини утримувалися в умовах віварію і робота з ними відповідала «Правилам проведення робіт з використанням експериментальних тварин».

Збір матеріалу для гістологічного дослідження здійснювали після евтаназії щурів шляхом внутрішньоочеревинного введення тіопенталу натрію з розрахунку 25 мг на 1 кг маси тіла. Оперативним шляхом проводили енуклеацію ока, фіксували взятий матеріал у 5 – 10 % розчині формаліну. В подальшому проводили виготовлення поздовжніх зрізів наскрізно через усі тканини очного яблука, товщиною 2 - 3 мм. Приготування гістологічних препаратів здійснювали за звичайною методикою із фарбуванням зрі-

зів гематоксиліном та еозином. Препарати вивчали і фотографували під мікроскопом МБИ – 1 при збільшенні (окуляр 10, об'єктив 8), (окуляр 7, об'єктив 20), (окуляр 10, об'єктив 20).

Метою нашого дослідження було з'ясування особливостей поширеної організації рогівки та структур венозної пазухи ока щурів в нормі.

В результаті проведеного нами дослідження було встановлено особливості поширеної будови рогівки та структури венозної пазухи ока щурів в нормі. Це дасть можливість в майбутньому провести порівняльну характеристику вихідних даних норми з морфологічними змінами на різних термінах перебігу експериментального стретозотоцинового цукрового діабету.

УДК 615.281.012.1:615.9:547.826.2

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ БЕЗПЕЧНИХ ТА ЕФЕКТИВНИХ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ ПОХІДНИХ ПІРИДИНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Драпак І.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

QSAR, комп'ютерне моделювання та прогнозування, молекулярний докінг дозволяють прогнозувати шляхи синтезу нових, більш ефективних та безпечних лікарських засобів та передбачати активність ще несинтезованих сполук.

На основі квантово-хімічних розрахунків, QSAR-аналізу та докінгового дослідження був проведений віртуальний скринінг похідних піридинкарбонних кислот. Для досліджуваних сполук розраховано молекулярні дескриптори за допомогою програми Hyper Chem та докінгові функції з використанням програмного пакету "Quantum 3.3.0.Demo". Для прогнозування протитуберкульозної активності сполук були використані QSAR-моделі з найкращою прогнозуючою здатністю. В цих моделях в якості дескрипторів використані параметри, які впливають на афінитет ліганду до мішені та здатність молекули брати участь в окисно-відновних процесах, що повністю узгоджується з існуючими на сьогодні теоріями, щодо можливого механізму протитуберкульозної активності похідних піридинкарбонних кислот.

У результаті віртуального скринінгу було відібрано 8 структур-лідерів з найвищою прогнозованою активністю для цілеспрямованого синтезу та подальшого дослідження протитуберкульозної активності *in vitro*.

УДК 611-611.616-053.8

ИЗМЕНЕНИЕ MORFOMETRICHESKIH PARAMETROV CHASHCHNO-LOKHANOCHNOGO KOMPLEKSA POCHEK CHELOVEKA ZRELOGO VOZRASTA PO POLOVOMU PRIZNAKU

Евтушенко И.Я.

Харьковский национальный медицинский университет

Целью нашего исследования является выявление особенностей морфометрической характеристики ЧЛК с распределением по полу.

Материалом настоящего исследования послужили 175 почек человека (88 почек мужчин и 87 почек женщин), которые изучены методами морфометрии и статистического анализа.

Среди морфометрически определяемых признаков ЧЛК человека следует выделять наиболее значимые: длину, ширину, площадь анатомического среза. ЧЛК характеризуются значительной индивидуальной изменчивостью в зависимости от пола, поэтому для количественного описания используются показатели вариационной статистики.

В специально проведенном морфометрическом исследовании изучены средние значения длины, ширины, площади анатомического среза ЧЛК для лиц обоего пола и в целом по всей группе.

Показатель высоты ЧЛК находится в пределах 37,0-92,0 мм, ее среднее значение составляет $65,6 \pm 9,5$ мм, для мужчин – $67,0 \pm 10,1$ мм, для женщин – $64,9 \pm 8,7$ мм ($P = 0,23$).

Ширина ЧЛК колеблется в пределах 22,0-63,0 мм, среднее значение равно $39,8 \pm 6,0$ мм, для мужчин – $40,6 \pm 6,4$ мм, а для женщин – $39,0 \pm 5,4$ мм.

Площадь анатомического среза ЧЛК находится в пределах $11,4$ - $57,3$ см², среднее значение в целом составляет $26,4 \pm 6,6$ см², для мужчин – $27,8 \pm 7,1$ см², для женщин – $25,1 \pm 5,7$ см² ($P=0,17$).

В результате однофакторного дисперсионного анализа установлено, что пол оказывает влияние на все анализируемые морфометрические показатели чашечно-лоханочного комплекса. Наибольшее влияние пола проявляется в формировании показателей площади анатомического сечения чашечно-лоханочного комплекса. В формировании показателей ширины и высоты чашечно-лоханочного комплекса влияние пола практически отсутствует.

УДК 57.087: 611.819.5

НОВИЙ ПРИСТРІЙ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ТВЕРДОЇ ОБОЛОНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ

Журавльова Ю.П.

Луганський державний медичний університет

Тверда оболонка головного мозку (ТОГМ) представляє величезний інтерес в якості пластичного матеріалу в нейрохірургії. Під час різноманітних оперативних втручань доводиться робити пластику трансплантатами з ТОГМ, взятими у трупів людей (алотрансплантати).

Для заміщення дефектів ТОГМ найбільш прийнятна консервована формалінізована або ліофілізована ТОГМ. Ліофілізована ТОГМ, взята від трупа, є досить ефективною, забезпечує закриття найбільших за розмірами дефектів, легко підшивається до краю дефекту ТОГМ, надійно захищає від розвитку ліквореї.

Особлива ангіоархітектоніка ТОГМ забезпечує високу швидкість кровотоку та участь судин ТОГМ в резорбції спинномозкової рідини, регулюючи тим самим механізми ліквородинаміки та внутрішньочерепного тиску.

Враховуючи вище зазначені дані було вирішено провести докладне дослідження біомеханічних властивостей ТОГМ та уточнити морфометричні характеристики ТОГМ та її похідних з метою обґрунтування підбору окремих частин ТОГМ для пластики дуральних дефектів.

З метою полегшення проведення досліджень автором був розроблений «Пристрій для вивчення ізолюваної твердої оболонки головного мозку» (патент № 42873 від 27.07.09). Метою винаходу було створення спеціального пристрою для закріплення та багатовісьового розтягування частин препаратів твердої оболонки головного мозку, що значно полегшує проведення морфологічних та морфометричних досліджень твердої оболонки головного мозку людини. Такий пристрій дозволяє проводити морфологічні та морфометричні дослідження частин препаратів твердої оболонки головного мозку людини. Шляхом закріплення, наприклад серпу головного мозку чи намету мозочка, можна проводити їх морфометрію (визначення лінійних розмірів, товщини, площини та ін.). Пристрій працює таким чином: менингіальний препарат фіксується затискачами в потрібних ділянках та, шляхом переміщення платформ зі стрижнями натягується в горизонтальній площині. Оскільки препарат таким чином розташовується над поверхнею в розправленому вигляді, дуже зручно проводити його дослідження (визначати товщину мікрометром, вимірювати стінки венозних пазух штангенциркулем та ін.).

УДК: 591.481.2+ 616.379-08.64

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ГОНАДОТРОПІВ АДЕНОГІПОФІЗУ НА РАННІХ СТАДІЯХ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Жураківська О.Я., Левицький В.А.

ВДНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Зараз цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини, що зумовлено широкою поширеністю, клінічним поліморфізмом, важкістю ускладнень. З кожним роком його частота неухильно зростає. Кількість хворих на ЦД у світі налічує більше 110 млн. чоловік. В Європі питома вага таких хворих становить близько 4%. Щорічний приріст хворих на цукровий діабет становить приблизно 15%. За статистичними даними МОЗ України станом на 01.01.2009 р. в Україні офіційно зареєстровано 1 099 824 хворих на цукровий діабет (2,4% від всього населення), із них інсулінозалежним – 172391 особа, у тому числі 7180 дітей віком до 18 років, проте реально кількість людей з недіагностованою патологією перевищує цю цифру у 3-4 рази. В Україні щорічно реєструється зростання кількості хворих на цукровий діабет в середньому на 9,8 -11%.

Тому, метою нашого дослідження стало вивчення субмікроскопічної будови гонадотропів аденогіпофізу в нормі та їх змін при модельованому цукровому діабеті 1-го типу.

Матеріалом для дослідження послужили шматочки гіпофізу 20 білих безпородних статевозрілих щурів-самців, яких порівну розподіляли на дві групи. У першій вивчалася ультраструктура організації гонадотропів гіпофізу в нормі, у другій – через 2 тижні після моделювання стрептозотоцинового цукрового діабету. Використали метод електронної мікроскопії.

У нормі гонадотропи групуються переважно біля нижнього і переднього краю передньої частки гіпофізу та на межі з гіпофізарною щільною поблизу портальних судин. Серед них розрізняють два види клітин: більш численні фолікулотропи та поодинокі лютропи. У першій групі клітин ядро розміщується ексцентрично, а біля нього знаходиться добре розвинений комплекс Гольджі, який складається з декількох паралельно розташованих диктіосом, ззовні від яких розміщуються дрібні і крупні вакуолі. Гранулярна ендоплазматична сітка займає периферію клітин і представлена невеликих розмірів цистернами. Мітохондрії мають вигляд видовжених паличок, у яких поперечно розташовуються кристи. В цитоплазмі гонадотропів виявляються багаточисленні секреторні гранули помірної електроннооптичної щільності, діаметром 200-300 нм, оточені мембраною, під якою міститься світлий обідок. Лютропи

мають овальну або полігональну форму, розташовуються біля синусоїдних капілярів у центрі залози. Їх добре розвинений комплекс Гольджі має вигляд макули і розміщується поблизу ядра. Поряд з ним розташовується велика кількість помірної електроннооптичної щільності секреторних гранул, діаметром до 250 нм.

Через два тижні після моделювання стрептозотоцинового діabetу у цитоплазмі гонадотропів помітно зменшується кількість секреторних гранул. У фолікулотропів збільшуються розміри мітохондрій і складових компонентів гранулярної ендоплазматичної сітки та рибосом на їх поверхні, виявляються аморфні тільця діаметром 700-1000 нм з високою електроннооптичною щільністю. В ядрах лютропів спостерігається маргінальне розміщення хроматину, складові частини комплексу Гольджі розширюються, поряд з ними конденсується осміофільний матеріал, виявляються поодинокі аморфні тільця, велика кількість гранул глікогену, цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширюються.

Підводячи підсумок, можна відмітити, що гонадотропи аденогіпофіза помітно реагують на розвиток цукрового діabetу. Уже через два тижні після моделювання діabetу змінюється субмікроскопічна будова їх органел, а найяскравішою ознакою є помітне зменшення в цитоплазмі секреторних гранул.

УДК 616.216:611-018.7:616-002.3+616-08:615

ВЛИЯНИЕ СУРФАКТАНТ-СОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ОСТРОМ ГНОЙНОМ СИНУСИТЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Завалий М.А., Балабанцев А.Г., Загоруйко А.К., Орел А.Н., Шапран С.В., Завалий А.А.
Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Актуальность темы. Наиболее часто встречающимся заболеванием в оториноларингологии является острый синусит. В среднем около 5-15% взрослого населения и 5% детей страдают той или иной формой синусита. По другим данным на сегодняшний день синуситы составляют до 36% всех ЛОР-заболеваний и имеют устойчивую тенденцию к росту. Они часто приводят к временной потере трудоспособности, рецидивируют, обретают хронические формы, приводят к аллергизации организма, развитию вторичного иммунодефицита у больных.

Научная новизна работы. Сурфактант легких представляет собой белково-липидно-углеводный комплекс. Это вещество, в частности его специфические белки, играет важную роль в обеспечении защитных механизмов в легких. В работах ряда авторов было показано присутствие в эпителиоцитах верхних дыхательных путей сурфактант-подобных веществ. Поэтому логично предположить, что эти вещества в верхних дыхательных путях выполняют подобные функции, что и в бронхах.

В связи с этим нами проведено исследование влияния сурфактант-содержащего препарата на процессы восстановления структуры мерцательного эпителия при моделировании острого гнойного верхнечелюстного синусита у экспериментальных животных.

Цель работы - изучить влияния бронхо-альвеолярного защитного комплекса (БАЗК) на ультраструктуру мерцательного эпителия при остром гнойном верхнечелюстном синусите у экспериментальных животных.

Материалы и методы. Острый гнойный верхнечелюстной синусит моделировался у 35 кролей породы «Бабочка», возрастом 10 месяцев, весом 3 кг. В качестве возбудителя использовали взвесь *St. aureus* 10⁶ КОЕ/мл. Норму изучали у 5 здоровых животных. Экспериментальные животные были разделены на 4 группы. Контрольную группу составили 5 кролей, не получавших лечение. В группе сравнения (10 животных) промывание верхнечелюстных пазух проводили 0,9% раствором хлорида натрия. В двух группах наблюдения (по 10 животных в каждой группе) БАЗК вводился в концентрации 0,5% и 1% по 1 мл после предварительного промывания верхнечелюстных пазух 0,9% раствором NaCl. Взятие слизистой оболочки верхнечелюстных пазух для световой и электронной микроскопии проводили на 5-й и 10-й дни лечения. Полученные результаты сравнивали с нормой.

Результаты: на 5-й день лечения в группе животных с применением 1% раствора БАЗК наблюдались несущественные изменения в слизистой оболочке пазух в виде периферического расположения гетерохроматина в кариоплазме. Ядерная мембрана ровная. В цитоплазме определялись незначительно расширенные каналы эндоплазматической сети. Межклеточные контакты плотные. Реснички сохранены, расположены упорядоченно, однонаправлено. При использовании 0,5% раствора БАЗК, в сравнении с нормой, сохранялись следующие изменения: периферическое расположение гетерохроматина ядер реснитчатых клеток в кариоплазме, в цитоплазме определялись вакуоли, расширенные структуры эндоплазматической сети. Реснички апикальной части эпителиоцитов были разобщены, по апикальной части плазмолеммы расположены неравномерно, частично утрачены. Межклеточные контакты плотные, хорошо визуализировались. В отличие от группы сравнения, где на электронограммах клетки реснитчатого эпителия расположены рыхло, межклеточные контакты на многих участках и в большем протяжении утрачены. Реснитчатые клетки при этом утратили большую часть ресничек. На 10-й день лечения в группе с 1% раствором БАЗК найдены единичные изменения, незначи-

тельные по сравнению с нормой; в группе с применением 0,5% раствора БАЗК в ультраструктуре мерцательного эпителия были выявлены такие изменения: ядра эпителиоцитов содержали периферически ориентированный гетерохроматин, ядрышки. Ядерная мембрана ровная. Цитоплазма содержала значительное количество цистерн эндоплазматической сети с рибосомами, расположенными преимущественно вблизи ядра. В апикальной части цитоплазмы находилось большое число митохондрий. Количество ресничек по сравнению с нормой было несколько уменьшено, распределение ресничек по апикальной части цитолеммы равномерное. В группе сравнения сохранялись выраженные изменения, соответствующие 5-му дню лечения.

Выводы: полученные данные свидетельствуют о выраженной положительной динамике при лечении экспериментального острого гнойного синусита с использованием 0,5% БАЗК и нормализации ультраструктуры мерцательного эпителия в группе с 1% БАЗК, а также целесообразности дальнейшего изучения воздействия сурфактант-содержащих препаратов на мерцательный эпителий околоносовых пазух.

УДК 611.36:616-07

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМА ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

Запорожец И.А., Сухонос Р.А., Терещенко А.А., Горяинова Г.В., Кондрусик Н.Ю.

Харьковский национальный медицинский университет

Выполнение анатомических резекций печени базируется на данных, касающихся определения объема органа, объема его долей, секторов, сегментов. В хирургической гепатологии изучение объема печени и ее структурно-функциональных элементов (долей, секторов, сегментов) имеет большое практическое значение при решении вопросов объема хирургического вмешательства, а также при определении остаточного после резекции, функционирующего объема органа.

Целью настоящего исследования явилось определение среднего значения объема печени, объема ее долей, секторов и сегментов волюмометрическим и планиметрическим способами.

Материалом настоящего исследования послужили 57 трупов людей, обоего пола, зрелого возраста, умерших по причине, не связанной с патологией гепатобилиарной системы. Волюмометрический объем печени вычислялся методом погружения препаратов печени в жидкость с помощью специального прибора - «Волюмометра». При этом объем органа вычислялся путем умножения цены деления бюретки «Волюмометра» на величину разницы между исходным уровнем жидкости и уровнем после погружения органа.

Перед определением объема печени планиметрическим способом нами производилась селективная ангиография портальной системы печени. Инъецированные препараты печени рассекались гильотинным ножом на срезы толщиной 1 см. Количество срезов зависело от высоты печени. Полученные срезы печени подвергались планиметрической морфометрии (Автандилов Г.Г., 1990) в связи с отсутствием способов вычленения долей, секторов и сегментов из целого органа и невозможностью оценки их абсолютных объемов.

Вариация полученных показателей объема печени с использованием планиметрического способа составила 716 – 1457 куб. см, срединная точка распределения (Me) – 1500 куб.см. Колебание объема печени с использованием волюмометрического способа составило 772 – 1664 куб.см, срединная точка распределения (Me) – 1150 куб.см.

Объем левой доли в наших исследованиях составляет в среднем $54,0 \pm 5\%$ общего объема печени. Таким образом, левая доля печени является наиболее крупным ее структурно-функциональным элементом. Объем правой доли печени составляет $46,0 \pm 10\%$ общего объема печени. Объем правого парамедианного сектора составляет $24,0 \pm 3,2\%$, объем правого латерального сектора составляет $22,0 \pm 2,8\%$.

Полученные нами данные, касающиеся объема печени, являются морфологической базой для выполнения анатомических резекций этого жизненно важного органа.

УДК 591.443:615.37

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТРОЕНИИ ТИМУСА НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАНА

Захаров А.А., Тарасов К.М., Кащенко С.А.

Луганский государственный медицинский университета

В последнее время в мире растёт число онкологических, сердечно-сосудистых, респираторных, эндокринных заболеваний, нервно-психических расстройств. Одной из причин такого положения является снижение коллективной резистентности населения в результате неблагоприятного воздействия на организм человека экологических, медицинских, социальных факторов. Все эти причины отрицательно влияют на иммунную систему, в частности, на тимус, вызывая иммунодефициты. Особенно актуально это для детского организма в связи с несовершенством функционирования регуляторных систем. Исследование было проведено на 12 неполовозрелых крысах-самцах, которым однократно вводили циклофосфан в дозировке 200 мг/кг. Контролем служили крысы, получавшие 0,9% раствор натрия хлорида в эквивалентном объёме и по той же схеме. Животных выводили из эксперимента через 7 суток после применения препарата. Было установлено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение линейных размеров долей тимуса: длины – на 30,88%, ширины – на 21,63% и толщины – на 37,63%. Данные изменения органомерических параметров тимуса свидетельствуют о непосредственном влиянии препарата на тимус и о его активной реакции на иммуносупрессию.

УДК:616.381-002:618.36-001.18-089.843

ВПЛИВ ПІДШКІРНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ НА КІЛЬКІСНІ ТА ЯКІСНІ ВЛАСТИВОСТІ ТКАНИННИХ БАЗОФІЛІВ (ТБ) СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ АСЕПТИЧНОМУ ПЕРИТОНІТІ

Кацай В.В.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Метою експериментального дослідження було вивчення реакції тканинних базофілів (ТБ) в структурі селезінки при одноразовій підшкірній трансплантації кріоконсервованої плаценти.

Дослідження проведене на 35 статевозрілих щурах-самцях лінії «Вістар», яким під наркозом була проведена одноразова підшкірна трансплантація кріоконсервованої плаценти. Евтаназія щурів була проведена після 1-ї, 2-ї, 5-ї, 7-ї, 10-ї діб експерименту. Після евтаназії тварин матеріал тканини очей заключали в ЕПОН-812, забарвлювали поліхромним барвником Унна. Напівтонкі зрізи вивчали в світловому мікроскопі.

При мікроскопічному дослідженні напівтонких зрізів нами було встановлено, що введення кріоконсервованої плаценти на першу добу експерименту викликало значну реакцію з боку ТБ. Кількість їх в полі зору різко підвищилась і сягала максимальних значень (в 4 рази більше, ніж в контрольній групі). Тучні клітини розміщувались групами. Насиченість гранулами була різною. Поряд з клітинами, що містили багато оптичнощільних базофільних гранул в цитоплазмі, визначались напівпорожні ТБ. Друга доба характеризувалась збільшенням кількості самих ТБ, поодинокі лаброцити з морфологічними ознаками повної дегрануляції. На п'яту добу визначалась тенденція до зменшення кількості в полі зору ТБ, хоча їх число приблизно в 2 рази перевищувало контрольні показники, переважна більшість яких знаходилась в стані дегрануляції. 10 доба характеризувалась повним відновленням кількості ТБ і не відрізнялась від показників інтактної групи тварин.

УДК 616.329+611.018.82+616.8.

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ НЕЙРОГЛІЇ В М'ЯЗОВО-КИШКОВОМУ СПЛЕТЕННІ СТРАВОХОДУ ПІСЛЯ ОДНОБІЧНОГО ПЕРЕТИНУ ВАГОСИМПАТИЧНОГО СТОВБУРА.

Кіщук Б.М. Кліщ І.П.

Івано-Франківський національний медичний університет

Актуальність проблеми:

Частота різноманітних захворювань стравоходу як самостійних, так і тих, які супроводжують захворювання інших органів та пов'язані з порушенням іннервації цього органу, постійно зростає. Тому морфологічні дослідження стравоходу при вказаних вище патологічних станах мають вагоме прикладне значення. У тісному взаємозв'язку з нейронами інтрамуральних сплетень травного тракту перебуває нейроглія, яка виконує захисну, опорну та метаболічну функцію, але вивченню цього важливого структурного утворення в автономній нервовій системі надається надто мало уваги.

Наукова новизна роботи: нами проведено глибокі морфо-функціональні дослідження змін в нейроглії та нейрогліальному комплексі після однобічної високої денервації стравоходу.

Мета дослідження: проаналізувати характер морфо-функціональних змін нейроно-гліального комплексу м'язово-кишкового нервового сплетення (МКНС) стравоходу в різні терміни після високої ваготомії.

Методи і результати дослідження: робота виконана на 43 дорослих котах, яким під ефірним наркозом в терміни 1, 3, 7, 15, 30, 60 і 90 діб, в стерильних умовах, проведено пересічення правого вагосимпатичного стовбура в ділянці шиї. Для забору і дослідження матеріалу тварин умертвляли шляхом передозування ефірного наркозу.

Ганглії м'язово-кишкового нервового сплетення стравоходу та їх нервові елементи виявляли імпрегнацією азотнокислим сріблом за методом Більшовського-Гросс. Були проведені морфометричний, варіаційний та кореляційний аналізи.

Отримані результати показали, що проліферативна реакція нейроглії на дегенеративно-дистрофічні зміни в нейронах починається з 7-15 доби експерименту. Кількість мікрогліальних клітин, які припадають на один нейрон в цей період достовірно збільшується в усіх відділах стравоходу. На 30 добу дегенеративні зміни в гангліях м'язово-кишкового нервового сплетення максимально виражені, що проявляється гіперпроліферативною реакцією нейроглії. Кількість гліальних клітин навколо кожного з нейронів статистично достовірно збільшується в порівнянні з нормою в усіх відділах стравоходу. З 90 доби досліді в краніальному та середньому і на 60 та 90 добу в каудальному відділах стравоходу кількість клітин мікрогліального оточення навколо кожного з нейронів не відрізняється від норми ($P < 0,05$). Показники площі нейрона, яка припадає на один гліон на 60-90 добу в краніальному та каудальному і на 90 добу в середньому відділах стравоходу мало відрізняються від норми.

Це дає підстави зробити висновок - після пересічення правого вагосимпатичного стовбура в ранні терміни експерименту (1-7 доба) на фоні виражених дегенеративно-дистрофічних змін нейронів МКНС реакція нейроглії слабо виражена. Активується проліферативний процес тільки з 7-15 доби досліді, максимально виражений на 30, а повернення до норми настає лише на 60-90 добу, що сприяє функціональному відновленню органа.

УДК 616.24+616.61

СТАН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ.

Кліщ І.П.

Івано-Франківський національний медичний університет

У структурі ускладнень у хворих з гострою нирковою недостатністю (ГНН) провідне місце займає синдром гострого ушкодження легень. Аналіз літератури свідчить, що в патогенезі гострої легеневої недостатності при різних критичних станах важливе значення має структурна організація складових елементів аерогематичного бар'єру легень.

Мета дослідження полягала у вивченні ультраструктурних змін компонентів мікроциркуляторного русла (МЦР) легень при ГНН в експерименті.

Дослідження проводилося на 30 білих щурах-самцях масою 180-220 г. ГНН моделювали внутрішньом'язовим введенням 50% розчину гліцеролу в дозі 10 мл/кг. Забір легеневої тканини для електронно-мікроскопічного дослідження проводився під кетаміновим наркозом через 1 год., 12 год., 24 год. після введення гліцеролу. Шматочки легеневої тканини фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду з наступною до фіксацією в 1% розчині чотириокису осмію. Після дегідратації матеріал заливали в епон-аралдіт. Зрізи, отримані на ультрамікромомі «Tesla BS-490» вивчали в електронному мікроскопі «ПЕМ-125К».

Проведений аналіз результатів субмікроскопічного дослідження показав, що найбільш виражені зміни компонентів МЦР відмічаються через 24 год. після початку експерименту. На люмінальній поверхні плазмолемі окремих ендотеліоцитів визначаються вітрилоподібні випинання. В цитоплазмі нерідко спостерігаються великі поодинокі вакуолі з вмістом низької електронно-оптичної щільності. Ядра ендотеліальних клітин овальної форми з інвагінаціями ядерної оболонки. Перинуклеарний простір розширений. Для мітохондрій характерним є збільшення їх розмірів з просвітленням матриксу, вкорочення і дезорієнтація крист. У багатьох ендотеліоцитах цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, кількість рибосом на їх мембранах зменшена. У навколоядерному просторі спостерігається набряк складових компонентів апарату Гольджі. Базальна мембрана в багатьох ділянках потовщена. В просвіті окремих гемокапілярів відмічається агрегація та адгезія тромбоцитів і лейкоцитів. Внаслідок набряку ендотеліоцитів та агрегації формених елементів визначається звуження гемокапілярів, що призводить до порушення трофіки тканини.

Висновок. Отримані результати дослідження свідчать, що в основі розвитку синдрому гострого ушкодження легень лежать виражені порушення легеневої мікроциркуляції.

УДК:615.211.003.13«7123»:616.31(477)

СТВОРЕННЯ НОВИХ АНЕСТЕЗУЮЧИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ ПРАКТИКИ – ВАЖЛИВА МЕДИЧНА ТА ЕКОНОМІЧНА ПРОБЛЕМА НА УКРАЇНІ

Коваленко О.Ю., Коваленко Є.В.

Дніпропетровська державна медична академія, Придніпровська державна академія будівництва та архітектури

Актуальним питанням стоматології на сьогодні є вибір якісного та безпечного засобу для місцевого знеболювання. Натеper відома достатня кількість хімічних з'єднань та лікарських засобів, що володіють місцевоанестезуючою активністю. Але у клінічній практиці використовують дуже обмежену кількість препаратів: по-перше, - поки не існує «ідеального» місцевого анестетика, який би відповідав усім потребам лікарів по глибині анестезуючої дії при всіх видах місцевого знеболювання, її тривалості та водночас достатньої безпечності; по-друге, - серед препаратів, що застосовують у стоматологічній практиці, переважна більшість належить до лікарських засобів закордонних виробників.

Наукова новизна роботи. Дане питання є особливо важливим в економічних умовах, що склалися сьогодні на Україні. Розробка та створення нових ефективних та безпечних місцевих анестетиків вітчизняного виробництва, які могли би бути конкурентноспроможними порівняно із закордонними препаратами, є не тільки важливою медичною проблемою забезпечення пацієнтів новими доступними місцевими анестетиками високої якості, але і проблемою економічного плану розвитку вітчизняного фармацевтичного ринку.

Метою нашої роботи було проведення фармакологічної оцінки анестезуючої активності потенційних знеболюючих засобів серед нових синтезованих сполук у ряду похідних хінолонів та хіназолонів.

Для вивчення ступеню активності місцевоанестезуючої дії нами були використані скринінгові методи дослідження на моделях поверхневої анестезії (за методом Реньє - Сетнікара), інфільтраційної анестезії (за методом Бюльбрінг - Уейда) та місцевоподразнюючої дії (за методом Лебо і Камаж). Експерименти були проведені на кролях та морських свинках.

Проведені дослідження показали, що в умовах скринінгових досліджень місцевоподразнюючої дії вивчаємих розчинів похідних хінолонів та хіназолонів за методом Лебо і Камаж не було виявлено негативних ефектів на поверхні шкіри піддослідних тварин. Отримані дані говорять про відсутність місцевоподразнюючої дії у всіх речовин та перспективність подальших досліджень анестезуючої активності нових сполук. Подальші експерименти показали, що при проведенні інфільтраційної анестезії шкіри і підшкірної клітковини морських свинок за методом Бюльбрінг-Уейда серед вивчаємих нами сполук найбільшу дозозалежну анестезуючу активність проявили шість з'єднань. Дослідження нових потенційних місцевих анестетиків при поверхневій анестезії за методом Реньє – Сетнікара виявили п'ять найбільш активних з'єднань.

Таким чином, отримані експериментальні дані виявили нові з'єднання із достатньо високою анестезуючою активністю та відсутністю місцевоподразнюючої дії на моделях первинного скринингу.

Ми сподіваємося, що подальші дослідження у напрямку створення нових вітчизняних знеболюючих засобів можуть дозволити винайти найбільш економічно вигідні шляхи вирішення проблеми забезпечення населення України новими якісними, безпечними та доступними з економічної точки зору для пацієнтів вітчизняними анестезуючими лікарськими препаратами. Це, у свою чергу, сприятиме вирішенню не тільки медичних, але і соціально-економічних питань.

УДК 616.37 – 002.17 – 036.12 – 091

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ФИБРОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Коваленко И.С.

Запорожский государственный медицинский университет

Хронический панкреатит (ХП) сопровождается деструкцией экзокринной паренхимы, фиброзом и облигатной деструкцией эндокринного аппарата поджелудочной железы (ПЖ) на поздних стадиях заболевания. Широкая распространенность и неуклонный рост заболеваемости за последние годы, частое сочетание рака ПЖ с ХП, высокие показатели осложнений и летальности подчеркивают актуальность изучения этой проблемы. Развитие панкреатического фиброза – главная патоморфологическая особенность ХП. Однако, механизмы развития фиброза ПЖ при ХП остаются малоизученными.

Целью исследования стало патоморфологическое выявление распространенности и степени фиброза ПЖ у больных хроническим панкреатитом и заболеваниями, не связанными с патологией ПЖ.

Исследовали материал ПЖ, взятый при 25 аутопсиях и 3 биопсиях ПЖ у пациентов в возрасте от 39 до 87 лет, из них – 13 женщин (45–87 лет) и 15 мужчин (39–81 год). Больные были распределены на четыре группы: 1 – умершие по причинам, не связанным с патологией ПЖ (17 человек); 2 – боль-

ные хроническим алкоголизмом с хроническим индуративным панкреатитом (5 умерших); 3 – больные хроническим индуративным панкреатитом неалкогольного генеза (3 аутопсии); 4 – больные циррозом ПЖ (3 биоптата). Секционный и биопсийный материал ПЖ фиксировали в забуференном 10% формалине и заливали в парафин. Определяли наличие и выраженность фиброза в ПЖ в срезах толщиной 4–5мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, по Ван Гизон и трехцветным методом Массона.

В результате проведенных исследований установлено, что у больных 1-й группы, не страдавших клинически выраженным ХП и умершим от заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, атеросклероз), цирроза печени, сепсиса выявлен фиброз ПЖ разной степени выраженности. У 14 больных 1-й группы выявлен перидуктальный и междольковый фиброз ПЖ, а у 3 больных – тяжёлый септально-нодулярный фиброз – цирроз ПЖ. У всех больных 2-й и 4-й групп патоморфологически установлен тяжёлый септально-нодулярный фиброз – цирроз ПЖ. Перидуктальный и междольковый фиброз ПЖ был диагностирован у всех больных 3-й группы.

Таким образом, результаты гистологического и гистохимического исследования аутопсийного и биопсийного материала ПЖ свидетельствуют о широкой распространенности фиброза ПЖ разной степени выраженности как у больных с хроническим индуративным панкреатитом, так и у больных другими заболеваниями без клинически выраженной патологии ПЖ.

УДК 611.9+616-085.859

ТОПОГРАФО-АНАТОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗОН ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ІНФОРМАЦІЙНО-ХВИЛЬОВОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ РІЗНІЙ ПАТОЛОГІЇ

Контев М. М.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Інформаційно-хвильова терапія (ІХТ) – новітня медична технологія, в основу якої покладено дію на організм електромагнітних хвиль міліметрового діапазону, адекватних власним електромагнітним випромінюванням клітин. Цей метод лікування не має протипоказань та не викликає побічних ефектів.

Дія ІХТ на організм різнобічна: нормалізація біоенергетичного, імунологічного, ферментативного, гормонального статусу; швидкий анальгезуючий вплив, дезінтоксикаційна дія, зниження артеріального тиску при гіпертонічній хворобі, прискорення загоєння ран та опіків.

Численні дослідження показали, що вплив ІХТ на організм найбільш виражений при дії на рефлексогенні зони, тому їх дослідження у топографо-анатомічному аспекті є важливим для вирішення даної проблеми.

Метою нашого дослідження було визначити з урахуванням топографії зон Захар'їна-Геда і зон інформаційно-хвильових взаємодій ділянки для проведення ІХТ при різній патології, та вивчити ефекти, що при цьому виникають.

Для цього на базі Полтавського обласного протитуберкульозного диспансеру було відібрано 41 хворого на різні форми вперше діагностованого туберкульозу легень. Паралельно зі стандартними схемами фармакотерапії їм призначався курс ІХТ з обов'язковим щоденним опроміненням надключичної ділянки по середньоключичній лінії над ураженою легенею, зони яремної вирізки груднини та нижньолатеральних ділянок ліктьових ямок загальною тривалістю 15-20 хвилин. Уже після 10 сеансів було відмічено зменшення кашлю, покращення відходження харкотиння у всіх хворих; зменшення проявів інтоксикації та нормалізацію температури тіла у 31 пацієнта (75%). Після двох місяців лікування на фоні ІХТ вдалося ліквідувати прояви бронхо-легеневого синдрому та інтоксикації у 100% хворих.

З метою лікування артрозо-артритів колінних суглобів у 10 хворих, проведення ІХТ призначалося над найбільш болючими точками на латеральній та медіальній поверхні колінного суглобу і у ділянці латеральної кісточки малої гомілки хворої кінцівки. Уже після п'яти щоденних сеансів тривалістю 15-20 хвилин у всіх пацієнтів відмічалось значне зменшення больового синдрому, а після десяти досягалася ремісія процесу.

Для лікування гострих респіраторно-вірусних інфекцій у 10 пацієнтів, як монометод, проводилося щоденне ІХТ-опромінення ділянок анатомічної табакерки і підщелепного трикутника з обох боків та зони яремної вирізки, загальна тривалість якого становила 20 хвилин. Уже після першого сеансу відмічалось зменшення болю у горлі та нежиті у всіх пацієнтів, а після п'яти досягалось зникнення катаральних явищ без застосування фармакологічних засобів.

В результаті проведеного дослідження нами встановлено, що врахування топографо-анатомічних орієнтирів для проведення ІХТ дає найбільшу ефективність дії на організм пацієнта.

УДК 616.91/93-092

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОЦІНКА ГАРЯЧКИ ПРИ УВЕДЕННІ ПІРОГЕНАЛУ В ДОЗАХ 10, 25, 50 МКГ/КГ

Копчук Т.Г., Роговий Ю.Є.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У дослідах на 30 самцях білих-нелінійних щурів масою 0,16-0,18 кг встановлено, що при введенні пірогеналу в дозі 10 мкг/кг стадія підвищення температури тривала – 2,5 год, стадія утримання температури на високому рівні коротка – 0,5 год і стадія зниження температури тривала – 2,5 год. Ступінь підвищення температури при введенні зазначеної дози пірогеналу становив – 3,1°C.

При введенні пірогеналу в дозі 25 мкг/кг стадія підвищення температури тривала – 1,5 год, стадія утримання температури на високому рівні зросла до – 1,5 год і стадія зниження температури тривала – 2,5 год. Ступінь підвищення температури при введенні зазначеної дози пірогеналу становив – 2,9°C.

При введенні пірогеналу в дозі 50 мкг/кг стадія підвищення температури тривала – 2,5 год, стадія утримання температури на високому рівні становила – 1,5 год і стадія зниження температури тривала – 1,5 год. Водночас ступінь підвищення температури при введенні зазначеної дози пірогеналу знизився до – 2,1°C.

Доза пірогеналу 25 мкг/кг є найбільш оптимальною для дослідження другої стадії утримання температури на високому рівні, за якої максимально проявляється захисний вплив гарячки, за умов фебрильної температури, оскільки тривалість даної стадії становила 1,5 год. Найбільш оптимальною дозою для дослідження стадій підвищення температури та її зниження є доза пірогеналу - 10 мкг/кг, оскільки тривалість цих стадій становила 2,5 год, що є достатнім для дослідження функціонального стану нирок за умов водного діурезу, який оцінюють упродовж 2 год.

За умов введення пірогеналу в дозі 50 мкг/кг ступінь підвищення температури є незначним, що розцінюється як домінування реакцій інтоксикації над гарячкою, оскільки ця доза викликає порушення рівноваги організму з навколишнім середовищем, тобто реалізуються реакції ушкодження.

Таким чином, встановлено, що доза пірогеналу 25 мкг/кг є найбільш оптимальною для дослідження другої стадії утримання температури на високому рівні, за якої максимально проявляється захисний вплив гарячки. Для дослідження стадії підвищення температури та її зниження найбільш оптимальною дозою є доза пірогеналу - 10 мкг/кг. А за умов введення пірогеналу в дозі 50 мкг/кг ступінь підвищення температури є незначним, що розцінюється як домінування реакцій інтоксикації над гарячкою.

УДК:611.1:611.013:537.531-092.9

ТЕРМІНАЦІЙНІ ПЕРІОДИ ДІЇ НВЧ ВИПРОМІНЮВАННЯ.

Кошарний В.В.

Дніпропетровська державна медична академія

Окремі тканини і органи формуються в різні періоди зростання ембріона і плоду. При цьому тканини організму у момент максимальної інтенсивності процесів диференціювання стають високо чутливими до ушкодження дією зовнішнього середовища (іонізуюча радіація, інфекції, вплив температури, недостаток кисню, хімічні агенти, електромагнітне випромінювання). Необхідно враховувати термінаційні періоди дії тератогену – тобто граничний термін ембріогенезу, протягом якого несприятливий чинник може індукувати аномалії розвитку. Цей період визначається термінами завершення формування органу і відрізняється для різних органів і тканин. Розвиток серця є критичним процесом і його біологія має відношення до фундаментальних питань ембріогенезу, тому що порушення розвитку призводить до вроджених вад серця. Тобто, в ранньому ембріональному серці можна виявити певні часові відрізки, коли запрограмовано відбувається розвиток того чи іншого відділу серця і порушення цих процесів, або шкідливий вплив саме в цей час будуть призводити до типових аномалій або вад розвитку серця.

Метою дослідження стало виявлення термінаційних періодів розвитку окремих структур серця в нормі та під впливом фізичних факторів (НВЧ випромінювання).

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом дослідження послужили 35 сердець ембріонів щура ранніх етапів розвитку. Вплив проводився опосередковано у термін вагітності 8-9 діб. Вплив НВЧ-випромінювання проводили апаратом «Рамед-експерт 02» з частотою 42,3 ГГц, експозицією 30 хв. щодня протягом 10 днів на передню черевну стінку самиць-щурів. Озвучування проводили в камерах Когана, які модифікували під рупор НВЧ апарата, шляхом виготовлення отвору в нижній частині камери. Використання цієї камери дозволило стандартизувати умови проведення експерименту завдяки затвору, що знаходиться на задній частині камери, який дозволяє фіксувати щурів незалежно від розміру тварини. При знаходженні в цій камері щура експеримент починався з моменту заспокоєння тварини. Всі самки вижили.

Результати дослідження. Одним з основних етапів морфогенезу серця є етап септації, тобто розподіл первинної серцевої трубки на окремі камери.

Дослідження дії на процеси септації ембріонального серця НВЧ-випромінювання продемонструвало їхній вплив на формування міжпередсердної (МПП) та міжшлуночкової перегородок (МШП) та передсердно-шлуночкових клапанів. Як показали гістологічні дослідження ранніх ембріональних сердець, вплив НВЧ-випромінювання на ранніх етапах ембріогенезу істотно змінює алгоритм формування перегородок серця. У період від початку формування міжшлуночкової перегородки до повного розділення атріовентрикулярного каналу в наших дослідженнях в нормі спостерігалися наступні закономірності. Відбувалося подальше диференціювання камер серця та потовщення їхніх стінок. Дефектів міжпередсердної перегородки нами не зустрічалось, але були відставання за стадіями розвитку у формуванні самої перегородки. Дослідження продемонстрували вплив НВЧ-випромінювання, також на форму серця ембріонів щура. При впливі НВЧ-випромінювання спостерігалось незначне збільшення маси серця ембріонів щурів, без зміни зовнішньої форми.

Висновки. Досліджуючи основні гістогенетичні процеси серця ембріона щура в певні відрізки часу, що передують септації, ми виявили наявність термінаційних періодів кардіогенезу. Таким періодом для кардіогенезу щура є 9-10 стадія нормального розвитку. Вплив фізичними факторами, особливо НВЧ-випромінювання саме в цей період неодмінно призводив до змін у формування міжшлуночкової перегородки, міжпередсердної перегородки та передсердно-шлуночкових клапанів, а також вплив НВЧ-випромінювання на форму та масу серця ембріонів щура.

УДК 611.018.74:611.132

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ В МАЗКАХ-ОТПЕЧАТКАХ АОРТЫ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ АТЕРОГЕНЕЗА

Криворот С.Г., Штогрин П.С., Владимирская Т.Э., Швед И.А.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» МЗ РБ, г. Минск

В настоящее время атеросклероз вышел на первое место среди причин потери трудоспособности, инвалидности и смертности населения многих стран, далеко опередив по частоте онкологические заболевания, несчастные случаи и травмы. И это несмотря на широкое применение гиполипидемических, антиатерогенных препаратов и средств профилактики гипертензии.

Общепризнанно, что одним из главных пусковых механизмов развития атеросклероза является реакция на повреждение сосудистой стенки, и, прежде всего – эндотелия. Под повреждением подразумевается не механическая травма эндотелия, а его дисфункция, которая проявляется повышением проницаемости и адгезии, а также увеличением секреции прокоагулянтных и сосудосуживающих факторов.

Дисфункция эндотелия остается все еще недостаточно изученной проблемой, поэтому изучение гетерогенности эндотелия на участках стенки аорты с атеросклеротическими изменениями различной степени тяжести и обусловило цель нашего исследования.

Материалы и методы. В основу работы положен материал, полученный от 15 взрослых, умерших с атеросклерозом и ИБС. На вскрытии забирали восходящий, грудной отделы аорты, участок дуги аорты. Аорта вскрывалась продольно, разрез проходил по ее задней стенке точно по средней линии.

Исследуемый сосуд тщательно промывали в солевом фосфатном буфере и с интимальной поверхности получали мазки-отпечатки со следующих областей: непораженных участков, липидных пятен и полосок, фиброзно-жировых бляшек, участков атероматоза путем прикладывания стекла к аутопсийному материалу. Мазок-отпечаток наносили на расстоянии 1 см от узкого края и примерно 0,3 см от длинного края предметного стекла. Высушивали на воздухе при комнатной температуре.

Для анализа гетерогенности эндотелия и связи ее с тяжестью атеросклероза применялся цитологический и морфометрический методы исследования различных типов ядер эндотелиальных клеток (ЭК). Для цитологического исследования препараты окрашивали по Паппенгейму. Для иммуноцитохимического типирования ЭК использовали антитела к фактору Виллебранда (ФВ). Изучение препаратов и изготовление микрофотографий проводили с помощью микроскопов Leica DMLS и Axio Imager (Германия). Морфометрический анализ цитологических препаратов проводился при помощи программно-аппаратного комплекса «Leica-Qwin». Измерения проводили на увеличении 1000 в 10 полях зрения по всему периметру каждого препарата. Данные количественного исследования рассчитывались на стандартную единицу площади. Определяли: площадь ядра – S_n , фактор формы ядра ЭК – R_n . Фактор формы ядра рассчитывали по степени приближенности объекта к форме круга. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0.

Результаты исследований. При идентификации ЭК с помощью иммуноцитохимического типирования, положительно к ФВ окрашивалась цитоплазма ЭК как в контрольных препаратах, так и в препаратах лиц с атеросклерозом.

Анализ полученных результатов показал наличие одно, двоядерных и многоядерных ЭК с ядрами бобовидной и округлой формы на всех стадиях атеросклероза в отличие от мазков-отпечатков непо-

врежденных аорт, где не встречались многоядерные клетки. Крупный и гигантский многоядерный эндотелий локализован главным образом над жировыми полосками и фиброзными бляшками. На поверхности жировых полосок было прослежено появление одноядерных клеток с крупными ядрами бобовидной формы с перетяжками разной глубины. ЭК в мазках сравниваемой группы, особенно на поздних стадиях атерогенеза, характеризовались большим числом атипических митозов без разделения цитоплазмы и частичным делением ядра. На стадии атероматоза в мазках-отпечатках прослеживалось увеличение количества макрофагов, а обнаруженные ЭК окрашивались слабо, ядра практически сливались с цитоплазмой, что может свидетельствовать о происходящих дегенеративных изменениях в клетке.

Статистический анализ результатов морфометрического исследования мазков-отпечатков аорт не выявил достоверных различий ($p > 0,05$) в площади ядер ЭК и факторе формы ядер в мазках, взятых с участков аорты у умерших лиц без кардиоваскулярной патологии (контрольная группа) и у умерших с атеросклерозом (сравниваемая группа 1) (Таблица 1).

Таблица 1
- Морфометрическая характеристика ядер ЭК аорты ($n=1000$).

Группы	Морфометрические показатели	
	Sn, μm^2 ($X \pm m_x$)	Rn ($X \pm m_x$)
контрольная	81,94 \pm 6,47	1,21 \pm 0,01
сравниваемая	94,1 \pm 14,1	1,2 \pm 0,1

Выводы. Результаты цитологического анализа показали, что в зоне атеросклеротических повреждений аорты имеет место резкое снижение количества типичных эндотелиоцитов и замещение их гетерогенным эндотелием. Предполагается, что при атипическом митозе в наиболее полной мере сохраняются теснейшие контакты клетки с подстилающими ее тканями и окружающими клетками эндотелиального пласта. Вероятно, такой механизм компенсации патологических изменений эндотелиального пласта в основном и определяет накопление в нем двуядерных и многоядерных клеток, аналогов полиплоидных форм.

УДК:661.718.6:616.831.08:591

АНАЛІЗ ПРОЦЕСІВ РОЗПОДІЛУ ПОТЕНЦІЙНОГО ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРА ВІТІН-1 У ЩУРІВ В НОРМІ І З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Крилова О.В.

Луганський державний медичний університет

Впровадження нових лікарських засобів в медичну практику без їх доклінічного вивчення фармакокінетичного профілю не представляється можливим. Проведеними нами раніше дослідженнями встановлена висока фармакотерапевтична ефективність координаційної сполуки германію з оксиетилідендифосфоновіою кислотою та пірацетамом (ВІТІН-1) за умов ішемічного інсульту головного мозку.

Важливим етапом дослідження майбутніх ліків є визначення їх фармакокінетичних параметрів на етапі розподілу по органах і тканинах, що особливо необхідно в умовах гострої цереброваскулярної недостатності.

Тварини були поділені на 2 групи: групу інтактних тварин (без патології) та дослідну. Щурам інтактно́ї групи вводили внутрішньоочеревинно одноразово 1 % водний розчин ВІТІН-1 у дозі 114,9 мг/кг. Тварини дослідної групи також отримували ВІТІН-1 (114,9 мг/кг), але через 20,43 хв. після оклюзії обох сонних артерій. Концентрацію препарату оцінювали в динаміці (0,5; 2; 4; 8; 12; 24 години) в корі і стовбурі головного мозку, серці, печінці, нирках, великому сальнику, м'язах, легенях, селезінці.

Результати проведених фармакокінетичних досліджень дозволили встановити, що вивчаєма сполука в інтактній групі тварин з різною швидкістю надходить в біосубстрати, що вивчаються. Так, за періодом полуабсорбції органи і тканини можна розподілити в наступному ряду у зростаючій послідовності: стовбур головного мозку, кора головного мозку, печінка, серце, селезінка, легені, великий сальник, м'язи, нирки.

В умовах же патологічного стану, що вивчається, швидкість надходження ВІТІН-1 в органи і тканини декілька змінюється у порівнянні з групою «здорових» тварин. Так, в стовбур і кору головного мозку сполука, що вивчається, надходить швидко, в нирки, серце, печінку, великий сальник, селезінку - у середній мірі, а в легені та м'язи - з найменшою швидкістю.

При цьому слід зазначити, що максимум концентрації ВІТІН-1 у «здорових» тварин реєструється в стовбурі і корі головного мозку, а найменша в м'язах. В умовах же гострого ішемічного інсульту Стх також має найбільше значення в корі і стовбурі головного мозку, що повною мірою свідчить про тропність цієї сполуки до головного мозку, як до найвразливішої структури в умовах експерименту, що вивчається.

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити, що як і в групі інтактних тварин, так і в дослідній групі ВІПН-1 більшою мірою накопичується в структурах головного мозку, що скоріш за все й забезпечує високий церебропротекторний ефект в умовах гострого ішемічного інсульту.

УДК 616.5-001.17-08:576.2

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГЛУБОКИХ ОЖГОВЫХ РАНАХ КОЖИ ПРИ МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ КСЕНОПРОТЕКТОРАМИ

Кузнецов Н.Ю., Письменная Е.В., Лесовой Д.Е., Артюхов А.А.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва

Проблема лечения ожогов попрежнему остается актуальной. Число обожженных в мирное время велико. Но важность этой проблемы определяется не столько частотой, сколько степенью тяжести поражения, сложностью и долговременностью лечения, высокой летальностью среди потерпевших при обширных ожогах.

С целью восстановления целостности кожного покрова при местном лечении ожоговых ран используют различные модификации аутодермопластики, синтетические заменители кожи. Однако не один из них не эффективен.

Целью исследования было проверить эффективность макропористого гидрогелевого материала (МГМ) на основе поливинилового спирта в качестве ксенопротектора при местном лечении глубоких термических ожоговых ран кожи.

Методы исследования: лабораторные, гистологические, цитологические и морфометрические.

Исследование проводилось на 20 беспородных белых крысах с массой тела 180-220 г с соблюдением принципов биоэтики и гуманного отношения к ним. Животные были разделены на 2 группы: контрольная – КГ, опытная – ОГ. У животных КГ раны обрабатывались антисептиком, а у животных ОГ – накрывались МГМ и фиксировались повязками. Всем подопытным животным в межлопаточной области, после предварительного удаления волосяного покрова, под эфирным наркозом были нанесены ожоги III ст. площадью 1,5 см².

Нами установлено, что у животных КГ на 3-и сутки при гистологическом исследовании наблюдался некроз и некролиз, сужение сосудов гемомикроциркуляторного русла со сладжем форменных элементов крови в них, инфильтрация тканевых структур клетками лейкоцитарного ряда. Макроскопически наблюдался перифокальный отек тканей и гиперемия. В ранах животных ОГ вышеперечисленных нарушений не наблюдалось. На 7-е сутки у животных КГ отмечались гнойно-некротические выделения из-под струпа, сохранялся отек и гиперемия. В ранах животных ОГ раневой процесс перешел во вторую фазу. На 14-е сутки у животных КГ наблюдалось очищение раны, появление грануляций и краевой эпителизации раны. Рана животных ОГ полностью эпителизировалась. К 21-му дню в КГ заживление раны происходило путем образования рубца синего цвета с неровной поверхностью. У животных ОГ происходила дальнейшая дифференцировка тканевых структур в сформировавшейся новой коже.

Таким образом, анализ динамики заживления глубоких экспериментальных ожоговых ран при лечении их МГМ показывает, что своим протекторным и стимулирующим действием он приводит к сокращению длительности фаз раневого процесса и заживлению ран с формированием нового кожного покрова, без потребности применения других лекарственных средств. Эффективность его наблюдается на протяжении всех фаз раневого процесса.

УДК: 615.212.:615.32:615.07

АНАЛІЗ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПЕРСПЕКТИВНИХ ФІТОАНАЛЬГЕТИКІВ

Курт-Аметова Г.С.

Дніпропетровська державна медична академія

Вивчення механізмів розвитку болю та пошуку ефективних препаратів для знеболення завжди залишається в центрі проблем медичної науки. Це обумовлене перш за все їх клінічним значенням, а також великою кількістю побічної дії, котру викликають класичні анальгетики.

Метою нашої роботи було вивчення знеболюючої дії комбінацій водно-пропіленгліколевих (ВПГЕ) екстрактів лікарських рослин на моделі вісцерального болю у мишей. Ми використали класичну скринінгову модель – «оцтовокислі корчі». Корчі викликали внутрішньоочеревинним введенням 0,6% розчину оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл/10 г маси мишей через 60 хвилин після внутрішньошлункового введення ВПГЕ. За тваринами спостерігали протягом 20 хв і підраховували кількість корчів. Анальгетичну активність оцінювали за здатністю лікарського засобу зменшувати кількість корчів у дослід-

ній групі тварин порівняно з контрольною і виражали у відсотках.

Нами була досліджена комбінація №1 (звіробій звичайний, м'ята перцева, ромашка лікарська, глід криваво-червоний, нагідки лікарські, валеріана лікарська), яка показала підвищення анальгезії на 60,2% ($P < 0,05$) по відношенню до контролю. У порівнянні з класичним неопіоїдним анальгетиком кеторолаком (5 мг/кг) виявлено анальгетичний потенціал 100% ($P < 0,05$).

Таким чином можна зробити висновок, що досліджувана комбінація (ВПГЕ) лікарських рослин може бути використана в комплексній терапії болю.

UDK 616.379 – 008.64:577.114

THE EFFECT OF MELATONIN ON THE ACTIVITY OF LACTATE DEHYDROGENASE IN THE RAT LIVER UNDER CONDITIONS OF ALLOXAN DIABETES

Kushnir O. Yu., Yaremii I. M.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Diabetes mellitus (DM) is a state of chronic hyperglycemia according to the definition of WHO's experts caused by an impairment of the formation or action of insulin. Melatonin is a hormone of the epiphysis which has a marked chronobiological, antioxidant and immunotropic action. The object of this experimental research was to ascertain the influence of exogenous melatonin on the activity of lactate dehydrogenase in the rat liver under conditions of alloxan diabetes evoked under conditions of natural illumination (the trials were carried out August – October 2008). The experiments were carried out on 100 sexually mature male albino, not thoroughbred rats with the body mass – 0,18 – 0,20 kg. The animals were kept in a vivarium under conditions of natural lighting at a constant temperature, air humidity and free access to water and food. Alloxan diabetes was evoked via injecting the rats with a 5% solution of alloxan monohydrate intraperitoneally in a dose of 170 mg/kg following a 24 hour period of fasting. The melatonin preparation was used in the research (the manufacturer – “Sigma”, USA). The animals were divided into three subgroups: 1) intact rats (the control group); 2) alloxan diabetic rats; 3) alloxan diabetic animals which were introduced the melatonin preparation intraperitoneally in a dose of 10 mg/kg at 8 a. m. daily during a week starting with a 5-th 24 hour period after the injection of alloxan. Blood was taken from the tail vein to evaluate the basal glycemia (BG) level. On the third (critical) day the death of a part (30%) of the alloxan diabetic animals was observed. According to the obtained findings the numbers of alloxan diabetic rats with overt diabetes (the level of glycemia on the 4-th day of alloxan introduction was higher – 9,0 mM/l) made up 70%, whereas with latent (the blood glucose content on an empty stomach did not exceed 6,9 mM/l, it did not normalize after a glucose tolerance test even in 120 minutes after a glucose load) – 30%. According to the findings the administrations of alloxan monohydrate to rats resulted in an increase of the activity of lactate dehydrogenase by 61% on the average in animals with manifestative diabetes mellitus, whereas this index increased by 21% in rats with occult diabetes. The activity of lactate dehydrogenase did not reliably differ from the indices of the control group in the rats with occult diabetes which similarly underwent a melatonin cure. Thus, the introduction of melatonin to alloxan diabetic animals in a dose of 10 mg/kg daily during 7 days to alloxan diabetic animals was conducive to a normalization of the lactate dehydrogenase activity in the liver.

УДК: 615. 32 : 615. 24 : 615. 212. 3] – 092. 9

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ

Левих А.Е.

Дніпропетровська державна медична академія

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) на сьогоднішній день є «золотим стандартом» антитромбоцитарної терапії. Її ефективність для профілактики інфаркту міокарду та ішемічного інсульту доведена у багатьох клінічних дослідженнях. Але застосування АСК навіть у низьких «кардіологічних» дозах може призводити до ряду небажаних побічних ефектів – кровотеч із ШКТ, ulcerогенної дії та ін. Тому достатньо актуальним є пошук шляхів підвищення безпечності та ефективності антиагрегантної терапії з використанням АСК.

Метою даної роботи було дослідити вплив АСК (10 мг/кг, внутрішньошлунково) та тіотриазоліну (2,5 мг/кг, внутрішньошлунково) при їх комбінованому застосуванні на стан слизової оболонки шлунка та активність процесів перекисного окислення ліпідів у щурів.

Дослідження ulcerогенної дії проводили шляхом макроскопічного дослідження слизової оболонки шлунків щурів, які одержували препарат на фоні голодування, та оцінці ефекту у балах та виразковому індексі (ВІ). Активність процесів ПОЛ оцінювали за рівнем МДА, ДК, СОД та каталази.

Результати наших досліджень показали, що тіотриазолін значно зменшує гастротоксичність АСК,

знижуючи ВІ з 10,17 (в групі АСК) до 4,33 (в групі комбінованого препарату). Тіотриазолін також посилював антиоксидантну дію АСК, що виявлялося в зменшенні кількості МДА і ДК на 50,4% і 40,6% ($p < 0,05$), та збільшенні активності СОД і каталази на 68,8% і 36,4% ($p < 0,05$).

Таким чином, комбіноване застосування тіотриазоліну (2,5 мг/кг) та АСК (10 мг/кг) має переваги над монопрепаратом АСК за рахунок зменшення її ульцерогенної та збільшення антиоксидантної дії.

УДК: 661.718.6.001.37:591.481.1-005.4

СКРИНІНГ ЗАСОБІВ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ СЕРЕД НОВИХ РІЗНОМЕТАЛЬНИХ КОМПЛЕКСІВ ГЕРМАНІЮ З ГІДРОКСОКИСЛОТАМИ

Лук'янчук В.Д., Житіна І.О.

Луганський державний медичний університет

Судинні захворювання головного мозку – одна з ведучих причин смертності та інвалідизації населення країн Євросоюзу, США та Японії. Тому пошук ефективних та безпечних нейропротекторів – актуальна проблема сучасної фармакології.

Мета роботи – скринінг нового протиішемічного засобу серед вперше синтезованих координаційних сполук германію на моделі гострої ішемії головного мозку.

Досліди виконані на білих щурах масою 160-220 г обох статей відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України. Для відтворення у щурів гострої ішемії головного мозку була використана методика моделювання ішемічного інсульту шляхом двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій до місця їх біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг). В експерименті вивчали наступні сполуки германію під лабораторними шифрами: ОК-7 (Ge, K, лимонна кислота), ОК-8 (Ge, Na, лимонна кислота), ОК-9 (Ge, Mg, лимонна кислота), ОК-10 (Ge, K, винна кислота), ОК-11 (Ge, Na, винна кислота), ОК-12 (Ge, Mg, винна кислота), ВІТІН-2 (Ge, K, ОЕДФ), ВІТІН-3 (Ge, Na, ОЕДФ). Ці комплекси вводили щурам внутрішньоочеревинно у вигляді 1% водного розчину в дозі 50 мг/кг через 30 хвилин після перев'язки загальних сонних артерій. У якості препарату порівняння був використаний пірацетам («Фармак», Україна 20% розчин по 5 мл), який вводили внутрішньоочеревинно в дозі 250 мг/кг через 30 хвилин після ішемії. Тваринам контрольної групи (ішемія без препарату) аналогічним чином вводили еквіоб'ємну кількість фізіологічного розчину хлориду натрію.

Критеріями протиішемічної ефективності сполук слугували: виживаність (%) щурів протягом 48-годин спостереження і клінічна картина патологічного процесу, що розвивалася при гострій ішемії головного мозку. Отримані в експерименті дані обробляли за допомогою непараметричного критерію статистики – точного методу Фішера (ТМФ).

Експериментально доведено, що всі сполуки германію проявляють протиішемічну активність різного ступеня, що реалізується збільшенням відсотка виживаності у порівнянні з контрольною групою.

Встановлено, що за умов гострої ішемії головного мозку серед всіх досліджуваних германієорганічних сполук найбільш виражений протиішемічний ефект виявила сполука германію з калієм та лимонною кислотою під лабораторним шифром ОК-7. Введення цієї сполуки, на момент стовідсоткової загибелі тварин у контролі, забезпечує виживаність 57% щурів, при цьому слід зазначити, що дані зареєстровані у тварин на фоні введення ОК-7 мають вірогідні відмінності у порівнянні з контрольною групою ($P < 0,05$) та майже не відрізняються від таких у референтній серії тварин ($P > 0,05$).

Клінічна картина ішемічного інсульту також найбільш сприятлива в групі із застосуванням ОК-7, де після перев'язки судин всі тварини знаходилися в боковому положенні перші 3 години, у той час як в контрольній групі цей період тривав 16 годин і були присутні додаткові симптоми: свистяче дихання та ціаноз. Повне ж відновлення рухової активності та реакції на зовнішні подразники у тварин на фоні лікувального введення ОК-7 спостерігається на 5 годині дослідження, а в контролі лише на 20 годині.

Враховуючи результати експерименту, можна зробити висновок, що найбільш виражена протиішемічна активність характерна для сполуки ОК-7, що вказує на доцільність подальшого доклінічного дослідження даного субституенту в умовах гострої цереброваскулярної недостатності.

УДК 615.361

ЦЕРЕБРАЛ – НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ГРУППЫ ТРОФИНОТРОПИНОВ – ЭНДОГЕННОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРНЫХ СРЕДСТВ

Макаренко А.Н., Карандеева Н.И.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко, Киев

Одним из векторов современной фармакологии и фармацевтики является поиск и исследование активных ингредиентов, продуцируемых клетками животных организмов и оказывающих специфическое узконаправленное воздействие на те или иные ткани или органы, затронутые патологическими процес-сами (т.н. органеллопрепараты). Препараты из субклеточных компонентов имеют натуральную, естественную природу и, в отличие от синтетически полученных мо-лекул, обладают рядом преимуществ: комплексность воздействия естественных факторов аутотерапии, высокая специфичность действия, уменьшение неблагоприятного влияния отдельных молекул. Фармакологический эффект достигается не только за счет наличия молекул в низких додозировках (наноконцентрации), но и за счет использования адекватных систем доставки к клеткам.

Органеллопрепараты содержат в своем составе значительное количество факторов белковой природы и низкомолекулярных пептидов, которые выполняют целый ряд функций в живом организме: регулируют фагоцитоз, контролируют окислительно-восстановительные процессы, активность гормонов и ферментов, управляют процессами макромолекулярного синтеза, оказывают нейромодулирующее действие. Включение в комплексные схемы лечения в эксперименте различных модификаторов биохимических реакций (цитокінов, хемокинов и др.) играет ключевую роль в механизме выживания нейронов при ишемии, травме, развитии нейродегенеративных заболеваний и клеточной смерти.

Группа эндогеннотерапевтических факторов, которые названы нами трофинотропинами (ТТ) или нейротрофинотропными регуляторными факторами, активно вырабатывается клетками в посттравматическом периоде. В отличие от трофиногенов, трофинотропины – группа лекарственных средств, каждый представитель которой выделяется из органов и тканей (клеток и клеточных органелл) организма, находящегося в состоянии восстановления после моделирования патологического процесса, или при реконвалесценции / ремиссии - у больных с острыми или хроническими заболеваниями. ТТ представляют собой комплекс фармакологически активных компонентов разной молекулярной массы (от десятков до нескольких тысяч Да).

Отличительной особенностью действия ТТ является активирующее влияние на клетки поврежденных тканей и органов (например, центральной нервной системы), наряду с протекторным и иммунокорректирующим механизмами действия. Для получения ТТ лекарственных средств наиболее перспективными органеллами клеток оказались прежде всего ядро, митохондрии, лизосомы, микроворсинки, гиалоплазма (цитоплазма), рибосомы. В результате извлечения ТТ из клеточного материала тканей (коры мозга, печени, плазмы крови), нами был получен ряд органеллопрепаратов; в данных тезисах мы представляем один из них – Церебрал.

Церебрал – средство, выделенное из нервных клеток коры головного мозга свиней, перенесших биполушарный аутогеморрагический инсульт. Содержит комплекс низкомолекулярных фармакологически активных пептидов (менее 1200 Да), которые образовались в цереброкортексе после моделирования биполушарного аутогеморрагического инсульта. Препарат характеризуется церебротропным мультимодальным фармакологическим действием на нервные клетки, главным эффектом которого является триггерное (пусковое) трофинотропное регуляторное действие на выработку NGF и других цитокинов.

Церебрал в настоящее время единственный препарат с доказанной трофинотропной активностью, которая проявляется при интраназальном введении. Препарат проявляет нейроактивирующее действие в острых и отдаленных от начала инсульта периодах хода заболевания. Церебрал модифицирует клеточный метаболизм, восстанавливает безусловные рефлекторные реакции, и утраченные функции, улучшает воспроизведение энграмм долгосрочной памяти, активирует процесс умственной и психоэмоциональной деятельности, восстанавливает двигательные функции больного.

Препараты аналогичные «Церебралу» - «Церебролизин» (Австрия), «Кортексин», «Церебролизат-М» (Россия). Было показано, что «Церебрал» характеризуется более выраженным фармакологическим действием в остром периоде геморрагического инсульта, получены данные о большей эффективности «Церебрала» по показателю усиления синтеза белка в экспериментах на культуре клеток. Высокую антиишемическую эффективность препарата можно объяснить тем, что особенностью получения трофинотропина «Церебрал» является получение субстанции из коры головного мозга животных, предварительно перенесших экспериментальный геморрагический инсульт. В отличие от этого «Церебролизин» и «Церебролизат-М» получают из мозга интактных животных. Ввиду этой особенности «Церебрал» существенно отличается от стандартизованных препаратов «Церебролизина» и «Церебролизата-М» и по составу и по количеству компонентов. Установлено, что в сравнительном плане по количеству «Церебрал» обогащен пептидами больше, чем «Церебролизин» и «Церебролизат-М». В свою очередь, соотношение количества пептидов к свободным аминокислотам в «Цереб-

рале» значительно выше, чем у препарата «Церебролизат–М». Препарат используется для интраназального введения в лекарственной форме «капли в нос» или в виде назального геля.

«Церебрал» планируется использовать при разных формах острой цереброваскулярной патологии: в острейшем и остром периодах инсульта и в периоды обострения заболевания (ухудшения) у больных разного возраста. Кроме того, «Церебрал» обладает полифармакологическим действием. Установлено, что он оказывает нейропротекторное и нейроиммунокорректирующее действие, обладает интерферогенным влиянием, а также в условиях острого эмоционально-болевого стресса проявляет отчетливую антистрессовую активность. В связи с этим возможно применение этого препарата не только у инсультных больных, но и для лечения черепномозговой травмы, родовой травмы у новорожденных, а также некоторых органических заболеваний мозга (детского церебрального паралича и возрастных нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера и др.).

УДК: 616.366-003.7-089:615.099

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА КОРЕКЦІЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕХАНІЧНОЇ ЖОВТЯНИЦІ

Мамчур Д.В. Бесєдін О.М.

Дніпропетровська державна медична академія

Для профілактики рецидивів жовчнокам'яної хвороби, для передопераційної підготовки і післяопераційного лікування хворих, особливо у випадках хірургічних втручань на печінці і жовчних шляхах необхідне застосування гепатопротекторів. Але, на жаль, не всі гепатопротектори вивчені в адекватних клінічних дослідженнях, тому ефективність і безпека багатьох з них залишається недоведеною. Мета нашої роботи - вивчити гепатопротекторні властивості L-лізину есцината, який надає антиексудативну і знеболюючу дію, що може бути необхідним при механічній жовтяниці, ускладненій печінковою недостатністю. Основним методом відтворення механічної жовтяниці у лабораторних тварин служить перев'язка або здавлення на деякий час загальної жовчної протоки. Ми моделювали дану патологію перев'язкою d.choledochus у білих щурів в нашій модифікації. L-лізину есцинат вводили в дозі 0,5 мл/кг (у розведенні з фізіологічним розчином 1:3) внутрішньовенно одночасно з перев'язкою, а також протягом наступних чотирьох діб. Результати досліджень підтверджують, що L-лізину есцинат проявляє протекторну активність, яка реалізується зменшенням летальності щурів порівняно з контролем. Так, на 1-у добу в групі L-лізину есцинат вижило 7 щурів із 10, при цьому в контрольній групі - тільки 4 із 10. На 4-у добу спостереження в групі з препаратом вижило 50% щурів, а в контрольній - тільки 20%. Отримані нами дані можуть бути використані для подальшого вивчення можливості застосування L-лізину есцината в комплексному хірургічному лікуванні хворих на жовчнокам'яну хворобу.

УДК 615.27:638.135:638.138.1

МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТРЕСПРОТЕКТИВНОЇ ДІЇ НОВОГО АДАПТОГЕННОГО ЗАСОБУ ПОЛЛЕНТАРУ

Міщенко О.Я.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Стрес є однією з причин розвитку багатьох захворювань: ішемічної хвороби серця, виразок ШКТ, порушень мозкового кровообігу, неврозів, що в свою чергу призводить до зниження якості життя і непродуктивної життєдіяльності. Тому актуальною є фармакологічна корекція стресу препаратами, які послаблюють вплив стресорів на організм, сприяють нормалізації порушених функцій і тим самим забезпечують попередження «хвороб адаптації». Лікарські препарати, які виявляють стреспротективну дію, є неоднорідними за механізмами дії та класифікаційною фармакологічною належністю. Препаратам адаптогенної спрямованості притаманна стресмодулювальна активність, що і обумовлює необхідність її оцінки на етапі доклінічного вивчення нових засобів.

З огляду на це, у рамках доклінічного вивчення нового комплексного адаптогенного засобу поллентару, розробленого в НФаУ, було доцільним оцінити його стреспротективні властивості в умовах хронічного стресу.

Модель хронічного нервово-м'язового напруження відтворювали протягом 18 діб шляхом щоденної трьохгодинної іммобілізації щурів на спині атравматичним фіксуванням за кінцівки. З метою усунення впливу коливань гормонального фону дослідження проводили на щурах самцях масою 180-200 г. Поллентар вводили в умовнотерапевтичній дозі 25 мг/кг профілактично за три доби до початку досліду та кожного дня за годину до експозиції стресу. Евтаназію тварин під легким ефірним наркозом та забір біоматеріалу для дослідження здійснювали на 4 добу після експозиції стресу (стадія тривоги), на 13 добу, що відповідає стадії резистентності та 18 добу, що відповідає стадії виснаження ЗАС. Було проведено дослідження морфологічного стану наднирників, селезінки та тимусу. Зразки органів фіксували у 10% розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдин-парафін.

Встановлено, що іммобілізаційний стрес спричиняв у щурів відповідні реактивні зміни у структурно-функціональному стані наднирників, тимусу і селезінки. Характер та вираженість цих змін залежали від тривалості іммобілізації. У наднирниках на четверту добу (стадія тривоги) у відповідь на збільшене вивільнення катехоламінів (у мозковому шарі підвищена активність нейроендокриноцитів) активувалися процеси стероїдогенезу (збільшення ширини пучково-сітчастого шару, зменшення вакуолізації цитоплазми адренкортикоцитів – ознака прискорення виведення гормонів у кров) та пригнічувався синтез мінералокортикоїдів (звуження клубочкової зони). На тимико-лімфатичну систему чотири сеанси стресу чинили імуносупресивний вплив. У тимусі виявлені ознаки гальмування лімфопоезу. На тлі нормальної або дещо підвищеної міграції Т-лімфоцитів у Т-залежні периартеріальні зони лімфоїдних фолікулів селезінки, виражено підвищена загибель лімфоцитів усередині тимусу. Реактивні зміни, що виникли внаслідок стресового впливу, класифікувалися як друга та третя фази акцидентальної трансформації (інволюції). У лімфоїдних фолікулах селезінки центральна артерія часто знаходилася у стані спазму, звужувалася маргінальна зона. Відомо, що клітини цієї зони мають потужний білковий обмін та відіграють захисну роль. Маргінальні зони фолікулів є тим місцем в селезінці, куди потрапляють циркулюючі В-лімфоцити з артерій, що тут закінчуються. У ці ж зони потрапляють і антигени з крові. Власне у маргінальних зонах лімфоїдних фолікулів і відбувається кооперація детермінованих В-лімфоцитів з антигеном. Коли детерміновані В-лімфоцити активуються антигеном, вони проліферують та диференціюються у антитілоутворюючі клітини, що накопичуються у червоній пульпі. Звуження цих зон є відбитком імуносупресивних змін, зниження імунного статусу організму. В той же час у лімфатичних вузликах збільшувалася кількість реактивних центрів, підвищувалася їх активність (це є показником розвитку імунних реакцій по гуморальному типу), що, можливо, є компенсаторною реакцією.

На тринадцяту добу хронічного стресу стан наднирників у доволі значній мірі нормалізувався. У тимусі об'єм лімфоїдної тканини збільшувався, вираженість реактивних змін зменшувалася до першої фази акцидентальної трансформації. Щодо селезінки, то відновлення ширини маргінальної зони та деактивація реактивних центрів лімфоїдних фолікулів мали місце не у всіх щурів.

На вісімнадцяту добу іммобілізації (стадія виснаження) у адренкортикоцитах кори з'являлися ознаки виснаження функціонального стану. Посилювалися ознаки імуносупресивних змін, зниження імунного статусу організму: у тимусі виражено гальмувався лімфопоез (3-4 фаза акцидентальної трансформації). При цьому помічені ознаки дуже помірної активації синтезу тимусних гормонів. У білій пульпі селезінки з'являлися ознаки гіпоплазії (зменшення кількості великих фолікулів), знову виражено звужувалася маргінальна зона.

Поллентар в умовах різного за тривалістю іммобілізаційного стресу запобігав розвитку суттєвих змін у стані наднирників щурів у порівнянні з стресованим контролем, гальмуючи підвищену активність гормонів – та стероїдогенезу і активуючи синтез мінералокортикоїдів у клітинах кори, в певній мірі гальмуючи активність синтезу катехоламінів у клітинах мозкового шару. Поллентар на всіх строках іммобілізації знижував ознаки гальмування лімфопоезу. Акцидентальна трансформація (інволюція) тимусу у тварин, що одержували поллентар, не перевищувала першої-другої фази. На тлі поллентару вираженіше ніж у контролі підсилювалась проліферація ретикулоепітелію, що свідчить про більше, ніж у контрольних тварин посилення виробки тимусних гормонів, стимулюючих лімфопоез, тобто препарат сприяв підвищенню продукції стимуляторів імуногенезу. Поллентар стимулював імунну відповідь і в селезінці щурів – у лімфоїдних фолікулах поширювалась маргінальна зона. Реакції по гуморальному типу знижувались.

Таким чином, в умовах хронічного стресу поллентар виявив стреспротективну дію, що відбилось нормалізацією морфоструктури наднирникових залоз, селезінки і тимусу.

УДК 615:616 - 092.4

ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТІВ РІЗНОЇ БУДОВИ НА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЕРИТРОЦИТІВ У ДОСЛІДАХ IN VITRO

Мокляк Є.В., Савельєва О.В.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Відомо, що резистентність еритроцитів тісно пов'язана зі станом їх мембрани та цитоскелету. Тому теоретичне і практичне значення мають дослідження, що стосуються особливостей впливу антиоксидантів (АО) на ці морфо-функціональні характеристики еритроцитів. Мета роботи – вивчити особливості змін осмотичної резистентності еритроцитів (ОРЕ) під дією природних і синтетичних АО у дослідях in vitro. В експериментах використовували суспензії свіжих та одержаних напередодні еритроцитів, приготовані на ізотонічному та гіпотонічних розчинах натрію хлориду за стандартною методикою визначення ОРЕ (Базарнова М.А., 1988), які інкубували 30 хвилин при +37°C. До суспензій додавали розчини гідрофобних АО (α-токоферолу ацетат, диметилсульфоксид (ДМСО) та гідрофільних АО (аскорбінова кислота, мексидол). Концентрація кожного агента в пробі відповідала тій, яка можлива в організмі при рівномірному розподілі його ефективної дози в дослідях на тваринах. Ступінь гемолізу в пробах визначали спектрофотометрично. Показано, що лише ДМСО активно модифікував ОРЕ свіжих

еритроцитів, знижуючи значення «порогу крихкості» і зменшуючи гемоліз при всіх інших концентраціях натрію хлориду. В суспензіях еритроцитів, одержаних напередодні, найбільш виразний модифікуючий вплив на еритроцити справляв α -токоферолу ацетат. У цьому випадку виявлявся також ефект аскорбінової кислоти та мелоксиду за відсутності такого при додаванні ДМСО. Одержані результати дозволяють вважати, що взаємодія АО з мембранами еритроцитів залежить як від їх фізико-хімічних властивостей, так і від стану самих еритроцитів, зокрема від експресії окремих компонентів мембрани та цитоскелету, що зазнають змін при зберіганні крові.

УДК: 615.212 : 612.73 : 611.13] – 0929

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ НЕОПІОЇДНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ НА ДИЛАТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ АОРТИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Нефьодов О.О., Шепетько М.В.

Дніпропетровська державна медична академія

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», м. Київ

Актуальною проблемою у лікуванні різноманітних патологічних станів постають ноцицептивні прояви. Пошук нових раціональних комбінацій лікарських засобів спрямований на всебічне проявлення властивостей їх компонентів. У боротьбі з болем найбільш вживаною комбінацією є неопіоїдні анальгетики та спазмолітичні засоби. Але не слід забувати, що неопіоїдним анальгетикам в тій чи іншій мірі притаманні спазмолітичні властивості.

Методом міографічної реєстрації на ізольованих препаратах грудної аорти білих щурів показані міотропні ефекти неопіоїдних анальгетиків (кеторолак, мелоксикам, лорноксикам, парексиксид, диклофенак натрію, метамізол, декскетопрофен).

Аналіз кривих доза-ефект, показує, що неопіоїдні анальгетики впливають на скоротливу активність гладеньком'язевих клітин грудної аорти. Перераховані препарати послаблювали предскачені феноїлефрином сегменти аорти. За даними EC50 (концентрація, яка відображує половину максимального ефекту) дилататорний ефект неопіоїдних анальгетиків можна розташувати в ряд: кеторолак ($3,33 \times 10^{-8} \pm 1,10 \times 10^{-8}$ моль/л) > мелоксикам ($3,42 \times 10^{-8} \pm 0,51 \times 10^{-8}$ моль/л) > лорноксикам ($5,16 \times 10^{-8} \pm 1,11 \times 10^{-8}$ моль/л) > парексиксид ($12,9 \times 10^{-8} \pm 4,21 \times 10^{-8}$ моль/л) > диклофенак натрію ($13,7 \times 10^{-8} \pm 5,65 \times 10^{-8}$ моль/л) > метамізол ($16,3 \times 10^{-8} \pm 9,06 \times 10^{-8}$ моль/л) > декскетопрофен ($16,9 \times 10^{-8} \pm 7,91 \times 10^{-8}$ моль/л). За силою дилататорної реакції препарати можна розташувати наступним чином: мелоксикам > декскетопрофен > диклофенак натрію > метамізол > кеторолак > парексиксид > лорноксикам.

Таким чином, можна зробити висновок, що низці досліджених неопіоїдних анальгетиків притаманні клінічно значимі спазмолітичні властивості. Вказані ефекти потрібно враховувати та розвивати при подальшому синтезі і розробці нових неопіоїдних анальгетиків та створенні раціональних комбінацій.

УДК 612.44+616-089.882+546.23+577.115

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЙОДУ ТА СЕЛЕНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ, ПРОЦЕСІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ЗА УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Николишин Л.В., Воронич-Семченко Н.М.

Івано-Франківський національний медичний університет

Одним із пріоритетних медико-соціальних напрямків охорони здоров'я є подолання йододефіциту. Для України важливість боротьби з дефіцитом йоду зумовлена тим, що значна її територія є ендемічною стосовно зобу (Боднар П.М., 1995-2008; Олійник В.А., 1996-2009; Паньків В.І., 1996-2009). У частини населення нестача йоду поєднується з дефіцитом селену (наприклад, регіон Полісся). Селен відіграє важливу роль у синтезі тиреоїдних гормонів, адже входить до складу дейодиназ. Зокрема, селен активує печінкову та ниркову L-йодтиронін-5-дейодиназу, що конвертують тироксин (T_4) у більш активний гормон тритодтиронін (T_3) та біологічно неактивний реверсивний трийодтиронін (rT_3). Тому навіть при селеновій депривації розвивається так званий селенодефіцитний зоб (Герасимов Г.А., 2002; Фархутдинова Л.М., 2006; Braverman, 1994).

Метою даного дослідження було вивчення ефективності комплексного застосування йоду та селену для корекції тиреоїдного статусу, стану вільнорадикального окислення ліпідів за умов гіпофункції щитоподібної залози в експерименті.

Дослідження проведені на статевозрілих щурах-самцях, яких утримували на базовій йододефіцитній дієті (Martinez-Galan J.R., 1997). Гіпофункцію щитоподібної залози (1-а дослідна група, 15 тварин) моделювали шляхом додавання до корму мерказолілу з розрахунку 10 мг/1000 г маси тіла (Небожина М.В., 1999; Панасюк М.Т. та співавт., 1998). Корекцію гіпотиреозу (2-а дослідна група, 15 тварин) про-

водили йодидом калію (50 мкг йоду), який додавали до корму щурів щоденно. Тваринам 3-ї дослідної групи (15 щурів), крім мерказолілу та йодиду калію, додавали до корму селен (0,1 мг/1000 г маси тіла).

Тиреоїдний статус дослідних тварин оцінювали шляхом визначення тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну (T_3) та тироксину (T_4) з урахуванням індексів T_3/T_4 і $ТТГ/T_4$. Рівень перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) характеризували за вмістом дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), активністю супероксиддисмутази (СОД). Для з'ясування стану йодного забезпечення тварин у їх сечі визначали концентрацію йоду.

Для контролю аналогічні показники вивчалися у 15 інтактних тварин.

У результаті дослідження встановлено, що введення щурам мерказолілу супроводжувалось вірогідним зниженням вмісту тиреоїдних гормонів, активацією перекисного окислення ліпідів, зниженням вмісту йоду в сечі. З'ясовано, що ефективним для корекції тиреоїдного статусу та показників ліпопероксидації є монотерапія йодидом калію, про що свідчить зростання вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові, зменшення вмісту ДК та МДА, підвищення активності СОД. Введення до схеми коригуючої терапії селену супроводжується покращенням ефективності лікування гіпотиреозу препаратами йоду, що підтверджується відновленням до вихідного рівня показників, що характеризують тиреоїдний статус та перебіг вільнорадикальних процесів.

Таким чином, доведена ефективність поєднаної терапії препаратами йоду та селену гіпофункції щитоподібної залози та перебігу вільнорадикальних реакцій.

УДК 611.819.2-616.005.4-612.086.3

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ КОРТЕКСИНА ПРИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Новикова Л.Н.

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Острые нарушения мозгового кровообращения продолжают оставаться важнейшей медико-социальной проблемой в нашей стране и за рубежом. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты инсульта у лиц работоспособного возраста, что отрицательно сказывается на экономике страны и жизни общества в целом. Благодаря исследованиям последних десятилетий раскрыта стадийность патофизиологического процесса при остром ишемическом нарушении мозгового кровообращения и патогенетически обосновано использование нейропротекторов с целью метаболической защиты клеток мозга от запущенного процесса повреждения. Кортиксин – нейропротектор пептидной структуры, получаемый путем экстракции из коры головного мозга телят (свиней). Препарат свободно проникает через гематоэнцефалический барьер, регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМК-ергическое влияние, обладает антиоксидантной активностью.

Цель исследования – морфологическая оценка действия кортексина на ультраструктурную организацию сосудистого сплетения головного мозга после острой переднемозговой ишемии. Исследования проведены на кроликах-самцах породы шиншилла, массой 2,3–2,8 кг ($n=25$). Острую ишемию вызывали путем наложения лигатур на обе общие сонные артерии. Животные были разделены на пять групп: 1 – контрольная; 2, 3 – животным воспроизводили острую ишемию, которую сопровождали 72-часовым реперфузионным периодом; 4, 5 – животные, получавшие после острой 30-минутной и 3-часовой ишемии кортексин в течение 72 ч. Подготовка материала для исследований произведена по общепринятой методике, используемой в электронной микроскопии.

У животных 2-й и 3-ей групп отмечается значительное снижение количества микроворсинок и ресничек на апикальной поверхности эпителиоцитов, выраженная деструкция и частичный лизис внутриклеточных органелл в них. Цитоплазма большинства эпителиоцитов содержит вакуоли различных размеров и атипичные митохондрии в малом количестве. Между перичитами и эндотелиальными клетками капилляров сплетения имеются крупные вакуоли. В ядрах эндотелиоцитов отмечается выраженный глыбчатый распад хроматина, примыкающего к внутренней ядерной мембране, конденсация хроматина, фрагментация ядер. Их цитоплазма обеднена органеллами и уплотнена. Базальная мембрана эндотелиоцитов разволокнена, имеет неравномерную толщину и очаговые изменения. Вокруг сосудов, как правило, визуализируется выраженный перикапиллярный отек.

На фоне введения кортексина отмечается увеличение количества микроворсинок и ресничек на апикальной поверхности эпителиоцитов, а также значительное снижение числа вакуолей в них. Митохондрии характеризуются меньшей степенью деструкции и присутствуют в цитоплазме в большем количестве. Сохранена наружная клеточная мембрана большинства эпителиоцитов. Наблюдаются эпителиоциты и эндотелиоциты как с апоптотически измененными ядрами, так и с ядрами нормальной структуры. Ядра сохраняют овальную форму. Перикапиллярный отек слабо выражен.

Установлено, что применение кортексина в остром постишемическом периоде снижает степень де-

структурных изменений в эпителиоцитах и эндотелиоцитах сплетения, способствует сохранению структуры мембран их ядер и главных внутриклеточных органелл, а также предотвращает изменения структуры ядер, подобные апоптотическим. Данный препарат оказывает положительный эффект на уровень пластических и энергетических процессов в клетках сосудистого сплетения после острой ишемии. Мы полагаем, что в данной структуре головного мозга кортексин проявляет свое действие вследствие высокой тропности к эндотелию и эпителию сплетения.

УДК:616.37-002-036.11-085.032.13.

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СТРУКТУРНИХ ПАРАМЕТРІВ НА ПРОТИПУХЛИННУ АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДОНУ З НОРБОРНЕОВИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛІ

Олійник І. І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Останні десятиріччя характеризуються значними успіхами у галузі хімії та фармакології 4-тіазолідонів та їх похідних. В медичну практику впроваджено принципово нове покоління протидіабетичних лікарських засобів, ряд похідних 4-тіазолідону знаходяться на різних стадіях клінічних досліджень як протипухлинні, протизапальні та противірусні засоби [6,7].

Розвиток комп'ютерної техніки, молекулярної фармакології та квантової хімії призвів до нової концепції створення ліків – цілеспрямованого синтезу на основі комп'ютерного моделювання, який ґрунтується на побудові регресійних моделей залежності в яких біологічна активність розглядається як функція структурних параметрів досліджуваної сполуки [1,2,4].

Метою наших досліджень було вивчення зв'язку між структурою та протипухлинною активністю для 25 конденсованих похідних тіопірано[2,3-d][1,3]тіазол-2-ону з норборненовим фрагментом у молекулі, які за даними Національного Інституту раку (США) виявляють досить високу та селективну протипухлинну активність на 60 лініях ракових клітин [6].

Оптимізація досліджуваних сполук була проведена за допомогою напівемпіричного квантово-хімічного AM1 методу з використанням програмного пакету HyperChem 7.51 Evaluation, з допомогою якого були згенеровані 3D та квантово-хімічні молекулярні дескриптори. Розрахунок 2D параметрів був проведений за допомогою програмного пакету Dragon 5.2. Побудова одно- та багатопараметричних лінійних моделей регресії проводилась з використанням програми BuildQsar. Дослідження зв'язку "структура-протиракова активність" проводилось для усередненої активності всіх ліній клітин а також для окремих ліній.

Мультиваріаційний регресійний аналіз одержаних моделей показує, що протипухлинна активність досліджуваних сполук зростає зі збільшенням ліпофільності, кількості донорів водневого зв'язку, відстані від гетероатомів дигідротіопіранового циклу до нуклеофільного замісника у положенні 7 цього циклу, кількості атомів азоту у молекулі та кількості ротаційних зв'язків. Зменшення біологічної активності спостерігається зі збільшенням площі полярної частини молекули, відстані до донора електронів у піролідиндіоному фрагменті молекули, енергії вищої заселеної молекулярної орбіталі, кількості атомів хлору, кількості подвійних зв'язків та кількості акцепторів водневого зв'язку [4].

Одержані QSAR (quantitative structure-activity relationship) моделі характеризуються досить високими коефіцієнтами кореляції ($r > 0,8$), прогнозуючою здатністю ($Q^2 > 0,7$) та адекватністю ($F > 50,0$); низькими стандартним відхиленням ($s < 0,15$) та сумою квадратів похибки прогнозування ($SPRESS < 0,2$). Найбільш статистично достовірними для прогнозування біологічної активності є двопараметричні QSAR моделі [3,5].

Одержані QSAR моделі можуть бути використані для цілеспрямованого синтезу та прогнозування біологічної активності сполук ще до їх безпосереднього синтезу.

УДК 615.454.1:616.314.18-002-001-092.9

ВПЛИВ АЛЬТАНОВОЇ МАЗІ НА СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ПРИ ТРАВМАТИЧНОМУ ПАРОДОНТИТІ

Олійник Н.О., Чечотіна С.Ю.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Експериментальними та клінічними дослідженнями обґрунтована висока ефективність нового лікарського препарату з шишок вільхи сірої та клейкої мазі альтанової 2% (МА) (Яковлева Л.В., 1999; Ткачова О.В., 2003), основними діючими компонентами якої є поліфенольний комплекс альтан і димексид. МА проявляє протизапальну, репаративну, антиоксидантну, антимікробну дію. Мета роботи – дослідити вплив МА на вміст кальцію та активність лужної фосфатази (ЛФ) у кістковій тканині пародонта щурів за умов експериментального пародонтиту. У тварин з інтактним пародонтом відтворювали мо-

дель травматичного пародонтиту (ТП). На 8-му добу експерименту на ясна нижньої щелепи щурів накладали МА в складі твердіючої пов'язки протягом 10 днів. У якості контролю слугували щури з ТП, яким накладали на ясна пов'язку без препарату (плацебо). Про розвиток деструктивних змін у кістковій тканині пародонта щурів контрольної групи свідчило вірогідне зменшення в ній вмісту кальцію в 1,2 рази та активності ЛФ у 1,5 рази; у сироватці крові – активність ЛФ підвищувалась у 2,3 рази порівняно з показниками інтактних тварин ($p < 0,05$), рівень кальцію при цьому змінювався незначно. Під впливом МА в кістковій тканині пародонта збільшувався вміст кальцію, підвищувалась активність ЛФ порівняно з показниками тварин контрольної групи ($p < 0,05$); у сироватці крові – активність ЛФ знижувалась у 1,5 рази, рівень кальцію був близький до такого в інтактних тварин. Враховуючи, що ЛФ бере участь у процесах мінералізації кісткової тканини, такі зміни її активності свідчать про підсилення процесів регенерації в травмованій нижньощелепній кістці. Таким чином, застосування МА в щурів за умов ТП зменшувало деструктивні процеси в тканинах пародонта, що пов'язано з її виразними антиоксидантними, протизапальними та мембраностабілізуючими властивостями.

УДК 611.656 -053.1

АНАТОМІЯ МАТКОВИХ ТРУБ У 9-МІСЯЧНИХ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ

П'ятницька Т.В.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Дослідження проведено на 16 плодах 9-місячного віку методом макро-мікроскопії та морфометрії.

Маткові труби розміщені в порожнині великого таза, вкриті очеревиною з усіх боків. Довжина правої маткової труби становить $34,5 \pm 2,0$ мм, її брижі $16,2 \pm 2,0$ мм. Маткові труби звивисті положення – від горизонтального до косо. Вздовж труби визначається від 4 до 5 звужень, найбільш виражене знаходиться між ампулою та перешийком. Відзначаються тісні топографічні взаємовідношення між перешийком труби, круглою зв'язкою матки та пупковою артерією. Торочки труби добре розвинуті у вигляді ниткоподібних та пластинчастих відростків. Позаду ампули труби знаходиться стегновий нерв, великий поперековий м'яз, статево-стегновий нерв, зовнішні клубові судини.

Довжина лівої маткової труби дорівнює $26,7 \pm 1,0$ мм, її брижі $12,8 \pm 2,0$ мм. Вздовж труби визначається від 4 до 6 звужень, одне із яких знаходиться між ампулою та перешийком. Маткова труба звивиста, розміщена переважно косо. Торочки труби добре розвинуті у вигляді ниткоподібних відростків. Позаду ампули труби знаходяться: сечовід, пупкова артерія, зовнішні клубові судини. До передньої поверхні труби примикає сигмоподібна кишка.

Відстань між матковими трубами на рівні дна матки становить $7,5 \pm 1,0$ мм. Матка грушоподібної форми, розміщена у фронтальній площині, у 9 випадках праворуч від серединної сагітальної площини. Дно і тіло матки розміщується у порожнині великого таза, а шийка - в порожнині малого таза.

УДК 611.611.616.-053.8

АНАТОМИЧЕСКИЙ ГИСТЕРЕЗИС ПОЧЕЧНЫХ ЧАШЕК В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВО-ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Падалица М.А., Терещенко А.О.

Харьковский национальный медицинский университет

В специальном исследовании 152 изолированных органов проведено изучение анатомии почечных чашек человека в детском и подростковом возрасте. Количественными анатомическими признаками, учитываемыми при морфометрии, были: диаметр свода ($d_{пч}$), высота ($h_{пч}$), диаметр соустья ($c_{пч}$) и объем ($V_{пч}$) почечных чашек. По результатам изучения проведен анатомо-статистический анализ данных с оценкой достоверности повозрастных отличий, позволяющий количественно охарактеризовать динамику изменения параметров почечных чашек. Нами установлено наличие нескольких вариантов возрастной динамики: первый – однонаправленное «плавное» изменение морфометрических параметров анатомической структуры, с момента рождения. При этом, количественно достоверное отличие от величины показателя при рождении достигается лишь к концу подросткового возраста; второй – незначительное колебание морфометрических параметров без достижения достоверных различий в пределах изучаемых возрастных групп; третий – однонаправленное изменение морфометрических параметров анатомической структуры с одним или несколькими скачкообразными количественно-качественными «переходами», четвертый – разнонаправленные «маятниковые» изменения параметра анатомической структуры в процессе морфогенеза.

Для описания закономерностей возрастной динамики морфометрических характеристик нами сформулирован принцип функциональности количественно-качественных переходов анатомических структур, что позволило обоснованно сформулировать понятие анатомического гистерезиса и с этих

позицій описати особливості ЧЛК, а також окремих почечних чашек. Исходя из сформулированного, представилось возможным объяснить количественных переходов параметров ЧЛК, и отдельных почечных чашек качественно иным - функциональным состоянием этой структуры. Поэтому, достоверное увеличение отдельного морфометрического параметра было названо нами качественно-количественным переходом анатомической структуры. Поскольку количественно достоверное изменение морфометрического параметра, является следствием качественно нового функционального состояния морфометрической структуры, то для стандартизированной записи разработана система регистрации морфометрических изменений – гистерезисограмма.

Гистерезисограмма (ГГ) – способ представления количественно достоверных фактов о закономерностях изменения отдельного параметра изучаемого объекта, например анатомической структуры: почечной чашки, чашечно-лоханочного комплекса, почки и др. за определенный период. Шрифт ГГ – уникальный и простой, что позволяет его использовать в практике морфометрической регистрации. Поскольку ГГ детально отражает эволюцию параметра, но не дает целостного представления о возрастных особенностях анатомической структуры, нами также разработана система хронологической записи выявляемых в различных возрастных группах анатомических особенностей - морфохронограмма. Морфохронограмма отражает дифференциацию анатомических структур за определенный период по избранным параметрам, является способом графического представления возрастной динамики (Таблица)

Морфохронограммы почечных чашек детского и подростково-юношеского возраста.

Название почечной* Чашки	Динамика изменения параметров почечной чашки в возрасте 0-20 лет	Название почечной чашки	Динамика изменения параметров почечных чашек в возрасте 0-20 лет
Верхняя	$S \equiv \{^5d_S \uparrow, ^6c_S \uparrow, ^5,6V_S \uparrow\}$	Задняя нижняя	$P_1 \equiv \{^5d_{P1} \uparrow, ^6h_{P1} \uparrow, ^5,6V_{P1} \uparrow\}$
Передняя нижняя	$A_1 \equiv \{^6d_{A1} \uparrow, ^6h_{A1} \uparrow, ^5,6V_{A1} \uparrow\}$	Задняя средняя	$P_2 \equiv \{^6h_{P2} \uparrow, ^6V_{P2} \uparrow\}$
Передняя средняя	$A_2 \equiv \{^6d_{A2} \uparrow, ^5h_{A2} \uparrow, ^5,6V_{A2} \uparrow\}$	Задняя верхняя	$P_3 \equiv \{^6d_{P3} \uparrow, ^6h_{P3} \uparrow, ^6c_{P3} \uparrow, ^6V_{P3} \uparrow\}$
Передняя верхняя	$A_3 \equiv \{^6d_{A3} \uparrow, ^6h_{A3} \uparrow, ^5V_{A3} \uparrow\}$	Нижняя	$I \equiv \{^5h_I \uparrow, ^6V_I \uparrow\}$
*индексы соответствуют следующим возрастным группам (ВОЗ, 1998) детей и подростков: ¹ - 14,0±4,5 дней; ² - 6,5±1,5 месяцев; ³ - 2,1±0,5 лет; ⁴ - 5,3±0,5 лет; ⁵ - 10,3±1,5 лет; ⁶ - 14,8±2,3 лет; \uparrow - обозначение статистически достоверного увеличения анатомического параметра.			

Примеры чтения морфохронограмм: верхняя почечная чашка – с момента рождения до подросткового возраста двукратно (в пятом и шестом возрастном интервалах) увеличивается в объеме ($^5,6V_S \uparrow$), причем, если в пятом возрастном интервале увеличение ее объема связано с увеличением диаметра ее свода ($^5d_S \uparrow$), то в шестом возрастном интервале объем верхней почечной чашки происходит за счет увеличения диаметра ее соустья ($^6c_S \uparrow$). Нижняя почечная чашка с момента рождения по достижению подросткового возраста однократно (в шестом возрастном интервале) увеличивается в объеме ($^6V_I \uparrow$), причем увеличение объема связано с увеличением параметра ее высоты ($^5h_I \uparrow$) в предыдущем возрастном интервале, что является особенностью морфогенеза – гистерезисом линейно-объемных параметров почечных чашек.

УДК 616.348 – 002.44 – 092.4/.9:615.276

ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ iNOS, ЦОГ-2 ТА 5-ЛОГ НА ПЕРЕБІГ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УЛЬЦЕРОГЕННОГО КОЛІТУ

Панасюк Н.Б., Таловер М.В.

Львівський національний медичний університет, м. Львів

Ульцерогенний коліт належить до запальних захворювань кишки людей, причиною якого є різні фактори: генетичні, імунні, дія стресу, фармакологічних препаратів, порушення харчування, дисфункція слизового бар'єру та дисбіоз (Kucharzik T., 2006, Tanaka A, 2002). Розвиток виразкового коліту пов'язаний з дією прозапальних цитокінів TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , та кисневих радикалів, внаслідок чого підвищується експресія ядерного транскрипційного фактору NF- κ B та зростає експресія прозапальних систем: індукцйбельна NO-синтаза/NO, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2)/ПГЕ₂ та 5-ліпоксигеназа (ЛОГ)/LTB₄, LTC₄, LTD₄ (Blázovics A., 2004, Martin A.R., 2005).

Методи. Виразки дистальної частини кишки моделювали 4% оцтовою кислотою. Процеси ліпопероксидації оцінювали за вмістом МДА (Тимирбулатов Р.А., 1981), СОД (Костюк В.А., 1990) та каталази (Королюк М.А., 1988), активність NO-синтазної системи – за рівнем iNOS (Omura T., 1961), NO (Склярів О.Я., 2004) та L-аргініну.

Метою дослідження було вивчення впливу блокаторів 3 ключових ферментів iNOS, ЦОГ-2 та 5-ЛОГ, що продукують запальні медіатори, на цитопротективні та метаболічні процеси в СOTK при її експериментальному ульцерогенному ушкодженні.

Результати. Введення 4% оцтової кислоти призводило до розвитку структурно-геморагічних ушко-

джень (СГУ) товстої кишки з наявністю виразкових дефектів, ерозій, масивних крововиливів площею $77,2 \pm 25,1 \text{ мм}^2$. При цьому зростав вміст МДА в 2,2 рази ($p < 0,001$), підвищувалась активність СОД на 71% ($p < 0,01$) та каталази на 54% ($p < 0,01$). Паралельно підвищувалась активність загальної NOS в 2,5 рази ($p < 0,001$), eNOS – на 21%, iNOS – в 6,9 раз ($p < 0,001$), що викликало зростання вмісту NO в СОТК на 64% ($p < 0,05$). В цей же час в крові знижувався рівень L-аргініну на 51% ($p < 0,001$).

Одночасне блокування індукцибельної NO-синтази аміногуанідином, циклооксигенази-2 целекоксибом та 5-ліпооксигенази AA-861 за умов ульцерогенного коліту, викликаного оцтовою кислотою, призводило до значного зменшення площі СГУ до $29,3 \pm 22,7 \text{ мм}^2$ і проявлялось окремими точковими крововиливами на фоні гіперемійованої слизової та сприяло підвищенню цитопротекторних механізмів у СОТК. При цьому зменшувалась активність як загальної NO-синтази, так і iNOS та eNOS, однак, домінуюча роль у розвитку запальних процесів належить NO/iNOS, що обумовлено значною активацією iNOS та гіперпродукцією пероксинітриду. Введення аміногуанідину блокувало iNOS на 48%, тоді як поєднане блокування iNOS та ЦОГ-2 знижувало активність iNOS – на 55%, а за умов одночасного блокування iNOS, ЦОГ-2 та 5-ЛОГ активність iNOS знижувалась на 73%, що супроводжувалось різким зменшенням вмісту МДА (рівень МДА був на 15% вищим, ніж в інтактних тварин, тоді як при коліті – в 2,2 рази) та каталази (майже до рівня інтактних тварин).

Висновок. Кожна з систем - NO/iNOS, ПГЕ2/ЦОГ-2, лейкотрієни/5-ЛОГ, одночасно активуючись при запаленні, вносить свій внесок у формування деструктивних ушкоджень СОТК, розвиток оксидативного стресу та впливає на компоненти системи антиоксидантного захисту. Одночасне блокування iNOS, ЦОГ-2 та 5-ЛОГ проявляє виражений цитопротективний ефект за умов моделювання виразкового коліту, що супроводжується різким зменшенням активності NO-синтаз та показників оксидативного стресу. Отримані результати обґрунтовують застосування при лікуванні запальних процесів препаратів, які зможуть одночасно блокувати iNOS, ЦОГ-2 та 5-ЛОГ.

УДК: 616.61-008-64:616-001.8

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС НИРОК ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Пасевич С.П., Заморський І.І.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Незважаючи на удосконалення методів профілактики та лікування, включаючи діалізи, летальність при гострій нирковій недостатності (ГНН) залишається досить високою (Cheung C.M., Ponnusamy A., Anderton J.G., 2008). Роль процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в патогенезі розвитку ГНН не викликає сумніву, адже саме утворення і накопичення як первинних, так і кінцевих продуктів ПОЛ, що володіють вираженою мембраноруйнівою дією, лежить в основі порушення функції ферментів, дезорганізації роботи клітини, і в подальшому – її загибелі, поряд з цим відомо, що найбільш інтенсивне і тривале підвищення реакцій ПОЛ в ліпідному шарі біологічних мембран спостерігається при гіпоксії (Ю.Л. Шевченко, 2000). При цьому перебіг ГНН за умов гіпоксичних станів практично зовсім не вивчений.

Метою нашої роботи було вивчення стану окремих показників, які характеризують прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз у нирках при ГНН за умов впливу хронічної гіпобаричної гіпоксії. Досліди проводились на білих лабораторних безпородних щурах – самцях репродуктивного віку середньою масою 120-180 г. ГНН моделювали шляхом внутрішньом'язового уведення 50% розчину гліцеролу у дозі 8 мг/кг, забій тварин здійснювали на 24 год експерименту. Використовували модель досліду хронічної гіпобаричної гіпоксії, яка певною мірою наближена до фізіологічної гіпоксії і включала: гіпобаричну гіпоксію в проточній барокамері, створювану шляхом розрідження повітря до величини, що відповідає висоті 4000м над рівнем моря зі швидкістю "підйому" 0,4 км/хв. На цій висоті тварин утримували впродовж 2 годин щоденно 2 тижні. Гліцерол у вказаній дозі тваринам вводили після останнього сеансу гіпоксії через 30 хв. Вміст малонового діальдегіду (МДА) в гомогенатах нирок визначали по реакції з тіобарбітуровою кислотою, а про активність глутатіонпероксидази (ГП) судили по кількості окисленого глутатіону (за методиками Мецишена І.Ф., 1991). Ми отримали такі дані: вміст продукту ПОЛ, а саме МДА у тканині нирок при ГНН (на 24 год її розвитку) за умов хронічної гіпоксії істотно зростав у 1,8 раза, порівняно з контролем. Водночас активність антиоксидантного ферменту - ГП в нирках зменшувалась у 1,4 раза порівняно з контролем.

Отже, при ГНН (на 24 год її розвитку) за умов хронічної гіпоксії спостерігається виражене погіршення стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги нирок, тобто хронічна гіпоксія зміщує цю рівновагу в бік активації утворення прооксидантів та інтенсифікації процесів ПОЛ при одночасному пригніченні активності антиоксидантів.

УДК 591.465.31"465"

ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ НАД'ЯЄЧКА ЩУРІВ В РІЗНІ ВІКОВІ ПЕРІОДИ

Пастухова В.А.

Луганський державний медичний університет

Мікроскопічними методами було досліджено над'яєчко щурів різних вікових груп (статевозрілі та старі). Встановлено, що над'яєчко статевозрілих тварин представлено численними інвагінаціями протоки придатку, в просвіті якої розміщується значна кількість сформованих сперматозоїдів. Епітелій протоки придатка вистелений одношаровим низькопризматичним епітелієм, клітини якого мають мікроторсинки на апікальній поверхні, зернисту цитоплазму та еухромні ядра в базальній частині. Ядра поодиноких епітеліоцитів ущільнюються та переміщуються до апікальної поверхні. Очевидно, дані клітини гинуть шляхом апоптозу та злищуються в просвіт протоки. Навколо суцільної базальної мембрани протоки розміщуються кілька шарів гладком'язових клітин. Інтерстиційний простір містить численні мікросудини, які здійснюють трофіку органа.

Характерні зміни виявлені в над'яєчку старих щурів. В просвіті протоки придатка спостерігається значна кількість еозинофільних конгломератів, зліпків сперматозоїдів та багатоядерних сперматид. Різко зменшена кількість зрілих сперматозоїдів, що є наслідком гальмування сперматогенезу в звивистих каналцях. Серед епітеліоцитів закономірно спостерігаються двоядерні клітини. Частина епітеліоцитів злищуються у просвіт протоки, чому передують ущільнення їх цитоплазми та ядер. Базальна мембрана протоки придатка звивиста, зберігає свою цілісність. Так само, як і в сім'яниках спостерігається інтерстиційний набряк, потовщення стінок мікросудин та часткова облітерація їх просвіту.

Таким чином встановлено, що функціонування над'яєчка починається після початку повного циклу сперматогенезу. На відміну від людського організму, епітелій протоки над'яєчка статевозрілих щурів вистелений одношаровим низькоциліндричним епітелієм, клітини якого мають на своїй апікальній поверхні мікроторсинки та проявляють морфологічні ознаки біосинтетичної активності. Значення цього органу в чоловічій статевій системі визначається здатністю клітин епітелію протоки придатка яєчка синтезувати численні паракринні речовини, що сприяють дозріванню сперматозоїдів та набуттю ними фертильної здатності. У старих тварин відбувається збільшення кількості двоядерних епітеліоцитів, що вказує на активні процеси ендомітозу в них. Активуються процеси апоптичної загибелі окремих епітеліоцитів. Очевидно, цей процес забезпечує елімінацію дефектних клітин. Порушення апоптозу може бути причиною розвитку пухлинних захворювань над'яєчка, які часто виникають в похилому віці.

УДК 616.831: 616.8-091.81-091.94: 616.16 -053.8/9

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОНО-ГЛИАЛЬНО-КАПИЛЛЯРНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В ПАРАГИППОКАМПАЛЬНОЙ ИЗВИЛИНЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Пирятинская Н.Е.

Харьковский национальный медицинский университет

Процессы старения организма в значительной степени связаны со структурными и функциональными изменениями нервной системы, которые приводят к нарушению регуляции ряда функций.

Целью нашей работы было исследование особенностей корковой области парагиппокампальной извилины головного мозга человека.

Материал и методы. Исследование проводилось на препаратах, полученных от 31 трупа человека обоего пола в возрасте от 22 до 83 лет, умерших от причин, не связанных с патологией и повреждением центральной нервной системы. Материал разделяли на возрастные группы по 10 лет. Применяли дисперсионный анализ.

Результаты исследования. Установлено, что в процессе старения происходит уменьшение содержания нейронов и капилляров при увеличении числа клеток глии. Степень выраженности этих изменений возрастает в процессе онтогенеза.

Выводы. Женщины и мужчины имеют различия в клеточном составе изучаемой области и разные темпы возрастных изменений. Это отражает влияние на процесс возрастных изменений организма факторов, связанных с физиологией пола.

В перспективе будет продолжено изучение этих параметров в детском и юношеском возрасте.

УДК 546.815/.819: 616. 94+034.4: 615.015.25

БАЛАНС МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ОБЛАСТИ РЕГЕНЕРАТА НИЖНЕЧЕЛЮСТНОЙ КОСТИ НА ФОНЕ СВИНЦОВОГО ОТРАВЛЕНИЯ И АНТИТОКСИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ «МАГНЕ В6»

Плеханова К.А., Мостовой С.О.

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Актуальность темы: изучение стадий посттравматической репаративной регенерации костной ткани в условиях неблагоприятных экологических факторов формирует представление о функциональной лабильности скелета, особенностях его функционирования и экологически обусловленных процессов превращения, которые приводят к нарушениям в опорно-двигательном аппарате.

Цель исследования: изучение химического состава периферического отдела нижней челюсти на фоне свинцового отравления и проводимой антитоксической коррекции.

В эксперименте использовалось 48 белых нелинейных крыс с массой тела 150-200г. Всем животным в течение 2,5 месяцев внутрижелудочно производилось введение ацетата свинца в дозе 100 мг/кг. По истечении этого срока животным воспроизводили модель перелома. В послеоперационном периоде животные были разделены на 2 группы по 24 особи. Животные 1 и 2 группы получали 1 мл стерильного физиологического раствора внутривентрально и препарат «МагнеВ₆». Нижние челюсти подвергались исследованию рентгенофлуорисцентным методом. Исследовался микроэлементный состав регенерата нижней челюсти. Содержание воды, минеральной и органической составляющей определяли с помощью процентно-весового метода. Полученный цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Химический состав регенерата животных, подверженных затравке ацетатом свинца, характеризуется выраженными явлениями гипергидратации. Изменения, выявляемые с помощью процентно-весового метода и рентгенофлуорисцентного метода сопровождаются выраженными нарушениями макромикроэлементного состава регенерата. Накопление Pb протекает быстрыми темпами и превышает показатели контроля на 586% ($p > 0,05$) к концу исследования. Количество меди (кофермента цитохромоксидазы) отстает от показателей контроля, частично объясняя низкую интенсивность процессов репарации. Химический состав регенерата на фоне применения препарата «Магне В₆» по интенсивности процессов декальцинации имеет тенденцию превышающую показатели серии животных затравленных свинцом. Соответственно это приводит к снижению зольности костной ткани. Дефицит минеральной составляющей приводит к тенденции увеличения содержания воды и гидрофильных микроэлементов. Полученные результаты позволяют предположить возможность усиления остеопоретических процессов в костной ткани на ранних этапах исследования. Следуют отметить слабовыраженную тенденцию к восполнению дефицита Cu. Содержание Pb имеет свои особенности, снижаясь более интенсивно и превышает показатели 5 серии от 11,5% ($p \leq 0,05$) на 7 сутки до 12% к 30 суткам. Полученные отличия в содержании Pb и Cu мы связываем с эффектом проводимой корригирующей терапии.

Выводы: Процессы репаративного остеогенеза сопровождаются процессами активной функциональной перестройки костной ткани в периферическом отделе нижней челюсти, связанной с восстановлением функции, которая имеет две фазы: деминерализацию в первые две недели опыта, накопление минеральной составляющей в последующие две недели исследования. Использование препарата «МагнеВ₆» оказывает неоднозначное действие: с одной стороны это проявляется в усилении явлений остеопороза на ранних этапах проводимой терапии за счёт наличия деминерализирующих свойств, с другой - в интенсивном снижении содержания свинца и в тенденции к регрессу купированного дефицита.

УДК:616.411-008:616.149-008.341.1:57.084.1

ЗМІНИ СЕЛЕЗІНКИ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.

Прокопець К.О., Ковальський М.П.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

Незважаючи на наявність достатньої кількості відомостей про стан судин і нервів селезінки в умовах портального блоку, ці дані нерідко суперечливі, важко порівняні й не завжди вирішують поставлених практикою медицини питань, а методичні підходи по їхньому визначенню і аналізу вимагають подальшого вдосконалення. У той же час розбіжності в оцінці й виборі методів лікування синдрому портальної гіпертензії (і особливо його ускладнень) значною мірою обумовлені відсутністю чітких критеріїв оцінки динаміки структурних перетворень судинного русла та нервового апарату селезінки.

Мета дослідження - визначити критерії для оцінки морфофункціонального стану селезінки при синдромі портальної гіпертензії з метою прогнозування динаміки змін органа залежно від строку існування патології.

Анатомічними, загальними та спеціальними гістологічними методами дослідження, гістохімічними

методиками, морфометричними методами на основі автоматизованих систем обробки зображень, а також статистичними - вивчені фрагменти селезінки експериментальних тварин (23 щура лінії Vistar) зі змодельованою методом хімічного внутрішньопечінкового блоку портальною гіпертензією на різних строках її існування.

При дослідженні виявлені наступні зміни:

В умовах експериментальної портальної гіпертензії в селезінці виникають значні компенсаторно-пристосовні і альтеративні зміни судин і нервів. В ранні строки портальної гіпертензії в результаті значного венозного застою виникає розширення внутрішньорганних судин селезінки. Порушення судинної проникності призводить до набряку всіх тканин селезінки, геморагічної та лімфоїдно-гістіоцитарної інфільтрації.

До 7-10 доби виразність вказаних вище змін зростає. Значно знижується ферментативна активність тканин селезінки.

На 30 добі експерименту судинна ємкість органу збільшується максимально. Дещо зменшується набряк тканин. Відмічається накопичення муко полісахаридів в стромі і стінках судин органу. Даний період характеризується збільшенням питомої ваги білої пульпи.

В термін 90 діб відмічалось незначні здвиги морфологічних змін в сторону їхньої нормалізації: зникає набряк тканин, зменшується ємкість судин селезінки, покращується ферментативна активність, але незмінно зростають процеси облітерації ділянок гемоциркуляторного русла, фіброз стромі і паренхіми органу.

Через 180 діб в результаті часткової облітерації ланцюгів гемоциркуляторного русла, тривалої гіпоксії тканин посилюються атрофія білої пульпи, фіброз червоної пульпи і судин органу, склероз стромі.

Висновки:

При експериментальній портальній гіпертензії у лабораторних щурів пластичну перебудовуються всі ланки судин селезінки з перевагою в ранні терміни - реактивно-деструктивних, а пізніше - компенсаторно-пристосовних змін з вираженням склерозом.

Зміни нервових апаратів при портальній гіпертензії носили реактивний характер з домінуванням процесів адаптації й компенсації. Частина нервових апаратів піддавалася дистрофії й деструкції.

Розвиток сполучної тканини в селезінці при експериментальній портальній гіпертензії мав тенденцію до зростання.

УДК: 616.24-002-008.6-056.3-057-092 : 612.015.11]-085.357.631

АКТИВНІСТЬ ТРАНСАМІНАЗ В КРОВІ ТВАРИН ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО АЛЬВЕОЛІТУ ТА КОРЕКЦІЯ ЇХ ЗМІН.

Регада М.С., Семенців Н.Г.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького м.Львів

Алергічні захворювання (АЗ) належать до найпоширеніших у світі. За даними дослідників, частота АЗ у різних країнах сягає 25-40 % від усього населення планети.

Серед великої групи захворювань бронхолегеневої системи особливе місце посідає екзогенний алергічний альвеоліт (ЕАА). ЕАА - є одним з імунно-алергічних захворювань легень, що характеризується дифузним ураженням альвеол та термінальних бронхіол, які виникають внаслідок інгаляції дрібнодисперсних частин органічного порошку.

На сьогодні вже вивчені етіологічні чинники захворювання, проте патогенетичні механізми формування ЕАА ще не повністю з'ясовані. Недостатньо вивченою залишаються ферментна активність сироватки крові при ЕАА.

Відомо, що ферменти приймають активну участь у розвитку алергічних реакцій. Метою нашої роботи було вивчити рівень аспартаттрансаміназа (АсАТ) та аланінтрансаміназа (АлАТ) у сироватці крові тварин з експериментальним алергічним альвеолітом.

Дослідження проводились на 60 морських свинках – самцях масою тіла 0,35 – 0,40 кг. Були взяті 6 груп тварин. Перша (10) – інтактні морські свинки (контроль), друга (10) – тварини на 34 добу АА. Відповідно третя, четверта та п'ята групи тварин (30) – морські свинки на 44, 54, 64 доби АА. Шоста група (10) – морські свинки з експериментальним алергічним альвеолітом після лікування ретаболілом, 5% розчин якого вводився внутрішньом'язово з розрахунку 2мг/кг маси тіла тварин тричі, через кожні 10 днів.

Експериментальний алергічний альвеоліт відтворювали за методикою О.О.Орехова, Ю.А.Кирилова (1985). Рівень АсАТ та АлАТ в сироватці крові визначали за методом Н.Райтмана та М.Френкеля (1957). Статистичне опрацювання одержаних результатів здійснювали за методом Стьюдента.

На 34 добу експериментального алергічного альвеоліту спостерігали зростання рівня АсАТ на 12,4%, АлАТ на 21,4% порівняно з контрольною групою. Надалі на 44 добу АА виявили подальше зростання рівня АсАТ та АлАТ на 119.2% та 96,2% відносно інтактних тварин. Тенденція до зростання рі-

вня даних ферментів у сироватці крові тварин з ЕАА зберігалась і на 54 та 64 день розвитку даної патології. Так показник АсАТ на 54 добу зріс на 120%, а АлАТ на 88,4% порівняно з контрольною групою. Відповідно на 173,9% та 148,1% зріс рівень АсАТ та АлАТ на 64 добу експериментальної моделі АА. На 64 день ЕАА у тварин котрим вводили ретаболіл виявили зниження АсАТ на 40,4% та АлАТ на 43,3% у порівнянні з тваринами яким не проводили корекції.

Одержані нами результати свідчать про однонапрямленість змін рівня активності АсАТ та АлАТ, що проявляється їх зростанням у сироватці крові тварин з експериментальним алергічним альвеолітом. Можна припустити, що ці зміни пов'язані з неспецифічним ураженням паренхіматозних органів та гіпоксією, що є наслідком виникнення експериментального алергічного альвеоліту. Після застосування ретаболілу рівень ферментів в крові знизився, що свідчить про позитивну дію препарату на організм.

УДК: 612.12:616-001.32-092.9:661.718.6

РІВЕНЬ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ КРОВІ ЗА УМОВ СИНДРОМУ ТРИВАЛОГО РОЗЧАВЛЮВАННЯ ТА ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ КООРДИНАЦІЙНОЮ СПОЛУКОЮ ГЕРМАНІЮ

Рисухіна Н.В.

Луганський державний медичний університет, м. Луганськ

Виникаючі порушення мікроелементного складу крові, зокрема гіпонатріємія та гіперкаліємія, за умов синдрому тривалого розчавлювання (СТР) легко пояснюються розвитком гострої ниркової недостатності (ГНН) внаслідок пошкодження ниркових канальців ендотоксинами, що бурхливо вивільняються при даному екстремальному стані. Високі ж показники летальності (близько 70%) при розвитку ГНН диктують гостру необхідність пошуку нових вискоєфективних засобів фармакологічної корекції ендотоксикозу посттравматичного ґенезу.

Проведеними нами раніше дослідженнями на моделі СТР була доведена наявність детоксикуючих властивостей у координаційної сполуки германію з магнієм та оксиетилідендифосфоновою кислотою (МІГУ-6). Тому метою нашого експерименту було дослідити вплив даної сполуки на рівень натрію (Na^+) та калію (K^+) у крові щурів за умов СТР.

Дослідження зразків венозної крові проводили на автоматичному аналізаторі газів та мікроелементів крові EasyStat (виробництва компанії Medica (США)) через 3, 9 та 24 години після декомпресії.

Встановлено, що застосування МІГУ-6 сприяє більш інтенсивному відновленню рівня Na^+ у порівнянні з контрольною групою (СТР без лікування) тварин та вже на 24-х годинній позначці його рівень не поступається такому у «здоровій» серії ($P>0,05$). Що ж стосується вмісту K^+ , то введення досліджуваної сполуки реалізується зниженням його рівня до такого, що є у інтактних тварин ($P>0,05$) на 9-й годині спостереження і, хоча концентрація даного іону дещо підвищується на 24-й годині експерименту, все ж він залишається нижче ніж у групі тварин без лікування.

Таким чином, результати дослідження мікроелементів крові тварин з ендотоксикозом травматичного походження на фоні застосування координаційної сполуки германію вельми переконливо свідчать про її здатність стабілізувати мікроелементний склад крові за рахунок мембраностабілізуючих властивостей та збереження ефективного функціонування видільного апарату нирок.

УДК 615.01:615.07:615.014

БЕЗПЕКА ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЯК СКЛАДОВА ЇХ ЯКОСТІ

Савченко Л.П., Бисага Є.І., Євтіфєєва О.А., Георгіяни В.А.

Національний фармацевтичний університет, м.Харків

На сьогоднішній день поняття якості лікарських препаратів є дуже актуальним. Кожен виробник (і аптека, і фармацевтичне підприємство) повинен гарантувати безпеку при їх прийомі. Всі ліки, виготовлені в Україні, повинні відповідати вимогам, наведеним в ДФУ. Безпека лікарських засобів гарантується дотриманням необхідних умов їх виготовлення та належним рівнем контролю їх якості. Сьогодні за вимогами ДФУ всі методики ідентифікації та кількісного визначення речовин повинні бути валідовані. Це стосується і методик аналізу, які використовуються для перевірки якості екстемпоральних лікарських форм. Для їх аналізу і зараз використовуються методики, які були розроблені ще в СРСР, але ж на той час поняття валідації не було і при розробці методів аналізу не було доведено їх точність та правильність.

Кафедрою якості стандартизації та сертифікації ліків ІПКСФ проводиться робота по доведенню можливості використання існуючих методик аналізу різноманітних лікарських форм, які часто виготовляються в умовах аптеки. Співробітниками кафедри проведена робота по валідації існуючих методик ідентифікації та кількісного визначення лікарських форм, виготовлених за індивідуальними прописами, які містять анестетики (прокаїну гідрохлорид та ін.), вітаміни (аскорбінову кислоту, нікотиніву кислоту,

піридоксину гідрохлорид та рибофлавін), антибактеріальні (левоміцетин і сульфаніламідні препарати) та антисептичні речовини (фурацилін). В процесі дослідження було проаналізовано всі можливі методи аналізу досліджуваних компонентів, виділені недоліки та переваги кожного із них. Проведена робота дозволила виділити оптимальні методи аналізу досліджуваних речовин, довести можливість їх використання як в аптеках, так і в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів. Показано, що кожен із методів має високу точність, правильність та стійкі до впливу факторів навколишнього середовища. Використання валідованих методів кількісного визначення компонентів екстемпоральних лікарських форм дозволить гарантувати безпеку при їх прийомі і виключити можливість відпуску неякісних лікарських засобів.

Також на нашій кафедрі проведені дослідження за вимогами статті 2.9.40 ДФУ «Однорідність дозованих одиниць». Об'єктом дослідження стали прості та складні порошки аптечного виготовлення. Метою дослідження було доведення можливості виготовлення в умовах аптеки порошків, які б відповідали наведеним в ДФУ вимогам. Було проаналізовано всі стадії виготовлення порошків за індивідуальними прописами, фактори, які впливають на якість їх виготовлення та рівень їх впливу, розраховано теоретичну невизначеність приготування порошків з врахуванням похибки обладнання, яке використовується для їх приготування, проведено порівняння якості дозування порошків за масою та за об'ємом. Доведено, що на якість виготовлення порошків прямий вплив здійснюють фізико-хімічні властивості готової порошкової маси, а не самих субстанцій, проведена його оцінка. В результаті проведених досліджень зроблено висновок щодо необхідності правильного підбору обладнання для дозування в залежності від фізико-хімічних властивостей порошкової маси для підвищення якості виготовлення (дозування) порошків в аптечних умовах.

УДК: 616.36:616.831-001:615.35:616-092.9

РІВЕНЬ ІЗОФОРМ ЦИТОХРОМУ P-450 ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА ЗАСТОСУВАННЯ КОРВІТИНУ

Садовник О.В.

Луганський державний медичний університет

Гіпоксичний синдром посттравматичного ґенезу призводить до накопичення в організмі речовин, які розгалужують процеси вільнорадикального окислення та інгібують функції багатьох ферментів, зокрема, пригнічення активності цитохрому P-450, що сприяє кумуляції в організмі екзо- та ендогенних речовин, може стати причиною розвитку токсичних явищ.

Метою роботи було вивчення стану ізоформ цитохрому P-450 як однієї з найважливіших складових детоксуючої системи клітини, в нормі та за умов закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ) на фоні фармакокорекції корвітином.

Вміст низькоспинового та окисленого цитохрому P-450 у гепатоцитах тварин визначали у динаміці - через 1, 3 та 6 діб з моменту моделювання ЗЧМТ, за допомогою ЕПР-спектрометра фірми "Varian" (США).

Експериментально доведено, що застосування потенційного церебропротектора – корвітину за умов ЗЧМТ реалізується модифікацією рівня парамагнітних комплексів гепатоцитів щурів за рахунок підвищення активності окисленого цитохрому у середньому на 43% та низькоспинового на 43,2%-51,2% порівняно з контрольною групою щурів (ЗЧМТ без лікування).

Таким чином, висока церебропротекторна ефективність корвітину, яка обумовлена в першу чергу його мембраностабілізуючими властивостями, що сприяє збереженню у функціонально активному стані основного компонента детоксуючої системи печінки – цитохрома P-450 в умовах, що моделюються.

УДК 611.33 + 611.018.73 + 612.135

ВИВЧЕННЯ ПРОСТОРОВОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ЛАНОК КРОВОНОСНОГО МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ЛЮДИНИ У ЄДНОСТІ З ТКАНИННИМИ УТВОРЕННЯМИ ШЛУНКОВИХ ЗАЛОЗ.

Свінцицька Н.Л.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Структура та функції слизової оболонки шлунка унікальні з точки зору синтопічної єдності мікроанатомічної будови, архітектоніки кровоносного макро-мікροциркуляторного русла та епітеліальних залозистих компонентів, секреторна діяльність котрих забезпечує функціонування слизово-бікарбонатного бар'єра. Відомо, що кількість і якість секрету шлункового соку напряму пов'язані з особливостями

морфології та функціонування кровоносного русла слизової оболонки шлунка. Актуальною морфологічною та клінічною проблемою на сучасному етапі залишається недостатність об'єктивних відомостей про особливості закономірностей організації кровоносного мікроциркуляторного русла в синтопічній єдності з шлунковими залозами.

Тому наше дослідження було спрямоване на одержання наочного уявлення про особливості мікротопографічних взаємовідносин різноманітних ланок гемомікроциркуляторного русла шлунка людини з тканинними утвореннями шлункових залоз.

Матеріалом для дослідження послужив матеріал, отриманий методом щипкової біопсії під час гастрофіброскопічних обстежень хворих на базі 1-ї міської клінічної лікарні м. Полтави (23 препарати). Одержаний біоптат слизової оболонки шлунка після промивання у фізіологічному розчині поміщали в 4% глютаровий альдегід на фосфатному буфері при рН 7,4 і додатково фіксували в 1% розчині чотириокису осмію. Після відмивання і дегідратації в спиртах із повільним переходом в ацетон, біоптат промочували та поміщали в Епон-812. З одержаних блоків готували серійні напівтонкі зрізи, які фарбували 0,1% розчином толуїдинового синього на фосфатному буфері. Утрата зрізів в серії більше 3% не дозволяється. Потім проводили мікрофотографування кожного зрізу при дотриманні єдиного для всієї серії кінцевого збільшення. Затим селективно виділяли контури досліджуваних структур та додаткових координат. В нашій роботі для виконання цього етапу ми використовували графічні фотореконструкції. Копіювали з фотовідбитків необхідні структури та додаткові координати на пластини, що є прозорими, для попередньої оцінки, аналізу та послідовності наступної укладки воскових пластин завтовшки 1-2 мм. Отримували контури досліджуваних мікрооб'єктів та додаткових координат, що дозволяють одержати правильну укладку заготовок, на воскових пластинах гострою голкою. Після цього вирізали з воскових пластин необхідні морфологічні структури гострим скальпелем. Окремі деталі зрізу повинні зберігати вірні взаємовідношення між собою, тому тимчасово зберігали штучні мостики. Потім проводили їх послідовну укладку один на другий. При цьому в контурах кровоносних судин віск із внутрішніх їх просвітів видалявся. В новоутворену порожнину вводили за допомогою скляного шприца рідку самотвердіючу пластмасу і, таким чином, отримували комбіновану (віск та пластмаса) реконструкцію. Таку комбіновану модель розміщували в кюветі та заливали гіпсом для виготовлення штампа та контрштампа. Віск виварювали та заміняли його на прозору безбарвну пластичну масу «Фторакс». Попередньо для того, щоб внутрішні структури воскової моделі не зміщалися під час пакування в кюветі, їх фіксували по краях. Після витягування моделі з кювети проводили її поліровку та, таким чином, отримували прозорі моделі.

Використання запропонованого способу дозволяє отримати збільшену реконструкцію шлункових залоз людини, яку можна вивчати з різних боків, отримуючи вичерпне тривимірне уявлення про форму та розміри, одержати наочне уявлення про мікротопографічні взаємовідносини різноманітних ланок гемомікроциркуляторного русла з тканинними утвореннями шлункових залоз людини.

УДК 611.134.9:611.137.3:611.65/.66

СУДИННІ РЕГІОНИ ВНУТРІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ЖІНКИ

Сізов О.С.

Київський медичний університет УАНМ, м. Київ

Судинна система має важливе значення в життєдіяльності організму людини. З нею тісно пов'язаний обмін, доставка поживних речовин, мікроелементів і кисню та видалення продуктів обміну. Особливо ця роль її необхідна для репродуктивної функції внутрішніх статевих органів. Тому мета нашого дослідження – вивчити судинні артеріальні регіони жіночих внутрішніх статевих органів необхідних для розробки нових топографо-анатомічно обґрунтованих оперативних втручань при патологічних процесах цих органів.

Дослідження проведені на 15 органокомплексах жінок віком від 20 до 70 років. Застосовувались такі методи дослідження: макро- і мікроприпаровка, ін'єкція артеріальних судин рентгеноконтрастними речовинами (свинцевий сурик), рентгенографія, фотографування та статистична обробка.

При дослідженні нами встановлено, що ліві і праві маткова і яєчникова артерії в матці, трубах і яєчникові приймають участь в формуванні трьох судинних регіонів: матково-піхвового – в межах нижньої третини тіла і шийки матки та склепіння піхви; матково-трубного – розташованого в середній і верхній третині тіла і дна матки та матковій частині, перешийка і початкового відділу ампулярної частини маткових труб; яєчничково-трубного, який забезпечує кровопостачання яєчника, латеральну частину ампулярного відділу і ліжку маткової труби. Кількість судин в перерахованих судинних регіонах – різна. Судини цих регіонів добре анастомозують між собою, що може бути використано для перев'язки головних артеріальних стовбурів при оперативних втручаннях.

Висновки: Маткова та яєчникова артерії у внутрішніх жіночих статевих органах утворюють три судинні регіони: матково-піхвовий, матково-трубний і яєчничково-трубний. Судини цих регіонів добре анастомозують між собою.

УДК: 616.61:546.173/175:599.323.4]-085.254

ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ АНГІОТЕНЗИН-І-КОНВЕРТУЮЧОГО ФЕРМЕНТУ НА СТРУКТУРНІ УРАЖЕННЯ ТКАНИН НИРОК ЩУРІВ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ ТИРОКСИНУ

Скрипниченко Г.В.

Одеський державний медичний університет

Актуальність теми досліджень обумовлена тим, що в Україні захворювання щитовидної залози є однією з найбільш поширених форм патології ендокринної системи. За даними літератури та проведених клінічних досліджень встановлено, що перебіг гіпертиреозу викликає в організмі істотні зрушення системного характеру та реєструються чітко виражені ознаки порушень обмінних процесів, обумовлені дією тиреостатиків, що назначалися з приводу гіперфункції щитовидної залози. Доведено, що гіпертиреоз викликає закономірні порушення основних параметрів, які характеризують функціональний стан нирок: зниження швидкості клубочкової фільтрації, посилення ренальних втрат осмотично активних речовин і протеїнів. Показано, що дисбаланс ниркових гуморальних систем ауторегуляції діяльності нирок відіграє важливу роль в патогенезі ренальних дисфункцій, які є характерними для перебігу гіпертиреоза. На тлі гіпертиреоїдного статусу організму спостерігається активація всіх основних компонентів ренин-ангіотензинової системи (РАС): підвищення біосинтезу ангіотензиногена, стимуляція активності ренину плазми крові, ріст експресії AT1 субпопуляції рецепторів ангіотензину-II в нирках та в серці. В той же час, висловлюються суперечливі думки з приводу патофізіологічних механізмів, що обумовлюють зміни функціонального стану ренальної паренхіми за умов гіпертиреозу: з одного боку, успішна корекція тиреоїдного статусу організму забезпечує нормалізацію показників діяльності нирок, з іншого, застосування блокаторів РАС сприяє нормалізації діяльності нирок на тлі високого рівня тиреоїдних гормонів в плазмі крові. Показано, що комбіноване призначення щурам тироксину і блокаторів РАС сприяє запобіганню структурних уражень тканин нирки.

Метою дослідження є вивчення впливу блокатора ангіотензину-I-конвертуючого ферменту (каптоприлу) на діяльність нирок щурів, що піддавались одноразовому або тривалому введенню тироксину.

Матеріали та методи. Тирокин (Т4) вводили внутришлунково, по 50 мкг на 100 г м.т. за 1 г або за 24 год до проведення функціонального тесту нирок, а також по 50 мкг на 100 г м.т. на добу, протягом 7 діб. Щурам, що підверглись одноразовому введенню Т4, каптоприл призначали у складі питної води (20 мг/л) за 24 год до одноразового введення Т4 або протягом 24 год з моменту введення Т4. В групі щурів, що отримували Т4 курсом 7 діб - протягом всього строку експерименту. Діяльність нирок тварин вивчали за результатами водневого навантаження.

Результат: показано, що реакція нирок на гостре введення тироксину на тлі попередньої блокади РАС каптоприлом характеризується збільшенням об'єму діурезу та зниженням показників екскреції нирками осмотично активних речовин. Встановлено, що через 24 год. після комбінованого призначення тироксину і каптоприлу, реєструється нормалізація досліджуваних параметрів діяльності нирок: збільшення кліренсу креатиніну і зменшення протеїнурії. Показано, що стійке пониження величини кліренсу креатиніну і зростання ренальних втрат осмотично активних речовин і протеїнів, реєстровані в умовах експериментального гіпертиреозу, успішно коригуються призначенням каптоприлу.

УДК: 616.63-092:612.014.463]-07

ОЦІНКА КОНЦЕНТРАЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ НИРОК ПРИ СОЛЬОВОМУ НАВАНТАЖЕННІ

Слободян К.В., Роговий Ю.Є.

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

Головна причина порушення концентраційної здатності нирок- ізогіпостенурії це – розлади функціональних резервів ниркового сосочка створювати локально у інтерстиції високу концентрацію осмотично активних речовин за умов депривації (відсутність споживання води впродовж 24 год), концентрація яких у нормі досягає 1200мосм/кг. Якщо після 24 год депривації величина осмолярності сечі не зростає до 1200мосм/кг, це свідчить про порушення функції нирок щодо осмотичного концентрування сечі. Важливим у експериментальних дослідженнях є точна та рання діагностика порушення концентраційної здатності нирок, своєчасне виявлення якої необхідне для попередження подальшого прогресування патологічного процесу в нирках. Порушення концентраційної здатності нирок діагностують шляхом утримання експериментальних тварин впродовж 24 год без споживання води (депривації), що суттєво знижує функціональні можливості та точність діагностики. Діагностика порушення концентраційної здатності нирок за достовірним зниженням ($p < 0,05$) осмолярності сечі нижче 1200мосм/кг після проведення навантаження 3% розчином хлориду натрію у кількості 5% від маси тіла з подальшим збиранням сечі впродовж 2 год є більш чутливим і точним методом діагностики концентраційної здатності нирок за рахунок розширення функціональної можливостей методу, скорочено час дослідження до 2 год, експериментальні тварини виділяють значний об'єм сечі (приблизно 5 мл), є можливість оцінити 100% порушення концентраційної здатності нирок у експериментальних тварин.

УДК: 611-018.5:612.122/.123.017.4]-019

ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ В НОРМІ

Согуйко Ю.Р., Кривеко Ю.Я.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

У зв'язку з відсутністю достатньої кількості даних щодо біохімічних показників крові щура в нормі, нами було проведене біохімічне дослідження та отримані розширені дані по даній проблематиці.

Досліджено 20 статевозрілих щурів – самців, масою 100-130 гр., лінії Вістар. Використовувалась методика забору крові з хвостової вени. Всі тварини містились в умовах віварію і робота проводилась згідно „Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин”.

Метою нашого дослідження було визначення біохімічних показників в сироватці крові щурів в нормі.

Для проведення біохімічного дослідження крові щура використовувались наступні методики: оцінка глюкозного гомеостазу, визначення концентрації фруктозаміну в сироватці крові, визначення продуктів перекисного окислення ліпідів, оцінка активності каталази, визначення активності супероксиддисмутази, визначення відновленого глутатіону, визначення рівня α -токоферолу, визначення загальної антиоксидантної активності, інтенсивність нітрозивного стресу, оцінку ліпідного профілю.

В результаті проведених досліджень були отримані наступні біохімічні показники в сироватці крові щура в нормі :

Показник	Контрольні тварини, n=20
Базальна глікемія, ммоль/л	4,15 \pm 0,24
Базальна інсулінемія, пмоль/л	92,14 \pm 4,84
Фруктозамін, ммоль/л	1,88 \pm 0,13
Тригліцериди, ммоль/л	0,58 \pm 0,04
Загальний холестерин, ммоль/л	1,15 \pm 0,05
Неестерифіковані жирні кислоти, ммоль/л	0,64 \pm 0,08
Дієнові кон'югати, ммоль/л	0,195 \pm 0,028
Триєнові кон'югати, ммоль/л	0,294 \pm 0,037
Оксидієнові кон'югати, ммоль/л	0,187 \pm 0,020
Малоновий діальдегід, ммоль/л	0,96 \pm 0,09
NO _x , мкмоль/л	15,09 \pm 1,55
Відновлений глутатіон, ммоль/л	0,25 \pm 0,02
Активність каталази, мкат/л	15,74 \pm 0,08
Активність супероксиддисмутази, Од/мл	32,48 \pm 2,72
Церулоплазмін, мг/л	249,66 \pm 15,16
α -токоферол, нмоль/мл	12,02 \pm 0,48
Загальна антиоксидантна активність, %	54,84 \pm 2,62

В результаті проведених досліджень встановлено біохімічні показники в сироватці крові щура в нормі, що в подальшому дасть нам можливість провести порівняльну характеристику норми та динаміку змін при тривалій гіперглікемії.

УДК: 616.34-007.272-092.9

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РІЗНИХ СПОСОБІВ МОДЕЛЮВАННЯ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ

Стахов В.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова,

Вступ. Кишкова непрохідність (КН) у дітей на сьогодні залишається досить актуальною проблемою медицини за рахунок важкості її ранньої діагностики. Летальність при кишковій непрохідності сягає 15-30 % та не має помітної тенденції до зниження (Н.Н. Богомолова, 2002 р., І.А. Єрєухін, 1999 р., В.М. Буянов, 1999 р., Б.С. Бріскін, 2001 р.). Для вивчення ефективності нових методів діагностики, зокрема і діагностики КН, багато дослідників використовують метод експериментального моделювання. Створивши модель досліджуваної патології, можна вивчати можливості, ефективність, зручність, досконалість, параметри та характеристики нових методів її діагностики.

Мета. Визначення найефективніших способів створення найбільш наближених до природних моделей високої та низької повної і часткової кишкової непрохідності для подальшого вивчення особливостей патологічної перистальтики.

Матеріали і методи. В експерименті було задіяно 30 білих безпородних щурів віком 1,5-2 місяці з масою тіла 200 \pm 30 г. Застосовувався внутрішньом'язовий наркоз – кетамін 5 % у розрахунку 30 мг/кг маси тіла. Контроль результатів моделювання та стану кишечника здійснювався за основними об'єктивними показниками гомеостазу тварин протягом першої, другої та третьої доби після операції.

Повну обтурацію кишечника моделювали так: перев'язували кишку широкими тканинними смужками у двох місцях на відстані 3-5 см; здійснювали локальне стиснення кишки жорстко-еластичними пластинками; перетискали просвіт кишки шовковою лігатурою.

Часткову непрохідність кишечника моделювали звужуючи просвіт кишкової трубки широкими тканинними смужками у двох місцях на відстані 3-5 см; накладанням шовкової лігатури на кишку; створенням навколо кишки жорстко-еластичного каркасу з діаметром меншим, ніж у кишкової трубки.

Висновки.

1. Найбільш наближеним до природної повної та неповної кишкової непрохідності, а також надійним є моделювання шляхом перев'язки кишки широкими тканинними смужками.

2. Найменш травматичними та найкращими для ранньої діагностики моторики кишечника є методики перев'язки кишки шовковою лігатурою та тканинними смужками, оскільки проведення нервового імпульсу при цих методиках не переривається, що зберігає проведення перистальтичної хвилі через місце обтурації.

3. Найтравматичнішим та найменш фізіологічним є спосіб моделювання кишкової непрохідності шляхом локального стиснення кишки жорстко-еластичною пластинкою.

УДК:616.681-002-092.9:618.36-001.18-089.843

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЗМІН СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ АСЕПТИЧНОМУ ОРХІТІ ТА ПРИ ПІДШКІРНІЙ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ПЛАЦЕНТИ

Стецюк Є.В.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Метою експериментального дослідження було вивчення реакції сім'яників на підшкірну трансплантацію плаценти на фоні гострого орхіту.

Результати аналізу показників діаметру звивистих каналців при асептичному запаленні та при корекції його підшкірною трансплантацією кріоконсервованої плаценти при різних термінах дослідження достовірно варіювали з поступовим наростанням при $p < 0,05$ (при асептичному запаленні до 7 доби, а при корекції його до 5 доби), які поступово достовірно знижувались вже на 21 добу при корекції асептичного запалення, та на 30 добу при експериментальній моделі гострого орхіту. Різниця статистично в них була недостовірною навіть при 5% рівні значності ($p > 0,05$). Про зміну висоти сперматогенного епітелію свідчили показники, які статистично достовірно наростали починаючи з 2 доби при асептичному запаленні при $p < 0,05$, а при корекції змодельованого гострого асептичного орхіту вже через 24 години після початку експерименту при $p < 0,05$. Статистично достовірне наростання висоти сперматогенного епітелію при $p < 0,05$ при асептичному запаленні до 5 доби, а при корекції його до 3 доби. Після повного або часткового відторгнення клітин сперматогенного шару від базальної мембрани звивистих каналців поступово відновлювалась висота сперматогенного епітелію за рахунок внутрішньоканальцевої проліферації клітин гермінативного шару. Проліферація починалась з 7 доби, а при корекції гострого асептичного орхіту трансплантацією кріоконсервованої плаценти – з 5 доби при $p < 0,05$. Аналізуючи кількісні зміни клітин Сертолі на різних термінах запалення, виявлено, що кількість їх статистично недостовірною протягом всіх термінів, а змінюється тільки на 5, 7 та 10 доби при $p < 0,05$, яке характерно було, як для асептичного запалення, так і для його корекції. При аналізі отриманих значень об'єму ядер клітин Сертолі виявлено, що цей показник поступово рівномірно збільшувався у порівнянні з контролем, але статистично був достовірний лише з 2 по 14 доби експериментального асептичного запалення, а при корекції асептичного орхіту трансплантацією кріоконсервованої плаценти – до 10 доби при $p < 0,05$.

Таким чином, нами статистично достовірно доведено, що підшкірна трансплантація кріоконсервованої плаценти змінює плин гострого токсичного асептичного запалення шляхом скорочення альтеративних та ексудативних проявів в структурі сім'яників, порівняно з показниками змодельованого асептичного запалення і активує процеси внутрішньоканальцевої репарації та проліферації.

УДК:617.735-002-092.9:618.36-001.18-089.843

ВПЛИВ ПІДШКІРНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО РЕТИНІТУ НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ У ЩУРІВ

Стецюк О.О.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Метою експериментального дослідження було вивчення реакції структурних компонентів сітківки ока щурів при одноразовій підшкірній трансплантації кріоконсервованої плаценти на фоні гостро асептичного ретиніту.

Вивчаючи напівтонкі зрізи 1-ї доби було встановлено, що в сітківці та судинній оболонці поступово виникають деструктивні зміни, які нагадують наявні у людей, що страждали гострими ретинітами. Спостерігалися незначно розширенні кровоносні судини ГМЦР. На 2-у добу в ГМЦР спостерігаються явища вираженого стазу. Просвіт кровоносних капілярів, посткапілярних венул і венул розширений, заповнений форменими елементами крові, наявні явища периваскулярного набряку. Про наявність застійних явищ у венулах свідчить закриття їх просвіту форменими елементами крові, зменшення їх щільності, звуження цитоплазми ендотеліоцитів, дезорганізація інтерстицію, яке супроводжувалося вираженим зменшенням товщини внутрішнього ядерного шару, за рахунок набряку в гангліонарному та внутрішньому сітчастому шарі. В зовнішньому ядерному шарі виявлено більш компактне розміщення ядер. На більшому збільшенні мікроскопа в ділянках розладу кровообігу в просвіті судин чітко виражені явища складування еритроцитів, набряк периваскулярної тканини, який розповсюджується на гангліозний шар. На третю добу зберігається набряк сітківки, він переважно позаклітинний, розміщений в шарі нервових волокон, гангліозних клітинах і внутрішньому сітчастому шарі. З часом позаклітинний набряк захоплює і зовнішній сітчастий шар. Ймовірно, що розлад кровообігу, який супроводжується набряком міжклітинної речовини, обумовлює дистрофічні зміни вказаних клітинних елементів. Останнє має зворотній характер в залежності від виду місцевих розладів кровообігу.

УДК 615.225.2:615.015.35].001

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА

Стрілець О.П., Трутаєв І.В., Стрельников Л.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Основна концепція у сучасному лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) полягає у необхідності досягнення цільового і стабільного рівня артеріального тиску (АТ). Окрім монотерапії, при лікуванні АГ використовуються комбінації із двох, трьох і більше антигіпертензивних препаратів. Більшість хворих на АГ потребує такої багатокомпонентної антигіпертензивної терапії для досягнення рекомендованого рівня АТ. Використання декількох препаратів для комбінованої терапії повинно відповідати наступним умовам: препарати повинні мати взаємодоповнюючу дію, покращення результатів повинно досягатися в результаті їх сумісного використання, препарати повинні мати близькі фармакодинамічні і фармакокінетичні показники, що особливо важливо для фіксованих комбінацій. Використання фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів, які мають різні механізми дії, збільшує ефективність у плані контролю за рівнем АТ і покращує переносимість, пов'язану з дозозалежними небажаними явищами. Поряд з контролем за рівнем АТ захист органів-мішеней – одна із найважливіших цілей антигіпертензивної терапії.

Метою даної роботи є вивчення гострої токсичності нового комбінованого препарату для лікування АГ.

Об'єктом дослідження є комбінований препарат під умовною назвою «Біпам», який в якості діючих речовин містить комбінацію антигіпертензивних препаратів з різними механізмами дії, а саме: бісопролола фумарат (β-адреноблокатор), лізиноприла дигідрат (інгібітор АПФ), індапамід (діуретик).

Гостру токсичність препарату вивчали на двох видах тварин – статевозрілих білих мишах чоловічої і жіночої статі і білих щурах обидвоєї статеві лінії WAG (Вістар).

У досліді на мишах використовували порошкоподібну суміш препарату «Біпам», до складу якої крім діючих входять і допоміжні речовини. Її брали у вигляді 20-40% зависі на 3% свіжевиготовленому крохмальному слизу. Суміш через зонд вводили до шлунку мишей у зростаючих дозах від максимальної переносимості до абсолютної смертельної. На основі отриманого ряду доз обчислювали середньолетальну дозу ЛД₅₀ за методом Кербера, яку виражали у г/кг маси тварин.

Вивчення гострої токсичності на щурах при внутрішньошлунковому введенні проводили експрес-методом, рекомендованим Саноцьким І.В. При спостереженні за тваринами у досліді звертали увагу на клінічну картину гострого отруєння, контролювали терміни загибелі тварин і їх число. За вижившими тваринами спостерігали протягом 14 діб контролюючи загальний вигляд, поведінку, стан видимих слизових і шерсті, харчову і питну активність, реєструючи їх масу. Про ступінь токсичності судили за величиною ЛД₅₀ у відповідності із класифікацією Сидорова К.К.

Отримані експериментальні дані показали, що новий комбінований препарат «Біпам» у дослідях на мишах і щурах володіє загальнотоксичною дією, викликаючи на рівні токсичних доз гостре отруєння тварин. У відповідності з величиною ЛД₅₀ відповідно до класифікації Сидорова К.К. досліджуваний препарат відноситься до V класу токсичності (ЛД₅₀ в інтервалі 5-15 г/кг) – практично нетоксичних речовин.

УДК: 611.611: 611.13

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМОВ ЭКСКРЕТОРНЫХ СЕКТОРОВ В ДВУХСЕКТОРНОЙ ПОЧКЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЕЁ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ

Сухонос Р.А., Терещенко А.А., Кондрусик Н.Ю., Ткаченко О.Н., Горяинова Г.В.
Харьковский национальный медицинский университет

В настоящее время количество выявленных патологий почки постоянно увеличивается. Все чаще возникает необходимость хирургического лечения почки, и современная оперативная нефрология все большее внимание уделяет органосохраняющим операциям, в первую очередь, резекциям органа, проведение которых требует необходимой анатомической базы. К сожалению, в основу разработки методик таких операций в большинстве случаев положены схемы распределения артериальных сосудов в паренхиме почки без учета особенностей строения её чашечно-лоханочного комплекса.

В ходе исследования, проведенного на 119 препаратах изолированных почек человека, нами были изучены объемы экскреторных секторов почки при различных вариантах её кровоснабжения. Мы установили, что максимальный объем верхнего экскреторного сектора определяется в почке, состоящей из двух экскреторных секторов, при любых вариантах её кровоснабжения.

В двухсекторной почке, которая кровоснабжается двумя ветвями почечной артерии, направленными к полюсам органа, нами отмечен максимальный объем верхнего экскреторного сектора (69,14%), но при таком же варианте кровоснабжения такой почки объем нижнего экскреторного сектора минимален (30,86%). Наименьший объем верхнего экскреторного сектора (51,86%) в двухсекторной почке определяется в случае кровоснабжения органа тремя ветвями почечной артерии, при таком же варианте распределения ветвей почечной артерии в паренхиме почки нами отмечен наибольший объем нижнего экскреторного сектора.

В случае кровоснабжения двухсекторной почки двумя ветвями почечной артерии, идущими к передней и задней поверхностям органа, объемы и верхнего и нижнего экскреторных секторов занимают среднее положение (57,6% и 42,4% соответственно).

На основании установленных объемов экскреторных секторов почек человека, зная особенности кровоснабжения каждого конкретного органа, можно правильно выбрать варианты перевязки артериальных сосудов почки и рассчитать функциональный объем оставшейся части резецированного органа. Приведенные нами данные помогут также избежать опасных кровотечений при выполнении органосохраняющих операций на почке.

УДК 591.88:591.481.1

ВЛИЯНИЕ ДЕСТРУКЦИИ ЧАСТЕЙ МИНДАЛЕВИДНОГО ТЕЛА НА НЕЙРОНЫ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЯДЕР СПИННОГО МОЗГА

Тарасов К.Н., Горишнуова О.Ю., Гречишкин Д.А., Васильчук И.А., Моисеева М.И.
Луганский государственный медицинский университет

Изучение влияния миндалевидного тела (МТ) на двигательные центры спинного мозга является актуальным как для практической, так и теоретической медицины. МТ обеспечивает автоматизм движений и принимает участие в регуляции тонуса мышц.

Целью исследования было изучение в эксперименте влияния деструкции частей МТ на нейроны двигательных ядер спинного мозга.

Материалом исследования явился спинной мозг кошки – 22 объектов. Из них 10 животных составляли контрольную группу и 12 – экспериментальную (произведены стереотаксические операции). Животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом на 7-13 сутки после операции. Спинной мозг фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин-целлоидин и срезы окрашивали крезоловым фиолетовым по Нисслю.

Микроскопическое исследование двигательных ядер спинного мозга при сочетанном разрушении частей МТ позволило установить в нейронах самые разнообразные изменения, которые имеют как реактивный, так и деструктивный характер.

В двигательных ядрах появляются сморщенные нейроны; гиперхромно и гомогенно окрашенные клетки; нейроны в состоянии кариоцитолита; нейроны с наличием вакуолей в цитоплазме, деформации.

цією клеточного ядра, ектопией і гіпертрофией ядрешка.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о том, что деструкция МТ сопровождается реактивными и деструктивными изменениями части нейронов двигательных ядер передних рогов спинного мозга.

УДК 616.831.8-091.81-02:616.831-005.1.031.31

СТРУКТУРНА РЕОРГАНІЗАЦІЯ КАРДІОРЕСПІРАТОРНИХ НЕЙРОНІВ ДОВГАСТОГО МОЗКУ ПРИ ІНСУЛЬТАХ ПІВКУЛЬОВОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

Тертишний С.І.

Запорізький державний медичний університет

Вивчення процесів структурної реорганізації кардіореспіраторних нейронів стовбура головного мозку у хворих з півкульовими інсультами необхідне для більш диференційованого підходу в патологоанатомічній діагностиці зворотних і незворотних пошкоджень стовбурного кардіореспіраторного центру, а також аналізу танатогенеза.

Метою роботи було виявлення закономірностей структурно-функціональної реорганізації нейронів кардіореспіраторних ядер довгастого мозку у померлих хворих в різні терміни після півкульових інсультів, ускладнених вторинним стовбурним синдромом.

Проведений ретроспективний клініко-морфологічний аналіз і патологоанатомічне дослідження стовбура і півкуль головного мозку 467 померлих хворих з півкульовим інсультом, ускладненим вторинним стовбурним синдромом. Нейроморфологічні методи дослідження включали забарвлення гематоксиліном і еозином, тінінном за Ніслем, комп'ютерну морфометрію з використанням системи цифрового аналізу зображення KS 200 (Kontron Elektronik, Німеччина). Дані обробляли пакетом прикладних і статистичних програм KS 200, Excel 7.0 і Statistica 6.1.

Клініко-патологоанатомічний аналіз показав, що у померлих хворих з першої доби від початку захворювання при півкульових вогнищах (гематома або інфаркт) з руйнуванням підкіркових вузлів, внутрішньої капсули, зорового горба і з швидким розвитком дислокаційного синдрому клінічно реєструвалися нижньостовбурні поразки із значними порушеннями кардіореспіраторних функцій. Через 1 добу від початку захворювання (внутрішньомозкова гематома) площа поперечного перетину нейронів дорзальної респіраторної групи (DRG) становила $337,31 \pm 97,19 \text{ мкм}^2$, що нижче на 14,92% порівняно з контрольними спостереженнями. Кількість нормохромних збережених нейронів в цей термін складала 49,65%, гіперхромних нейронів – 17,5%, вакуолізованих – 26,6%, незворотно змінених – 6,25%. У хворих, померлих на 2–4 добу на території довгастого мозку реєструвалась значна виразність вторинних геморагічних проявів на стороні півкульового вогнища з ушкодженням більшої частини ядер дихально-го центру. Показники ядерно-цитоплазматичного відношення в нейронах зменшувались на 18,5%, що свідчило про наростання незворотних змін в метаболізмі нейронів. Через 3 доби від початку захворювання площа поперечного перетину нейронів становила $379,21 \pm 117,46 \text{ мкм}^2$ (зниження на 4,35%), кількість гіперхромних нейронів складала 30,04%, незворотно змінених, гіперхромних нейронів – 15,08%. В подвійному ядрі (вентральна респіраторна група, VRG) в ранні терміни захворювання набряклі зміни нейронів були виражені у меншій мірі порівняно з нейронами DRG. Через 3 доби площа поперечного перетину складала $293,42 \pm 80,1 \text{ мкм}^2$ (зниження на 15,86%), кількість гіперхромних нейронів становила 41,2%, вакуолізованих – 29,48%, зморщених, незворотно ушкоджених гіперхромних нейронів – 4,5%, клітин-тіній – 2,0%. Зниження щільності нейронів корелювало з об'ємом півкульового вогнища і виразністю клінічних проявів стовбурного синдрому, а також зі ступенем порушення кардіореспіраторних функцій ($r = 0,61$; $p < 0,001$). Коефіцієнт кореляції між відсотком випадіння нейронів і виразністю кардіореспіраторних розладів вказував на наявність позитивного середнього ступеня тісноти зв'язку між цими процесами ($r = 0,59 \pm 0,05$; $p < 0,001$).

При об'ємі півкульового інфаркту до 75 см^3 руйнуванню піддавалися тільки окремі нейрони, шляхом коагуляційного некрозу. Кількість нейронів через 3 доби від початку захворювання в одиниці площі було знижено в ядрі одиночного шляху на 5,5 %, у подвійному ядрі на 2,5%. При вогнищах більш ніж 150 см^3 , щільність нейронів в ядрах була знижена відповідно на 21,8% і 11,5%.

Через 6 діб від початку захворювання клінічні прояви вторинного стовбурного синдрому обмежувалися переважанням вегетативних розладів, а порушення дихання протікало по типу центральної неврогенної гіпервентиляції або дихання Чейна-Стокса. Щільність нейронів в цей термін в DRG була знижена на 4,25%, площа поперечного перетину нейронів складала $432,33 \pm 101,13 \text{ мкм}^2$ (збільшення на 9,04%), кількість світлих вакуолізованих нейронів склало – 25,65%, гіперхромних нейронів – 34,3%, незворотно змінених нейронів – 15,55%. У подвійному ядрі також домінували гіперхромні нейрони, кількість яких складала 35,8%, площа поперечного перетину нейронів була знижена на 21,3%. Кількість гіперхромних, незворотно змінених нейронів складала 12,6%.

Аналіз морфо-функціональної реорганізації кардіореспіраторних нейронів у померлих через 9 діб

показав, що кількість збережених нейронів становила 30,1%, гіперхромних – 32,05%, вакуолізованих – 24,63%, незворотно змінених – 13,22%. У померлих через 12 діб і в подальші терміни після початку захворювання кількість збережених нейронів складала 50,73%, гіперхромних нейронів – 25%, вакуолізованих – 13,36%, незворотно змінених – 10,91%.

Висновок: у хворих на півкульовий інсульт, ускладнений вторинним стовбурним синдромом в анатомічно збереженому стовбурі мозку реєструються значні структурно-функціональні зміни в нейронах кардіореспіраторних ядер довгастого мозку зі збільшенням кількості вакуолізованих нейронів в ранні терміни захворювання (до 29,48% на 3 добу) і збільшенням гіперхромних (до 35,8%) і незворотно змінених нейронів (до 15,55%) на 6 добу після виникнення мозкового інсульту. Вказані зміни являються ознакою тяжкого ушкодження ядер кардіореспіраторного центру і можуть становити морфологічну основу недостатності функціональної системи забезпечення кардіореспіраторних функцій.

УДК 591.478.1

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОРГАНОВ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИМУНОФАНА И ЦИКЛОФОСФАНА

Ткачева Е.Н., Петизина О.Н., Шмуклер Ю.Л., Чебарова Ю.Л., Кащенко С.А.

Луганский государственный медицинский университет

Изучение периферических органов иммунной защиты и пути изменения их активности представляют важное направление современной иммунологии. Данные органы направлены на выполнение главной функции нашего организма – поддержание гомеостаза путем антигензависимой дифференцировки и пролиферации лимфоцитов.

Целью работы явилось получение морфологических особенностей строения тимуса, селезенки, лимфатических узлов, пейеровых бляшек, печени, семенников под влиянием имунофана и циклофосфана. Эксперимент проводился на 120 неполовозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 50–80 г. Первой группе животных однократно внутримышечно вводили циклофосфан в дозе 2,86 мг/кг, второй-имунофан в дозе 0,71 мг/кг по схеме. Контрольным животным вводился физиологический раствор. Забор материала производили на 1, 3, 7, 15, 30 сут. Гистологические срезы изготавливались по стандартной методике. Препараты оценивали с помощью морфометрии, которая проводилась на автоматизированном морфометрическом комплексе, на базе микроскопа «Olympus».

У неполовозрелых особей после воздействия имунофана количество бляшек увеличилось на 20% (1сут.), на 28% (30 сут.), осталось неизменным (3-5 сут.). Размеры возросли на 26% (30 сут.). Масса тимуса возросла на 31%-92% (1-7 сут.), уменьшалась на 16%-10% (15-30 сут.). Масса селезенки увеличилась на 37% (1 сут.), на 6% (30 сут.). После воздействия циклофосфана количество бляшек не изменилось (1-3 сут.), уменьшилось на 2%-5% (7-30 сут.). Снижение количества пейеровых бляшек выражено на 15 сут. (7%). Масса тимуса уменьшилась на 4%-10% (1-30 сут.) и селезенки - на 30% (30 сут.).

Таким образом под влиянием циклофосфана у крыс уменьшились, а под влиянием имунофана - увеличились линейные размеры периферических органов иммунной защиты.

УДК 591.481.1:591.444

РОЛЬ ГИПОТАЛАМУСА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛЕТУЧИХ КОМПОНЕНТОВ ЭПОКСИДНЫХ СМОЛ

Фомина К.А.

Луганский государственный медицинский университет

Экспериментальное исследование проведено на 60 половозрелых крысах-самцах, разделенных на 2 группы: интактные, и крысы, которые подвергались 2-хмесячному ежедневному ингаляционному воздействию летучих компонентов эпоксидных смол. Изучали супраоптическое (СОЯ) и паравентрикулярное (ПВЯ) ядра гипоталамуса, щитовидную железу и надпочечники. Были выявлены изменения, свидетельствующие о наличии нарушений в гипоталамической регуляции деятельности периферических эндокринных желез. В гипоталамусе большинство нейронов в СОЯ находится в состоянии накопления, а в ПВЯ – выведения нейросекреторного вещества. В цитоплазме нейронов обнаружены гипертрофированные митохондрии, большое количество гранул липофусцина, отек перинейрональных и перикапиллярных отростков астроцитов. Данные изменения указывают на то, что глиоциты не

справляются с выведением продуктов катаболизма нейронов. В щитовидной железе отмечается низкокпризматическая форма тироцитов, уплощение апикальной мембраны, уменьшение количества и размеров микроворсинок в сочетании с темными ядрами неправильной формы. В надпочечниках ад-ренокортикоциты значительно увеличиваются в размерах, содержат пикнотичные ядра, митохондрии с разрушенной наружной мембраной и кристами.

Вывод: Воздействие летучими компонентами эпоксидных смол вызывает органические и функциональные изменения крупноклеточных ядер гипоталамуса, что приводит к снижению функциональной активности периферических эндокринных желез.

УДК 615.015: 615.281

АНТИЛИЗОЦИМНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОБИОТИЧЕСКИХ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ НЕКОТОРЫХ ПРОБИОТИКОВ

Хувядж Джума

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика

Общеизвестно, что одним из факторов неспецифической защиты организма человека в отношении попадающих в него из внешней среды микроорганизмов, включая патогенные и условно патогенные, является секретируемый кожей и слизистыми оболочками человека лизоцим.

Лизоцим является литическим фактором для многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Для преодоления действия данного фактора многие микроорганизмы сами продуцируют лизоцим, т.е. обладают лизоцимной активностью или же продуцируют вещества, нейтрализующие действие лизоцима, т.е. обладают антилизоцимной активностью.

Очень важное значение лизоцимо/антилизоцимная активность имеет для пробиотических микроорганизмов на основе которых выпускаются препараты-пробиотики, как бактерийные препараты, предназначенные для профилактики и коррекции нарушений нормальной микрофлоры организма человека. Это обусловлено тем, что для того, чтобы пробиотический микроорганизм смог прижиться в организме человека и оказать положительное действие, он должен прежде всего закрепиться на клетках организма человека, преодолеть его неспецифические факторы защиты, в частности действие лизоцима, колонизироваться и только потом осуществить присущую ему антагонистическую активность по отношению к другим микроорганизмам. С этой точки зрения способность пробиотического микроорганизма нейтрализовать лизоцим следует, на наш взгляд, рассматривать как один из критериев оценки его биологической активности и эффективности препарата-пробиотика, в состав которого он входит. Вместе с тем антилизоцимная активность широко используемых пробиотиков еще практически не изучена. Поэтому целью данного исследования явилось изучение антилизоцимной активности пробиотических микроорганизмов, входящих в состав наиболее широко используемых пробиотиков - биоспорин, бифидумбактерин, бификол, субалин, линекс, нарин, колибактерин, лактобактерин.

Антилизоцимная активность пробиотических микроорганизмов, взятых для исследования пробиотиков, изучалась следующим образом: на плотную агаризованную питательную среду соответствующего исследуемому пробиотическому микроорганизму состава, приготовленную в чашке Петри, в ее центр, накладывался стандартный бумажный диск, пропитанный заданной концентрацией лизоцима (5, 10, 15 мкг лизоцима). Через 25-30 минут после наложения диска с лизоцимом к нему, отступя 2-3 мм от края диска, радиальными штрихами бактериальной петлей засеивали суспензию пробиотического микроорганизма в стерильном 0,9% водном растворе натрия хлорида в концентрации 10^6 клеток на 1 мл раствора по оптическому стандарту мутности. В качестве контроля к диску с лизоцимом подсеивалась суспензия клеток *Micrococcus lysodeikticus* в концентрации 10^6 клеток на 1 мл раствора (отрицательный антилизоцимный тест) и суспензия клеток *Staphylococcus aureus* в концентрации 10^6 клеток на 1 мл раствора (положительный антилизоцимный тест).

При исследовании анаэробных пробиотических штаммов микроорганизмов посе́вы помещали в контейнер с газопакетом, создающим анаэробные условия.

Чашку Петри с посевами инкубировали при 37°C в течении 18-20 часов и учитывали результаты. При этом наличие роста пробиотического микроорганизма непосредственно возле бумажного диска с лизоцимом свидетельствовало о наличии у пробиотического микроорганизма антилизоцимной активности, а наличие зоны отсутствия роста более 5 мм-об отсутствии у него антилизоцимной активности. Каждый опыт ставился в трех повторностях. С каждым пробиотическим микроорганизмом проведено не менее 10 опытов. Результаты проведенного исследования представлены в таблице.

Табл.

Антилизоцимная активність пробиотических мікроорганізмів, входящих в состав исследованных препаратів-пробиотиків

Исследованный пробиотик	Наличие /Отсутствие антилизоцимной активности
Биоспорин	+
Бифидумбактерин	+
Бификол	+
Линекс	-
Нарине	-
Субалин	+
Колибактерин	-
Лактобактерин	-

Из данных таблицы видно, что пробиотики – биоспорин, бификол, бифидумбактерин и субалин обладают антилизоцимной активностью, а пробиотики – линекс, нарине, колибактерин и лактобактерин такой активностью не обладают.

Вывод – при подборе пробиотических штаммов микроорганизмов для создания новых пробиотиков необходимо отдавать предпочтение тем штаммам, которые обладают антилизоцимной активностью.

УДК: 615.916'393 : 577.16

ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДУ АМІННОЇ СОЛІ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Цветкова Я.А.

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Останнім часом все більш уваги приділяється проблемі фармакологічного захисту людей від впливу негативних факторів навколишнього середовища. Значне місце серед екологічних забруднювачів займають засоби хімічного захисту сільськогосподарських культур. Висока ефективність та відносна дешевизна гербіцидів на основі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти обумовлює їх широке застосування в сільському господарстві. При довготривалому контакті з похідними цієї групи можливий розвиток морфофункціональних змін різних органів та систем, що є наслідком активації вільнорадикального перекисного окислення (ВРПО) ліпідів. Виходячи з цього, для корекції цих змін є доцільним призначення препаратів з антиоксидантними властивостями.

Метою даної роботи є дослідження впливу препаратів-антиоксидантів – α -токоферолу, аскорбінової кислоти та кверцетину на стан ВРПО ліпідів та антиоксидантних ферментів (АФ) у щурів-самців при хронічній інтоксикації амінонної сіллю 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти (2,4-ДА).

Тривале введення 2,4-ДА експериментальним щурам-самцям призводить до активізації процесів ВРПО ліпідів у крові та тканинах печінки, мозку та сім'яників: достовірного зростає рівень проміжних продуктів ВРПО ліпідів (дієнових кон'югатів та ТБК-реактивів), знижується антиоксидантна забезпеченість крові та тканин печінки (показник спонтанного гемолізу еритроцитів, аскорбінової кислоти та відновленого глутатіону). При вивченні активності АФ – супероксиддисмутази, церулоплазміну та каталази у крові та тканинах спостерігалось зниження активності досліджених ферментів порівняно з інтактними тваринами.

Введення α -токоферолу ацетату тваринам на тлі хронічного надходження 2,4-ДА призвело до нормалізації рівня дієнових кон'югатів у крові та рівня ТБК-реактивів у тканинах мозку; але у тканинах печінки рівень ТБК-реактивів зберігається достовірно вище показників інтактних тварин. При дослідженні антиоксидантної забезпеченості виявлено підвищення рівня аскорбінової кислоти у тканинах печінки та відновленого глутатіону у крові у порівнянні з показниками тварин, які отримували 2,4-ДА, але ці показники залишалися нижче показників інтактних тварин. Також спостерігалась нормалізація активності досліджуваних АФ - супероксиддисмутази та церулоплазміну у крові.

Введення аскорбінової кислоти щурам-самцям при інтоксикації 2,4-ДА призвело до гальмування процесів ВРПО ліпідів - нормалізувався рівень дієнових кон'югатів у крові та достовірно знизився рівень ТБК-реактивів у тканинах печінки та мозку у порівнянні з показниками контрольної групи; достовірно підвищилися рівень аскорбінової кислоти у печінці та показник відновленого глутатіону у крові у порівнянні з показниками тварин, яким вводили токсикант. Також підвищилась активність супероксиддисмутази у крові, а активність церулоплазміну суттєво не змінилася у порівнянні з показниками тварин контрольної групи.

Тварини наступної групи отримували кверцетин на тлі інтоксикації пестицидом. Під дією препарату

також нормалізувався рівень дієнових кон'югатів у крові та достовірно знизився у порівнянні з показниками тварин контрольної групи рівень ТБК-реактивності у тканинах печінки та мозку; препарат гальмував падіння рівень аскорбінової кислоти у тканинах печінки. Також спостерігається наближення рівня відновленого глутатіону у крові до показників інтактних тварин. При дослідженні активності антиоксидантних ферментів виявлено нормалізацію активності церулоплазміну та достовірне підвищення активності супероксиддисмутази у порівнянні з показниками тварин, які отримували пестицид 2,4-ДА.

В цілому всі досліджувані препарати справляють позитивний вплив на біохімічні показники при хронічній інтоксикації пестицидом 2,4-ДА, але найбільш виражена нормалізуюча дія притаманна α -токоферолу ацетату.

Отримані результати підтверджують доцільність застосування препаратів-антиоксидантів з профілактичної та лікувальної метою при токсичному впливі на організм пестициду 2,4-ДА. Очевидно, доцільно використовувати комплекси препаратів антиоксидантів, які пригнічують процеси ВРПО ліпідів як у гідрофільних так і у гідрофобних, середовищах клітинних та неклітинних структур.

УДК 611.321:611.714/.716]-018.27

АНАТОМИЧЕСКИЕ СВЯЗИ КЛЕТЧАТКИ ПЕРЕДНЕГО ОКОЛОГЛОТОЧНОГО ПРОСТРАНСТВА С КЛЕТЧАТОЧНЫМИ ПРОСТРАНСТВАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ.

Центило В.Г., Павленко М.Ю., Крайникова Э.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Воспалительные процессы, развивающиеся в клетчатке переднего окологлоточного пространства, могут распространяться на шею и в средостение с угрозой для жизни больного. Поэтому изучение анатомических связей переднего окологлоточного пространства с клетчаточными пространствами челюстно-лицевой области и шеи имеет важное значение для оптимизации их дренирования.

В 12 случаях на нефиксированных трупах было изучено распространение индифферентного к тканям водного раствора красителя (в восьми случаях метиленового синего и в четырех случаях красной туши) при введении его в одну точку в клетчатку переднего окологлоточного пространства.

Вводили 10 мл (в 10 случаях) и 20 мл (в двух случаях) поверхностно под слизистую оболочку на 1 см дистальнее крыловидно-нижнечелюстной связки посередине ее высоты.

Во всех случаях раствором красителя заполнилась клетчатка переднего окологлоточного пространства с распространением до верхнего полюса поднижнечелюстной слюнной железы (ПСЖ) или под нее (девять случаев), в мягкое небо (четыре случая), дно полости рта и до подъязычной кости (два случая), за корень языка до надгортанника (в одном случае) и в щеку (в одном случае).

Наибольшее распространение окрашивания клетчатки наблюдали при введении 20 мл раствора красителя (выписка из протокола изучения № 11 от 28.07.2008г.)

В каждое окологлоточное пространство, на 1 см кзади от середины крыловидно-нижнечелюстной складки, в одну точку, поверхностно под слизистую оболочку введено по 20 мл водного раствора метиленового синего.

Справа прокрасилась клетчатка вдоль ПСЖ, на внутренней ее поверхности до большого рожка подъязычной кости. Кверху прокрашивание тканей распространилось в мягкое небо до его язычка. В дно полости рта (подъязычную область) и язык прокрашивание не прошло.

Слева – окрашивание клетчатки произошло аналогичным образом. При распрепаровке тканей видны промежуточное сухожилие двубрюшной мышцы и подъязычный нерв, которые не окрашены.

Распространение окрашивания клетчатки до поднижнечелюстной слюнной железы было ожидаемым в связи с тем, что она снизу замыкает переднее окологлоточное пространство. Тогда как редкие случаи распространения раствора красителя в подъязычную область были неожиданными, поскольку принято считать, что клетчатка подъязычной области продолжается в клетчатку переднего окологлоточного пространства.

Учитывая результаты введения водного раствора метиленового синего при предыдущих исследованиях в дно полости рта: окрашивание чаще всего не прошло в окологлоточное пространство и результаты введения водного раствора метиленового синего в окологлоточное пространство: окрашивание чаще всего не прошло в дно полости рта, можно предположить, что между клетчаткой дна полости рта и окологлоточного пространства имеются фасциальные пластинки, разделяющие эти пространства.

Полученные нами результаты анатомического изучения распространения индифферентного к тканям раствора красителя при введении его в клетчатку переднего окологлоточного пространства помогут в установлении топического диагноза при воспалительных процессах, локализующихся в этом пространстве, и разработке более эффективного способа его дренирования.

УДК 611.316.3-018.27

АНАТОМИЧЕСКИЕ СВЯЗИ КЛЕТЧАТКИ ПОДЪЯЗЫЧНОГО ПРОСТРАНСТВА С ПРИЛЕЖАЩИМИ АНАТОМИЧЕСКИМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ.

Центило В.Г., Павленко М.Ю., Крайникова Э.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Клетчаточные пространства подъязычной области часто вовлекаются в воспалительные процессы в случаях распространения одонтогенной или стоматогенной инфекции. Дальнейшее распространение, осложняющее воспалительные процессы клетчатки подъязычной области, происходит по жировым щелям и клетчатке, сопровождающей сосуды и нервы. Поэтому изучение сообщений клетчаточных пространств подъязычной области является актуальным для диагностики, профилактики и лечения указанных осложнений.

В 31 случае было изучено распространение индифферентного к тканям водного раствора красителя при введении его в одну точку в клетчатку дна полости рта.

После инъекции 10-20 мл раствора красителя в уздечку языка в строго сагиттальной плоскости на глубину 1,5 см (7 случаев) при распрепаровке окрашенного слоя клетчатки обнаружено, что окрасилась клетчатка между подбородочно-язычными мышцами. До подъязычной кости окрашивание не дошло. Распространения окрашивания в латеральном направлении не произошло. Волокна указанных мышц с обеих сторон не окрасились, хотя клетчатка между ними окрашена.

После инъекции 10 мл раствора красителя на 1,5 см латеральнее уздечки языка поверхностно под слизистую оболочку, в одну точку (7 случаев) прокрасилась клетчатка до латеральной поверхности подбородочно-язычной мышцы. Сама мышца не окрасилась. За среднюю линию окрашивание не прошло. Иссечена окрашенная клетчатка в фасциальном футляре.

Подлежащий слой – шило-язычная мышца. Под нее введено 10 мл водного раствора того же красителя. Окрасилась клетчатка в фасциальном футляре с частичным расслоением волокон шило-язычной мышцы и просвечиванием прокрашивания через них. Иссечена окрашенная клетчатка в фасциальном футляре.

Подлежащий слой – подъязычно-язычная мышца. Под нее введено 10 мл того же красителя в одну точку. Окрасился слой клетчатки в футляре и прокрашивание прошло в язык. Иссечен и этот клетчаточный слой.

Сосуды и нервы, которые находились в окрашенной клетчатке, не окрашивались, так же, как и подъязычная слюнная железа.

В 17 случаях в одну точку, поверхностно, на глубину среза иглы, под слизистую оболочку с язычной стороны в переходную складку введено от 10 до 20 мл водного раствора метиленового синего на уровне нижних моляров.

В 8 случаях (при введении 10 мл раствора) окрашивание клетчатки осталось в пределах дна полости рта вокруг подъязычной слюнной железы, еще в 2 случаях, кроме того, окрасилась клетчатка вокруг поднижнечелюстной слюнной железы. Железистая ткань, покрытая собственной капсулой, не окрашена. Еще в 4 случаях, кроме того, произошло окрашивание клетчатки переднего окологлоточного пространства. В одном случае распространение окрашивания клетчатки дна полости рта произошло за корень языка до надгортанника.

При двустороннем введении 20 мл раствора красителя на одном трупe справа прокрашивание в язык и дно полости рта не прошло.

Окрасилась боковая стенка глотки, прокрашивание прошло за корень языка почти до надгортанника (до латеральной язычно-надгортанной связи), в мягкое небо, окологлоточное пространство.

Вокруг дистальной поверхности поднижнечелюстной слюнной железы (ПСЖ) окрашивание прошло в поднижнечелюстной треугольник, под подъязычную кость и вдоль язычной и лицевой артерий до бифуркации общей сонной артерии.

Слева также прокрашивание в язык и дно полости рта не прошло. Окрасилась клетчатка окологлоточного пространства, но меньше, чем справа. Вокруг ПСЖ окрашивание таким же образом прошло в сонный треугольник к бифуркации общей сонной артерии и передним ветвям наружной сонной артерии.

Таким образом, нашим изучением установлено, что клетчаточное пространство между подбородочно-язычными мышцами является достаточно изолированным от рядом расположенных клетчаточных пространств и источников одонтогенной инфекции, что объясняет редкую локализацию воспалительных процессов в этом клетчаточном пространстве.

В данном изучении обозначился возможный путь контактного распространения воспалительного процесса из клетчатки подъязычного клетчаточного пространства в клетчатку поднижнечелюстного треугольника вокруг поднижнечелюстной слюнной железы и далее - в сонный треугольник вдоль язычной и лицевой артерий.

Выявленное нами окрашивание клетчатки преднадгортанникового пространства при введении раствора красителя в клетчатку подъязычного пространства побуждает к изучению распространения водного раствора красителя при введении его непосредственно в преднадгортанниковую клетчатку.

УДК 611.714/.716-018.27:611.22

АНАТОМИЧЕСКИЕ СВЯЗИ КЛЕТЧАТОЧНЫХ ПРОСТРАНСТВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕЙ С КЛЕТЧАТКОЙ ПРЕНАДГОРТАННИКОВОГО ПРОСТРАНСТВА.

Центило В.Г., Павленко М.Ю., Крайникова Э.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Воспалительные процессы, развивающиеся в преднадгортанниковом пространстве, вызывают обструкцию верхних дыхательных путей с угрозой асфиксии. В это клетчаточное пространство могут распространяться воспалительные процессы челюстно-лицевой области. Изучение возможных путей такого распространения важно для профилактики и выбора методов дренирования указанных воспалительных процессов.

На 22 нефиксированных трупах людей нами проведено изучение распространения водных растворов метиленового синего, красной туши и охры при поверхностном их введении в одну точку под слизистую оболочку между язычно-надгортанными связками (11 случаев) и под щито-подъязычную мембрану (11 случаев).

Между язычно-надгортанными связками раствор вводили на сформированном нами анатомическом препарате в количестве 5 мл (один случай), 15 мл (один случай) и 10 мл (девять случаев).

После введения раствора красителя образовывался "пузырь" между корнем языка и надгортанником на одноименной стороне в 9 случаях и с переходом на противоположную сторону - в двух (введено 10 и 15 мл раствора красителя).

При рассечении языка и подъязычной кости по средней линии и распрепаровке окрашенных тканей выявлено, что окрашивалась клетчатка между корнем языка и надгортанником с распространением окрашенного слоя до тела подъязычной кости (при введении 5 и 10 мл раствора), до тела и большого рожка подъязычной кости на стороне введения раствора (при введении 10 и 15 мл раствора).

В одном случае (введено 10 мл) окрашивание клетчатки произошло не только до подъязычной кости, но и опустилось между пластинками щитовидного хряща до слизистой оболочки гортани.

На срединном разрезе видно, что находящиеся в зоне окрашивания мышцы не окрашены (заключены в собственные фасциальные футляры).

Изучение распространения раствора красителя в указанном клетчаточном пространстве проводилось в комплексном изучении с окрашиванием соседних клетчаточных пространств для выяснения возможного распространения в них воспалительных процессов, локализующихся в челюстно-лицевой области.

На 11 нефиксированных трупах нами проведено изучение распространения водных растворов метиленового синего, красной туши и охры при их введении в одну точку под щито-подъязычную мембрану на глубину от 0,5 до 1,5 см в количестве 10 мл (10 случаев) и 20 мл (один случай).

В 10 случаях (при введении 10 мл раствора) образовался "желвак" под мышцами, лежащими ниже подъязычной кости, на уровне щитовидного хряща.

При распрепаровке и рассечении подъязычной кости выявлено окрашивание клетчатки над щитовидным хрящом с ограниченным его распространением в преднадгортанниковом пространстве или распространением до мышц корня языка (в четырех случаях).

При введении 20 мл раствора окрасилась клетчатка под мышцами, расположенными ниже подъязычной кости, впереди щитовидного и перстневидного хрящей до перешейки щитовидной железы.

Внутренняя поверхность подъязычной кости также окрашена и окрашивание распространилось между корнем языка и надгортанником (окрашенная клетчатка через слизистую оболочку просвечивается между правой боковой и средней язычно-надгортанными связками).

При введении двух растворов красителей различного цвета под щито-подъязычную мембрану и между язычно-надгортанными связками окрашенные в различный цвет слои клетчатки прилежали один к другому в преднадгортанниковом пространстве и не смешивались.

Щито-подъязычная мембрана при введении под нее индифферентного к тканям раствора красителя легко проницаема для него на всех исследованиях и прокрашивается клетчатка над пластинками щитовидного хряща (перед гортанью) и трахеей, что объясняет возможность распространения воспалительного процесса в средостение.

Воспалительный процесс из клетчатки между корнем языка и надгортанником может легко распространиться в преднадгортанниковое клетчаточное пространство, а отсюда через щито-подъязычную мембрану – на переднюю поверхность гортани и трахеи.

Полученные нами данные распространения индифферентного к тканям водного раствора красителя при медленном его введении под незначительным давлением дают основания для предвидения возможного распространения гноя, обладающего протеолитическими ферментами, при локализации воспалительных процессов в области корня языка и дна полости рта.

УДК 611.133-018.27:616.428-002-089

КЛЕТЧАТОЧНЫЕ СЛОИ СОННОГО ТРЕУГОЛЬНИКА, ИМЕЮЩИЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ БЛОКОВ УДАЛЯЕМЫХ ТКАНЕЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ШЕЙНОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ

Центило В.Г., Крайникова Э.В., Павленко М.Ю.

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

В сонном треугольнике находятся коллекторные и интегральные яремно-двубрюшный и яремно-лопаточно-подъязычный лимфатические узлы, в которые метастазируют раки всех локализаций челюстно-лицевой области. С целью уточнения показаний к выполнению операции супраомогиоидной шейной диссекции и оптимизации техники ее выполнения существенное значение имеет решение вопроса о возможности удаления в блоке клетчатки с лимфатическими узлами средней яремной цепи при сохранении нижней яремной цепи.

В 21 случае нами на нефиксированных трупах было изучено распространение индифферентного к тканям водного раствора красителя (в 17 случаях метиленового синего и в четырех случаях бриллиантового зеленого) при введении его в одну точку в клетчатку сонного треугольника.

Вводили 10 мл (в 20 случаях) и 20 мл (в одном случае) поверхностно под поверхностную пластинку шейной фасции с выпрепаровкой окрашенного слоя клетчатки в неокрашенных замыкающих его фасциальных пластинках и повторяли эти действия до достижения элементов основного сосудисто-нервного пучка шеи как, например, в данном случае (выписка из протокола №3 исследования от 15.07.2008г).

По латеральному краю верхнего брюшка правой лопаточно-подъязычной мышцы, по середине его высоты, поверхностно, субфасциально, в одну точку введено 20 мл водного раствора метиленового синего.

Наступило окрашивание тканей в традиционных границах сонного треугольника. Иссечены окрашенные в синий цвет ткани в замыкающих их неокрашенных фасциальных пластинках. Окрашивание распространилось выше промежуточного сухожилия и заднего брюшка двубрюшной мышцы, т.е. в традиционно описываемые границы поднижнечелюстного треугольника.

Под ставшую поверхностной фасциальную пластинку в аналогично расположенную точку введено 20 мл указанного красителя. Окрашивание тканей не вышло за границы сонного треугольника. Для иссечения окрашенного клетчаточного слоя в замыкающих его неокрашенных фасциальных пластинках пришлось включать фасциальные футляры верхнего брюшка лопаточно-подъязычной и кивательной мышц.

Под ставшую поверхностной фасциальную пластинку в аналогично расположенную точку введено 5 мл водного раствора метиленового синего. Окрашивание тканей осталось в границах сонного треугольника и располагалось над сонными сосудами. Иссечен окрашенный слой клетчатки в окружающих его неокрашенных фасциальных пластинках. Стенки сонных сосудов не окрасились. Над ними находится еще одна фасциальная пластинка.

Под ставшую поверхностной фасциальную пластинку в аналогично расположенную точку введено 10 мл водного раствора метиленового синего. Окрашивание тканей осталось в границах сонного треугольника и располагалось над сонными сосудами. Иссечен окрашенный слой клетчатки в окружающих его неокрашенных фасциальных пластинках. Стенки сонных сосудов не окрасились.

В сонном треугольнике до уровня расположения элементов основного сосудисто-нервного пучка шеи находилось три слоя клетчатки в 14 случаях, четыре слоя – в одном и два слоя – также в одном. В пяти случаях раствор красителя вводили глубже расположения ППФШ и окрашивание всегда оставалось в границах сонного треугольника.

Встречающиеся в окрашенной клетчатке лимфатические узлы сонного треугольника всегда располагались во втором окрашенном клетчаточном слое, т.е. выше уровня внутренней яремной вены, что обосновывает абластичность операций супраомогиоидной и функциональной шейной диссекции

Прослеживается фасциальная пластинка, идущая от поверхностной пластики фасции шеи (ППФШ) и промежуточного сухожилия лопаточно-подъязычной мышцы к собственному фасциальному футляру основного сосудисто-нервного пучка шеи, а точнее, к футляру внутренней яремной вены, что свидетельствует о возможности футлярного удаления в блоке тканей при выполнении супраомогиоидной шейной диссекции средней яремной группы лимфатических узлов, оставляя нижнюю группу этих узлов.

УДК 611.316.3-018.27:616.428-002-009

АНАТОМИЧЕСКИЕ СВЯЗИ КЛЕТЧАТОЧНЫХ СЛОЕВ ПОДНИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО ТРЕУГОЛЬНИКА, ИМЕЮЩИЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И ФОРМИРОВАНИЯ БЛОКОВ УДАЛЯЕМЫХ ТКАНЕЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ШЕЙНОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ.

Центило В.Г., Крайникова Э.В., Павленко М.Ю.

Донецкий Национальный медицинский университет им. М.Горького

Флегмоны поднижнечелюстного треугольника занимают по частоте первое место среди флегмон челюстно-лицевой области, а лимфатические узлы поднижнечелюстного треугольника являются первым этапом метастазирования для большинства злокачественных опухолей челюстно-лицевой области. Поэтому изучение анатомических связей поднижнечелюстного треугольника имеет значение как для лечения воспалительных процессов этой области, так и для выполнения операций шейной лимфаденэктомии.

В 26 случаях нами на нефиксированных трупах было изучено распространение индифферентного к тканям водного раствора красителя (в 20 случаях метиленового синего и в 6 случаях красной туши) при введении его в одну точку в клетчатку поднижнечелюстного треугольника.

Вводили 10 мл раствора поверхностно под поверхностную пластинку фасции шеи (ППФШ) над поднижнечелюстной слюнной железой (ПСЖ - 6 случаев), а также между задним полюсом ПСЖ и передним краем заднего брюшка двубрюшной мышцы (20 случаев) с выпрепаровкой окрашенного слоя клетчатки в неокрашенных замыкающих его фасциальных пластинках.

При введении раствора красителя над ПСЖ распространение его происходило однотипно как, например, в данном случае (выписка из протокола изучения № 7 от 22.07.2008г).

Введено 10 мл водного раствора метиленового синего над ПСЖ под ППФШ поверхностно, в одну точку. Окрашивание осталось в границах поднижнечелюстного треугольника. При распрепаровке обнаружено, что ПСЖ не окрашена, имеет собственную капсулу. Также не окрашены мышца дна полости рта, латеральный край переднего брюшка двубрюшной мышцы и расположенный под ПСЖ подъязычный нерв.

При введении раствора красителя между задним полюсом ПСЖ и передним краем заднего брюшка двубрюшной мышцы распространение окрашивания клетчатки также было довольно типичным как, например, в данном случае (выписка из протокола изучения № 16 от 07.08.2008г).

По заднему полюсу ПСЖ справа под ППФШ субфасциально, поверхностно, в одну точку введено 10 мл водного раствора метиленового синего.

Прокрасилась клетчатка между задним брюшком двубрюшной мышцы и над ПСЖ. Выпрепарован окрашенный слой клетчатки в замыкающих его фасциальных пластинках. Окрашенный слой клетчатки находился вокруг наружной поверхности ПСЖ и в направлении заднего брюшка двубрюшной мышцы. Железа не окрашена.

Под ставшую поверхностной фасциальную пластинку в аналогично расположенную точку таким же образом введено 10 мл раствора того же красителя. Иссечен в замкнутых фасциальных пластинках окрашенный слой клетчатки.

Прокрасилась клетчатка под ПСЖ (железа тоже не окрашена), кпереди от заднего брюшка двубрюшной мышцы и шило-подъязычной мышцы (мышечные волокна не окрашены). Глубже иссеченного слоя клетчатки находится подъязычно-язычная мышца. В сонный треугольник прокрашивание не прошло.

При введении раствора красителя между задним полюсом ПСЖ и передним краем заднего брюшка двубрюшной мышцы под фасциальный футляр этой мышцы распространение окрашивания клетчатки было на большем протяжении как, например, в данном случае (выписка из протокола изучения № 28 от 23.08.2008г).

С двух сторон между задним полюсом ПСЖ и задним брюшком двубрюшной мышцы глубже собственного футляра двубрюшной мышцы в одну точку введено по 10 мл водного раствора красной туши.

При распрепаровке выявлено, что окрасилась клетчатка вдоль заднего брюшка двубрюшной мышцы, окрашивание распространилось в сонный треугольник, на боковую поверхность щитовидного хряща (под мышцами, расположенными ниже подъязычной кости) и до мышцы дна полости рта. Все указанные мышцы не окрашены. Они изолированы от окрашенной клетчатки собственными фасциальными футлярами.

Полученные нами данные этого изучения утверждают в необходимости включения в блок удаляемых тканей собственных футляров мышц, расположенных в поднижнечелюстном треугольнике, при выполнении операций шейной диссекции.

УДК: 616-002.3-022-091.9-085.33:577.182.24

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЇ ФТОРХІНОЛОНІВ ТА ЦЕФАЛОСПОРИНІВ НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВІДТВОРЕНІ МОДЕЛІ ЗМІШАНИХ БІОПЛІВОК МІКРООРГАНІЗМІВ, ЧИННИКІВ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

Циганенко А.Я., Мішина М.М., Дубовик О.С., Мішин Ю.М.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

Проблема ефективного лікування гнійно-запальних захворювань (ГЗЗ) залишається досить актуальною. Однією з основних перешкод ефективного лікування ГЗЗ є стійкість мікроорганізмів до лікарських препаратів, обумовлена тим, що при призначенні лікарських препаратів не враховується доза антибіотиків для біоплівки полімікробного походження. Таким чином, зараз очевидно, що підвищення ефективності лікування неможливе без тестування антибіотиків на здатність проникати в біоплівки мікроорганізмів й діяти на вже сформовані співтовариства та пригнічувати їх утворення та розселення.

Метою даного дослідження є створення експериментальних моделей біоплівок в досліді *in vitro* та визначення дії антимікробних препаратів на здатність до формування біоплівки моно- й змішаних культур.

Матеріали і методи. Для роботи були використані референтні та клінічні штами *S.pyogenes*, *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans*, *K. pneumoniae* та *P. mirabilis*. Тестування усіх штамів мікроорганізмів на здатність утворювати біоплівки проводилися у плоскодонних полістиролових планшетах та пластикових чашках Петрі (d-35 мм). Оптичну щільність вимірювали на ридері «Multiskan».

Результати. В результаті проведених досліджень було встановлено, що здатність до формування біоплівок у дослідних штамів була не однаковою. Найбільш щільні біоплівки утворювалися у змішаних культур. За умов застосування фторхінолонів та цефалоспоринов спостерігалось значне зменшення оптичної щільності біоплівки штамів *S.pyogenes*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* та *S.aureus*.

Отримані дані свідчать про те, що фторхінолони та цефалоспорино пригнічують утворення біоплівок збудників ГЗЗ та дають поштовх для подальшого вивчення цього питання. Для практичної медицини дуже важливо якомога скоріше оцінити дію антибактеріальних препаратів на біоплівки хвороботворних бактерій, розробити схеми лікування, де враховуються властивості антибіотиків та особливості складу біоплівок збудника у залежності від локалізації патологічного процесу. Також необхідно визначити найменшу концентрацію антибіотика, яка буде ефективно діяти на оболонку та матрикс біоплівок, що дуже важливо, особливо при терапії дітей та підлітків.

УДК: 616-002.3-022-085.33

ВПЛИВ ЕФІРНИХ ОЛІЙ НА ФОРМУВАННЯ БІОПЛІВОК МІКРООРГАНІЗМІВ, ЗБУДНИКІВ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

Циганенко А.Я., Мішина М.М., Курбанов Р.А., Мішин Ю.М.

Харківський національний медичний університет

Ключовим моментом у патогенезі гнійно-запальних інфекцій є формування їх етіологічних чинників біоплівки. Існування патогенних бактерій у складі біоплівок створює великі труднощі при лікуванні гнійно-запальних процесів, так як у формі біоплівок бактерії значно збільшують свою антибіотикорезистентність, ніж у планктонних клітинах. Утворення бактеріальних біоплівок на медичних імплантованих приладах призводить до розвитку тяжких ускладнень.

Метою даного дослідження було дослідити вплив ефірних олій лаванди, можевельнику та чайного дерева на формування біоплівок мікроорганізмів, збудників гнійно-запальних інфекцій.

Матеріали і методи. Для роботи були використані референтні та клінічні штами *S.pyogenes*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. mirabilis* та *P.aeruginosae*. Тестування усіх штамів мікроорганізмів на здатність утворювати біоплівки проводилися у плоскодонних полістиролових планшетах. Оптичну щільність вимірювали на ридері «Multiskan EX 355». Статистична обробка проводилась за допомогою програми «Biostat».

Результати. Проведені дослідження довели, що здатність до формування біоплівок у дослідних штамів різнилась. Так, при додаванні у комірки планшетів олії лаванди в об'ємі 0,03 мкл пригнічувало формування біоплівки усіх мікроорганізмів, що тестувалися, а олії можевельнику в об'ємі 10 мкл та чайного дерева – 9 мкл пригнічувало формування біоплівки *E. coli* на 2 доби.

Результати проведеного дослідження свідчать про доцільність подальшого вивчення впливу ефірних олій на формування біоплівок мікроорганізмів.

УДК: 616.36 – 003.828 + 616.36 – 004] – 091.8

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ТА КОМП'ЮТЕРНО-МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФІБРОЗУ РІЗНОГО СТУПЕНЮ ТА ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

Шебеко Ю.О.

Запорізький державний медичний університет

Морфогенез фіброзу печінки з подальшою прогресією в цироз, який полягає в основі багатьох хронічних захворювань печінки, є складним і недостатньо вивченим процесом. Проблема розвитку фіброзу-цирозу печінки характеризується наявністю багатьох відкритих дискусійних питань, одним з яких є відсутність єдиної уніфікованої класифікації ступеню фіброзу-цирозу печінки з урахуванням не тільки морфологічно-клінічних ознак, але й особливостей морфогенезу. Вивчення та подальше практичне використання окремих аспектів морфогенезу фіброзу-цирозу печінки є важливим і доцільним для визначення ефективних методів лікування.

Метою роботи було визначення щільності розподілу α -SMA-позитивних фібробластів у перипортальних зонах печінки за даними імуногістохімічного та комп'ютерно-морфометричного досліджень трепанобіоптатів печінки хворих на хронічний гепатит, стеатогепатоз та цироз печінки різної етіології з різним ступенем фіброзу та цирозу печінки.

Дослідження проводили на трепанобіоптатах печінки 20 хворих віком від 24 до 71 року, поділених за клінічними даними на наступні групи: 1) 4 хворих на хронічний вірусний гепатит С, 2) 4 хворих на хронічний гепатит невідомої етіології, 3) 5 хворих на алкогольний стеатогепатоз, 4) 4 хворих на алкогольний цироз, 5) 3 хворих на цироз печінки невідомого генезу. За виявленими патоморфологічними ознаками досліджуваний матеріал було розподілено наступним чином: 4 випадки – з початковим фіброзом печінки F1, у 5 випадках – встановлено помірний фіброз печінки F2, 4 випадки – з тяжким фіброзом печінки F3, у 7 випадках діагностовано мікронодулярний цироз печінки F4. В роботі використовували імуногістохімічне маркування α -ізоформи гладком'язового актину α -SMA фібробластів портальних трактів (маркер і система візуалізації EnVision™ + фірми "DAKO", Данія) з наступним комп'ютерно-морфометричним дослідженням площі локалізації α -SMA-позитивних фібробластів навколо портальних трактів печінки (оптична система Ахіоплан 2 з відеокамерою DSC-IV (Sony, Японія) + KS 200 – Kontron Elektronik, Німеччина) та статистичною оцінкою кількісних даних методом однофакторного дисперсійного аналізу з повторним вимірюванням за Games-Howell (ліцензійний пакет стандартних програм SPSS 16.0).

В результаті проведених досліджень встановлено, що у порівнянні з початковим фіброзом печінки F1, щільність розподілу α -SMA-позитивних фібробластів навколо портальних трактів печінки була в 1,7 рази більша при помірному фіброзі печінки F2, у 4 рази більша при тяжкому фіброзі F3 і у 13 разів більша при цирозі печінки F4.

Таким чином, щільність розподілу α -SMA-позитивних клітин в перипортальних зонах печінки достовірно відрізняється при різному ступені фіброзу та цирозі печінки, що говорить про доцільність використання даного показника в градації та диференціації стадій фіброзу та цирозу печінки.

УДК 591.481.2:591.44:616-092.9

УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ СОМАТО- И ЛАКТОТРОПНЫХ КЛЕТОК АДЕНОГИПОФИЗА ПРИ ИММУНОСУПРЕССИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Шмуклер Ю.Л., Чебарова Ю.А., Бобрышева А.А., Бобрышева И.В., Кащенко С.А.

Луганский государственный медицинский университет

Гормоны передней доли аденогипофиза способны изменять активность различных иммунокомпетентных клеток. Промышленный регион Донбасса является одним из наиболее экологически загрязнённых на территории Украины, что служит причиной формирования иммунной депрессии. Вместе с тем, гистологическое строение аденогипофиза при иммунодепрессивных состояниях организма до настоящего времени не изучалось. В этой связи целью настоящей работы послужило проведение ультрамикроскопического исследования строения клеток аденогипофиза белых крыс после применения иммуносупрессора циклофосфана.

Исследование проведено на 24 белых крысах-самцах, которым однократно вводили циклофосфан в дозе 200 мг/кг массы тела. Контролем служили животные, которым вводили изотонический раствор натрия хлорида. Животных выводили из эксперимента через 1 и 30 суток после инъекции препарата. Электронномикроскопическое исследование передней доли аденогипофиза проводили согласно общепринятой методике.

Выявлены значительные изменения ультраструктурных компонентов соматотропных и лактотропных аденоцитов гипофиза в условиях иммуносупрессии, которые свидетельствуют о повышении функциональной активности.

Таким образом, полученные результаты подтверждают высокую степень реактивности изученных клеток аденогипофиза в условиях иммуносупрессии.

УДК: 616.831-005.8-092.18

ТУЧНЫЕ АСТРОЦИТЫ НИССЛЯ – МАРКЕР «КРИТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ» ИНФАРКТА ГОЛОВНОГО МОЗГА

Шулятникова Т.В.

Запорожский государственный медицинский университет

Вокруг формирующегося инфаркта мозга образуется зона с критическим кровоснабжением („ишемическая полутень“, „пенумбра“), за счет которой происходит дальнейшее прогрессирование некротического процесса, если больному не проводится своевременное лечение. Морфогенез и морфологические особенности этой зоны детально еще не исследованы. Особенности ее морфологии и пространственности играют важную роль в оценке патологоанатомом адекватности терапии и в интерпретации механизмов танатогенеза.

Цель – изучение морфологических особенностей астроцитарной глии в «критической зоне» инфаркта мозга.

Материал и методы: Изучено 25 секционных наблюдений смерти от полушарного инфаркта мозга. В группе 15 женщин и 10 мужчин в возрасте 48-86 лет (средний возраст 65,2±1,7г). Продолжительность течения инфаркта от 1 до 5 суток. Кусочки ткани брались из “ядра” инфаркта и из его перифокальных зон, протяженностью до 5-7см. Срезы окрашивались гематоксилин-эозином, по Ниссля, по Кахалу.

Результаты исследования. На 1-2 сутки заболевания морфологические изменения астроглии в перифокальных зонах инфаркта отличаются от таковых в его ядре. Так в ядре инфаркта правилом является тотальная деструкция астроцитов, клазматодендроз отростков с последующим зернистым распадом. Для перифокальных зон более характерны процессы гипертрофии астроцитов с утолщениями отростков и – особенно – периваскулярных сосудистых муфт. Степень распространенности гипертрофированных астроцитов совпадает с зонами выраженного нарушения перифокальной микроциркуляции и на гистологических срезах, импрегнированных золото-сулемовой методикой Кахала, указывает на границы «критической зоны». Имеет место также четкая, возрастающая от срока к сроку, тенденция к формированию из гипертрофированных клеток «тучных астроцитов Ниссля», хорошо идентифицирующихся на рутинных гематоксилин-эозиновых препаратах. Такие клетки приобретают амебоидную форму, повышенную эозинофилию цитоплазмы, в которой часто обнаруживаются включения. Для критических зон характерна массовая их распространенность, в то время как за их пределами они встречаются редко и, как правило, в единичных экземплярах.

Таким образом, «тучные астроциты Ниссля», формирующиеся при гипертрофии и гиперплазии астроглии в условиях разноправленных изменений микроциркуляторной гемодинамики в перифокальных территориях инфаркта нервной ткани, могут служить одним из важных патогистологических маркеров «критической зоны» инфаркта мозга, а степень их распространенности - указывать на его фактические границы.

Результаты исследования могут быть использованы в диагностической работе врача-патологоанатома.

УДК: 615.015:661.718.6:616-092.9

РОЗРОБКА РЕЖИМУ ВВЕДЕННЯ ПОТЕНЦІЙНОГО АНТИГІПОКСАНТУ ОК – 5 В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Шутка А. О.

Луганський державний медичний університет

У зв'язку з високою медичною та соціальною значимістю гіпоксичного синдрому є вельми актуальною проблемою сьогодення лікарська профілактика та фармакотерапія патологічних станів, що розвиваються за умов гострої гіпоксичної гіпоксії у поєднанні з гіпертермією.

Сучасні лікарські засоби не забезпечують у повному обсязі бажаної ефективності та безпеки фармакотерапії гіпоксичного синдрому. Тому пріоритетним напрямком розвитку фармакологічної науки є пошук оригінальних засобів фармакокорекції киснедефіцитних станів.

Проведені нами раніше скринингові дослідження на моделі гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії показали, що найбільш ефективним антигіпоксантом з термопротекторними властивостями є координатійна сполука германію з нікотиною і яблучною кислотами (ОК-5).

Метою комплексних фармакометричних досліджень було розробити за допомогою методу двофакторного експерименту оптимальний режим дозування ОК-5 в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії на тлі гіпертермії. Сполуку, що вивчали вводили у вигляді 1% водного розчину внутрішньочеревинно одноразово у різних дозах (100 і 200 мг/кг) та у різний час (за 1 годину, за 30 хвилин до і безпосередньо перед початком моделювання патології). Критерієм ефективності слугувало виживання тварин (%).

В результаті відповідної математичної обробки експериментальних даних була отримана інформативна математична модель, яка описує залежність фармакологічного ефекту від дози та часу введення досліджуваного потенційного антигіпоксанта. Проведений математичний аналіз отриманого поліному в плані пошуку екстремума, дозволив встановити оптимальний дозовий режим ОК-5 за умов

форми гіпоксичного синдрому, що вивчається, а саме: максимальна протигіпоксична активність ОК-5 в умовах гострої гіпоксичної гіпоксії у поєднанні з гіпертермією проявляє у дозі 187 мг/кг при введенні за 58,32 хвилин до початку дії екстремальних чинників.

УДК 615.355-06:616.36+616.61]-06:616.37-002-036.11-092.9

ВПЛИВ РЕКСОДУ НА СТАН ПЕЧІНКИ ТА НИРОК ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Яремчук О.З.

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Незважаючи на застосування сучасних технологій в діагностиці та лікуванні гострого панкреатиту (ГП), смертність при цій патології залишається високою (до 75 %). У патогенезі ГП та його ускладнень особливу роль відіграє посилення перекисного окислення ліпідів, яке ініціюється надмірною продукцією вільних радикалів кисню, зокрема супероксидного аніону, перехоплювачем якого у фізіологічних умовах є супероксиддисмутаза.

Мета роботи – з'ясувати вплив препарату рексод, що містить рекомбінантну Cu-Zn супероксиддисмутаза, на деякі біохімічні показники функціонального стану печінки та нирок при гострому панкреатиті. У нелінійних щурів-самців масою 170-200 г моделювали ГП за методом С.О. Шалімова (1989). Контролем служили несправжньо оперовані тварини, яким проводили ідентичну лапаротомію. Рексод вводили внутрішньоочеревинно (0,05 мг/кг маси) протягом 7 днів перед та одноразово через 12 год після моделювання патології. Біохімічні дослідження у сироватці крові проводили за стандартними наборами ТОВ НВП „Філісит-Діагностика” (Україна), вміст нітрит-аніону (NO_2^-) (стабільного метаболіту NO) у гомогенатах органів визначали за методом Green I. C. et al. (1982) через 1, 2 та 7 діб після моделювання ГП.

Про розвиток ГП у наших дослідів свідчило підвищення активності α -амілази у 5,9, 7,3 та 9,5 рази, відповідно на 1, 2 та 7 доби, порівняно з контролем. Зростала активність трансаміназ АлАТ і АсАТ на 1-й термін дослідів відповідно на 27 і 66 %, на 2-й – на 20 і 91 %, на 3-й – на 40 і 88 %. Активність лужної фосфатази (ЛФ) підвищувалась у 2 рази (1 доба), 2,8 рази (2 доби) і 2,3 рази (7 діб). Збільшувалась концентрація креатиніну (на 17, 15 та 47 %) та сечовини (на 32, 18 та 41 %) відповідно до термінів дослідження, що свідчить про порушення видільної функції нирок. Одночасно відбувалось зростання вмісту NO_2^- у гомогенатах печінки (на 21, 12 та 62 %) та нирок (на 110, 123 та 162 %) тварин з ГП відповідно до термінів експерименту.

Встановлено, що рексод сприяв зниженню активності α -амілази (на 18, 31 і 27 %), АлАТ (на 11, 31 і 15 %) і АсАТ (на 9, 9 і 21 %) відповідно через 1, 2 і 7 діб після моделювання ГП. Активність ЛФ знижувалась через 2 та 7 діб – на 36 та 16 %. Відмічено достовірне зменшення вмісту сечовини через 2 доби – на 50 %, креатиніну через 1 та 2 доби – на 8 та 15 %. Відбувалось зниження рівня NO_2^- у гомогенатах печінки на 9, 18 та 23 %, відповідно на 1, 2 та 7 доби дослідів. У нирках спостерігалось подальше підвищення рівня NO_2^- на 1 і 2 доби – на 13 і 29 % з наступним зниженням на 7 добу експерименту – на 9 %.

Таким чином, застосування рекомбінантної супероксиддисмутази – препарату рексоду – при гострому експериментальному панкреатиті супроводжується зменшенням ступеня ураження підшлункової залози (зниження активності α -амілази), відновленням функцій печінки (зниження активності трансаміназ, лужної фосфатази) та нирок (покращення видільної функції за рівнями креатиніну та сечовини), на тлі нормалізації процесів синтезу оксиду в печінці та нирках.

ГУМАНІТАРНІ ПРОБЛЕМИ МЕДИЦИНИ ТА ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

СТАТТІ

УДК: 616.1/4:371.32=20

ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ ПО ТЕМАТИКЕ ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ ИНОСТРАННЫМ СТУДЕНТАМ: ТРУДНОСТИ ПРОЦЕССА ОБУЧЕНИЯ И ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Журавлева Л.В., Янкевич А.А., Федоров В.А., Бобронникова Л.Р.

Харьковский национальный медицинский университет

В статье проведен анализ ряда специфических трудностей, с которыми встречаются преподаватели в процессе обучения англоязычных студентов на кафедре внутренней медицины. Рассмотрены вопросы общения студентов и преподавателей, подготовки молодых специалистов к преподаванию на английском языке, создания учебников и методических рекомендаций, а также особенности работы студентов у постели больного. На основании собственного опыта предложены варианты улучшения качества преподавания.

Ключевые слова: обучение англоязычных студентов, общение преподавателей и студентов, учебники и методические рекомендации.

Преподавание на английском языке является перспективным и, что не менее важно, стратегически важным участком педагогической работы на кафедре внутренней медицины № 3 Харьковского национального медицинского университета.

Английский язык в настоящее время служит основным инструментом представления данных в сфере науки и техники. На английском языке общаются медики из разных стран на международных конгрессах. На нем публикуются статьи в авторитетных научных журналах. На этом языке межнационального общения проводятся многочисленные курсы повышения квалификации врачей посредством Интернета. Наконец, английский является самым популярным иностранным языком, изучаемым в большинстве стран мира. Поэтому не удивительно, что многие студенты-иностранцы, приезжая в Украину, предпочитают проходить обучение на английском языке.

В идеале, окончив курс обучения на английском языке в одном из медицинских университетов нашей страны, молодой врач может немедленно оказывать помощь англоязычным пациентам. Более того, учитывая мощную теоретическую базу, доступную для людей, знающих язык, можно ожидать, что качество медицинской помощи будет высоким.

В реальной жизни, к сожалению, ситуация не-

сколько иная. И для студентов, и для преподавателей Харьковского национального медицинского университета английский язык не является родным. Уровень знания языка у субъектов общения на занятиях нередко разный. Для того, чтобы студент приступил к изучению медицины на английском языке в нашем университете, достаточно его желания и положительного результата собеседования [1]. Таким образом, базовый уровень лингвистической подготовки студента подвергается субъективной экспертной оценке. В то же время, для того, чтобы отечественный преподаватель был допущен к занятиям с англоязычными студентами, необходимо сдать экзамен на кафедре иностранных языков. Таким образом, процедура отбора преподавателей разработана, однако не стандартизирована настолько, чтобы сравниться с общепризнанными экзаменами TOEFL (Test of English as a Foreign Language) или IELTS (International English Language Testing System), сдача которых обязательна для неанглоязычных иностранцев для поступления в ВУЗы с англоязычным обучением [2,3].

Общение студентов и преподавателей.

Вследствие разного уровня подготовки, неизбежны трудности, связанные, например, с различиями в произношении слов и в объеме базового словарного запаса у студентов и преподавателей. Наш опыт преподавания свидетельст-

вует, что взаимопонимание в процессе занятий достигается практически всегда, однако, зачастую для этого требуются существенные затраты времени и сил. Рассмотрим некоторые причины, препятствующие полноценному обмену информацией между студентом и преподавателем.

Следует заметить, что существуют два основных варианта английского произношения: британский и американский. В целом эти различия в произношении существенно не влияют на взаимопонимание. Например, нетрудно угадать слово «витамин» при любом варианте произношения. Однако, встречаются термины действительно сложные. В данной ситуации в качестве хорошего подспорья для уточнения правильного произношения как слов из общей лексики, так и медицинских терминов мы предлагаем использовать бесплатный on-line словарь английского произношения ([A free online Talking Dictionary of English Pronunciation](#)), насчитывающий 124568 озвученных слов [4].

Студенты приезжают в Украину из разных уголков мира (Индия, Бахрейн, Кения и т. д.), поэтому неизбежным фактором, определяющим особенности общения на занятиях, является специфический акцент. В большинстве случаев наличие акцента у студента (и, в равной мере, у преподавателя) не является существенным препятствием для общения. Тем не менее, современные средства массовой информации предоставляют великолепную возможность непрерывно совершенствовать английский язык в свободное время. Например, бесплатный канал спутникового телевидения English-club.tv (найти его можно при сканировании каналов спутника "Sirius 4", координаты: 12731 MHz/Vertical) и одноименный сайт в Интернете предлагают качественные обучающие программы для широкого круга населения, созданные с участием профессиональных ведущих - естественных носителей английского языка [5].

Подготовка сотрудников университета к преподаванию на иностранном языке.

Преподавание внутренней медицины на английском языке у студентов 4 курса является задачей намного более трудоемкой, чем аналогичная деятельность, осуществляемая на русском языке. Кроме собственно специализации по терапии, преподаватель должен владеть знаниями по фундаментальным дисциплинам и уметь на иностранном языке грамотно донести их до студентов. Идеальным решением проблемы повышения качества преподавания могло бы стать привлечение к работе преподавателей, прошедших обучение на медицинских факультетах в университетах Великобритании и США... К сожалению, подобный вариант решения проблемы остается скорее более умозрительным, чем реальным из-за высокой стоимости обучения за границей. Даже кратковременная стажировка за рубежом доступна далеко не всем же-

лающим.

Где же взять квалифицированного преподавателя внутренней медицины на английском языке? В обычной средней школе изучению иностранного языка отводится второстепенная роль, поэтому позднее, уже в университете, студент в большей мере занимается устранением пробелов в базовой лексике, чем приобретает познания в специализированной терминологии. В дальнейшем будущий преподаватель имеет возможность совершенствовать свои лингвистические познания либо на курсах, организованных при родном университете, либо на коммерческих курсах по собственному выбору. Однако никакие курсы не являются настолько специфичными, чтобы приобрести углубленные знания в конкретной области медицины.

Таким образом, основными направлениями формирования современного преподавателя являются наставничество и самообразование. На кафедре внутренней медицины № 3 подготовка молодого преподавателя к проведению самостоятельных занятий с иностранными студентами осуществляется поэтапно. На начальном этапе обязательным видом деятельности является посещение открытых занятий у опытных преподавателей. При этом происходит изучение структуры занятия (разбор ситуационных задач, опрос студентов по теории рассматриваемой темы, практическая работа у постели больного, контроль конечного уровня подготовки) и знакомство с ключевыми навыками проведения занятия (наводящие вопросы, анализ ответов, освещение сложных для понимания моментов, демонстрация правильных методик выполнения практических навыков). Посещение молодыми преподавателями лекций опытных специалистов является необходимым компонентом наставничества, т.к. позволяет четко представить круг проблем, подлежащих разбору на конкретном практическом занятии. Это особенно важно в условиях большой информационной нагрузки, которая ложится на плечи (точнее на нервную систему) современного студента. В качестве примера мы можем привести случай, когда студент накануне занятия, вместо работы над конспектом лекции, самоотверженно изучил около 100 страниц фундаментальной монографии, включая этиологию, патогенез и клиническую картину заболевания, но не успел познакомиться с вопросами диагностики и лечения. В результате нерациональной организации труда такая подготовка студента не получила положительной оценки.

В свою очередь, чтобы всесторонне владеть вопросами, возникающими на занятиях, преподавателю приходится заниматься интенсивной самоподготовкой, изучая учебники и руководства, созданные зарубежными авторами.

Учебные и справочные материалы для преподавания на английском языке.

Учебная литература на английском языке, на-

писанная отечественными авторами и опубликованная в Украине, крайне скудна и имеет ряд недостатков. За редким исключением – это переводы учебников с русского и украинского языков, сделанные людьми, для которых английский язык не является родным. В результате, доступность для восприятия и живость передачи информации в данной литературе существенно ограничены. Кроме того, для отечественных учебных пособий традиционно характерны следующие особенности: 1) обилие авторских классификаций, не вошедших в международные рекомендации; 2) упоминание названий клинических симптомов по имени предложившего их автора (преимущественно отечественного), 3) перечисление коммерческих названий лекарственных препаратов, зарегистрированных в нашей стране на момент написания книги, но известных за рубежом под другим наименованием. Эти недостатки, безусловно, снижают общую ценность таких учебников в глазах иностранного студента и приводят к ситуации, когда зарубежное руководство он изучает «для себя», а отечественное руководство «для преподавателя».

В то же время существует множество современных учебных пособий по терапии, написанных авторитетными зарубежными авторами и доступных для широких студенческих масс. Это связано со значительным распространением в среде учащихся персональных компьютеров, подключенных к всемирной сети Интернет. Некоторые руководства предлагаются бесплатно в режиме on-line, например - Merck manuals [6]. Электронные варианты таких фундаментальных учебников по терапии как "Harrison's principles of internal medicine", "Davidson's principles and practice of medicine", "Cecil textbook of medicine", "Kumar & Clark clinical medicine" и т.д. не только продаются в Интернет-магазинах, но после некоторых поисковых усилий могут быть загружены и бесплатно при помощи ссылок с многочисленных анонимных сайтов.

Учитывая это положение дел, обеспечение иностранных студентов современными учебниками в электронном виде не представляет особых сложностей. Задачей преподавателя в данной ситуации является адаптация материала из зарубежного руководства к конкретным задачам по теме занятия. Среди преимуществ зарубежных учебников следует упомянуть то, что они, как правило, 1) часто перерабатываются и переиздаются, 2) хорошо иллюстрированы, 3) ориентированы на доказательную медицину. Это позволяет своевременно знакомить студентов с международными классификациями, диагностическими критериями и рекомендациями по лечению. Относительным недостатком зарубежных учебников является традиционно сжатое описание клинической картины заболеваний на фоне обширного скрупулезного анализа молекулярных основ патогенеза.

В процессе подготовки к занятию студенту можно рекомендовать работу над ситуационными задачами на английском языке с несколькими вариантами ответов. Банк подобных задач может создаваться как за счет перевода отечественного сборника тестов «Крок», так и за счет адаптации вопросов из популярных зарубежных сборников: "Board Review from Medscape: case-based internal medicine self-assessment questions", "Johns Hopkins Internal Medical Board Review", "Kaplan Medical Internal Medicine Question Book", "Mayo Clinic Images in Internal Medicine: Self-Assessment for Board Exam Review" и т.д. Существенным аргументом в пользу использования зарубежных сборников тестов является наличие в них подробного анализа и объяснения ответов.

В связи с этим сотрудниками нашей кафедры разработаны методические рекомендации для студентов, содержащие ссылки на электронные ресурсы и руководства, в которых учебный материал представлен наиболее полно. Кроме того, в методические рекомендации включены собственные наработки, освещающие состояние изучаемых вопросов в Украине.

Работа у постели больного.

Обучение студентов по Болонской системе предусматривает самостоятельную работу у постели больного и изучение первичной медицинской документации. В случае с иностранными студентами, проходящими обучение на английском языке, это совершенно невозможно. Преподавателю приходится обеспечивать процесс взаимодействия с больным от начала до конца, выступая в качестве организатора общения и переводчика. Студенты самостоятельно выбирают вопросы, которые следует задать пациенту, и выполняют фрагменты физикального обследования. После этого проводится интерпретация данных, почерпнутых из истории болезни, и составление плана лечения. В целом эта деятельность способствует закреплению теоретического материала, однако, к сожалению, не позволяет надежно развить навык индивидуальной работы с больным. Потенциальным решением проблемы языкового барьера при общении с отечественными больными может быть специализированный факультативный курс русского или украинского языка для иностранных студентов. Расширение словарного запаса до уровня достаточного для выяснения жалоб и анамнеза представляется вполне возможным с учетом того, что иностранные студенты, спустя 3 года пребывания в Украине, овладевают удивительными базовыми навыками разговорной украинской или русской речи.

В целом, несмотря на существование определенных трудностей при работе с иностранными англоязычными студентами, результаты обучения, в конечном счете, оказываются в большинстве случаев хорошими. Этому способствует серьезный настрой студентов на учебу и целе-

направленные усилия преподавателей.

Литература

1. ХНМУ. Офіційний сайт [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://knmu.kharkov.ua/>
2. ETS.org [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.toefl.org/>
3. IELTS. English for international opportunity [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.ielts.org/>
4. A free online Talking Dictionary of English Pronunciation [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.howjsay.com/>
5. English-club [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.english-club.tv/>
6. MERCK [Electronic resource]. - Access mode: <http://www.merck.com/>

Реферат

ДОСВІД ВИКЛАДАННЯ АНГЛІЙСЬКОЮ МОВОЮ ПО ТЕМАТИЦІ ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ СТУДЕНТАМ: ТРУДНОЩІ ПРОЦЕСУ НАВЧАННЯ І ШЛЯХИ ЇХ ПОДОЛАННЯ

Журавльова Л.В., Янкевич А.А.

Ключові слова: навчання англомовних студентів, спілкування викладачів та студентів, підручники та методичні вказівки.

В статті проведено аналіз низки специфічних труднощів, з якими зустрічаються викладачі в процесі навчання англомовних студентів на кафедрі внутрішньої медицини. Розглянуті питання спілкування студентів і викладачів, підготовки молодих спеціалістів до викладання англійською мовою, створення навчальних посібників і методичних вказівок, а також особливості роботи біля ліжка хворого. На підставі власного досвіду запропоновані варіанти покращення якості викладання.

Summary

EXPERIENCE IN ENGLISH-LANGUAGE TEACHING FOREIGN STUDENTS ON INTERNAL DISEASES: HARDSHIP IN TEACHING AND WAYS TO OVERCOME IT

Zhuravleva L.V., Yankevitch A.A.

Key words: foreign students, English-language training, teacher-student interaction.

The paper represents the analysis of some specific troubles typical for English-language teaching foreign students on internal diseases. A special attention is paid to the teacher-student interaction, to the language training of young specialists, to creating the manuals, text-books and certain documents in English, as well as to the coming in touch with the patients.

УДК 616 – 089.5:614.253.4:140.8:608.1

АКТУАЛЬНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ МИРОВОЗЗРЕНИЯ БУДУЩЕГО ВРАЧА С УЧЕТОМ СОВРЕМЕННЫХ ПРОБЛЕМ БИОЭТИКИ

Площенко Ю.А., Яровенко В.В.

Днепропетровская государственная медицинская академия

Статья посвящена одному из важных аспектов воспитательной работы, проводимой во время последиplomного обучения. На сегодняшний день наше государство и общество выдвигает целый ряд требований, которым должен соответствовать современный врач, а именно соблюдать морально-этические принципы. Крайне важно не только обучить специалиста, дать ему необходимый багаж теоретических знаний и практических навыков, но воспитать профессионала, который в последующем будет выполнять свой долг с учетом современных требований биоэтики. Одним из нерешенных вопросов биоэтики применительно к нашей специальности является отношение к смерти и прекращению жизни - эйтаназии.

Ключевые слова: последиplomное образование, биоэтика, эйтаназия

На сегодняшний день наше государство и общество выдвигают целый ряд требований, которым должен соответствовать современный врач. Следовательно, еще большая ответственность ложится на тех, кому поручено воспитание молодого специалиста. Кроме высочайших профессиональных качеств, доктор должен постоянно соблюдать морально-этические принципы.

Более 25 веков в европейской культуре формировались, сменяли друг друга различные морально-этические принципы, правила, рекомендации, сопровождавшие многовековое существование мировой медицины. Сегодня понятие

"биомедицинская этика", существует в четырех формах или моделях: модели Гиппократ, Парацельса, деонтологической модели и в виде биоэтики.

Исторические особенности и логические основания каждой из моделей определяли становление и выработку тех моральных принципов, которые составляют сегодня содержание современной биомедицинской этики.

Исторически первой формой врачебной этики были моральные принципы врачевания Гиппократ (460-377 гг. до н.э.), которого называют "отцом медицины". Так, в Клятве Гиппократ были впервые сформулированы и выписаны

обязанности врача перед больными, перед своими коллегами по ремеслу, основным смыслом ее является принцип «не навреди».

Второй исторической формой врачебной этики стало понимание взаимоотношения врача и пациента, сложившееся в Средние века. Выразить ее особенно четко удалось Парацельсу (1493-1341 гг.). "Модель Парацельса" - это форма врачебной этики, в рамках которой нравственные отношения с пациентами понимаются как составляющая стратегии терапевтического поведения врача. Если в гиппократовской модели медицинской этики завоевывается социальное доверие личности пациента, то "модель Парацельса" - это учет эмоционально-психических особенностей личности, признание глубины ее душевно-духовных контактов с врачом и включенности этих контактов в лечебный процесс. Основным моральным принципом, формирующимся в границах данной модели, является принцип "делай добро", благо, или "твори любовь", благодеяние, милосердие. Врачевание - это организованное осуществление добра.

Третий принцип "соблюдения долга" или деонтологическая модель основана на понятии нравственной безупречности - в смысле соответствия поведения врача определенным этическим нормам. Деонтологическая модель врачебной этики - это совокупность "должных" правил, соответствующих той или иной конкретной области медицинской практики. Если человек способен действовать по безусловному требованию "долга", то такой человек соответствует избранной им профессии, если нет, то он должен покинуть данное профессиональное сообщество.

В отличие от медицинской этики на уровне деонтологической модели, в биоэтике основным вопросом становится конфликт прав. Основным моральным принципом биоэтики становится принцип уважения прав и достоинства человека. Под влиянием этого принципа меняется решение "основного вопроса" медицинской этики - вопроса об отношении врача и пациента. Биоэтике следует понимать не только как область знаний, но и как формирующийся социальный институт современного общества, который включает этические комитеты при больницах, этические комиссии в научно-исследовательских учреждениях, специализированные биоэтические организации, объединяющие наряду с медиками священников, юристов, специалистов по биомедицинской этике и других граждан. Их задача - решение вопросов, связанных с выработкой рекомендаций по конкретным проблемным ситуациям медико-биологической деятельности, будь то ее теоретическая или практическая сторона.

В условиях демократического общества за последнее десятилетие значительно возросло правосознание наших граждан, постоянно повышаются требования как к качеству оказания

медицинской помощи населению, так и к соблюдению этических норм. Молодой врач, только пришедший в практическое здравоохранения, почти всегда оказывается не готовым к решению этих проблем. Поэтому именно на этапе последипломного образования за время обучения в интернатуре крайне важно не только просто обучить специалиста, дать ему необходимый багаж теоретических знаний и практических навыков, но воспитать профессионала, который в последующем будет выполнять свой долг с учетом современных требований биоэтики.

Если проанализировать огромное количество спорных ситуаций в отношениях врач-пациент-родственник, то, к сожалению, преобладают будут биоэтические случаи, связанные со смертью. Наша кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО проводит последипломную подготовку по следующим специальностям «Анестезиология», «Детская анестезиология», «Медицина неотложных состояний». Отличительной характеристикой этих специальностей является лечение больных крайне тяжелых, терминальных, проведение реанимационных мероприятий – т.е. все то, о чем непосвященные говорят: «Они борются со смертью...».

Одним из нерешенных вопросов биоэтики применительно к нашей специальности является отношение к смерти и прекращению жизни - эйтаназии. Здесь правовое сознание пациента, восходящее до осознания "права на достойную смерть", вступает в противоречие с правом личности врача исполнить не только профессиональное правило "не навреди", но и заповедь - "не убий".

Будущему врачу, который уже выбрал для себя специальность, стоящую лицом к лицу со смертью, необходимо различать некоторые понятия:

- эйтаназия: легкая безмятежная смерть, наступившая естественным путем или с помощью специальных мер;
- добровольная эйтаназия: вызывание у страдающего больного легкой и безмятежной смерти по осмысленному требованию больного с помощью различных медикаментозных и других средств;
- принудительная эйтаназия: вызывание легкой и безмятежной смерти не по его требованию, а по решению родственников, общества и его законодательных институтов;
- милосердное убийство: юридический эквивалент понятия добровольная эйтаназия;
- пассивная эйтаназия: разновидность добровольной или принудительной эйтаназии, когда прекращение необходимой поддерживающей терапии влечет за собой смерть;
- активная эйтаназия: разновидность добровольной или принудительной эйтаназии, когда смерть вызывается применением специальных средств.

Будущим врачам необходимо четко понимать разницу между названными понятиями, а при обсуждении вопроса об эйтаназии преподавателю можно привести следующие «за и против» в этом сложном вопросе.

Задача врача - сохранять и продлевать жизнь, а не прекращать или укорачивать её. Это неизменный тезис медицины - от Гиппократов до наших дней. Сохранять и продлевать жизнь надо. Но продлевать жизнь, а не затягивать смерть. То есть эйтаназия должна применяться в тех случаях, когда нет надежды на осмысленную жизнь, превратившуюся для больного в сплошные страдания. Неосознающие своих страданий люди не могут быть субъектами эйтаназии, например, психические больные, больные, находящиеся в коме и др. Следовательно, эйтаназии могут быть подвергнуты только те больные, которые удовлетворяют следующим специальным требованиям:

а) больной, неизлечимость заболевания которого подкреплена достоверными объективными исследованиями и не вызывает сомнений у группы врачей, хорошо знакомых с научным состоянием данной проблемы;

б) больной не просто неизлечим: он страдает от болей, дыхательных, диспептических или иных расстройств, которые невозможно устранить без постоянного выключения сознания;

в) больной не просто неизлечим и страдает от физических мучений - он неизбежно умрёт в ближайшие дни или недели, и нет никакой надежды, что за это короткое время в медицине появятся средства, излечивающие данную болезнь.

2. При наличии множества анальгетиков, транквилизаторов, наркотиков, блокад и т.п. нет нужды применять эйтаназия - человека можно избавить от страданий, не лишая его жизни. Что такое жизнь? Физиологические отправления? Психическая продукция интеллекта? Участие в социальных отношениях общества? Гармоничная жизнь подразумевает всё упомянутое и ещё многое другое. Физическая немощность, прикованность к постели при сохранении интеллекта означает, что человек живёт, и ни о какой эйтаназии не может быть и речи. Но если боли лишают человека интеллекта и налицо остальные условия, перечисленные выше (неизлечимость болезни и т.п.), почему надо оставлять функционировать тело, в котором сохранились только физиологические отправления? И разве дело только в болях? А мучительное диспноэ, непрекращающаяся рвота, нарушение глотания, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, язвы, пролежни, гной? А жертвы запоздалой или неумелой реанимации, чьи вегетативные функции поддерживаются искусственно без всякой надежды на улучшение в будущем?

Тем не менее, если медикаментозными или иными методами можно устранить страдания, то надо сохранять жизнь, пусть даже ограниченную

определёнными рамками

3. Начав с добровольной эйтаназии, общество может свободно перейти на принудительную, потому что исчезнет представление о святости и неприкосновенности человеческой жизни. Законодательство должно чётко ограничить условия и обстоятельства применения эйтаназии.

В соответствии с ныне действующим законодательством эйтаназия подпадает под понятие убийства, так как предполагает в себе факторы, характеризующие убийство как юридическую категорию без смягчающих обстоятельств:

она предпринимается с предварительным умыслом лишения жизни и причинения смерти;

она подразумевает организацию действия или бездействие, способствующие наступлению смерти или влекущие смерть;

она противоправна, так как в большинстве законодательств не разрешена или оговорена как преступление.

И в УК Украины мы можем найти не одну статью, характеризующую деяние эйтаназии. Например, ст. 139 УК. – неоказание помощи больному; ст. 115 - преступление, совершённое умышленно; ст. 119 - преступление, совершённое по неосторожности; ст. 125 - оставление в опасности.

В нашей стране эйтаназия не разрешена. В сегодняшней Украине неразрешение эйтаназии есть благо. В условиях жизненной неустойчивости, психических стрессов и разного рода конфликтов стремление людей к эйтаназии может оказаться гипертрофированным, и при отсутствии законодательного запрета найдётся достаточно много охотников реализовать эти, нередко сиюминутные желания больных. Юридический запрет эйтаназии является сегодня благом ещё и потому, что правосознание нашего общества весьма далеко от желаемого идеала.

Но врачам всегда необходимо помнить, что смерть не должна быть наказанием за прожитую жизнь! Для этого её надо избавить от физических и психических мучений. Чтобы достичь безмятежности смерти, необходимо:

- совершенствовать медицинские действия, устраняющие физические страдания, часто сопровождающие смерть; в частности, необходимы нормальные дозы анальгетиков, транквилизаторов, снотворных;
- заниматься психологической подготовкой (воспитанием) человека в уважении к естественной смерти, которую надо лишить мистицизма и ореола наказания за грехи; это должно сократить естественный страх смерти;
- окружить умирающего не только физическим, но – что не менее важно – психическим покоем; для этого возле умирающего должен находиться Человек – сестра милосердия, психолог, педагог, священник, друзья, любимый родственник, врач.

Собственно представления о святости и не-

прикосновенности человеческой жизни надо культивировать уже с самого начала становления личности человека, с детства. Но высоко актуальным остается и проведение направленной работы кафедры в процессе обучения для формирования современного врача, соблюдающего все требования биоэтики.

Литература

1. Воячек В.И., Осипов В.П. Врачебная тайна и врачебная этика. – Л.: Мысль, 1975.
2. Иванюшкин А.Я., Дубова Е.А. Этико-гуманистические проблемы эвтаназии // Актуальные этико-деонтологические вопросы современной медицины : Тез. докл. научн-метод. конфер. - М., 1983. - С. 46-51.
3. Зильбер А.П. Этические комитеты и их роль в совершенствовании медицины критических состояний // Актуальные проблемы медицины критических состояний. - 1995. - Вып. 2. - С.166-172.
4. Зильбер А.П. Трактат об эвтаназии. – Петрозаводск: изд-во ПетрГУ, 1998. – 464 с.
5. Громов А.П. Эвтаназия. // Судебно-медицинская экспертиза. – 1992. - №4. - С. 3-6.
6. Писарев Д.И. Основные проблемы врачебной этики и медицинской деонтологии. – М.: Медицина, 1969. – 192 с.
7. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Нравственные аспекты эвтаназии // Вестник гипнологии и психотерапии. - 1991. - №1. - С.51-42.
8. Brahams D. Euthanasia in the Netherlands // Lancet. - 1990. - V.335. – P. 591-592.

Реферат

АКТУАЛЬНІСТЬ ФОРМУВАННЯ СВІТОГЛЯДУ МАЙБУТНЬОГО ЛІКАРЯ З УРАХУВАННЯМ СУЧАСНИХ ПРОБЛЕМ БІОЕТИКИ

Площенко Ю.О., Яровенко В.В.

Ключові слова: післядипломна освіта, біоетика, евтаназія

Стаття присвячена одному з важливих аспектів виховної роботи, проведеної під час післядипломного навчання. На сьогоднішній день наша держава й суспільство висуває цілий ряд вимог, яким повинен відповідати сучасний лікар, а саме – дотримуватись морально-етичних принципів. Надто важливо не тільки навчити фахівця, дати йому необхідний багаж теоретичних знань і практичних навичок, але виховати професіонала, що надалі буде виконувати свій обов'язок із урахуванням сучасних вимог біоетики. Одним з невирішених питань біоетики стосовно до нашої спеціальності є ставлення до смерті й припинення життя - евтаназії.

Summary

TOPICALITY IN FUTURE DOCTORS' WORLD VIEW FORMATION TAKING INTO ACCOUNT UP-TO-DATE BIO-ETHICAL PROBLEMS

Ploshchenko Yu.A., Yarovenko V.V.

Key words: post-graduate education, bioethics, euthanasia.

The paper is centered around the major aspect of post-graduate education. Today our state and society put in claims towards the health care workers and health care system in general. Much attention is paid to keeping within the moral and bioethic principles. It is important not only to train doctors well, to provide them with the latest medical theory and to develop their practical skills, but to widen their outlook in accordance to the moral and bioethic demands. One of the most difficult problems to be solved is the attitude to the death and to euthanasia.

УДК 378.147:[519.2+577.3]:614.23/25

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ МАТЕРІАЛУ З ТЕОРІЇ ЙМОВІРНОСТЕЙ ТА МАТЕМАТИЧНОЇ СТАТИСТИКИ В КУРСІ БІОФІЗИКИ ДЛЯ МАЙБУТНІХ ЛІКАРІВ

Пудова С.С.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця

Стаття присвячена методиці викладання теорії ймовірностей та математичної статистики для студентів-медиків на заняттях з біофізики. Розглянуто поняття, які зазвичай викликають у студентів запитання. Особливу увагу звернено на висвітлення понять «середнє значення випадкової величини», «дисперсія», «середнє квадратичне відхилення». Формування елементів професійної культури (вміння проводити дослідження, обробляти результати вимірювань, критично оцінювати ситуацію тощо) майбутнього лікаря з перших занять з біофізики є важливою умовою для подальшого успішного формування професійно необхідних якостей майбутнього спеціаліста.

Ключові слова: професійна компетентність, етика лікаря, теорія ймовірностей, математична статистика, числові характеристики випадкової величини, нормальний закон розподілу.

У світових моделях професійної компетентності лікаря серед вимог до випускників вищих медичних навчальних закладів є наступні: розуміння статистики, методів, концепцій доказової медицини, вміння проводити дослідження [3, с. 235-251]. Однак, коли мова йде про статистичні дослідження в медичній галузі, професійність лікаря оцінюється не лише його компетентністю в цьому напрямі, а й високим рівнем моральності, зокрема в дотриманні етичних норм. Леонов В.П., говорячи про незнання медиками основ статистики, констатував: «Статистична непорядність медиків вважається професійною непридатністю, оскільки являє для суспільства не меншу небезпеку, ніж будь-яка інша непорядність. В багатьох європейських країнах уже введені обов'язкові стандарти етики досліджень» [1, с. 19]. В Україні етичні правила проведення досліджень та випробовувань встановлюються етичним комітетом відповідної медичної асоціації та чинним законодавством України [2, стаття 43].

Зі сказаного робимо висновок, що необхідність формування критичного мислення, умінь та навичок роботи зі статистичною інформацією (збір та обробка даних, формулювання висновків, передбачення наслідків тощо) була та залишається для медичної освіти однією з основних. Проте сьогодні ще й досі виникають протиріччя між кваліфікаційними вимогами до майбутніх лікарів щодо сформованості знань, умінь, навичок зі статистики, позицією вчених та переконаннями частини студентів-медиків щодо засвоєння знань з розділів математики. Таким чином, перед викладачами фізико-математичного, біостатистичного напрямів постають завдання формування в студентів-медиків не лише логічного мислення, вміння оперувати формулами тощо, а й ефективного впливу на переконання, формування наукового світогляду, професійної спрямованості майбутніх спеціалістів.

Аналіз останніх досліджень та публікацій.

Частина наукових праць, яка пов'язана з медичною освітою, присвячена вдосконаленню навчання студентів-медиків, формуванню їхніх професійних якостей на заняттях з біофізики (Акуліч О.Є., Булах І.Є., Чалий О.В., Пашен-

ко В.В., Цехмістер Я.В. та інші). Так, наприклад, Булах І.Є., Коваль Б.Ф., Чалий О.В. та інші висвітлювали питання використання новітніх інформаційних технологій при вивченні фізичного та математичного матеріалу. Юрій Р.Ф., Коваль Б.Ф., зокрема, розглянули можливості використання табличного процесора Excel в обчисленнях математичних задач статистичного змісту [6]. Акуліч О.Є., Пашенко В.В., Чалий О.В. побудували інтеграційні зв'язки біофізики з іншими навчальними дисциплінами у вищій медичній школі. Пашенко В.В. також виокремила дидактичні цілі при вивченні математичної складової курсу біофізики [4, с. 107-139].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття. На сьогодні залишається недостатньо розкритим питання педагогічних умов формування професійної компетентності майбутніх лікарів при вивченні тем з розділів математики, які вивчаються в медичному ВНЗ.

Формування цілей статті. Метою статті є розкриття особливостей методики вивчення теорії ймовірностей та математичної статистики на практичних заняттях з медичної та біологічної фізики студентами-медиками.

Виклад основного матеріалу дослідження.

У програмі з біофізики вивчення математичної складової (перші заняття) займає приблизно шосту частину від усього матеріалу. На основі огляду підручників з біофізики, за якими ця навчальна дисципліна вивчається в медичних ВНЗ України, можна зробити висновок, що в значній частині підручників (Костюк П.Г., Маруга І.С., Тіманюк В.О., Ремізов О.М., Шевченко А.Ф. та інші) виклад матеріалу починається з питань біофізики. Теми ж з теорії ймовірностей та математичної статистики або не викладені взагалі, або подані у вигляді короткої інформації. В іншій частині підручників (Антонов В.Ф., Корнєєв Ю.А., Черниш О.М. та інші) нарівні з біофізикою викладено теми з розділів математики.

Здебільшого в підручниках спостерігається такий стиль викладу: є інформація щодо математичного або фізичного змісту формул, пояснення правильності їх обчислення, наводяться прикла-

ди, задачі та способи їх розв'язування та інше. В основному, теми з теорії ймовірностей та математичної статистики в підручниках з біофізики викладені в такому ж стилі, як і в підручниках з теорії ймовірностей та математичної статистики для більшості ВНЗ (педагогічний, технічний, аграрний та інші напрями). Однак, слід відзначити наявність частини завдань, які мають медичний зміст. Розглянемо окремі особливості пояснення для майбутніх лікарів таких понять, як середнє значення, середнє квадратичне відхилення тощо, класичне та статистичне визначення ймовірності випадкової події та інше.

Отже, при розв'язуванні завдань на знаходження ймовірності, умови задач бажано підбирати так, щоб їхній зміст стосувався медицини (принаймні, більша кількість завдань). Коли тільки починається пояснення способу розв'язування задач з теорії ймовірностей, зручно наводити класичні приклади з монетою та кубиком. Наприклад: 1. Яка ймовірність того, що при підкиданні правильного шестигранного кубика випаде: а) парна кількість очок; б) «4»; і т.д. Ця задача розв'язується за допомогою класичного визначення ймовірності: $P(A) = m/n$. 2. При підкиданні правильного шестигранного кубика «1» випала 3 рази, «2» - 4 рази, «3» - 0 раз, «4» - 2 рази, «5» - 4 рази, «6» - 1 раз. Яка ймовірність того, що випаде: а) парна кількість очок; б) «4»; і т.д. У цьому випадку використовуємо статистич-

$$P(A) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{m}{n}$$

не визначення ймовірності: $P(A) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{m}{n}$. Пояснення до задач може бути стандартним, тому не розглядаємо його в цій статті. Аналогічно можна використати інші задачі подібного змісту або попросити студентів, щоб вони сформулювали такі задачі самостійно. Однак у другому випадку викладач повинен уважно стежити за формулюванням умов задач та при потребі коректувати їх. Наведені класичні приклади легко сприймаються, згадуються, відтворюються в пам'яті у студентів, що надалі є необхідним елементом у формуванні їхнього логічного мислення. Проте в умови наступних задач слід вплітати події, пов'язані з захворюваннями, симптомами, ліками тощо.

Наприклад. 1. В електронному каталозі наукової літератури було переглянуто 86 назв дисертацій, пов'язаних з медичними науками. 43 роботи відносилися до клінічної медицини, 5 – до профілактичної медицини, решта – до теоретичної медицини. Знайти ймовірність того, що дисертація, яку захочуть переглянути, виявиться з: а) клінічної медицини; б) теоретичної або профілактичної медицини.

2. Серед 1000 історій хвороб, вибраних в архіві випадковим чином, виявилось 480 історій хворих гастритом, 220 - гіпертонією, решта пневмонією. Яка ймовірність того, що взята історія хвороби виявиться історією хворого: а) гіпертонією; б) пневмонією? (Вважати, що $n \rightarrow \infty$).

3. Під час епідемії грипу в місті N було зареєстровано 1000 хворих за 2 тижні. 13% хворим поставлено діагноз «запалення легень», 7% - «ангіна», 3% - «бронхіт», 67% - «грип», решта – хвороби, не пов'язані з епідемією. Скільки хворих захворіло на: а) запалення легень або бронхіт; б) грип; в) хвороби, не пов'язані з епідемією?

При поясненні тем з математичної статистики важливо особливу увагу звернути на розкриття понять числових характеристик випадкової величини (середнє значення, дисперсія тощо), оскільки саме ці поняття є досить поширеними в наукових медичних працях та викликають найбільше запитань у студентів-медиків при вивченні перших тем зі статистики. При цьому важливим є не тільки розглянути формули, пояснити їх, показати, як вони розраховуються, а й навести принаймні один практичний приклад. На занятті можна розпочати, наприклад, із зрозумілого, простого запитання: «Яке значення нормальної температури тіла здорової людини?» Елементарне запитання, відома відповідь. Однак правильна відповідь звучить не одразу. «36,6°C» – стандарт, який обов'язково вкажуть. Можуть знайтися студенти, які згадають про середнє значення, нижню та верхню межу значень нормальної температури тіла людини. Поступово, розгортаючи поставлене питання та отриману відповідь, можна пояснити студентам і числові характеристики випадкової величини, і нормальний закон розподілу, і довірчий інтервал. Замість значень температури можуть бути використані інші величини (сistolічний або діастолічний тиск, частота серцевих скорочень і т.д.).

Є два способи освоєння первинного матеріалу студентами: 1) пояснення теми викладачем, закріплення вивченого на занятті та вдома; 2) вивчення теми студентами самостійно, розбір незрозумілих питань на занятті з викладачем, закріплення матеріалу.

У другому випадку, коли студент самостійно повинен засвоїти навчальний матеріал, виникає необхідність методично вдалого викладу теоретичного матеріалу в навчальних посібниках. Розглянемо одне з можливих пояснень змісту числових характеристик випадкової величини. Цей варіант викладу статистичного матеріалу апробовано на заняттях з медичної та біологічної фізики для студентів медичного факультету на кафедрі біофізики, інформатики та медапаратури Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова [6, с. 54-56].

Цифрова інформація подається в медицині не однією цифрою, а має варіації. Тобто кожна випадкова величина, притаманна певній події, буде потрапляти в числовий інтервал. Наприклад, значення температури тіла людини в нормі може бути 36,6°C, 36,5°C, 36,7°C і т.д. Виходячи з даного прикладу, цифрове значення 36,6°C можна вважати середнім значенням інтервалу «нормальної температури».

Будь-який інтервал має нижню та верхню ме-

жу, і ці значення в медичній практиці досить важливі у використанні. Наприклад, середній час дії місцевої анестезії при підшкірному введенні певної дози деякого препарату може дорівнювати 45 хв. Хірургу під час операції потрібно врахувати коливання тривалості анестезії (час може бути менше, а може бути більше 45 хв.).

Числові характеристики допомагають зробити оцінку досліджуваної величини, встановити інтервал розкиду навколо середнього значення.

Розглянемо приклад, щоб краще зрозуміти зміст кожної величини.

Досліджували вік студентів II курсу медичного університету. Отримали середнє значення 19 років, середнє квадратичне відхилення – 3 роки.

Тобто в даному медичному вузі найбільша ймовірність зустріти студента II курсу віком 19

років (середнє значення досліджуваної величини). З попередніх прикладів зрозуміло, що випадкові величини можуть бути менше або більше середнього значення. Щоб оцінити, на скільки одиниць йде розкид величин відносно середнього значення, використовують дисперсію або середнє квадратичне відхилення (для зручності від дисперсії переходять до середнього квадратичного відхилення, оскільки одиниці вимірювання останнього співпадають з одиницями вимірювання випадкової величини). Тобто дослідник, знаючи середнє квадратичне відхилення, визначає інтервал розсіювання випадкової величини. В даному випадку, крім студентів 19 років, можуть бути студенти 16, 17, 18, 20, 21, 22 років – вік, який є найхарактернішим відносно середнього значення (рис. 1).

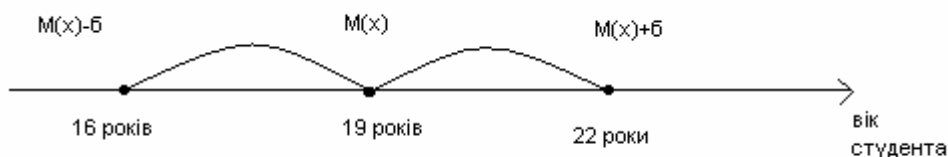


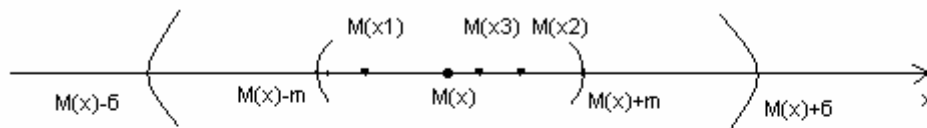
Рис. 1. Середнє квадратичне відхилення віку студентів II курсу

Наявність студентів іншого віку збільшує або зменшує середнє значення випадкової величини і змінює середнє квадратичне відхилення. Наприклад, в університеті можуть бути студенти II курсу 24, 28, ... років. Якщо, порівняно з іншими, ці величини зустрічаються рідко, то значного відхилення не спостерігається.

У досліді зафіксовано випадкові величини (вік), зроблено обробку даних і отримано результат, за яким можна характеризувати дану генеральну

сукупність (студенти II курсу медичного університету).

Якщо генеральна сукупність досить значних розмірів, то на практиці зручніше розбити її на вибірки (наприклад, факультети, групи) і обробити дані по кожній вибірці окремо. Середні значення кожної вибірки будуть наближатися до середнього значення генеральної сукупності. Таким чином, інтервал розкиду $(M(x)-m; M(x)+m)$ зменшиться (рис. 2).



$M(x_1)$ - середнє значення 1-ї вибірки

$M(x_2)$ - середнє значення 2-ї вибірки

$M(x_3)$ - середнє значення 3-ї вибірки

$M(x)$ - середнє значення (математичне сподівання) генеральної сукупності

σ - середнє квадратичне відхилення окремих результатів (генеральне стандартне відхилення)

m - середнє квадратичне відхилення середніх арифметичних (математичних сподівань)

Рис. 2. Інтервальне порівняння середнього квадратичного відхилення окремих результатів та середнього квадратичного відхилення середніх арифметичних

Наприклад, досліджуючи певну ознаку чи явище в регіоні, розділяють цей регіон на частини, збирають дані в окремих місцевостях і по кожній з них проводять обробку результатів. Потім роблять загальний висновок з досліджуваного питання в даному регіоні.

Таким чином, готуючись до заняття, студент не лише вивчає формули числових характеристик випадкової величини, вчиться обчислювати результати вимірювань, поданих у задачах, а й

знайомиться з їхнім фізичним змістом за допомогою наведених у навчальній літературі прикладів. Останні мають наближатися до реальних медичних досліджень (вимірювання температури, тиску, маси тощо). Тобто умови задач (не менше 90% усієї кількості) повинні мати медичний характер. Головне завдання студента-медика на цих заняттях не просто обчислити, відтворити вивчений математичний апарат, а зрозуміти що він обчислює, як це інтерпретуєть-

ся, застосовується на практиці. Завдання ж викладача, відповідно, створити умови для найкращого засвоєння студентом матеріалу.

Розглядаючи нормальний закон розподілу випадкової величини, необхідно звернути увагу на умови проведення дослідження, необхідні для того, щоб функція розподілу випадкової величини описувалась рівнянням Гауса. При поясненні кривої Гауса можна наводити як історичні приклади виникнення цього закону, так і приклади можливості його застосування в сучасній науці та практиці.

Незалежно від домашньої підготовки студентів викладачеві на заняттях важливо ще раз розглянути з майбутніми лікарями статистичний матеріал, впливаючи, таким чином, на покращення його засвоєння останніми.

Необхідність застосування комп'ютерних статистичних пакетів на занятті з біофізики визначає кожен викладач окремо, враховуючи час, кількість матеріалу, цілі заняття та інше. На нашу думку, цими методичними засобами зручно користуватися на лабораторних заняттях з біофізики, коли виникає необхідність швидких розрахунків. Однак не забуваємо, що до вивчення фізичного матеріалу, проведення фізичних дослідів майбутній лікар повинен, в першу чергу, вміти інтерпретувати результати і робити висновки. А задачі з математичної статистики (записати довірчий інтервал, оцінити вірогідність різниці середніх арифметичних двох вибірок, провести кореляційний аналіз, провести регресійний аналіз тощо), особливо для майбутніх лікарів, мають стосуватися і правильності розв'язання, і правильності сформульованих висновків.

Висновки і перспективи подальших досліджень.

У даній статті розглянуто методику вивчення окремих питань з теорії ймовірностей та математичної статистики на практичних заняттях з медичної та біологічної фізики. Особливу увагу звернуто на вивчення числових характеристик випадкової величини. Розуміння цього матеріалу необхідне студентам-медикам не лише при вивченні фізико-математичних дисциплін, а й при вивченні дисциплін клінічного циклу, при роботі з періодичними виданнями, які містять статистичну інформацію, при обробці результатів вимірювань у власних дослідженнях.

Належне формування знань, умінь, навичок зі

статистики, критичного, професійно спрямованого мислення, наукового світогляду, навичок самоосвіти тощо піднімає рівень медичної освіти та рівень професійної компетентності майбутніх лікарів. Від майстерності викладача залежатимуть, зокрема, сформованість суджень та переконань студентів-медиків щодо матеріалу, який вивчається. Переконавання ж майбутніх лікарів є ґрунтом ціннісних орієнтацій і відповідно моральної складової їхньої професійної культури. Таким чином, наступні дослідження спрямовуємо на виявлення факторів формування складових професійної культури майбутніх лікарів при вивченні медичної та біологічної фізики у вищій медичній школі.

Література

1. Леонов В.П. Ошибки статистического анализа биомедицинских данных / В.П. Леонов // Международный журнал медицинской практики. – 2007. – № 2. – С. 19-34.
2. Маргітич В. Розробка проекту «Етичного кодексу українського лікаря» – веління часу : Бесіда з президентом всеукраїнського лікарського товариства Любомиром Пирогом / В. Маргітич // Щотижневик АПТЕКА. – 2001. – 24 вересня (№ 37).
3. Мруга М.Р. Структурно-функціональна модель професійної компетентності майбутнього лікаря як основа діагностування його фахових якостей : дис... канд. пед. наук: спец. 13.00.04 «Теорія та методика професійної освіти» / М.Р. Мруга; Національний медичний ун-т ім. О.О. Богомольця. — К., 2006. — 251 арк. — Бібліогр.: арк. 202-223.
4. Пашенко В.В. Реалізація діагностичності цілей навчання фізики в системі вищої медичної освіти: дис... канд. пед. наук: спец. 13.00.02 «Теорія та методика навчання фізики»/ В.В. Пашенко; Національний медичний ун-т ім. О.О. Богомольця. — К., 2001. — 192 арк. — Бібліогр.: арк. 168-183.
5. Пудова С.С., Тарчинець О.І. Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни «Медична і біологічна фізика» (для студентів 1 курсу медичного факультету). Елементи теорії ймовірностей та математичної статистики / С.С. Пудова, О.І. Тарчинець; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – Вінниця, 2007. – 64с.
6. Юрій Р.Ф., Коваль Б.Ф. Використання інформаційних технологій у процесі викладання математики студентам фармацевтичних факультетів медичних університетів / Р.Ф. Юрій, Б.Ф. Коваль // Сучасні інформаційні технології та інноваційні методи навчання у підготовці фахівців: методологія, теорія, досвід, проблеми [Текст]: зб. наук. пр. – Вип. 21. – Київ-Вінниця: ТОВ фірма «Планер», 2009. – С. 561-566.

Реферат

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ МАТЕРИАЛА ПО ТЕОРИИ ВЕРОЯТНОСТЕЙ И МАТЕМАТИЧЕСКОЙ СТАТИСТИКЕ В КУРСЕ БИОФИЗИКИ ДЛЯ БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ
Пудова С.С.

Ключевые слова: профессиональная компетентность, этика врача, теория вероятностей, математическая статистика, числовые характеристики случайной величины, нормальный закон распределения.

Статья посвящена методике преподавания теории вероятностей и математической статистики для студентов-медиков на занятиях по биофизике. Рассмотрены понятия, которые обычно вызывают у студентов вопросы. Особое внимание обращено на освещение понятий «среднее значение случайной величины», «дисперсия», «среднее квадратическое отклонение». Формирование элементов профессиональной культуры (умение проводить исследование, обрабатывать результаты измерений, крити-

чески оценивать ситуацию и др.) будущего врача с первых занятий по биофизике является важным условием для дальнейшего формирования профессионально необходимых качеств будущего специалиста.

Summary

SOME FEATURES OF INSTRUCTION ON THEORY OF PROBABILITY AND MATHEMATICAL STATISTICS IN BIOPHYSICS COURSE FOR FUTURE DOCTORS

Pudova S.S.

Key words: professional competence, medical ethics, theory of probability, mathematical statistics, numerical characteristics of a random variable, normal law of distribution.

The article is dedicated to the methods of instruction on theory of probability and mathematical statistics for medical students on biophysics lessons. We examined the notion that usually cause the students' questions. Particular attention is drawn to the concept of the terms "average of a random variable", "dispersion", "mean square deviation". Forming elements of professional culture (ability to carry out researches, to process measurements, to critically assess the situation, etc.) of a future doctor in the first biophysics lessons is essential for further successful forming the necessary professional qualities of the future specialist.

УДК 577.1(075.5)

МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ІНТЕГРАЦІЯ ВИКЛАДАННЯ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ В МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ

Рождественский Е.Ю., Сидун М.С., Кривобок А.Г., Митрофанова Т.А., Павленко В.И.
Донецкий національний медичний університет ім. М. Горького

Автори діляться досвідом проведення інтегрованих занять з біоорганічної хімії на кафедрі медичної хімії Донецького національного медичного університету. Виходячи з організації учбового процесу, створено два типи інтегрованих занять: інтегрована лекція та інтегроване лабораторно-практичне заняття. Можливість застосування міждисциплінарної інтеграції біоорганічної хімії з клінічними дисциплінами показана на прикладі проведення інтегрованих лабораторно-практичних занять за темами: „Карбонові кислоти” та „Гетероциклічні сполуки”. Вивчення даних тем біоорганічної хімії розглядається як базис для подальшого вивчення теми: „Сечокам’яна хвороба з урології”. Автори роблять висновок, що в підготовці висококваліфікованого лікаря основне значення мають комплексні знання, які охоплюють різноманітні галузі загальноосвітніх та медичних дисциплін з усіма взаємозв’язками і відмінностями.

Ключові слова: міждисциплінарна інтеграція, викладання, біоорганічна хімія, урологія.

Головною метою навчального процесу в медичному університеті в сучасних умовах є формування особистості лікаря, який вміє сприймати необхідну інформацію, самостійно здобувати та використовувати її на практиці, вирішувати складні клінічні завдання. В основі формування творчого клінічного мислення є вироблення системи знань, яке починається з першого курсу навчання студентів. Принцип побудови міждисциплінарної інтеграції у вищій медичній школі є загальновідомим: послідовно вивчаються фундаментальні, медико-біологічні, а пізніше клінічні (профільні) дисципліни і кожна наступна спирається на попередні шляхом актуалізації необхідних знань, навичок, вмінь з попередніх. Це так зване предметно-орієнтоване навчання в межах вертикальної інтеграції [2]. Важливо, щоб студент з першого року навчання зрозумів цілісність системи навчання; що дисципліни та теми, які вивчаються, тісно пов’язані і являють собою багатогранну системну науку, ім’я якої – Медицина [7]. Крім того, інтеграція сприяє поліпшенню та розвитку творчих потенціалів викладачів різних дисциплін з метою ефективнішого впливу на студентів [11, 12]. Аналізуючи методичну літературу останніх років, можна зробити висновок, що

проблемі міждисциплінарної інтеграції в цілому в вищій медичній школі приділяється достатньо уваги [3,5,6,8]. Широко показані зв’язки між медико-біологічними та клінічними дисциплінами [10,11,12]. Але можлива та необхідна інтеграція між фундаментальними та клінічними дисциплінами представлена недостатньо. У зв’язку з цим, метою даної публікації є аналіз можливої міжпредметної інтеграції між біоорганічною хімією та клінічними дисциплінами.

Основна частина

На сучасному етапі запровадження нових державних стандартів вищої освіти використовуються різні способи інтеграції, – насамперед, об’єднання декількох навчальних дисциплін в єдиний предмет. Так на кафедрі медичної хімії Донецького національного медичного університету студенти I курсу вивчають біоорганічну хімію, яка складає I модуль вивчення єдиної дисципліни: біоорганічна та біологічна хімія. Другим, третім, та четвертим модулями цієї дисципліни є медична біохімія – фундаментальна медична наука, знання якої має важливе значення для формування майбутнього лікаря [1].

Біохімія поряд з іншими медико-біологічними

дисциплінами складає основу подальшого вивчення загальної патології та клінічних предметів, сприяє формуванню наукового світогляду лікаря [4]. Що стосується біоорганічної хімії, то ця базисна дисципліна об'єднує знання з загальної хімії, фізики, біології, геометрії та інших загальноосвітніх предметів, рівень підготовки студентів до якої частково відображується у результатах контролю початкового рівня знань. Подальше вивчення біоорганічної хімії у медичному вищому навчальному закладі відбувається в тісному взаємозв'язку з дисциплінами професійної й практичної підготовки: гігієна, інфекційні хвороби, гістологія, нормальна та патологічна фізіологія, фармакологія, клінічні дисципліни. Ці дисципліни є теоретичною і практичною базою для формування кваліфікованого лікаря.

На кафедрі медичної хімії Донецького національного медичного університету створено два основних типи інтегрованих занять з біоорганічної хімії: інтегрована лекція та інтегроване лабораторно-практичне заняття.

При проведенні інтегрованих лекцій на початку лекції лектор звертає увагу студентів на значення конкретної теми в системі підготовки майбутніх лікарів, тобто проводить актуалізацію знань. В процесі викладання змісту матеріалу лекції лектор проводить зв'язок між структурою, властивостями конкретних органічних сполук та їх локалізацією в організмі людини в нормі чи при різних патологічних станах або використанням даних сполук в медичній практиці. Такі лекції розширюють кругозір студентів, викликають зацікавленість, активізують їх розумову діяльність, творчу активність.

Під час проведення лабораторно-практичних занять з біоорганічної хімії студенти практично використовують системну інформацію, яку вони отримали на інтегрованій лекції та в період самостійної підготовки до заняття.

Як приклад використання міждисциплінарної інтеграції з клінічними дисциплінами, можна розглянути вивчення тем „Карбонові кислоти” і „Гетероциклічні сполуки” з біоорганічної хімії та теми „Сечокам'яна хвороба” з урології. При вивченні теми „Карбонові кислоти” студенти детально розглядають структуру та хімічні властивості щавелевої кислоти, що належить до класу дікарбонових кислот. При цьому викладач акцентує увагу студентів на властивостях малорозчинних солей щавелевої кислоти – оксалатах кальцію, які з певних умов можуть накопичуватись в сечовивідних шляхах та викликати сечокам'яну хворобу. Наприкінці вивчення курсу біоорганічної хімії студенти знайомляться з гетероциклічними сполуками. Одним з похідних конденсованого гетероциклу пурину є сечова кислота (триоксипурин). Викладач, який проводить лабораторно-практичне заняття з цієї теми, звертає увагу студентів на той факт, що кислі мононатрієві солі сечової кислоти – урати погано розчиняються у воді, наслідком чого є сечо-

кам'яна хвороба. При цьому необхідно відмітити, що середні (динатрієві) солі цієї кислоти добре розчиняються у воді і не сприяють виникненню сечових каменів. Наприкінці розгляду цього питання викладач підкреслює, що задача лікаря – правильний вибір лікувальних препаратів, які б сприяли переведенню нерозчинних уратів в розчинні і, таким чином, якнайшвидшому виведенню їх із організму. Пізніше, на заняттях з урології при вивченні теми „Сечокам'яна хвороба” викладачі з цієї клінічної дисципліни знайомлять студентів з видами сечових каменів, спираючись на базові знання з цього питання [9].

В цілому, взаємозв'язок між біоорганічною хімією та урологією можна представити у вигляді схеми 1.

Висновки

Таким чином, аналізуючи проблему міждисциплінарної інтеграції під час вивчення біоорганічної хімії, можна зазначити, що у підготовці висококваліфікованого лікаря основне значення мають комплексні знання, які охоплюють різноманітні галузі загальноосвітніх та медичних дисциплін з усіма взаємозв'язками і відмінностями. Проведення інтегрованих лекцій та лабораторно-практичних занять з фундаментальних дисциплін сприяє систематизації знань, комплексному їх засвоєнню, синтезу, переносу ідей і методів з однієї науки на іншу, що лежить в основі творчого підходу до наукової діяльності людини в сучасних умовах. Це є однією з форм новітніх сучасних технологій, мета яких – з мінімальними затратами часу наблизити студентів до професійної діяльності.

Література

1. Біологічна та біоорганічна хімія: Програма навчальної дисципліни для студентів вищих медичних закладів III-IV рівнів акредитації. – К., 2005. – 55с.
2. Биць Ю.В. Сучасна технологія міждисциплінарної інтеграції у вищих медичних навчальних закладах / Биць Ю.В., Мілерян В.Є., Процюк Р.Г. // Актуальні проблеми підготовки фахівців у вищих медичних та фармацевтичному навчальних закладах України: Мат. науково-методичної конф. – Чернівці, 2002. – с. 213-214.
3. Галаган Е.В. Проблемы реализации междисциплинарной интеграции в образовательном процессе ВУЗа / Галаган Е.В. // Вторая заочная интернет-конференция «Междисциплинарная интеграция в образовании». – 2007. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.t21.rgups.ru/doc2008/5/04.doc>.
4. Губський Ю.І. Інтеграція викладання біоорганічної та біологічної хімії / Губський Ю.І., Задоріна О.В., Гладчук А.Б. [та інші] // Актуальні проблеми підготовки фахівців у вищих медичних та фармацевтичному навчальних закладах України: Мат. науково-методичної конф. – Чернівці, 2002. – с.223-224.
5. Зайцева Л.Ю. Междисциплинарная интеграция в преподавании педиатрии / Зайцева Л.Ю., Егорова Т.А., Никитина Л.В. // Проблемы международной интеграции национальных образовательных стандартов: IV научная международная конференция,

- Париж – Лондон, 2009// Успехи современного естествознания. – 2009. - №5 – с.101.
6. Кречетников К.Г. Интеграция дисциплин в учебном процессе / Кречетников К.Г. // Вторая заочная интернет-конференция «Междисциплинарная интеграция в образовании». – 2007. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.aeli.altai.ru/nauka/sbornik/2001/krehtnikov.html>
7. Нестеренко І.О. Інтегровані заняття – шлях до формування висококваліфікованого фахівця / Нестеренко І. // Освіта. Технікуми, коледжі. – 2007. - №2(17). – с.51.
8. Семёнов Д.М. Междисциплинарная интеграция как основа качества медицинского образования. / Семёнов Д.М. // Вторая заочная интернет-конференция «Междисциплинарная интеграция в образовании». – 2007. – [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.vgmu.vitebsk.by/science/intconf4/index.html>
9. Урологія: Програма навчальної дисципліни для студентів вищих медичних закладів III – IV рівнів акредитації. – Київ, 2008. – 27с.
10. Терентьева О. Міждисциплінарна інтеграція / Терентьева О. // Освіта. Технікуми, коледжі. – 2008. – 1 (20). – с.47-49.
11. Costello L.C. The effect of contemporary education and training of biomedical scientists on present and future medical research / Costello L.C. // Acad. Med. – 2009. - №84(4). - P.459-463.
12. Isaac M. Role of behavioural and social sciences in medical education / Isaac M., Rief W. // Curr. Opin Psychiatry. – 2009. - №22 (2). – P.184-187.

Реферат

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ ПРЕПОДАВАНИЯ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Рожdestvensкий Е.Ю., Сидун М.С., Кривобок А.Г., Митрофанова Т.А., Павленко В.И.

Ключевые слова: междисциплинарная интеграция, преподавание, биоорганическая химия, урология.

Авторы делятся опытом проведения интегрированных занятий по биоорганической химии на кафедре медицинской химии Донецкого национального медицинского университета. Исходя их организации учебного процесса создано два типа интегрированных занятий: интегрированная лекция и интегрированное лабораторно-практическое занятие. Возможность применения междисциплинарной интеграции биоорганической химии с клиническими дисциплинами показана на примере проведения интегрированных лабораторно-практических занятий на темы: «Карбоновые кислоты» и «Гетероциклические соединения». Изучение данных тем биоорганической химии рассматривается как базис для дальнейшего изучения темы «Мочекаменная болезнь» по урологии. Авторы заключают, что в подготовке высококвалифицированного врача основное значение имеют комплексные знания, которые охватывают различные сферы общеобразовательных и медицинских дисциплин со всеми взаимосвязями и отличиями.

Summary

INTERDISCIPLINARY INTEGRATION IN BIO-ORGANIC CHEMISTRY TEACHING AT THE MEDICAL UNIVERSITY

Rozhdestvensky E.Yu., Sidun M.S., Krivobok A.G., Mitrofanova T.A., Pavlenko V.I.

Keywords: interdisciplinary integration, teaching, bio-organic chemistry, urology.

Authors share their experience in carrying out integrated sessions on bio-organic chemistry at the Medical Chemistry Chair of Donetsk National Medical University. According to the organization of academic process there are two types of sessions: an integrated lectures and an integrated laboratory and practical studies. The possibility to apply interdisciplinary integration of bio-organic chemistry and clinical subjects is demonstrated with an example of laboratory and practical studies on the following subjects: "Carboxylic acids" and "Heterocyclic components". In-depth study of the subjects may be viewed as a basis for the subsequent urological theme "Urolithiasis". Authors conclude when training a highly qualified doctor the leading role belongs to complex knowledge comprising both subjects of general education and clinical ones.

УДК: 378.14

ЕЛЕМЕНТИ ДИСТАНЦІЙНОЇ ОСВІТИ В УМОВАХ КРЕДИТНО-MOДУЛЬНОЇ СИСТЕМИ НАВЧАННЯ: МЕТОДОЛОГІЯ ТА ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ

Шкурупій Д.А.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Наведені методологія і досвід використання елементів дистанційної освіти в умовах кредитно-модульної системи навчання на прикладі дисципліни «Анестезіологія та інтенсивна терапія».

Ключові слова: дистанційна освіта, кредитно-модульна система навчання, анестезіологія та інтенсивна терапія.

Вступ

Протягом останніх років в Україні триває реформування системи вищої освіти, яка є складовою частиною освітніх реформ загальноєвропейського простору. Основні положення цієї реформи були викладені у Великій університетській хартії, яка була підписана 18 вересня 1988 року ректорами 430 університетів Європи у м. Болонья (Італія), а сама реформа отримала назву «Болонський процес». Метою цього процесу є створення єдиного європейського освітнього і наукового простору для забезпечення вільного руху товарів, послуг, капіталу і людей, вільного вибору роботи і навчання до 2010 року [1].

Прикладною стороною цієї освітньої реформи є впровадження кредитно-модульної системи навчання (КМСН). Оскільки ця система в Україні впроваджується пізніше, ніж в інших Європейських країнах і дещо відрізняється від класичної форми через особливості функціонування ряду галузей народного господарства держави, існує необхідність розробки методики і напрацювання власного досвіду навчання студентів за цією освітньою системою.

Основний зміст роботи

На сучасному етапі підготовки спеціалістів в системі вищої школи КМСН вважається найбільш обґрунтованою і доцільною освітньою системою.

Дана система спрямована на підготовку спеціаліста-практика і вимагає опанування значного обсягу теоретичних знань з підтвердженням їх реальними вміннями, застосованими в практичній діяльності, уніфікації застосування знань через систему професійних стандартів, використання елементів творчої діяльності з метою підвищення власного рейтингу.

Остання ціль є основною мотивацією до самодосконалення і уже працює в професійному секторі охорони здоров'я. Підтвердження чи отримання чергової лікарської категорії дає можливість отримувати повноцінну заробітну плату, здійснюючи лікарську діяльність, чи підвищити її відповідно. З 2010 року атестаційний процес лікарів, окрім проходження передатестаційних циклів і складання іспиту і співбесіди з членами атестаційної комісії, передбачатиме надання інформації про проходження циклів професійного удосконалення, участь у науково-практичних конференціях, впровадження в лікувальний процес новітніх методик лікування [2]. Ці нововведення є прикладною стороною принципу постійного самодосконалення задля підвищення власного професійного статусу.

Студент так само має бути зацікавлений в удосконаленні своїх знань і вмінь шляхом постійної систематизованої безперервної підготовки до занять, оскільки за принципом КМСН аудиторні заняття лише спрямовують його по ходу вивчення дисципліни; основну ж її частину він має опановувати самостійно.

При цьому постає питання пошуку студентом необхідної інформації. Традиційно в програмі кожної дисципліни наводиться перелік основних і додаткових літературних джерел, але далеко не всі вони доступні кожному студенту. Натомість у студентів може бути можливість користування іншими виданнями з дисципліни, але викладачеві невідомо, чи відповідають вони методології викладання дисципліни, вимогам навчальної програми і освітньо-кваліфікаційним вимогам підготовки спеціаліста.

Одним з основних і перспективних напрямків розвитку інформаційного пошуку є поширення електронних технологій. Їх розвиток не міг не позначитися на ході навчального процесу. Широке використання комп'ютерних засобів дало можливість значно розширити доступ учня до отримання наукової професійно-спрямованої інформації з можливістю унаочнення інформаційного матеріалу, застосування тренінгових і контролюючих навчальних комп'ютерних програм. Повноцінна організація наукової роботи студентів, магістрів і аспірантів в сучасних умовах неможлива без використання електронних документів, прикладом чого є включення назв електронних ресурсів мережі Internet до переліку літератури, що може бути використана при підготовці дисертаційної роботи [3].

Однак до електронної інформації слід відноситись критично, оскільки значна її частина отримується з ресурсів, які не редагують і не аналізують достовірність наведених даних. Зважаючи на це, навіть під час самостійної позааудиторної роботи необхідна спрямовуюча роль викладача. Реалізувати цей принцип можна за рахунок запровадження елементів дистанційного навчання. Ця освітня форма є новим засобом реалізації процесу навчання і трактується як цілеспрямоване і методично організоване керівництво навчально-пізнавальною діяльністю осіб, що знаходяться на відстані від освітнього центру, яке відбувається завдяки електронним і традиційним засобам зв'язку, що дозволяють навчатись без особистого контакту між викладачем і учнем.

Основу такої системи, яка вперше була застосована у Великобританії у 1969 році складає ме-

тод «природного процесу навчання». Використання технологій дистанційного навчання дозволяє знизити витрати на його проведення, проводити навчання великої кількості осіб, підвищити якість навчання за рахунок застосування сучасних інформаційних засобів, прискорити процес оновлення інформації, створити єдине освітнє середовище [4].

Сучасне дистанційне навчання будується на використанні таких основних елементів [4,5]: дистанційні курси, веб-сторінки і сайти, електронна пошта, форуми і блоги, чат і служба миттєвого обміну повідомленнями (ICQ), теле- і відео конференції, віртуальні класні кімнати і т.д.

Дистанційне навчання, здійснюване за допомогою комп'ютерних телекомунікацій, має наступні форми занять [5]:

- чат-заняття — учбові заняття, що проводяться синхронно з декількома учнями, які мають одночасний доступ до чату;
- веб-заняття — дистанційні уроки, конференції, семінари, ділові ігри, лабораторні роботи, практикуми і інші форми учбових занять, які проводяться за допомогою засобів телекомунікаційних можливостей мережі Інтернет. При цьому використовується тематичний обмін інформацією на конкретному сайті.
- телеконференції — спілкування за допомогою веб-камер і мікрофонів у реальному часі з багатьма учасниками, яке проводиться, як правило, на основі списків розсилки з використанням електронної пошти.
- електронна інформаційна розсилка — передача учбових матеріалів електронною поштою.

У 2009 році співробітники курсу анестезіології та реаніматології ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» вперше зіткнулись з необхідністю переходу на КМОН. Разом з великою кількістю методичної роботи, пов'язаної з переходом на новий навчальний план, виникли питання суто технічного плану, а саме обмеження доступу студентів до сучасної літератури, яка рекомендована програмою з дисципліни, необхідність швидкої підготовки значної кількості власного навчального матеріалу за короткий проміжок часу, фінансові питання, пов'язані з видавничою діяльністю.

Для вирішення питання доступності інформації і керованості самостійної роботи по відношенню до студента була реалізована спроба відкриття власного інтернет-ресурсу. Для цього був створений сайт курсу анестезіології та інтенсивної терапії за адресою <http://anesthesiology.funhost.org.ua> (розробка і обслуговування сайту — Ю.В. Мазанько). Сайт містить наступні розділи: «Про курс», «Новини», «Бази», «Студентам», «Інтернам», «Література», «Ресурси», «Нормативна база», «Статті», «Наші видання», «Контакти», «Форум», «Історія анестезіології та інтенсивної терапії», «Фотогалерея».

Розділ «Про курс» розміщений як головна сторінка і формує уяву відвідувача сайту про співро-

бітників курсу, їх кваліфікацію і наукові інтереси. На цій сторінці розміщені фотографії викладачів із коротким викладом їх біографії.

Розділ «Новини» сповіщає про найближчі події, пов'язані з діяльністю курсу анестезіології та інтенсивної терапії. Для осіб, що проходять навчання на курсі, це важливо з практичної точки зору, оскільки окрім подій, що стосуються діяльності співробітників курсу, тут планується сповіщати про зміни в організації навчального процесу: перенесення лекцій, зміни в графіку відпрацювань і розкладу занять тощо.

Розділ «Бази» інформує відвідувача сайту про лікувальні бази курсу і їх практичні можливості, що є одним з елементів зацікавлення користувача до співпраці. Потужні, оснащені сучасним обладнанням бази курсу, якими є два обласних (в т.ч. — дитяче) і одне міське відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії, не лише приваблюють студентів можливостями опанування практичних навичок, а й можуть бути розглянуті іншими вченими як бази для спільних наукових досліджень.

Основними з позиції дистанційного навчання є розділи «Студентам», «Інтернам», «Література» і «Ресурси». Саме на цих сторінках викладається необхідний методичний матеріал і рекомендації щодо організації навчання. Так, розділ «Студентам» містить у форматі для вільного скачування довідник студента з дисципліни, розклад занять, методичні вказівки для самостійної роботи студентів до кожної теми, календарно-тематичні плани, база тестів «Крок-2: загальна лікарська підготовка» з дисципліни, типові клінічні задачі, аналогічні тим, які використовуватимуться під час підсумкового модульного контролю та на державному випускному іспиті з еталонами відповідей. Всі матеріали викладені трьома мовами: українською, російською та англійською. На цій сторінці також викладені мультимедійні презентації лекцій, але вони не доступні для вільного скачування і відкриваються лише з веб-сайту курсу анестезіології та інтенсивної терапії. Це зроблено з метою профілактики невідвідування студентами лекційних занять: далеко не всі студенти розуміють, що навіть маючи перед собою структуру лекції, неможливо розмістити на слайдах всю потрібну інформацію, а деякі матеріали потребують усного роз'яснення. Сторінка «Інтернам» побудована аналогічним чином і містить індивідуальний план лікаря-інтерна з фаху «Анестезіологія», календарно-тематичні плани профільної і суміжних спеціальностей, розклад занять, питання, які виносяться на проміжну і державну атестацію інтернів. Розділ «Література» також створений для активізації дистанційного навчання і містить вільні для скачування електронні версії підручників та посібників, які колектив курсу вважає за необхідне застосовувати в навчальному процесі. Для організації навчання іноземних студентів частка з цих ресурсів викладена російською та англійською мовами. Розділ «Ресурси» містить посилання на офіційні, поваж-

ні, з ретельним редагуванням інформації електронні джерела, серед яких офіційні сайти МОН та МОЗ України, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», інших вузів України, база нормативних документів України, посилання на ресурси асоціацій анестезіологів різних країн, кафедр анестезіології та інтенсивної терапії інших вузів, спеціалізовані форуми, електронні бібліотеки світу.

Для активізації відвідування інтернет-ресурсу в розділі «Нормативна база» викладена низка урядових і міністерських актів, постанов, наказів, які регламентують діяльність служби анестезіології та інтенсивної терапії. Цей розділ може бути корисним не лише студентам і інтернам, а й практичним лікарям.

Для активізації наукової співпраці створений розділ «Статті», де викладені наукові друковані праці співробітників курсу, які можуть бути корисні іншим вченим.

З цією ж метою, але вже з точки зору методики викладання в розділі «Наші видання» наведені анотації посібників, які видані за участю співробітників курсу анестезіології та реаніматології.

Для викладача, який працює з елементами дистанційного навчання, важливим є не лише надання студентові необхідної інформації, а й зворотній контакт з ним, що дає можливість почути думку користувача щодо покращення навчального процесу та оцінити результат роботи. З цією метою створені розділи «Контакти» та «Форум». Останній розділ корисний ще й тим студентам, які цікавляться проблемами анестезіології та інтенсивної терапії поза межами навчальної програми. Саме на форумі в «живому» спілкуванні обговорюються актуальні і проблемні питання дисципліни. При цьому характер зворотної інформації, думки студентів, які висловлюються на цих сторінках слід вважати достатньо об'єктивним, оскільки користувачі сайту заковдані вигаданим ім'ям за яким можуть сказати те, чого б не наважились висловити викладачеві при безпосередньому спілкуванні.

Складовою частиною формування спеціаліста є виховний процес. З метою естетичного виховання і розширення кругозору створені розділи «Історія анестезіології та інтенсивної терапії» та «Фотогалерея». Ці розділи насичені демонстра-

ційним матеріалом і дають можливість при їх відвідуванні на деякий час переключити увагу студента з рутинного навчального процесу на менш буденну та яскраву інформацію, що є одним із варіантів психологічного відпочинку. Окрім того, розміщення в розділі «Фотогалерея» фотографій викладачів курсу поза навчальним процесом в незвичних для студента обставинах (гра в футбол, участь в міських театралізованих заходах) змінює стереотипне сприйняття студентом викладача як начальника і контролера на відчуття у ньому старшого товариша і партнера по навчальному процесу.

Ефективність роботи власного інтернет-ресурсу курсу анестезіології та інтенсивної терапії підтверджується значною кількістю відвідувань, вищою, порівняно з минулими роками, підготовкою студентів до занять і більшою зацікавленістю до спеціальності, про що свідчить вагома кількість студентів – членів студентського наукового гуртка у 2009 році.

Висновки

Впровадження елементів дистанційного навчання в умовах КМСН дає можливість активізувати і спрямовувати самостійну позааудиторну роботу студентів, поліпшити їх доступ до методичних і навчальних матеріалів, отримувати об'єктивну думку студентів щодо організації навчального процесу, що в цілому підвищує результати навчання.

Література

1. Болонський процес у фактах і документах / Упор. М.Ф. Степко, Я.Я. Болюбаш, В.Д. Шинкарук та ін. - К.; Тернопіль: Вид-во ТДПУ ім. В. Гнатюка, 2003. - 52 с.
2. Про затвердження Змін до Положення про проведення іспитів на передатестаційних циклах / Наказ МОЗ України № 484 від 07.07.2009 р. (Нормативний документ МОЗ України).
3. Приклади оформлення бібліографічного опису у списку джерел, який наводять у дисертації, і списку опублікованих робіт, який наводять в авторефераті // Бюлетень ВАК України. - 2007. - №6. - С. 31-33.
4. Хуторской А. Дистанционное обучение и его технологии // Компьютерра. - 2002. - №36. - С. 26-30.
5. Зайченко Т.П. Основы дистанционного обучения: Теоретико-практический базис: Учебное пособие. - СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2004. - 167 с.

Реферат

ЭЛЕМЕНТЫ ДИСТАНЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ОБУЧЕНИЯ: МЕТОДОЛОГИЯ И ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Шкурупий Д.А.

Ключевые слова: дистанционное образование, кредитно-модульная система обучения, анестезиология и интенсивная терапия.

Приведена методология и опыт применения элементов дистанционного образования в условиях кредитно-модульной системы обучения на примере дисциплины «Анестезиология и интенсивная терапия».

Summary

APPROACHES TO DISTANCE EDUCATION UNDER ECTS: METHODOLOGICAL GROUNDS AND EXPERIENCE

Shkurupiy D.A.

Key words: distance education, ECTS, anesthesiology, intensive care.

The paper describes methodological grounds and experience in application of distance education under ECTS referring to the medical discipline «Anesthesiology and intensive care».

ТЕЗИ

УДК 330.59:614

ТЕНДЕНЦІЇ ФОРМУВАННЯ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ СОЦІАЛЬНОЇ ПОЛІТИКИ ДЕРЖАВИ ЩОДО ПІДВИЩЕННЯ ДОХОДІВ, РІВНЯ ЖИТТЯ ТА ЗАХИСТУ НАСЕЛЕННЯ

Веремей С.А., Белікова І.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

Соціальна політика держави є регулятором відносин суспільства, його розвитку та реалізується через соціальні програми та концепції, які визначають механізм формування і регулювання соціально-трудової взаємодії членів суспільства. Соціальна політика розглядається урядом країни як стратегічний соціально-економічний напрям у всебічному розвитку громадян й забезпечує їм гідний рівень і умови життя та праці.

Соціальна політика – це заходи держави, спрямовані на пом'якшення нерівності в розподілі доходів, притаманних ринковій економіці. Особливістю соціальної політики України на етапі переходу до розвинутої ринкової економіки стає пріоритет соціального захисту населення, підвищення ролі особистого трудового доходу, формування та регулювання розвитку соціальної сфери.

Серед різних аспектів соціальної політики держави у перехідний період проблеми забезпечення соціального захисту населення є постійно пріоритетними. Тому соціальна політика є визначальним напрямом внутрішньої політики держави, яка забезпечує захист прав людини, створює передумови для розширеного відтворення людиною своєї діяльності, а також суспільної системи в цілому. Основні спрямування державної соціально-захисної політики націлені на багатовекторність задоволення потреб населення шляхом підвищення ролі трудового доходу, захист населення від зростання цін, гарантоване забезпечення прожиткового мінімуму, індексацію заробітної плати, впровадження механізму субвенцій тощо. Виходячи з цього, слід ще раз звернути увагу на основні напрямки соціальної політики в Україні:

- підвищення добробуту населення за рахунок особистого трудового внеску, підприємництва та ділової активності;
- надання відповідної допомоги безробітним, збереження робочих місць, фахова перепідготовка осіб, які втратили роботу;
- проведення пенсійної реформи, яка буде забезпечувати справедливую систему пенсійних виплат з урахуванням трудового вкладу працівника;
- надання адресної допомоги найнужденнішим у грошовій та натуральних формах;
- забезпечення стабільного фінансування та державної підтримки розвитку соціальних галузей науки та культури;
- широку підтримку сім'ї, материнства та дитинства.

Вважається, що формою державного регулювання соціального захисту є розробка системи показників, які характеризують стан та динаміку зростання рівня життя населення. До таких показників слід віднести: обсяг та структура доходів населення, споживання матеріальних благ та послуг; соціальні гарантії малозабезпеченим верствам населення; стан споживчого ринку.

Узагальнюючими показниками оцінки соціального стану є фактичний та перспективний баланси грошових доходів та видатків населення. У ньому відображені джерела грошових надходжень, їх обсяг, структура. Розрахунки використовуються для визначення пропорцій між доходами та роздрібним товарообігом, заощаджень та можливих платних послуг. Ці показники балансу показують стан соціального забезпечення населення та дозволяють визначити ступінь забезпеченості його грошовою готівкою, скласти уявлення про реальні доходи населення, загалом його платоспроможності.

Система показників, що характеризують оплату праці та доходи населення, включає показники грошових доходів у розрахунку на особу, середньомісячну оплату праці робітників та службовців, середньомісячну оплату праці сільськогосподарських підприємців, середній розмір стипендій та пенсій. Особливо важливе значення має система соціального захисту, яка включає соціальні гарантії у сфері доходів та споживання.

До такої системи слід включати наступні чинники:

- мінімальний рівень споживання матеріальних благ та послуг;
- прожитковий мінімум;
- продукти харчування;
- продовольчі товари;
- обов'язкові платежі та внески;
- рівень мінімальної заробітної плати;
- рівень мінімальних пенсій;
- рівень мінімальної допомоги у тому числі по безробіттю;
- рівень допомоги на поховання;
- рівень допомоги багатодітним сім'ям та сиротам;
- рівень щомісячної допомоги на дітей віком до 16 років (учнів до 18 років);
- рівень грошових виплат матерям, що доглядають троє і більше дітей віком до 16 років.

Номинальні доходи населення за січень-жовтень 2008 р. порівняно з відповідним періодом 2007 р. збільшились на 41,6 %. Наявний дохід, який може бути використаний населенням на придбання товарів та послуг, збільшився на 41,4%, а реальний, наявний, визначений з урахуванням цінового фактора – на 12,4 %.

Витрати населення у січні-жовтні 2008 р. порівняно з аналогічним періодом попереднього року збільшились на 40,2%. Приріст заощаджень становить 47771 млн. грн.

Для проведення соціальної політики державі необхідні фінансові ресурси, джерелом яких стають:

- податки, що сплачуються до держбюджету;
- внески на обов'язкове державне соціальне страхування;
- приватні засоби, а саме витрати підприємств і організацій на соціальні потреби своїх працівників, приватна доброчесність і інші джерела.

Тому важливим завданням соціальної політики є адресна (тобто призначена для конкретних груп громадян) соціальна підтримка з боку держави, в першу чергу – найменш захищених верств населення. Для того, щоб допомогти цим людям, гарантувати їм необхідні кошти, існує соціальне забезпечення. Організацією соціального забезпечення держава виявляє турботу до тих категорій населення, які в законодавчому порядку мають право на довготривалу або постійну допомогу у зв'язку з похилим віком, інвалідністю, обмеженою працездатністю, відсутністю інших джерел існування тощо.

УДК 81' 243: 61. 001. 4

АД'ЕКТИВНІ ЛЕКСИЧНІ ОДИНИЦІ ВТОРИННОЇ НОМІНАЦІЇ ТА ЇХ ВЖИВАННЯ У МЕДИЧНІЙ ТЕРМІНОЛОГІЇ

Гаврильєва К.Г.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

Мова, найважливіший і найдосконаліший засіб людського спілкування і обміну думками, може виконувати свої різноаспектні функції, тому що вона є досить гнучкою і в той же час прекрасно організованою системою.

Комунікативна функція мови пов'язана з потребою в номінації реалій, яка за допомогою словотворчого механізму породжує похідні, вторинні утворення, що формують і постійно збагачують лексичний фонд словами різних частин мови, зв'язаних між собою словотворчо.

На сучасному рівні розвитку мовознавства необхідним є дослідження окремих груп ад'єктивних одиниць, що забезпечує більш глибоке розуміння закономірностей мовної системи, її відбиття в мовній картині світу. Суфіксація є одним з найпродуктивніших способів творення нових слів, особливо це явище помітне у використанні похідних прикметників у медичній термінології англійської мови.

Усі слова поділяються на слова з похідними основами (від яких утворюються інші слова) та слова з непохідними основами. Непохідні основи мають у своєму складі лише корінь, похідні – ще й хоча б один словотворчий афікс (префікс, суфікс).

Похідні слова мають своє власне словотвірне значення. Воно формується на базі семантичних відношень між твірними і похідними словами і є суттєвою ознакою словотвірного типу як загальної схеми побудови слів.

Словотвірне значення – це узагальнене значення, властиве класу похідних, яке ґрунтується на основі семантичних відношень між твірним та його дериватом, і виражається словотвірними засобами – словотвірними формантами.

У сучасній англійській мові суфіксація – один з найпродуктивніших способів творення нових слів, зокрема прикметників у медичній термінології.

У даній роботі розглядаються ад'єктивні лексичні одиниці вторинної номінації та їх вживання у медичній термінології.

Даний матеріал роботи може бути використаним на практичних заняттях у вищій школі, при укладанні навчальних посібників, у науково-дослідницькій роботі.

УДК 811.111

ПРОБЛЕМИ ВДОСКОНАЛЕННЯ МЕДИЧНОЇ ТЕРМІНОЛОГІЇ

Глушко К.О. Сологор І.М.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

Сучасний етап розвитку термінознавства характеризується тим, що основним напрямком роботи в цій галузі є практичний аспект удосконалення термінології.

Тенденція до впорядкованості та систематизації термінопонять виявляється у прагненні уникнути таких небажаних явищ, як полісемія, синонімія, багатоконпонентність терміна, перевантаженість іншомовними одиницями, епонімічними термінами тощо.

Предметом нашої уваги є лінгвістична проблема вдосконалення англomовної термінології з клінічної медицини, її практичне втілення, яке трактуємо як цілий комплекс робіт щодо систематизації, кодифікації, впорядкування, уніфікації та стандартизації, а також нормування термінології.

Метою нормалізації субмови медицини є приведення її у відповідність з тими мовленнєвими або лексичними варіантами та моделями, які найкращим чином сприяють здійсненню її комунікативної функції. Проблема нормалізації термінів фахових терміносистем нині набуває значної актуальності в процесі використання фахових термінів при підготовці майбутніх спеціалістів.

Ефективність роботи щодо нормування термінології значною мірою залежить від вибору конкретних шляхів удосконалення термінології, доцільності тих чи інших засобів. Забезпечення лінгвістичної нормативності термінів повинно відбуватися на фонетичному, орфоепічному, орфографічному, лексико-семантичному, словотвірному, морфологічному, синтаксичному рівнях.

Особливої уваги потребує питання синонімічних відношень у термінології. Явище синонімії пов'язане з пошуком найбільш вдалого слова для позначення того чи іншого клінічного поняття. Наведення синонімічних рядів на етапі створення і нагромадження наукових термінів дає можливість вибирати терміни, які найповніше відбивають зміст понять.

Робота з унормування у терміносфері сучасної медицини, на нашу думку, має на меті формування досконалої термінології на основі останніх досягнень термінознавства.

УДК 81'25:61

ЯВИЩЕ МІЖМОВНОЇ ОМОНІМІЇ, ПАРОНІМІЇ ПРИ ПЕРЕКЛАДІ МЕДИЧНИХ ТЕКСТІВ

Демченко Н.М.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

Слова будь-яких двох синхронно порівнюваних мов з точки зору їх предметно-логічної віднесеності можуть знаходитись у відношеннях або еквівалентності, або безеквівалентності. Окрім того, враховуючи співвіднесеність звукової (або графічної) сторони еквівалентних слів і співвідношення їхніх синтаксичних, мовленнєвих характеристик, можна далі розмежовувати категорії абсолютної та відносної омонімії та паронімії. Міжмовними омонімами можна назвати слова обох мов, схожі до ступеня ототожнення за звуковою (або графічною) формою, але які мають різні значення. До міжмовних паронімів слід віднести слова порівнюваних мов, не зовсім схожі за формою, але які можуть викликати у певної кількості осіб хибні асоціації й ототожнюватися один з одним, не дивлячись на фактичні розбіжності їхніх значень.

У практиці викладання іноземних мов у медичному вузі особливі складнощі становлять міжмовні омоніми та пароніми. Всі ці семантично дещо різномірні випадки об'єднує та практична обставина, що слова, які асоціюються та ототожнюються у двох мовах, не повністю відповідають чи навіть повністю не відповідають один одному щодо змісту чи вживання.

У розбіжностях понятійного, предметно-логічного змісту англійських та українських слів, що хибно ототожнюються, виявляється своєрідність класифікацій явищ, властивостей та відношень об'єктивного світу, характерних для семантики кожної мови.

Слід зазначити, що неправильний переклад англійських слів може мати дуже серйозні наслідки, як, наприклад, при перекладі медичних текстів та різних медичних інструкцій.

УДК 378.14:94(477):376.68

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ «ІСТОРІЇ УКРАЇНИ» В ІНОЗЕМНИХ ГРУПАХ

Джадан О.І.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Трансформація історичної освіти є однією з провідних складових модернізації української освітньої справи у відповідності з потребами практики, розвитку сучасної науки, підвищення політичної культури громадян. І цим проблемам нині надається значна увага. Історія викладається так, як і в минулі десятиріччя, що суттєво знижує рівень засвоєння студентами історичного знання. Потреба створення нової системи викладання історичних дисциплін, зокрема, такого предмета, як «історія України», є справою необхідною – без цього марно буде й говорити про підвищення політичної культури широких кіл населення.

Незаперечним є той факт, що стереотипні уявлення про свій народ, його героїв/зрадників і його добрих/злих сусідів здебільшого формуються у підлітковому віці: почасти – через історичну белетристику, а головне – через курс історії. Коли поглянути на «історію» під таким кутом зору, то вона набуває ширшого значення, ніж ординарна пізнавальна дисципліна, бо, по суті, є чинником потужного впливу на колективну свідомість нації у найзагальнішому сенсі. Знання з «історії України» студенти-іноземці набувають саме на першому курсі навчання у вузі.

Що ж до історичного матеріалу, що міститься у наших підручниках, то варто підкреслити, що не тільки поляк на їхніх сторінках «несимпатичний»: чи не гірші за нього історичний татарин, турок і німець; перепадає в останній час і росіянам. Що ж до іноетнічних груп, які століттями жили на українській території поруч з українцями, то їхня присутність здебільшого просто не фіксується, навіть за гостро конфліктних обставин.

Як і переважна більшість теперішньої навчальної продукції, підручник з історії має статус абсолютного, «єдино правильного» знання. Відтак, його автори змушені обмежуватися селекціонованою добіркою історичних «фактів» (подій, явищ, персонажів тощо). Зрозуміло, що ракурс селекції та виховні акценти, закладені в текст уже самою процедурою добирання матеріалу, обумовлюються не стільки особистими інтенціями автора конкретного підручника, скільки панівними на даний момент поглядами чи настроями, доволі далекими від історії як такої.

В унісон автори сьогоденних підручників і далі асоціюють сукупний образ минулого з :

- а) безкомпромісним конфліктом як рушієм історичних змін;
- б) над особовими соціологічними узагальненнями, які нібито наділені здатністю колективно і свідомо прямувати до раз і назавжди визначеної мети (тут, звичайно, колишній «клас» замінено на «націю», а «соціальне визволення» на «державотворчі змагання»);
- в) образом підступного зовнішнього ворога, котрий перешкоджає рухові до згаданої мети.

Тобто, відбувається демонізація ворога-сусіда, під чиїм пануванням знаходилась наша держава. Територія України стала тлумачитися як масив споконвічного та суцільного розселення (з найдавніших часів!) етнічно однорідного східнослов'янського етносу. Що ж до взаємини із зовнішнім світом, то тут запанували формули «зазіхання» та «загроза існуванню» (саме в цьому руслі традиційно описувалися і досі описуються династичні чвари давньоруських князів із залученням своїх братів і свояків із західних династій). З іншого боку це можна пояснити як намагання виховувати патріотизм і любов до власної держави, тим більше такої молоді як Україна.

Тому, викладання «історії України» для студентів-іноземців, де в одній групі сидять представники різних країн, зокрема, Туреччини, Росії, арабського світу та ін. повинне бути зміненим і мати більш толерантнішу і терпимішу форму викладання.

УДК 378. 14

ОСОБЛИВОСТІ НАВЧАЛЬНО-ВИХОВНОГО ПРОЦЕСУ В УМОВАХ ГЕНДЕРНОЇ ОСВІТИ

Зінченко Н. О.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

На сучасному етапі розбудови демократичної держави в Україні одним із вагомих завдань освіти є сприяння формуванню демократичних цінностей, принципів рівності і людяності у суспільстві. Заклади освіти покликані навчити студентів розпізнавати передсуду і дискримінацію за ознакою раси, етнічного походження, статі, релігії, віку, сексуальної орієнтації, непрацездатності і класової належності, які існують в суспільстві і протистояти їм.

Серйозної уваги, на мій погляд, заслуговує проблема осмислення дискримінаційної практики відносно жінок, яка існує в українському суспільстві, та утвердження принципів егалітарної політики. Однак на сьогодні освітня політика і практика є гендерно нейтральною, тобто вона не сприяє подоланню стереотипів за ознакою статі, а в навчальних програмах та підручниках ще й досі царюють патріархальні упередження. Не дивлячись на спроби окремих гендерних центрів України вживати гендерну пробле-

матику в педагогічну освіту (наприклад, Сумський гендерний центр, Інформаційно-консультативний жіночий центр), впровадження гендерних стратегій у навчально-виховний процес відбувається дуже повільно і часто сприймається навіть з упередженням, а у переважної більшості викладачів відсутнє саме розуміння проблематики. Це великою мірою зумовлено тим, що гендерна методологія не представлена в системі професійної підготовки і перепідготовки педагогічних кадрів.

Відродно, що «вітер перемін», хай краще пізно ніж ніколи, прийшов і в Україну, і сьогодні вже на рівні Міністерства освіти обговорюються проблеми подолання упереджень в освіті, а у вищих навчальних закладах все активніше впроваджуються спецкурси з гендерних досліджень. Осмислення важливості формування критичного мислення майбутніх викладачів та адміністраторів закладів освіти щодо гендерних стереотипів і упереджень, які існують у суспільстві та репродукуються навчально-виховними засобами, спонукало науковців Київського науково-освітнього гендерного центру взятися за розробку спецкурсу «Освіта і гендерна соціалізація: теоретико-методичний підхід» для вищих навчальних закладів педагогічного профілю, мета якого полягає в тому, щоб сприяти усвідомленню студентами - майбутніми педагогами - ролі освіти як важливого механізму гендерної соціалізації особистості та озброїти їх необхідними теоретичними знаннями, практичними вміннями та навичками для впровадження гендерно-сензитивних стратегій у навчально-виховний процес закладів освіти.

Отже, освіта нового століття повинна стати ефективним механізмом, що дає людям можливість самим планувати своє життя на принципах активного громадянства. Це можливо тільки при зміщенні акценту на модель гендерно орієнтованого навчання. У «Всесвітній декларації про вищу освіту для 21-го століття: підходи і практичні заходи» спеціально виділяється положення про те, що в процесі вироблення і здійснення гендерної стратегії в царині наукових досліджень і вищої освіти «необхідно продовжувати зусилля, які направлені на викорінення всіх стереотипів, що обумовлені ознаками статі, врахування гендерних аспектів у всіх дисциплінах і розширення участі жінок на всіх ступенях і у всіх дисциплінах, забезпечивши, їх більш активну участь у процесі прийняття рішень». Для досягнення поставленої мети необхідне застосування сучасних методик і нова розробка навчальних програм. При чому в останніх повинні бути враховані аспекти рівноправності.

УДК 612.8:615.48

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИХ РОЗРОБОК ДО ЗАНЯТЬ З ФІЗІОЛОГІЇ В УМОВАХ КРЕДИТНО-МОДУЛЬНОЇ СИСТЕМИ ВИКЛАДАННЯ

Кащенко О.А., Хоинко О.С.

Одеський державний медичний університет

Робочою програмою в нашому ВНЗ із дисципліни «Фізіологія» в рамках реалізації кредитно-модульної системи передбачено розподіл навчального матеріалу на три підсумкових модуля: 1) «Загальна фізіологія», 2) «Фізіологія вісцеральних систем: крові, кровообігу, дихання» та 3) «Фізіологія енергетичного обміну, терморегуляції, травлення, виділення і вищі інтегративні функції». У зв'язку з цим виникла необхідність підготувати нові методичні матеріали для практичних занять та самостійної роботи студентів.

На кафедрі фізіології ОДМУ до кожного з модулів розроблені і готуються до видання нові методичні посібники українською, російською і англійською мовами. У відповідності до існуючих вимог у кожному з них відображені насамперед цілі підсумкового модуля та цілі змістових модулів, що входять до нього. Змістовий модуль містить питання базисних знань та практичних навичок, якими повинні оволодіти студенти під час вивчення модуля. До змістового модуля входять теми практичних занять і відповідні теми самостійних робіт. Кожна методична розробка для практичних занять містить актуальність, цілі (загальні і конкретні), перелік необхідних знань та вмінь з перевірочними тестами для самоконтролю та еталонами вірних відповідей, теоретичні питання, короткі методичні вказівки для студентів по проведеному практичній частині заняття, а також відповідні ситуаційні завдання різного типу складності.

В кінці змістових модулів запропоновані питання для перевірки набутих практичних навичок. Закінчуються методичні вказівки переліком питань до відповідного підсумкового модуля.

УДК 81'25:378

ЗАВДАННЯ НА ПЕРЕКЛАД ЯК ЗАСІБ ФОРМУВАННЯ МІЖКУЛЬТУРНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМПЕТЕНЦІЇ

Костенко В.Г.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У відповідності з Національною доктриною розвитку освіти в Україні система неперервної мовної освіти має забезпечити можливість практичного володіння хоча б однією іноземною мовою, що передбачає опанування лінгвістичного компоненту мови у нерозривному поєднанні з соціокультурним

компонентом та прагматичною ефективністю.

Найпоширенішими видами діяльності, пов'язаними з використанням іноземної мови, для вітчизняних фахівців медичної галузі традиційно залишаються читання літератури за фахом, реферування та анотація профільних текстів, підготовка доповідей, складання резюме за матеріалами власних наукових досліджень. Проте навіть досконале знання системи мови, тобто саме лінгвістичного компоненту, на жаль, ще не гарантує успіху у реальному спілкуванні. Отже, перед викладачами іноземних мов постає завдання не лише забезпечити студентів відповідними мовними засобами (лексичними, граматичними, семантичними, фонологічними, орфографічними), розвинути необхідні комунікативні мовленнєві навички, але й сформувати у них певне соціокультурне підґрунтя, котре за будь-яких умов комунікації (усної чи писемної, реальної чи віртуальної) надавало б їй особливої повноти та сприяло б досягненню бажаного комунікативного результату.

Соціокультурний компонент стосується соціокультурних умов користування мовою. Через чутливість до соціальних конвенцій соціокультурний компонент пронизує увесь процес спілкування, навіть тоді, коли його учасники не усвідомлюють цього впливу. Соціокультурний компонент як складова у реалізації комунікативних намірів користувачів мови включає знання норм користування мовою в різних ситуаціях, знання правил ввічливості, норм та соціальних правил поведінки, які регулюють стосунки між поколіннями, класами та соціальними групами, знання лінгвістичних кодифікацій деяких основних ритуалів у житті суспільства, виразів народної мудрості, висловлювань-кліше по ТБ, професійних мовленнєвих формул, назв установ, особливостей політики, релігії, мистецтва тощо.

Однак засвоєння концептуальних понять іншомовної культури, її цінностей, норм, конвенційних настанов, тобто всього того, що складає соціокультурну компетенцію, здійснюється студентом, котрий є носієм понять, уявлень і цінностей, засвоєних у процесі соціалізації у власній культурі. Відповідно, соціокультурна компетенція в реальності перетворюється на міжкультурну компетенцію внаслідок неминучої взаємодії рідної культури з культурою, що вивчається.

На необхідності формування міжкультурної компетенції наголошувалось неодноразово, проте методичне забезпечення цього напрямку відповідними прийомами та засобами розроблене недостатньо і зводиться здебільшого до завдань так званого "зворотного типу" (Меркулов М.М.), тобто запитань, що актуалізують аналогічну інформацію з рідної культури.

Серед завдань, що сприяють формуванню міжкультурної компетенції, особливе місце посідає переклад медичної документації, що як у нашій країні, так і у США та Великобританії, являє собою специфічну, досить чітку та усталену систему. Серед основних документів, з якими доводиться мати справу кожному практикуючому лікарю, можна виділити різноманітні форми, Case History / Case Report (Case Notes, Life History, Family History (FH), Social History (SH)), Medical Card, Letter of Referral, Prescription sheet, а також Pharmacology Reference та інші. Важливим є те, що медичні документи, їхнє змістове наповнення, графічне оформлення, дизайн, є матеріальними моделями певних компонентів соціального досвіду. Але засвоєння цього досвіду студентами відбувається не безпосередньо, не в результаті пасивного сприйняття та споглядання, а шляхом виконання певних дій, які містяться в дидактичному матеріалі потенційно та утворюють у комплексі навчальний матеріал.

Процес перекладу зазначених матеріалів розглядається нами як пошук україномовних еквівалентів (лексичних та термінологічних відповідників, усталених кліше, граматичних структур, логографічних знаків загального та спеціального вжитку) на позначення реалій культури тих країн, мови яких вивчаються, і які б забезпечили адекватність передачі смислу повідомлення в українському культурному просторі.

При перекладі увагу слід приділяти не лише вербальному компоненту документів, хоча його роль є визначальною, але й візуальним знакам, які певною мірою полегшують сприйняття документів та допомагають їх правильно зрозуміти.

Таким чином, дидактично грамотно підготовлені та проведені завдання на переклад є ефективним засобом формування міжкультурної професійної компетенції у студентів вищої медичної школи.

УДК 616-089.5:614.253.4:378.147

ВПЛИВ МЕТОДИЧНОЇ РОБОТИ КАФЕДРИ НА ЯКІСТЬ НАВЧАННЯ НА ЗАОЧНИХ БАЗАХ

Кравець О.В., Площенко Ю.О., Єхалов В.В.

Дніпропетровської державної медичної академії

Заочна частина навчання лікарів-інтернів є обов'язковою частиною підготовки фахівця будь-якого профілю та входить в програми навчання Міністерства охорони здоров'я України. Саме навчання на заочних практичних базах є дуже важливим, бо, як правило, з нього починається навчання в інтернаті, саме на заочних базах майбутні лікарі мають змогу отримати практичні навички, наблизитись до майбутніх умов праці, опанувати спеціальність. Лікарі-інтерни займаються на заочних базах навчання під наглядом керівника інтернів, який має бути досвідченим лікарем першої або вищої кваліфікаційної категорії.

Але, незважаючи на свій високий моральний і професійний рівень, керівники заочних баз, як практичні лікарі, не мають досвіду педагогічної та методичної роботи. Тому високо актуальною залишається якісна та своєчасна допомога співробітників кафедри у процесі навчання лікарів-інтернів.

На кафедрі анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО у 2009-2010 навчальному році проводиться навчання лікарів-інтернів I-II року навчання за фахом «Анестезіологія», «Медицина невідкладних станів» та «Дитяча анестезіологія» на 6-ти базах Дніпропетровської області та одній базі Кіровоградської області.

Всі заочні клінічні бази стажування лікарів-інтернів відповідають вимогам, що надаються до таких лікувальних закладів.

На сьогоднішній день завдяки системі взаємозв'язку та складеної пам'ятки для керівників лікарів-інтернів, працівниками кафедри чітко і послідовно контролюється процес навчання на базах стажування. Нами розроблена і складена пам'ятка для всіх керівників інтернів на заочних базах навчання. У складі пам'ятки наведено: загальні питання керівництва заочної частини інтернатури, склад та умови ведення необхідних документів, термін та розклад практичних і семінарських занять. Вся документація, що є в наявності, постійно перевіряється та контролюється.

Для стажування на базах заочного циклу нами розроблено індивідуальний розклад занять для кожного лікаря-інтерна з урахуванням специфіки лікарні, майбутнього вузько профільного працевлаштування лікаря та обмеження численності лікарів – максимальна наявність 2-х інтернів одночасно, який затверджується керівником бази стажування та завідуючим профільної кафедри. Облік прокурованих хворих, виконаних маніпуляцій та лікувальних заходів, відображається у головному документі інтернатури – щоденнику лікаря-інтерна, розробленого на кафедрі анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО ДДМА та затвердженого ЦМК ДДМА, що цілком співпадає з їх індивідуальними планами. Якість оформлення щоденника та своєчасність записів контролюється керівником інтернатури.

Обов'язково всім керівникам інтернів надається інформація про багаточисленні науково-клінічні дослідження працівників кафедри, впровадження нових лікарських засобів та методик, нові друковані джерела за фахом для подальшого покращення підготовки та підвищення рівня навчання на щомісячних переривчатих курсах. На цих же курсах щомісячно відбуваються співбесіди з керівниками баз заочного стажування щодо питань, які виникають в процесі навчання.

За останні 3 роки нами запропоновано обов'язковий контроль співробітниками кафедри керівників баз стажування за набором клінічного, архівного та літературного матеріалу, який використовується лікарями-інтернами при написанні курсової роботи. Під час перевірки співробітник кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО ДДМА забезпечує консультативно-методичну допомогу кожному лікарю-інтерну у написанні курсової роботи. Лікарі-інтерни активно заохочуються до виконання наукової роботи за термін очного стажування та використовують свій набутий досвід у подальшому на заочній базі стажування. Одержані дані в наступному застосовують для написання доповідей та наукових статей.

Додатково на заочних базах навчання ведеться підготовка до ліцензійного іспиту «Крок-3». З цією метою проводиться позапланове проведення занять з інтенсивної терапії невідкладних станів за конкретним графіком відвідувань на очній базі по домовленості з обласною та міською адміністрацією заочних баз навчання лікарів-інтернів. Це дозволяє закріпити отримані знання, керівники заочної частини заохочують ці заняття, явка інтернів є постійно високою.

Таким чином, проведена робота кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО ДДМА дозволяє на кінцевому етапі отримати висококваліфікованих на сучасному рівні спеціалістів з фахів «Анестезіологія», «Дитяча анестезіологія», «Медицина невідкладних станів», яких потребує практична охорона здоров'я.

УДК 378.147+616.6

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ НА КАФЕДРЕ УРОЛОГИИ ДОНЕЦКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. М. ГОРЬКОГО

Кривобок А.Г., Гузенко В.Н., Виненцов Ю.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Одним из наиболее действенных способов повышения эффективности процесса обучения является его максимальная дифференциация применительно к целям подготовки каждого будущего специалиста, его возможностям и способностям, исходному уровню знаний и т. д. Определенная индивидуализация и дифференциация обучения осуществляется всегда как самими студентами (одни учатся добросовестно, с интересом и приобретают прочные и глубокие знания, другие – слабее), так и преподавателями (они дают хорошо успевающим студентам более сложные задания, дают консульта-

ции, читают факультативные курсы, привлекают к научной деятельности и. т. д.). Целесообразность и значимость такой индивидуализации и дифференциации обучения признавались и осуществлялись всегда, но все это делается несистематически и нецеленаправленно. Между тем подготовить специалиста, который одинаково успешно мог бы выполнять все функции на всех должностях, на одинаковом уровне владел бы всеми профессиональными знаниями и умениями, практически невозможно, да в этом и нет необходимости. Поэтому, чтобы дифференциация практически действительно способствовала повышению эффективности преподавания, в частности урологии, следует ее проводить системно и целенаправленно.

Цели дифференциации обучения принципиально сводятся к следующему:

во-первых, достижение студентами, имеющими разный исходный уровень знаний и умений, одинакового исходного уровня знаний, умений и навыков. Для этого в методических указаниях к практическим занятиям по урологии даны источники, по которым студент может проверить достаточность исходных знаний по изучаемому вопросу, а также восполнить и скорректировать их, и набор проверочных тестов формата А;

во-вторых, усвоение студентами, имеющими одинаковый исходный уровень подготовки, разных уровней усвоения знаний по разным вопросам дисциплины в зависимости от использования ими основного и дополнительного исходного материала и умения анализировать ситуационные задачи в тестовых заданиях;

в-третьих, достижение разных уровней усвоения знаний студентами, имеющими разный исходный уровень подготовки и разные возможности.

Реализация всех этих целей в медицинском образовании, в частности, на кафедре урологии, возможна и целесообразна. Это достигается, в частности в том случае, если преподаватели научат всех своих студентов учиться в вузе, выработают у них умения и навыки самостоятельного поиска и усвоения информации, используя для этого различные формы профессиональных знаний и умений. Это в особенности относится к преподавателям медико-биологических дисциплин (так называемых фундаментальных), полнота и степень усвоения которых определяют уровень всей последующей профессиональной подготовки врача.

На кафедре урологии Донецкого национального медицинского университета преподавателями проводится активная работа по выработке у студентов умения пользоваться учебниковой и дополнительной литературой, для чего к каждому занятию дается круг изучаемых вопросов и источники, где они могут найти ответы на все поставленные вопросы. Для облегчения понимания изучаемого материала им предлагается разбор нескольких ситуационных задач с последующим анализом их решения и обсуждением в группе. Наиболее успевающих студентов в качестве поощрения привлекают к оппонированию по изучаемому вопросу и соответственно оценивают более высоким баллом. У хорошо успевающих студентов это, как правило, вызывает дополнительный интерес и возможность проявить свои творческие способности.

Одним из вариантов повышения эффективности педпроцесса и дифференциации в подготовке студента является активное привлечение их к овладению практическими навыками как на практических занятиях, так и в научных лабораториях при выполнении студенческих научных работ. Написание протоколов экспериментов при работе в студенческом научном обществе дает возможность приучить студентов, в особенности творческих личностей, уметь анализировать полученные результаты, давать им оценку, делать выводы и ставить задачи на последующее изучение данной проблемы, если это касается научно-исследовательской работы.

Большой толчок к развитию творческого отношения студентов к предмету дает такая форма работы, как выполнение индивидуальных заданий по материалу, который не входит в изучаемые темы практических занятий или лекций. К такому виду работы следует относиться с особой тщательностью и вниманием и находить такие формы защиты этой индивидуальной работы, которые покажут студенту необходимость выполнения данного задания и потребность понимания материала таких тем в дальнейшем обучении и при приобретении специальных профессиональных знаний и умений.

С целью углубления знаний по предмету для студентов организованы силами профессоров и доцентов кафедры консультации, на которые могут прийти не только те студенты, у которых возникают вопросы, а и быть приглашены преподавателями те студенты, которые, с их точки зрения, нуждаются в дополнительной консультации.

Эти и другие формы повышения эффективности и дифференциации обучения полностью соответствуют основной цели вводимой в преподавание урологии кредитно-модульной системы обучения (где большое значение придается самостоятельной работе студентов) – повышению конкурентоспособности образования на основе повышения его качества.

УДК [378.14+371.2]:61

ГУМАНІЗАЦІЯ ТА ГУМАНІТАРИЗАЦІЯ НАВЧАЛЬНО-ВИХОВНОЇ РОБОТИ НА КАФЕДРІ ОПЕРАТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ТА ТОПОГРАФІЧНОЇ АНАТОМІЇ

Ледовський А. Г.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

Сучасний лікар – це людина, яка не тільки досконально володіє своєю спеціальністю, але і людина високої культури, яка опанувала норми загальнолюдської моралі, милосердя, має широку ерудицію, це громадянин і патріот своєї Батьківщини. Довгий час вища освіта була перетворена в процес отримання певних професійних знань і навичок. Питання гуманізації, моралі відходили на задній план. Сьогодення диктує нам потребу в освічених людях, а не просто спеціалістах. Для лікаря завжди була притаманна широчінь інтересів, прагнення до визнання культурних цінностей, повага до людини, як до особистості. Слід згадати таких видатних медичних діячів України як Ф. Г. Яновський, О. О. Богомолець, М. Д. Стражеско, П. А. Кучаренко, П. М. Бойко і багатьох інших. Всі вони були чудовими педагогами і вихователями молоді, освіченими людьми. Виконання лікарем свого обов'язку в значній мірі пов'язане з тим, як він дивиться на навколишній світ, на людей, на своїх колег, на сучасне суспільство.

Що розуміють під гуманізацією та гуманітаризацією навчально-виховного процесу? Гуманізація – олюднення процесу навчання, вплив на людину, спрямований на зацікавлення розвитком особистості, її прав на волю, щастя, соціальний захист, естетичне сприйняття навколишнього світу, духовну культуру та освіту, створення умов для розвитку її здібностей, перш за все в професійній діяльності. Гуманізація навчально-виховного процесу – це забезпечення високого рівня освіченості, духовної культури людини.

На кафедрі топографічної анатомії і оперативної хірургії використовуються найрізноманітніші форми і методи виховного впливу, серед яких і робота з групами. На зустрічах кураторів зі студентами підкреслюється гуманне ставлення до тварин, у студентів є можливість доглядати їх після операцій, обґрунтовується важливість здорового способу життя і роль медицини у вирішенні цього питання, впроваджуються положення медичної етики та деонтології, за допомогою використання деякого досвіду і нових форм та методів навчання студенти орієнтуються на з'ясування ролі людини у перетворенні сучасного людства, дається система наукових знань про людину, суспільство, історію світової та національної культури.

Кафедра має сучасно оформлені стенди, на яких використовуються матеріали про вітчизняних вчених, висвітлюються їхні наукові та життєві долі, їхнє ставлення до подій свого часу. Викладений таким чином матеріал дозволяє студентам пізнати предмет, який вивчається, як частину культури всього людства, свого народу. Мова йде про внесок видатних вітчизняних вчених в становлення курсу оперативної хірургії і топографічної анатомії: М. І. Пирогова, В. М. Шевкуненко, П. О. Купріянова, О. М. Максименкова, В. З. Кованова, Т. В. Золотарьової та ін. Викладач повинен глибоко знати предмет якому він навчає, мати широкий світогляд, для цього на кафедрі створена власна бібліотека, частина якої складається з художніх творів, значну кількість книг надано зав. кафедрою.

Викладачі кафедри в роботі зі студентами формують норми загальнолюдської моралі – правдивість, відданість, гуманізм, працелюбність. Виховують студентів як свідомих громадян, формують у них науковий світогляд. Таким чином суть гуманізації та гуманітаризації навчально-виховного процесу полягає в утвердженні у студентів загальнолюдських цінностей.

УДК 378.141(410)

ІНТЕРВ'Ю ЯК ОБОВ'ЯЗКОВИЙ НЕАКАДЕМІЧНИЙ КРИТЕРІЙ ЗАРАХУВАННЯ ДО МЕДИЧНИХ ШКІЛ ВЕЛИКОЇ БРИТАНІЇ

Паламаренко І.О.

НМУ ім. О.О.Богомольця, м. Київ

Ринок за умов світової фінансової кризи диктує свої умови і в освіті. Останні роки медична освіта втрачає свою популярність серед абітурієнтів, оскільки професія лікаря стала фінансово не привабливою. Тому медичні ВНЗ змушені спрощувати умови зарахування, не відбирати кращих абітурієнтів на конкурсній основі, а зараховувати підряд усіх бажаючих з метою заповнення вакантних місць, уникнення скорочення штату та, врешті-решт, заробляння коштів. Випускники шкіл подають документи до медичних вузів, часто не маючи ні бажання, ні здатності (фізичної чи ментальної) займатися медициною. Такі деталі стають відомими тільки в процесі навчання, починаються проблем з відвідуванням, успішністю тощо. Тому особливої уваги потребує дослідження проблеми відбору студентів для здобуття медичної освіти, адже саме процес відбору є невід'ємною складовою системи підготовки медичних кадрів. В Україні цей процес є недостатньо раціонально організованим, недостатньо адаптованим до навчально-виховного процесу. Тому виникає необхідність урахування досвіду інших країн,

які мають більший досвід у ефективній процедурі селекції абітурієнтів та процедурі апікації-адмісії. Серед таких країн розглядаємо Велику Британію, яка має репутацію країни класичної університетської та професійної освіти, і в якій обов'язковим і надзвичайно важливим етапом вступу до медичної школи є проходження інтерв'ю.

Отже, мета даної статті – проаналізувати роль інтерв'ю в процесі селекції та зарахування абітурієнтів до медичних шкіл Великої Британії з метою рекомендувати запровадження подібного досвіду в Україні.

Абітурієнт у Великій Британії може бути зарахованим до медичної школи тільки після інтерв'ю (співбесіди) з селекторами – професіоналами, які відповідають за відбір. Реєстраційна форма UCAS (Служба по прийому до університетів та коледжів – University and College Admission Service), а їх медична школа, зазвичай, отримує понад 2500, є документом, який використовують селектори при обранні кандидатів для інтерв'ю. Деякі секції форми UCAS є досить формальними (ім'я, адреса, результати іспитів, тощо). Існують секції, в яких абітурієнти повинні обґрунтувати своє бажання вивчати медицину та вибір медичної школи. Крім того, що абітурієнт повинен написати про себе, директор його школи або інша уповноважена особа має написати відгук про кандидата, звертаючи увагу на його сильні та слабкі сторони. Рішення селекторів щодо допуску до інтерв'ю ґрунтуються виключно на інформації, що надається кандидатом та його школою. Якщо кандидата не запрошують на інтерв'ю, йому не нададуть місце в цій медичній школі. Якщо форма UCAS не переконує селектора в тому, що кандидат – природжений лікар, селектор ніколи не обере цього кандидата для інтерв'ю.

Перше, що цікавить селектора – академічні досягнення: загальна кількість балів та кількість предметів з високим (А) рівнем. Наступним пунктом є зацікавленість медициною. На це запитання має частково відповідати директор школи у своєму рекомендаційному листі, частково кандидат у апікаційній формі UCAS. Великого значення має власний досвід роботи у медичному закладі, тому абітурієнти детально описують свій практичний досвід, де вони розповідають, що робили, що бачили, що зрозуміли, та які зробили висновки з побаченого. Щоб перевірити достовірність даних, селектори ставлять конкретні питання щодо практичної роботи. Якщо у абітурієнта немає відповіді на поставлене питання, хоча він писав про це у формі UCAS, він не має шансів пройти інтерв'ю та бути зарахованим до медичної школи.

Наступним пунктом, що цікавить селектора, це особисті якості та здобутки кандидатів. Вони мають продемонструвати широту своїх інтересів – заняття спортом, благодійна діяльність, погодинна робота, участь у театральних та музичних гуртках. Медичні школи не зацікавлені у нудних студентах, які протягом навчання у випускному класі тільки й вчилися, щоб успішно склали А-рівень.

Майже в усіх медичних школах інтерв'ю проводять два або три інспектори-селектори, а в деяких – від чотирьох до п'яти. Усі школи у складі комісії намагаються мати як чоловіків, так жінок і, якщо можливо, мати учасників різного етнічного походження. Школи вимагають, щоб всі селектори пройшли попередній тренінг з психології, яке проводить сама школа, Департамент охорони здоров'я або зовнішні агентства.

Серед критеріїв, які використовуються для відбору майбутніх студентів, є: академічні можливості у комбінації з добре розвиненою індивідуальністю, продемонстрованою мотивацією до медицини, позапрограми інтереси, досвід роботи в колективі і лідерські здібності. Інформацію щодо останніх можна отримати виключно завдяки інтерв'ю.

Таким чином, окрім А-рівня академічних результатів, інтерв'ю, наявності досвіду медичної роботи тощо, кандидати обов'язково мають заповнити медичну картку щодо фізичного та ментального здоров'я, будь-яких форм недієздатності. Школи не включають кандидата до реєстрації без наявності довідки (достовірності якої перевіряється окремою службою) про стан здоров'я та підтверджені вакцинації проти гепатиту В. Також обов'язковою є довідка з поліції, що абітурієнт ні зараз, ні в минулому не притягувався до кримінальної відповідальності.

Отже, оскільки проходження інтерв'ю є обов'язковим і незамінним етапом у процедурі зарахування абітурієнтів до медичних шкіл, вважаємо за доцільне врахувати досвід Великої Британії і запровадити подібну практику (інтерв'ю, співбесіда, тощо) при вступі до медичних ВНЗ в Україні з метою ретельного відбору та відсіву ймовірних кандидатів. Інакше, в майбутньому лікуватися буде ні у кого.

[УДК 37.064.2:378](#)

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ ВИКЛАДАЧА І СТУДЕНТІВ У НАВЧАЛЬНО-ВИХОВНОМУ ПРОЦЕСІ

Пісоцька О.О. Знаменська І.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Розвиток державотворчих процесів в Україні обумовив виникнення соціального замовлення суспільства на творчу особистість. У сучасних умовах основним завданням вищої школи стає розвиток професійно-творчих здібностей майбутніх професіоналів. Виконання цього завдання вузами диктує необхідність їх переходу від адміністративно-репродуктивної педагогіки, суб'єкт-об'єктної педагогічної

парадигми до гуманістичної педагогіки співробітництва і співтворчості, суб'єкт-суб'єктної педагогічної парадигми. Підготовка кваліфікованого фахівця передбачає не лише оволодіння студентами необхідним обсягом теоретичних знань, практичних умінь та навичок, а й надбання ними професійно значущих особистісних якостей, котрі дають змогу успішно адаптуватися до майбутньої діяльності, набувати соціальної та особистісної зрілості, прагнути фахового й особистісного самовдосконалення. Період навчання у вищому навчальному закладі, під час якого здійснюється професійна ідентифікація та професійна адаптація майбутнього спеціаліста, – найбільш важливий для розвитку особистості фахівця будь-якої спеціальності. І від успішного психолого-педагогічного забезпечення навчально-виховного процесу великою мірою залежить ефективність підготовки молодих кадрів. Низька психологічна культура студентів спричиняє появу внутрішніх та міжособистісних конфліктів, які ведуть до особистісних дисгармоній, фрустрацій, тривоги, негараздів у навчанні, особистому житті, оволодінні професією, невміння спілкуватися в соціальному просторі. Соціально-психологічні аспекти вдосконалення комунікації та міжособистісної взаємодії в педагогічній діяльності викладача залишаються проблемою, практична реалізація якої залежить від вирішення цілої низки організаційних, науково-методичних питань у період навчання та виховання студентської молоді. Будь-який вид людської діяльності передбачає соціальну та психологічну взаємодію людей. У сучасних умовах демократизації системи освіти питання взаємодії викладача і студента – одне з пріоритетних. Викладач є своєрідним менеджером, який здійснює організацію та управління навчально-виховним процесом. Значний практичний інтерес викликає процес удосконалення комунікативних та організаторських здібностей особистості викладача, студента в системі конструктивного спілкування. Слід зазначити, що одним із завдань викладача навчального закладу на всіх етапах становлення студента є допомога у розкритті свого Я, свого покликання. Викладачу необхідно допомогти кожному студентові адаптуватися до педагогічного процесу у вищому навчальному закладі. Період соціально-педагогічної адаптації для студентів – це засвоєння молоддю людиною норм студентського життя, включення в систему міжособистісних стосунків групи. Процес адаптації студентів проходить на декількох рівнях пристосування: до нової системи життєтворчості; до зміни режиму праці й відпочинку; до входження в новий колектив. На перших курсах складається студентський колектив, формуються навички й уміння раціональної розумової праці, організаційні, комунікативні здібності, усвідомлюється покликання до обраної професії, встановлюється система самоосвітньої діяльності і самовиховання професійно-значущих якостей. Взаємини викладачів і студентів повинні бути демократичними, спрямованими на ділове співробітництво в здійсненні основних цілей навчання у вузі. Викладачі повинні добре розумітися в психології студентів, знати їхні особливості, спрямовувати всю свою діяльність на виховання й розвиток студентів у процесі навчання.

УДК 37.015.3

ИНТЕГРАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В НООСФЕРНОМ ОБРАЗОВАНИИ.

Смоквина И.В., Смоквин В.Д.

Институт целостного мышления, г.Одесса, Государственный медицинский университет, г.Одесса

На данном этапе развития человечества внедрение технологий ноосферного образования и ноосферной психологии в систему высшего, особенно медицин-ского, образования является актуальным. Человеческая популяция находится в глубочайшем кризисе, в основе которого, по мнению академика Н.В.Масловой, лежит кризис мышления. Семь болезней цивилизации – атеросклероз, рак, сахарный диабет, бронхиальная астма, гломерулонефрит, шизофрения и ВИЧ-инфекция сейчас процветают, унося жизни еще в трудоспособном возрасте. Дети заканчивают школу с несколькими заболеваниями. Умение целостно мыслить, гармонично встраиваясь в социальное, природное и космическое пространство, поможет человечеству преодолеть финансовый, экологический, энергетический и др. кризисы и плавно войти в новый эволюционный виток развития. Интегративные методы коррекции и мониторинга психосоматического-го статуса в системе ноосферного образования сегодня являются исключительно актуальными, т.к. разрозненные исследования в медицине, психологии, педагогике неэффективны в практическом применении и не позволяют личности обрести свое единство с Законами Мира, обрести целостность.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые применён комплексный метод исследования результатов научно-практического обучающего и психокоррекционного семинара (по Н.В.Масловой), включающий видео-компьютерный психоанализ (ВКП по А.Н.Ануашвили), экспресс-психодиагностическое прогнозирование (ЭПП по И.Н.Шванёвой), и метод диспансерного наблюдения за участниками семинара в течение 3-6 месяцев по его завершении, названный мотивационно-мониторинговым комплексом Смоквиной (ММКС) и установлена высокая эффективность информационно-методических семинаров по целостному мышлению и ноосферному образованию, проводимых по системе Н.В.Масловой, что проявилось не только в улучшении всех показателей психосоматического статуса участников семинара, но и в повышении их социальной активности.

тического состояния у участников семинаров в ходе их проведения, но и продолжающегося повышения показателей, определяемых методами ВКП и ЭПП в отдалённые сроки (через 3-6 месяцев по его завершении).

Методами настоящего исследования являлись:

- теоретический анализ психологической, медицинской, педагогической и философской научной литературы по проблеме;- системный целостный метод применимости Теории генетического энерго-информационного единства Мира (ТГЕМ) и периодической системы Всеобщих Законов Мира (ВЗМ) как базовой матрицы в познании и систематизации научно-исследовательского материала;- системный целостный метод видения человека, как системы и подсистемы Мира; - эмпирические методы (наблюдение, психодиагностика – тесты, интервью и беседа), организованный сбор информации;- экспериментальный метод психодиагностики и психокоррекции индивидуально-психологических особенностей личности – метод биорезонансного ЭПП (академик И.Н. Шванева);- экспериментальный метод ВКП (академик А.Н. Ануашвили);- метод целостного мышления, гармонизации личности и ноосферного образования (академик Н.В.Маслова);- метод развивающего эксперимента по проверке выводов, результатов, лежащих в основе формирования модели целостного мышления личности; - метод анализа психолого-педагогической и медицинской практики; - методы статистической обработки данных и наглядного представления результатов.

Результаты исследований:

1. Выявлено, что базирующиеся на представлениях о ТГЕМ и ВЗМ, ВКП, ЭПП и система ноосферного образования объективно решают единую задачу коррекции психосоматического статуса и реабилитации личности, оказание ей помощи в достижении собственной идентичности.

2. Показана взаимодополняемость методов в процессе использования ММКС.

3. Всего обследованы 370 человек. Из них прошли обучение по методикам ноосферного образования в Институте целостного мышления г. Одессы 135 человек. Установлено, что у 93% исследуемых наблюдалась положительная динамика психосоматического состояния. При этом стабилизация психосоматического состояния была у 79% сразу после завершения работы и дополнительно – у 14% через 3-6 месяцев после семинара. Высвобождение творческого потенциала сразу после семинара наблюдалось у 100% участников и сохранялось через 3-6 мес. Креативные показатели изменялись в прогрессирующей динамике: после семинара в среднем у 32%, и в среднем у 63% участников через 3-6 мес. после окончания семинара. В контрольной группе исследуемых без применения ММКС (консультирование по методу ВКП или ЭПП, или индивидуальная работа по трансформации психосоматической проблемы, или работа в информационно-методическом семинаре по ноосферному образованию без применения ВКП или ЭПП) стабилизация психосоматического состояния сразу после работы была в среднем у 22%, через 3-6 мес. еще у 31%, высвобождение творческого потенциала сразу после работы наблюдалось у 27%, через 3-6 мес. – еще у 43%, креативные показатели увеличивались сразу после работы у 22% , а через 3-6 мес. в среднем у 38% консультируемых.

Таким образом, наши исследования доказали высокую эффективность ноосферного образования, а комплексное применение ММКС является быстрым и результативным подходом в обучении, психосоматической реабилитации, гармонизации личности, раскрытии ее креативных и творческих способностей. Выявлена высокая степень устойчивости полученных в ходе семинара навыков и знаний, высокая эффективности ноосферных технологий для терапии и коррекции психосоматических дисбалансов. ММКС соответствует трем типам мировых технологий. Это позволяет нам рекомендовать ММКС к широкому внедрению в образовательную систему, особенно медицинскую, с целью формирования человека с целостным мышлением и ноосферным сознанием для реинжиниринга современной системы образования.

УДК 616.5+616.97+340.6

НА ПЕРЕТИНІ ДВОХ НАУК :СУДОВО-МЕДИЧНА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЯ

Хижняк В.В.

Харківський національний медичний університет, м. Харків

1 вересня 2001 р. набрав чинності Кримінальний кодекс України (далі – КК України), в якому низка статей привертає увагу дерматовенерологів і судових медиків внаслідок виникнення підстав спільної праці і взаємного збагачення одне одного своїми специфічними знаннями, на підставі яких формуються нове бачення, перспективи появи нового напрямку медичної діяльності, що вкрай необхідна сьогодні.

Пропонується розглянути медичні й юридичні підстави формування судово-медичної дерматовенерології – нового напрямку науково-практичної співпраці дерматовенерологічної і судово-медичної служб.

Дерматовенерологічний аспект судово-медичної діяльності може виникнути щодо різних ситуацій,

які описані у Особливій частині КК України. Це низка статей щодо злочинів проти життя та здоров'я особи (статті 115-134, 137-142, 145), коли зараження венеричною хворобою або створення обставин, що могли детермінувати виникнення дерматовенерологічної патології, призводить до розладу здоров'я потерпілої особи чи може викликати загрозові для життя стани або, навіть, смерть. Крім того, злочини проти статевої свободи або статевої недоторканості особи, що описані у розділі 4 тієї ж частини КК України і можуть мати наслідки у виді безплідності чи інших тяжких наслідків (наприклад, зараження сифілісом). Такі ж наслідки можливі внаслідок злочинів при посяганні на здоров'я людей під приводом проповідування релігійних віровчень чи виконання релігійних обрядів (стаття 181), при виготовленні порнографічних предметів (стаття 301), створенні або утриманні місць розпусти і звідництві (стаття 302), проституції або примушуванні чи втягненні до заняття проституцією (стаття 303), при скоєнні злочинів у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів або прекурсорів та інших злочинах проти здоров'я населення (розділ 8 Особливої частини КК України).

Раніше [Б.О. Волос, П.П. Рижко та ін., 2006; Михе́дько С.К., Вельковский Г.А., 2006] нами показано наскільки актуальним і важливим є вирішення існуючих проблем співпраці дерматовенерологів і судових медиків щодо організації, проведення і оцінки результатів судово-медичних експертиз (досліджень), що призначаються при розслідуванні наведених вище видів злочинів. Виявлено слабкі місця і напрями подолання їх, визначено перспективи співпраці дерматовенерологічної і судово-медичної служб разом із судово-слідчими органами [Хижняк В.В., Рижко П.О., 2009].

Нещодавно пройшов першу апробацію термін «судово-медична венерологія» [Хижняк В.В., Ольховський В.О. та ін., 2009], підставою для чого слугувала активна спільна науково-практична діяльність дерматовенерологічної служби Слобожанщини під керівництвом професора П.П. Рижка і кафедри судової медицини та основ права Харківського національного медичного університету (завідувач – професор Ольховський В.О.). Але поглиблений аналіз дерматовенерологічної тематики судово-медичного матеріалу (трупи, живі особи, речові докази, матеріали цивільних і кримінальних справ, в тому числі, щодо притягнення до кримінальної відповідальності медичних працівників за професійні злочини) за останні роки виявив недостатню широту і повноту попереднього терміну (судово-медична венерологія). Так, ним не було охоплено низку дерматологічних хвороб і станів (дерматити, мікози, генодерматози тощо), що можуть виникати внаслідок травми або остання діє в якості спускового механізму і обумовлювати тривалий розлад здоров'я або навіть смерть потерпілого.

Попередній термін був «прив'язаний» до статті 133 «Зараження венеричною хворобою» КК України, що визначає які суспільно небезпечні діяння по зараженню венеричною хворобою злочином та яке покарання застосовується до осіб, що його вчинили. Попередній КК України мав дві статті в напрямку судово-медичної дерматовенерології – «Зараження венеричною хворобою» (ст. 108) і «Ухилення від лікування венеричної хвороби» (ст. 108¹). На нашу думку, законодавець передчасно відмовився від притягнення до кримінальної відповідальності за ухилення осіб від лікування венеричної хвороби з огляду на безумовне зниження рівня безпеки здоров'я громадян внаслідок таких дій.

Зазначене дає нам підстави виокремити в межах медицини новий напрям – судово-медична дерматовенерологія, який на підґрунті знань з дерматовенерології і судової медицини, керуючись новими особливостями, що виникли на перетині цих наук, забезпечить прорив у обраній царині для набуття судово-медичними експертизами (дослідженнями) дерматовенерологічного профілю сучасної науковості, максимальної повноти, вичерпних об'єктивності й доказовості, тобто тих якостей, що вимагаються статтями 3 і 4 закону України «Про судову експертизу».

Фахівців з судово-медичної дерматовенерології пропонується готувати з судових медиків, які додатково набувають базові знання з дерматовенерології шляхом тематичного удосконалення, чого достатньо для вирішення поставлених завдань на даному етапі розвитку нового напрямку. Результатом спільних зусиль стане високий ступінь вірогідності експертних висновків завдяки сучасним досягненням дерматовенерології та їх впровадження у судово-медичну практику. Очікується певний економічний ефект по економії бюджетних видатків за рахунок раціонального залучення консультантів-дерматовенерологів та високотехнологічних лабораторних досліджень при проведенні експертиз.

УДК 796:378.14

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ У ВИЩІЙ МЕДИЧНІЙ ШКОЛІ

Шевченко І.М., Бакурідзе-Маніна В.Б.

Дніпропетровська державна медична академія

Організація навчального процесу з фізичного виховання у вищих медичних навчальних закладах здійснюється за кредитно-модульною системою. Структура дисципліни «Фізичне виховання» – 1 модуль, до складу якого входить 2 змістових модуля. В процесі вивчення дисципліни студенти повинні оволодіти технікою виконання основних рухових навичок та умінь; вміти скласти комплекси ранкової гігієнічної гімнастики, фізкультпаузи і фізкультхвилинки; оволодіти навичками самоконтролю за реакціями організму на фізичне навантаження. Для контролю знань, вмінь та навичок студентів застосову-

ються тести теоретичних знань, складання комплексів фізичних вправ за завданням, виконання фізичних вправ, написання рефератів, виконання контрольних нормативів з фізичної підготовленості. Оцінка успішності студентів є рейтинговою і виставляється за багатобальною шкалою з урахуванням поточних оцінок за окремі заняття (сума балів за поточну навчальну діяльність) та оцінки за підсумковий модульний контроль. Поточний контроль здійснюється на практичних заняттях, підсумковий модульний контроль – по завершенню вивчення модулю на двох останніх практичних заняттях у формі виконання контрольних нормативів з фізичної підготовленості. До підсумкового контролю допускаються студенти, які повністю відвідали навчальні заняття з дисципліни та при вивченні модуля набрали кількість балів не меншу за мінімальну. Максимальна кількість балів, що присвоюється студенту при завершенні дисципліни – 200 балів (поточна навчальна діяльність – 120 балів, підсумковий модульний контроль – 80 балів).

Критерієм ефективності викладання дисципліни «Фізичне виховання» у вищій медичній школі є отримання студентами знань, які будуть сприяти зміцненню їх здоров'я та підвищенню фізичної працездатності.]