

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Державний вищий навчальний заклад
"Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"

На правах рукопису

Головатюк Людмила Михайлівна

УДК: 616.36-002-009-06: 612.335

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ТОВСТОЇ КИШКИ
ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

14.03. 01 – нормальна анатомія

Дисертація на здобуття вченого ступеня
кандидата біологічних наук

Науковий керівник
Пришляк Антоніна Михайлівна
доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2012

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.....	4
Вступ.....	5
Розділ 1. Особливості структурно-функціональних змін товстої кишки при її ушкодженнях (огляд літератури)	11
1.1 Роль етіологічних чинників у розвитку хронічних захворювань товстої Кишки.....	11
1.2 Стан імунної системи при дії на організм хімічних речовин.....	18
1.3 Процеси вільнорадикального окиснення та антиоксидантна система організму при екзогенних і ендогенних інтоксикаціях та ураженнях органів шлунково-кишкового тракту	23
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження.....	29
2.1 Матеріал дослідження.....	29
2.2 Методи морфологічного та морфометричного дослідження.....	30
2.3 Методи визначення вільнорадикальних процесів (вмісту малонового диальдегіду та дієнових кон'югатів).....	32
2.4 Дослідження функціонального стану антиоксидантної системи (визначення активності каталази та вмісту церулоплазміну в сироватці крові).....	33
2.5 Дослідження імунореактивності організму.....	34
2.5.1 Визначення вмісту імуноглобулінів класів А, G, М у сироватці крові....	34
2.5.2 Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові.....	35
2.5.3 Дослідження фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів	36
2.6. Методи оцінки ендогенної інтоксикації організму.....	36
2.6.1 Визначення еритроцитарного індексу інтоксикації.....	36
Розділ 3. Структурно-функціональна характеристика товстої кишки в нормі та за умов токсичного гепатиту.....	38

3.1 Структурно-функціональна характеристика товстої кишки в інтактних Тварин.....	38
3.2 Структурно-функціональна характеристика товстої кишки при експериментальному токсичному гепатиті.....	51
Розділ 4. Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	116
Висновки.....	135
Список використаних джерел.....	137
Додатки.....	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АОЗ – антиоксидний захист

АФК – активна форма кисню

ДК – дієнові кон'югати

ЕП – еритроцитарний показник

ІК – імунокомплекс

КТ – каталаза

МДА – малоновий диальдегід

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

РНК – рибонуклеїнова кислота

СО – слизова оболонка

СПК – синдром подразненого кишечника

CCl₄ – тетрахлорметан

ФЛ – фагоцитуючі лейкоцити

ФЧ – фагоцитарне число

ХК – хронічний коліт

ХНВК – хронічний невиразковий коліт

ХННК – хронічний неінфекційний неуточнений коліт

ЦК – циркулюючі імунні комплекси

ЦП – церулоплазмін

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Актуальність теми. За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я хвороби органів травлення є одними з найбільш поширених у світі, займають третє місце після захворювань серцево-судинної системи та онкологічних патологій [3, 7, 99, 142, 172]. Поширенню гастроентерологічних захворювань сприяють такі чинники: нераціональне харчування, забруднення довкілля, неконтрольоване вживання медикаментів, зростання наркоманії, алкоголізму, стреси, хімізація усіх сфер життєдіяльності людини [60, 71, 79, 115, 170].

Всі органи шлунково-кишкового тракту являють собою єдину функціональну систему, ланки якої тісно пов'язані між собою нейрогуморальною, імунною та ендокринною регуляцією [73, 86, 89]. Складні багатогранні і не до кінця вивчені зв'язки існують між печінкою і кишками [14, 24, 53, 159, 180].

На сьогоднішній день спостерігається зростання уражень товстої кишки. За розповсюдженістю пошкодження даного органа травної системи можна віднести до хвороб цивілізації. Причиною такого росту захворюваності є, в першу чергу, хімізація всіх галузей життєдіяльності людини, зокрема, широке використання не тільки в промисловості та сільському господарстві, а й в побуті хімічних речовин (особливо хлорованих вуглеводнів), що призводить до виникнення складних патологічних процесів в організмі та у товстій кишці зокрема [62, 91, 140, 168]. Серед вуглеводнів особливо небезпечним є тетрахлорметан. Це широко розповсюджена сполука, яка входить до складу миючих засобів, лаків, фарб, розчинників. Цей ксенобіотик потрапляє в організм людини переважно через дихальні шляхи і шлунково-кишковий тракт та спричиняє розвиток патологічних змін в різних органах і системах. Слід відмітити, що тісний анатомічний і функціональний зв'язок органів травлення обумовлюють розвиток поєднаних патологій [4, 78, 81, 187]. В першу чергу уражається печінка, яка виконує бар'єрну функцію. Розвиток патологічних змін в печінці призводить до порушення структури та функціонування кишок.

Причому, деструктивні процеси більш вираженими виникають в товстій кишці [191]. Варто зазначити, що до сьогоднішнього дня товста кишка є предметом вивчення анатомів, топографоанатомів, гістологів, патологоанатомів, ембріологів, імунологів, ендокринологів, мікробіологів, гастроентерологів, хірургів [3, 29, 33, 76, 104, 128, 164]. Клініцисти також не завжди задоволені результатами діагностики, лікування, профілактики ушкоджень товстої кишки [30, 46, 100].

Хронічні запальні захворювання товстої кишки частіше спостерігаються у великих промисловорозвинутих країнах, причому, значно вищою є захворюваність міського населення [95]. Не дивлячись на значні успіхи гастроентерології, досягнуті втіленням в клінічну практику нових методів діагностики, лікування та профілактики патологій шлунково-кишкового тракту, до цього часу в патогенезі токсичних колітів залишається ще багато суперечливих і навіть не вивчених питань, а діагностика, профілактика і лікування цих захворювань є одним із важливих завдань сучасної клінічної гастроентерології [49, 65, 102, 163]. Особливо багато нез'ясованих запитань виникає при вивченні поєднаних ушкоджень органів травлення. Все це визначає актуальність та важливість вивчення патологій товстої кишки токсичного генезу та необхідність їх детального і об'єктивного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження є фрагментом планової наукової роботи ЦНДЛ, кафедри анатомії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського "Структурно-функціональні особливості тонкої та товстої кишок при поєднаних патологіях органів панкреатогепатобіліарної зони" (№ державної реєстрації 0105U002719), у виконанні якої автором проведено вивчення структурних і функціональних змін товстої кишки при токсичній дії на організм тетрахлорметану. Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ і НАМН "Морфологія людини" 23 листопада 2010 року (протокол № 5).

Мета дослідження: з'ясувати закономірності ремоделювання структур товстої кишки при експериментальному токсичному гепатиті.

Завдання дослідження:

1. Вивчити за допомогою методів якісної та кількісної морфології особливості структурних змін стінки товстої кишки при токсичному ураженні печінки.

2. Дослідити структурні зміни судинного русла товстої кишки в умовах експериментального токсичного ураження печінки.

3. З'ясувати особливості біохімічних змін та імунореактивності організму при токсичному пошкодженні печінки та товстої кишки.

4. Уточнити особливості локальних імунних реакцій у товстій кишці при токсичному ураженні печінки тетрахлорметаном.

5. З'ясувати наявність кореляційних взаємозв'язків між деякими біохімічними показниками та морфометричними параметрами товстої кишки при токсичному гепатиті.

Об'єкт дослідження: ремоделювання структур товстої кишки за умов експериментального токсичного ураження печінки.

Предмет дослідження: структура стінки товстої кишки та її функціональна характеристика при експериментальному токсичному гепатиті, спричиненому введенням в організм тетрахлорметану.

Методи дослідження: гістологічні, гістохімічні – для з'ясування структурних змін в оболонках товстої кишки при токсичному гепатиті, ін'єкційний – для встановлення змін ангіоархітектоніки мікрогемоциркуляторного русла оболонок досліджуваного органа при змодельованій патології, імуногістохімічний – для визначення особливостей локальних імунних реакцій у слизовій оболонці ушкодженої товстої кишки, морфометричні – для вивчення кількісної морфологічної оцінки закономірностей ремоделювання структур досліджуваного органа при тетрахлорметановому гепатиті, біохімічні – для оцінки активності систем протиа антиоксидантів організму, імунологічні – для визначення стану імунної

системи організму за умов токсичного гепатиту, математичний і статистичний – для об'єктивізації та інформативності отриманих кількісних даних. Використання названих методів дало змогу простежити та об'єктивно оцінити структурні зміни в товстій кишці при токсичному ураженні печінки в експерименті, спричиненому введенням тетрахлорметану.

Наукова новизна одержаних результатів. В результаті всестороннього наукового аналізу досліджуваного матеріалу в дисертації вперше встановлені закономірності ремоделювання структур стінки товстої кишки, при експериментальному токсичному гепатиті, спричиненому введенням в організм тетрахлорметану.

Вперше за допомогою методів кількісної морфології з'ясовано особливості перебудови просторових характеристик оболонок досліджуваного органа при змодельованому токсичному гепатиті. Морфометрично встановлено, що при токсичному ураженні печінки істотно збільшується товщина слизової оболонки товстої кишки, нерівномірно, незбалансовано зростають аналогічні параметри підслизової основи, м'язової та серозної оболонок, що призводить до вираженого порушення співвідношень між морфометричними характеристиками досліджуваних структур. Визначено, що тетрахлорметановий гепатит супроводжується вираженою структурною перебудовою артерій переважно дрібного калібру товстої кишки, яка характеризується потовщенням стінки, звуженням просвіту, зниженням індекса Керногана і пропускної здатності судин, суттєвим ураженням ендотеліоцитів, ендотеліальною дисфункцією, гіпоксією. В умовах токсичного гепатиту приносна (артеріоли, прекапіляри), обмінна (капіляри) ланки мікрогемодинамічного русла досліджуваного органа звужуються, його виносна частина (посткапіляри, венули) розширюється, що призводить до венозного повнокров'я, застою, посилення гіпоксії, дистрофії, некробіозу клітин, тканин та інфільтрації.

Виявлено істотні порушення в імунологічному статусі: зміни клітинного і гуморального імунітету. Зокрема, спостерігалось підвищення вмісту

імуноглобулінів, зростання кількості циркулюючих імунних комплексів в крові та зниження активності моноцитів вказувало на виникнення імунокомплексної патології. З'ясовано, що тетрахлорметановий гепатит призводить до напруження та нестабільності локальних імунних реакцій у слизовій оболонці товстої кишки.

Крім того, патологічний процес у товстій кишці, що розвинувся на фоні первинного токсичного ураження печінки, спричинив посилення в ній деструктивних, запальних процесів, вільнорадикального окиснення та дисфункцію факторів системи антиоксидного захисту.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження представляють теоретичний інтерес і мають певне практичне значення, оскільки істотно розширюють сучасне уявлення про особливості перебігу токсичних уражень товстої кишки.

Застосовані кількісні морфометричні методи аналізу і отримані з їхньою допомогою результати морфометричних характеристик структур товстої кишки можуть використовуватися для оцінки ступеня патологічних змін досліджуваного органа в морфологічних наукових лабораторіях, а також патогістологічних відділеннях лікувальних закладів.

Розроблене кількісне морфологічне вивчення стінки товстої кишки суттєво розширює діагностичні можливості морфолога і дозволяє логічно пояснити механізм пато- і морфогенезу токсичних уражень досліджуваного органу при токсичному ураженні печінки.

Результати досліджень впроваджено в наукову роботу Центральної науково-дослідної лабораторії та навчальний процес кафедри анатомії людини, кафедри фізіології та кафедри патологічної фізіології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", кафедри анатомії людини медичного факультету Сумського державного університету, кафедри анатомії людини, оперативної хірургії і топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету, кафедри анатомії

людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно провела літературний і патентний пошуки за темою дисертаційної роботи, опанувала методи дослідження і виконала експериментальну програму дослідження, здійснила статистичну обробку отриманих результатів, написала розділи дисертаційної роботи, сумісно з керівником сформулювала основні наукові положення та висновки. За безпосередньою участю дисертантки виконано гістологічні, ін'єкційні, морфометричні, імунологічні, біохімічні дослідження.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, викладено дані, отримані автором у процесі виконання дисертаційної роботи. У тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал автора.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднено на: XI Ювілейному міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ (Тернопіль, 2007), міжобласній науково-практичній конференції „Діагностика і терапія поєднаних хвороб органів травлення” (Тернопіль, 2007), Міжнародній науково-практичній конференції „Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі і при патології” (Тернопіль, 2009), науково-практичній конференції присвяченій дню науки в Україні «Вклад молодих спеціалістів в розвиток науки і практики» (Харків, 2010), науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2010), науково-практичній конференції «Человек – природа – общество: теория и практика безопасности жизнедеятельности, экологии и валеологии» (Сімферопіль, 2010), XV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2011).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, із них 4 статті у фахових наукових виданнях, 1 – у науковому журналі, 7 – у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОМОРФОГЕНЕЗ УРАЖЕНЬ ТОВСТОЇ КИШКИ (огляд літератури)

1.1 Роль етіологічних чинників у розвитку ушкоджень товстої кишки

Медичне та соціальне значення захворювань органів травлення визначається значною поширеністю їх серед різних груп населення, у тому числі в молодих осіб, значними втратами як тимчасової, так і стійкої працездатності, високим рівнем інвалідності та смертності [14, 18, 47]. Захворювання органів травлення у своїй більшості часто рецидивують і важко піддаються лікуванню [7, 15, 24, 27, 166]. За останні роки поширеність хвороб органів травлення зросла в Україні на 24,7 %, у тому числі, виразкової хвороби – на 12,0 %, хронічного гастриту і дуоденіту – на 26,6 %, хронічного холециститу – на 29,5 % і хвороб підшлункової залози – на 71,3 %. Поряд з ростом поширеності вказаних патологій збільшився на 14,0 % показник смертності в результаті різних ускладнень хвороб органів травлення [47, 67, 100]. В свою чергу хвороби шлунка, печінки, підшлункової залози, дванадцятипалої кишки у більшості випадків (70,0 % та 90,0 %, відповідно) перебігають із залученням суміжних, анатомічно і функціонально поєднаних органів системи травлення [11, 17, 50, 54, 81]. При цьому варто зазначити, що поєднані ураження органів травлення обумовлені тісними анатомічними і функціональними зв'язками органів травної системи [134, 153, 159, 188].

За даними Всесвітньої Організації охорони здоров'я, хвороби органів травлення є одними з найбільш поширених у світі та займають третє місце після захворювань серцево-судинної системи та онкологічних патологій [3, 99, 142, 172]. Поширенню гастроентерологічних захворювань сприяють такі чинники: нераціональне харчування, забруднення довкілля, неконтрольоване вживання медикаментів, зростання наркоманії, алкоголізму, хімізація усіх сфер життєдіяльності людини. В гастроентерологічній науці однією з актуальних

проблем є вивчення хронічних колітів. Ці хвороби за поширеністю можуть бути віднесені до хвороб цивілізації [108, 130, 140, 203]. Більш, ніж 50 % хворих, які зверталися за медичною допомогою у зв'язку з різними розладами процесів травлення, страждають на хронічний коліт [28, 47, 64, 175]. Зростає і рівень захворюваності на вторинні хронічні коліти, що розвинулися на фоні різних хвороб органів травлення. Найбільш часто запальні захворювання товстої кишки відзначаються при патології гепатобіліарної системи [1, 52, 74, 180].

Хронічний коліт (ХК) – це групове поняття, яке включає захворювання товстої кишки різної етіології з запальними й запально-дистрофічними змінами в її стінці [13, 63, 78, 101]. Хронічний невиразковий коліт (ХНВК) – це хронічне запальне захворювання товстої кишки, що характеризується розвитком запально-дистрофічних, а при тривалому існуванні – атрофічних змін слизової оболонки, а також порушенням функцій товстої кишки [64, 74, 104, 173].

В останні роки провідні вітчизняні гастроентерологи виявляють занепокоєність гіпердіагностикою хронічних колітів, коли функціональні захворювання кишки, хронічні закрепи, дисбіоз розглядають як хронічний коліт. Цю схильність до гіпердіагностик слід розглядати у зв'язку із відсутністю надійних критеріїв розпізнання хвороби і чіткої межі між органічними та функціональними захворюваннями кишок [5, 20, 75, 84, 134, 203].

У диференціальній діагностиці ХНВК і функціональних захворювань товстої кишки провідна роль належить морфологічним методам дослідження [16, 31, 56, 75, 179]. В даному питанні між вченими існують незначні розбіжності [92, 125, 133]. Одні вважають, що відсутність гістологічних даних, які би свідчили про запальні, запально-дистрофічні зміни слизової оболонки, при вираженій дискінезії товстої кишки і психовегетативних проявах в клінічній картині відповідає діагнозу синдрому подразненого кишечника (СПК) [106, 135, 163, 201]. Цей синдром включає в себе досить різноманітні функціональні кишкові розлади, при яких ендоскопічно не вдається виявити очевидних вогнищ запалення слизової оболонки [46, 194]. Інші допускають невеликі

запальні зміни на слизовій оболонці товстої кишки [66, 95, 175]. Деякі автори вважають, що при СПК є наявними мікроскопічні зміни в слизовій оболонці, які завжди поверхневі, багато в чому зворотні в період ремісії, не схильні до прогресування в міру збільшення тривалості хвороби [71, 75, 81], що дозволяє їх розглядати як вторинні – внаслідок порушення складу та хімізму кишкового вмісту [181, 189]. В плані диференціальної діагностики коліту і СПК, якщо виходити з сучасних уявлень, головним чином, закордонних авторів, відіграє роль не сама наявність гістологічних змін, а ступінь їх вираженості.

Як вважає А.М.Ногаллер, в етіології та патогенезі СПК головну роль відіграють психогенні (неврози, депресивні, астеничні стани та ін.), неврогенні (вегетосудинна дистонія та ін.), ендокринно-гормональні, аліментарні, токсичні, медикаментозні, травматичні, гіподинамічні фактори, дисбактеріоз, рефлекторні реакції [104, 105]. За даними деяких авторів найбільш частою причиною ХНВК є інфекція [4, 57, 202]. Серед кишкових інфекційних агентів, що мають тропізм до слизової оболонки товстої кишки, найчастіше виявляють шигели, сальмонели [16, 88, 195]. Хронічні інфекції – туберкульоз, сифіліс, актиномікоз, малярія – також можуть бути причинами розвитку цього захворювання [167]. Хронічний коліт може бути зумовлений найпростішими (амебами, лямбліями, балантидіями, трихомонадами) та гельмінтами [22, 57]. Розвиток хронічного “медикаментозного” коліту можливий при тривалому лікуванні послаблюючими середниками, що містять антраглікозиди, антибіотиками, саліцилатами та іншими нестероїдними протизапальними середниками, препаратами наперстянки, хіміотерапевтичними засобами та ін. [21, 30, 125, 210].

Розвитку ХНВК сприяють також екзогенні інтоксикації (отруєння свинцем, ртуттю, миш'яком, алкоголем, грибами, фенолом, лугами, кислотами), ендогенні інтоксикації (хронічний гломерулонефрит, уремія, тиреотоксикоз, цироз печінки, ракова інтоксикація) [3, 87, 125, 203]. При цьому відбувається виділення токсичних речовин слизовою оболонкою товстої кишки, що сприяє розвитку в ній запально-дистрофічних та некробіотичних змін [15, 18, 31, 160].

Сприяючим чинником у виникненні ХНВК є й аліментарний фактор: вживання грубої їжі, недоброякісних продуктів, нерегулярне приймання їжі, одноманітне харчування з перевагою вуглеводів і недостатністю білка [151, 152, 164, 172].

ХНВК досить часто розвиваються у хворих, які страждають хронічним гастритом із секреторною недостатністю, хронічним панкреатитом із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози, хронічним холециститом, виразковою хворобою шлунка і 12-палої кишки, хронічним гепатитом, цирозом печінки, вродженим чи набутим дефіцитом ферментів. Це так звані вторинні коліти [32, 69, 89, 191].

Всі органи шлунково-кишкового тракту являють собою єдину функціональну систему, ланки якої тісно пов'язані між собою нейрогуморальною та ендокринною регуляцією [68, 93, 103, 107]. Необхідно зазначити, що складні багатогранні і не до кінця вивчені зв'язки існують між печінкою і кишками [111, 124, 134, 161].

Загальновідомо, що процеси травлення і всмоктування в кишках тісно пов'язані з процесами жовчовиділення. Дослідження жовчі у хворих на хронічні гепатити і цирози печінки свідчать про значні зміни її хімічного складу [17, 94]. Жовч відіграє значну роль в нормальному функціонуванні кишок: вона приймає активну участь в регуляції їх моторної функції, впливає на склад мікрофлори, емульгує і сприяє всмоктуванню ліпідів, вітамінів В₁₂ і К, активує ліпазу і трипсин [25, 76, 97]. Зміни процесів жовчоутворення веде до порушення травлення і всмоктування в кишках, що клінічно проявляється диспептичними розладами і супроводжується морфологічними змінами слизової оболонки тонкої та товстої кишок [59, 73, 89, 162]. Варто вказати, що результати співставлення морфофункціонального стану тонкої і товстої кишок показали, що у хворих на хронічні гепатити в більшій мірі і значно швидше в процес втягується товста кишка [141, 153, 183].

Про клінічні прояви функціональних і морфологічних змін кишок, які спостерігаються у хворих на хронічні захворювання печінки, згадується в

багатьох роботах [52, 69, 94]. Вказується, що ці зміни проявляються насамперед, здуттям, бурчанням і переливанням в животі, болем навколо пупка або в нижній частині живота, який носить тупий, ниючий характер та інколи минає після відходження газів [128, 170, 187, 204].

Частина авторів відмічає, що стійка або періодична діарея спостерігається у 50 % хворих на цирози печінки [91, 94, 124, 183, 205]. Разом з тим, біля 50 % хворих можуть не відчувати ніяких суб'єктивних порушень [143]. Відомо, що в початковій, компенсованій фазі портальна гіпертензія клінічно не визначається або проявляється неспецифічними диспептичними порушеннями і метеоризмом, схильністю до діареї, нудотою і болем в правому підребер'ї. Біохімічні проби печінки можуть бути нормальними навіть при різко вираженій портальній гіпертензії [11, 143]. Деякі автори, що вивчали стан печінки за допомогою сканування і пункційної біопсії, виявили хворих, які скаржилися тільки на нудоту, періодичну блювоту, метеоризм, розлади стільця і схуднення. Біохімічні функціональні проби печінки у цих пацієнтів були нормальними. У багатьох хворих були виявлені гістологічні зміни гепатоцитів, які характерні для хронічного гепатиту [17, 75].

При виникненні ХНБК на фоні хронічного гастриту з секреторною недостатністю зниження секреції хлористоводневої кислоти веде до зменшення бактерицидних властивостей шлункового соку, в результаті чого виникає інфікування кишок. Одночасний розвиток дисбактеріозу призводить до недостатнього всмоктування вітамінів А, С, В₁, В₁₂, РР, порушення синтезу вітамінів В₆, К, які забезпечують антиоксидантний захист і регулюють систему ПОЛ. Отже, в таких умовах відбувається інтенсифікація процесів ПОЛ та поглиблення антиоксидантної недостатності, що, за даними деяких дослідників, лежить в основі розвитку вторинного коліту [14, 27, 56, 92]. Щодо виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки, то вона характеризується тривалим хронічним перебігом, значними морфофункціональними змінами, які можуть призводити до різних порушень мікроекології та структурно-функціональних змін товстої кишки [57, 183]. Таким чином, при виразковій хворобі

спостерігаються явища дисбактеріозу, а він, в свою чергу, є одним із основних патогенетичних механізмів розвитку ХНВК. Крім того, в цьому відіграє важливу роль інтенсифікація процесів ПОЛ при виразковій хворобі [49, 137] та імунологічні порушення [26, 48, 185].

Часто вторинний коліт розвивається на фоні патології гепатобіліарної системи. Дослідження останніх років виявили, що в розвитку хронічного холециститу відіграють важливу роль нейроендокринні порушення, які також мають значення у виникненні ХНВК [17, 141, 159]. При захворюваннях печінки порушується її дезінтоксикаційна функція, в результаті чого токсичні речовини подразнюють слизову товстої кишки, погіршують її кровопостачання, що ускладнюється в ній запально-дистрофічними процесами.

В останні роки відмічається певний ріст числа хворих із функціональною патологією шлунково-кишкового тракту. Особливо спостерігається зростання розповсюджень функціональних захворювань кишечника, зокрема, СПК. За даними різних авторів захворювання діагностують у 40-70 % хворих гастроентерологічного профілю. Співвідношення жінок і чоловіків від 2:1 до 4:1. Частіше хворіють жінки у репродуктивному віці. СПК відноситься до групи функціональних розладів і визначається як комплекс порушень, які продовжуються більше трьох місяців, включаючи болі в животі, що зменшуються після акту дефекації і диспептичні розлади (метеоризм, гуркотіння, проноси, закрепи або їх чергування, відчуття неповного випорожнення кишечника, імперативні позови на дефекацію та ін.) [67, 170, 178].

Ряд авторів притримуються думки, що СПК стоїть в структурі невиразкових захворювань товстої кишки на межі функціональної та органічної патології. Вважають, що при будь-яких функціональних розладах обов'язково існує їх морфологічний субстрат. Структурна основа функціональних захворювань рано чи пізно виявляється на інших рівнях організації живого (молекулярному, генному тощо) [106, 199]. Відомо, що при СПК виникають структурно-функціональні зміни джерел регенерації епітелію – кишкових крипт. З часом,

при прогресуванні захворювання, зовнішній діаметр кишкових крипт та інші морфометричні параметри крипт та кишкового епітелію зменшуються, що супроводжується змінами у клінічній картині, збільшенням частоти розвитку хронічного невиразкового неуточненого коліту (ХННК) [135, 145, 206]. Запальні захворювання кишок супроводжуються зниженням моторної активності товстої кишки, яка корелює із ступенем важкості морфологічних змін її при важких формах перебігу і гіперкінезією кишки на ранніх стадіях хвороби [74].

Виявлена етіопатогенетична подібність СПК і ХННК (хронічного неінфекційного неуточненого коліту) дозволяє зробити припущення про те, що вказані патології є різними стадіями одного і того ж процесу [7, 14, 25, 163].

За даними літератури і результатами досліджень відомо, що дистрофічні зміни поверхневого епітелію слизової оболонки (СО) товстої кишки виявляють на ранніх стадіях морфогенезу СПК і ХННК у разі великої інтенсивності факторів агресії, що діють на кишковий епітелій, або розладу нейрогуморальних механізмів регуляції його трофіки на стадії резистентності та виснаження стресу. В епітеліоцитах кишок з'являються дистрофічні зміни, прискорюється процес їх десквамації. Поступово розвивається виснаження пластичних і енергетичних ресурсів оновлення епітеліоцитів, порушується баланс між регенерацією та десквамацією. Поверхневий епітелій змінюється на низько диференційовані функціонально неповноцінні клітини. Захисна бар'єрна функція епітеліоцитів послаблюється. Це призводить до розвитку запальних та аутоімунних процесів і виникнення коліту, а при тривалому їх перебігу – до атрофії і склерозу СО товстої кишки [93].

Останнім часом дослідники все більше уваги звертають на мікроциркуляторні розлади при хронічних колітах, а також на пов'язані із ними порушення трофіки і фізіологічної регенерації слизової оболонки товстої кишки. Морфологічно при цій патології було доведено погіршення кровопостачання слизової оболонки товстої кишки. Так, при ХННК спостерігаються гемодинамічні розлади в слизовій оболонці ободової кишки, порушення реологічних

властивостей крові, морфометричні зміни дрібних артерій сигмоподібної кишки [3, 24, 32, 130].

Основною морфологічною ознакою ХНВК, яка чітко відрізняє його від гострої фази, є зміна структури залоз слизової оболонки товстої кишки. Через повторні процеси запалення залози стають рідкими, атрофічними, вкороченими, розгалуженими, зі зміненою формою. Ознакою хронізації процесу завжди є метаплазія епітеліоцитів [88].

У фізіологічних умовах процеси регенерації та десквамації кишкового епітелію добре збалансовані. У випадках розвитку в поверхневому епітелії дистрофічних змін загибель і десквамація колоноцитів прискорюються. Порушення диференціації епітеліоцитів викликає поступове заміщення поверхневих епітеліоцитів недозрілими, меншими за розмірами і неповноцінними в функціональному відношенні клітинами. Зменшення розмірів дистрофічно змінених і недозрілих колоноцитів, кількості проліферуючих клітин зумовлює зменшення діаметрів кишкових крипт, що свідчить про прогресування захворювання і маніфестує стадійність патологічного процесу [130]. Внаслідок погіршення бар'єрної функції незрілих, дистрофічно змінених колоноцитів і посиленої через це дифузії у товщу кишкової стінки токсинів та сторонніх антигенів розвиваються запальні процеси – виникає хронічний неінфекційний коліт, а при тривалому перебігу захворювання – явища атрофії і склерозу слизової оболонки товстої кишки [108].

Отже, наведені вище етіологічні фактори та сприяючі чинники при ХНВК призводять до порушень нейрогуморальної регуляції, змін мікробіоценозу товстої кишки, імунологічного статусу організму, дисбалансу прооксидантно-антиоксидантної системи, виникнення синдрому ендогенної інтоксикації, морфологічних змін у слизовій товстої кишки.

1.2 Стан імунної системи при дії на організм хімічних речовин

В останні роки спостерігається підвищення уваги клініцистів до вивчення ролі порушень загального і місцевого імунітету в патогенезі захворювань печінки, підшлункової залози, ушкоджень тонкої та товстої кишок. Разом з тим, стану імунітету у хворих на ураження товстої кишки, що належать до розповсюджених захворювань, присвячені лише поодинокі повідомлення [12, 26, 68, 169, 186].

Стан імунної системи – один із ранніх та чутливих показників шкідливої дії на організм негативних факторів довкілля різної інтенсивності. Різні хімічні речовини, що застосовують у промисловості, сільському господарстві, побуті, а також природнього походження (нітрати, фтор), можуть впливати безпосередньо або опосередковано на гомеостаз, зокрема змінювати його імунологічну реактивність. Дія цих факторів може торкатись різних ланок (аферентної, центральної та еферентної) імунної системи та обумовити зниження гуморальних і клітинних показників неспецифічної резистентності; перебігає це по-різному – зниженням активності та зменшенням числа імунокомпетентних клітин, порушенням кооперації Т- і В-лімфоцитів та макрофагів, зниженням синтезу імуноглобулінів та гіпоплазією лімфоїдних органів [23, 86, 114, 207]. Завдяки мобілізації імунологічних, захисно-адаптивних механізмів, не дивлячись на інтенсивне надходження в організм хімічних речовин, відбувається постійна нейтралізація та виведення з організму чужорідних агентів та зберігається постійність внутрішнього середовища [60, 70, 75, 116, 166].

Дані літератури свідчать про чисельні порушення клітинного та гуморального імунітету при токсичному ушкодженні товстої кишки: дисбаланс субпопуляцій Т-лімфоцитів, що відображається на функції В-лімфоцитів, а також зміни рівня імуноглобулінів різних класів як в сироватці крові хворих, так і в слизовій оболонці товстої кишки [31, 80, 122, 173, 202]. Суттєві зміни загального та місцевого імунітету при хронічному коліті були доведені й експериментально [90, 151, 152, 186].

В результаті взаємодії ксенобіотиків з ферментами, білками та ліпопротеїнами, нуклеїновими кислотами та іншими макромолекулами

організму розвивається первинна токсична реакція. Змінене гуморальне мікрооточення може здійснити негативний вплив на життєдіяльність імуноцитів, клональну проліферацію та диференціювання імунокомпетентних клітин. В цьому випадку вплив хімічних токсичних речовин на клітинну ланку імунітету носить опосередкований характер [64, 70, 78].

У результаті тривалого попадання в організм хімічних факторів, що утворюють комплекси білок-хімічна речовина, може розвиватись аутоімунний процес. Багато хімічних чинників, антропогенного та природнього походження, пригнічують неспецифічні фактори захисту (фагоцитоз, систему комплементу, активність лізоциму, бактерицидність сироватки крові, шкіри та слизових оболонок. Багаторазове попадання в організм ксенобіотиків пригнічує фагоцитарну активність нейтрофільних лейкоцитів [87, 121, 144, 192]. Під впливом хімічних факторів може змінюватись ефективність розпізнавання антигену, клональна проліферація та диференціація імунокомпетентних клітин, а також ефекторна відповідь імуноцитів, тобто всі чотири фази імунної відповіді. Висунуто і обгрунтовано положення про участь імунних механізмів у підтримці хімічного гомеостазу в організмі при потраплянні до нього ліків і отрут в малих дозах, які, в основному, метаболізуються у печінці [91]. Висунута імунофармакологічна концепція біотрансформації хімічних речовин переважно в печінці, згідно якої в цьому процесі беруть участь два спряжених механізми: монооксигеназний та імунологічний. Один з механізмів перетворення низькомолекулярних сполук у високомолекулярні полягає у зв'язуванні введених в організм високореакційних сполук з макромолекулами та утворення ковалентного зв'язку. В цих умовах проходить спонтанний коферментний синтез кон'югованих антигенів в печінці. В якості гаптену виступає низькомолекулярний ксенобіотик, а роль носія виконують макромолекули організму. За рахунок такого кон'югованого антигену індукується синтез антитіл, специфічно зв'язуючих токсичну для клітини хімічну речовину [13,149, 150, 185].

Різноманітні хімічні сполуки, що метаболізуються монооксигеназною системою, проходять стадію високореакційних проміжних продуктів. Останні

можуть зв'язуватися з нуклеофільними центрами макромолекул та набувати імуногенності. При цьому трансформована речовина виступає як гаптен, індукуючи синтез специфічної РНК клітин пам'яті (лімфоцитів) та білка-антитіла з виникненням довготривалої імунологічної пам'яті. Все це дозволяє швидко та ефективно реагувати на певну речовину при її повторному попаданні в організм [48, 206].

Особливий інтерес представляють взаємовідношення імунної системи і печінки. Порушення обмінних процесів у гепатоцитах призводять до змін функціональної активності імунокомпетентних клітин. Велике значення має порушення білоксинтезуючої функції печінки, оскільки печінка є джерелом деяких компонентів комплементу та імуноглобулінів. У літературі є повідомлення про порушення пуринового обміну при ураженні печінки різними токсинами. Це супроводжується зниженням активності аденозиндезамінази і пуриннуклеозидфосфорилази, що призводить до пригнічення проліферації і диференціювання імунокомпетентних клітин, зокрема Т-лімфоцитів [162].

При зміні екскреторної і жовчовидільної функції печінки проходить модифікація плазматичних мембран клітин імунної системи. Встановлена роль печінки в транспорті Ig A, який забезпечує імунореактивність у самій печінці і в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та інших органів. При захворюваннях печінки вміст Ig A в плазмі крові зростає [17, 69, 89, 91].

Отримані докази про роль системи мононуклеарних фагоцитів печінки (клітин Купфера) в імунореактивності організму. Дані клітини є типовими макрофагами і можуть захоплювати розчинні та корпускулярні антигени, а також імунні комплекси. Крім того, вони впливають на кооперацію клітин за гуморальної та клітинної імунної відповіді. Від їх функціонального стану суттєво залежить резистентність гепатоцитів до пошкодження. Блокада клітин Купфера колоїдним залізом супроводжувалася більш інтенсивним ураженням печінки і сповільнення темпів її регенерації. Описані імунорегуляторні білки, які синтезуються печінкою. В деяких роботах наведені докази прямого ефекту пошкодження печінки сторонніми речовинами та зміни показників

функціонального стану імунної системи. Важливу роль у функції імунокомпетентних клітин відіграють вільнорадикальні процеси, які активуються при метаболізмі ксенобіотиків за участю цитохрому P-450. Цитохром P-450 в імунокомпетентних клітинах відіграє суттєву роль у розпізнаванні сторонніх сполук. Відомо, що за умов активації процесів ПОЛ та зниженні антиоксидного захисту посилюється утворення Ig A, M, G та збільшення в плазмі крові вмісту ЦК. Продукти вільнорадикального окиснення мають імуносупресивні властивості.

Утворення ЦК є захисною реакцією організму, направленою на виведення антигену шляхом з'єднання його з відповідним антитілом. ЦК справляють певний патогенний вплив на тканини. Патогенність їх визначається розміром і характером антигену, а також тривалістю циркуляції в кров'яному руслі. Склад імуноглобулінів впливає на розмір ЦК, їх комплементзв'язуючу активність, патофізіологічні властивості, кліренс. Швидка елімінація ЦК з організму свідчить про сприятливий стан імунної системи, а тривала персистенція їх в організмі – про порушення імунорегуляторних функцій. Виведення ЦК здійснюється макрофагальною системою шляхом фагоцитозу. Основними ефекторними органами мононуклеарної системи, що захоплюють і елімінують імунні комплекси є печінка і селезінка. Доведено, що для розчинення комплексу потрібна інтактна система комплементу. При утрудненні елімінації надлишкові ІК негативно впливають на хід імунних процесів, викликають порушення в системі зсідання крові, активують вироблення медіаторів запалення [110, 169, 181]. Кількість ЦК перевищує ту, яку здатні виділити фагоцити у випадку пригнічення функціональної спроможності клітин макрофагальної системи. Доведено, що зниження вмісту комплементу має вторинний характер і пояснюється його витратою на утворення комплексів з ЦК [26, 48,55, 64].

У літературі є дані про зміни показників неспецифічної резистентності організму в умовах ураження печінки СС1₄. При цьому на тлі зниження активності комплементу, зростала концентрація лізоциму та підсилювалася

фагоцитарна активність лейкоцитів. У ланцюг реакцій, що призводять до імунної відповіді, включаються і клітини селезінки. У тварин, уражених CCl_4 , має місце виражена затримка елімінації антитіл з крові.

Ураження печінки ксенобіотиками супроводжується порушеннями не тільки гуморальної імунної відповіді, а й клітинних реакцій імунітету. Є дані як про стимуляцію, так і пригнічення цих реакцій. Спостерігається зниження функціональної активності Т-лімфоцитів, особливо Т-супресорів, різке пригнічення фагоцитарної активності лейкоцитів, збільшення співвідношення Т-хелпери/Т-супресори. Встановлено, що характер цих змін залежить від дози CCl_4 та кратності його введення і пов'язаний із ступенем пошкодження печінки і розвитком регенераторних процесів у ній [88].

Наведене свідчить про важливу роль печінки в розвитку імунологічних процесів та її участь в імунній відповіді на дію різних патогенних чинників. Механізми дії багатьох токсичних сполук і їх участь в розвитку імунних реакцій ще не зовсім зрозумілі і потребують подальшого вивчення [49,105].

Відомо, що локальні імунні реакції відіграють важливу роль у патоморфогенезі ушкоджень слизових оболонок травного каналу [87, 144]. Необхідно зазначити, що особливості місцевих імунних реакцій у слизовій оболонці товстої кишки при патологічних змінах печінки повністю не досліджені.

1.3 Процеси вільнорадикального окиснення та антиоксидантна система організму при екзогенних та ендогенних інтоксикаціях і ураженнях органів шлунково-кишкового тракту

Сьогодні накопичено величезний фактичний матеріал про взаємозв'язок функціональної активності АОЗ з інтенсивністю вільнорадикального окиснення у фізіологічних умовах та при патології. В процесі метаболізму у клітинах аеробних організмів постійно утворюються токсичні активні форми кисню (АФК). При посиленні утворення АФК чи/ї при порушенні функціонування

систем антиоксидантного захисту в більшій мірі починає проявлятися токсична дія АФК на структури клітини. Основу пошкоджуючої дії АФК складає їх здатність ініціювати реакції вільнорадикального окислення. Під впливом АФК відбувається зміна активності цілого ряду ферментів: Na^+, K^+ -АТФази, каталази, супероксиддисмутази, фосфоліпази A_2 , цитохрому P_{450} та інших. Це призводить до порушення їх функцій та посилення процесів ПОЛ. Про інтенсивність цих процесів може свідчити кількісний вміст у субстраті одного з кінцевих продуктів ПОЛ – МДА. Продукти ПОЛ порушують процеси поділу і росту клітин, викликають набухання, склеювання, навіть розпад мітохондрій і порушення окислювального фосфорилування; інактивують тіолові ферменти, що беруть участь в диханні та гліколізі, окислюючи SH-групи білків, токофероли, фосфоліпіди, істотно порушують обмін речовин. Посилюючи розпад білків, вони сприяють вивільненню тканинних токсинів (гістаміну, холіну, хінонів). Під впливом цих продуктів знижується маса тіла, може наступати виразкування слизових оболонок, порушення функції ШКТ [107, 109, 112].

Враховуючи зростання забруднення довкілля ксенобіотиками, більшість яких негативно впливають на метаболізм, стає зрозумілим значення проведення дослідів у цьому напрямі. До широко розповсюджених і небезпечних ксенобіотиків належать діоксид кремнію, радон, свинець, кадмій та інші важкі метали, що містяться у приземному шарі атмосфери у відносно великих концентраціях. Усі вони, залежно від умов, можуть порушити рівновагу процесів ПОЛ в організмі та призвести до тяжких захворювань. ПОЛ є нормальним метаболічним процесом, який перебігає практично у всіх органах і тканинах живих організмів. Через стадію перекисних похідних поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) здійснюється біосинтез простагландинів; утворення гідроперекису холестерину, що є однією з ланок синтезу деяких стероїдних гормонів; з допомогою мікросомальної системи ПОЛ відбувається регуляція активності мембраноз'язаних ферментів ендоплазматичного ретикулуму і, напевно, здійснюється альтернативний шлях окиснення ненасичених жирних кислот (НЖК).

Пошкоджуюча дія вільних радикалів і перекисних сполук на клітини органів і тканин різко обмежується або й зовсім попереджається складною багатокомпонентною системою АОЗ. Вона є однією з найважливіших метаболічних систем організму. Функціонування та розвиток клітин у кисневому середовищі не можливе без існування захисних систем, до яких відносяться ферментативні та неферментативні антиоксиданти. Постійне утворення прооксидантів у живих організмах зрівноважено їх дезактивацією антиоксидантами, тому для підтримки гомеостазу необхідна безперервна регенерація антиоксидантної здатності. Відсутність чи зсуви цієї безперервності призводять до розвитку окислювального стресу і, як наслідок, до виникнення і нагромадження окислювальних пошкоджень, що супроводжує ряд фізіологічних та патофізіологічних феноменів та процесів – таких, як запалення, реперфузійне пошкодження тканин, бронхо-легеневі захворювання, патологія ШКТ, старіння, канцерогенез [117, 120, 127].

У літературі є багато повідомлень про виявлення виражених порушень в системі ПОЛ та АОЗ при різних захворюваннях ШКТ. Так, ці порушення спостерігаються при виразковій хворобі шлунка та 12-палої кишки, хронічному холециститі, хронічному гепатиті, цирозі печінки [28, 52], хронічному панкреатиті [59, 88, 104], хронічному ентериті та інших, які, в свою чергу, виступають як причина вторинного хронічного коліту. Наведені дані дозволяють припустити, що накопичення продуктів ПОЛ при перелічених вище захворюваннях гальмують функціонування трансмембранних ферментів, рецепторів і каналів іонної проникливості в епітеліальних клітинах товстої кишки і, таким чином, є пусковим механізмом розвитку ХНБК [112].

Також доведеним є той факт, що для ХНБК характерними є зміни показників ПОЛ, що проявляється у зростанні в крові вільних радикалів, гідроперекисів та збільшення ступеня окислюваності ліпідів, підвищення вмісту МДА, і дезадаптації показників АОЗ, про що свідчить зниження вмісту церулоплазміну та активності каталази. Варто зазначити, що такі патогенетичні ланки ХНБК, як дисбактеріоз, імунологічні порушення, інтенсифікація

вільнорадикального окиснення, сприяють виникненню синдрому ендогенної інтоксикації [6, 119, 120].

Гідроперекиси ліпідів відновлюються за допомогою фермента неселективної глутатіонпероксидази. Якщо гідропероксид ліпиду не встигає прореагувати з ферментом, можливий розвиток послідовної серії неензиматичних реакцій з утворенням вторинних молекулярних продуктів ПОЛ.

При отруєнні тварин CCl_4 внаслідок активації процесів ПОЛ відбуваються зміни фосfolіпідного складу мембран мітохондрій, що призводить до руйнування їх та лізосполук під впливом фосfolіпаз, лізофосfolіпаз та аутолізу. Це істотно змінює окисне фосфорилування, що може бути суттєвим фактором, який вказує на порушення параметрів дихання. Максимум утворення в печінці продуктів окиснення вільних радикалів (ДК) приходиться на перші години після введення CCl_4 . Це призводить до зниження активності ферментів антиоксидної захисної системи та цитоплазматичних ферментів, що обумовлено пригніченням білкового синтезу [118].

Гепатотропні отрути, а зокрема CCl_4 , викликають інтенсифікацію вільнорадикальних процесів, що пов'язано із зростанням АФК, які в свою чергу спричиняють токсичний вплив на фосfolіпіди плазматичних та цитоплазматичних мембран, викликаючи посилення реакцій ліпопероксидації та утворення вторинних ендогенних токсинів. Це призводить до зміни проникності мембран і нагромадження токсичних продуктів у крові, що і викликає загальну ендогенну інтоксикацію організму.

Виходячи із наведених даних літератури, видно, що провідна роль у розвитку патологічних станів та ендогенної інтоксикації в організмі належить процесам вільнорадикального окиснення, утворенню активних форм кисню, які спричиняють токсичний вплив на мембрани клітин, викликають розвиток вторинної інтоксикації. Ці показники можуть використовуватися для діагностики ступеня тяжкості ушкоджень органів і систем хімічними екзогенними токсинами. Отже, вивчення процесів ліпопероксидації за умов ураження тварин ксенобіотиками є доцільним.

Відомо, що стан антиоксидантної системи адекватно відображають каталаза та церулоплазмін. Каталаза – це гемвмісний фермент, локалізований переважно в пероксисомах клітин. Велика молекулярна маса фермента перешкоджає його проникненню через клітинну мембрану. Максимальну активність каталази виявлено в еритроцитах, а також в печінці та нирках; концентрація її в мозку, щитоподібній залозі, гонадах мала.

Відомо, що токсичні ураження печінки призводять до суттєвого пригнічення активності КТ на всіх стадіях патологічного процесу [21, 153, 168]. Ймовірно, деструкція плазматичних мембран та мембран пероксисом, де знаходиться основний вміст ферменту, призводить до його посиленого виходу в кров. Крім цього, причиною зниження активності КТ може бути викликана токсином деградація вільних та зв'язаних з мембранами ендоплазматичної сітки рибосом, які відповідають за синтез ферменту та утворення його мономеру і тетрамеру. Цю думку підтверджують дані, що вказують на зниження активності цитоплазматичних ферментів у печінці щурів, отруєних CCl_4 .

Зниження активності каталази в еритроцитах спостерігається при отруєнні тварин нітритом натрію. Токсична дія $NaNO_3$ та $NaNO_2$ може бути пов'язана безпосередньо з процесом окиснення заліза гему і наслідком цього гемічною гіпоксією, так і з процесом радикального пошкодження білкових і клітинних структур в результаті процесів ліпопероксидації [63,78]. Ряд авторів пов'язують антиоксидну активність ЦП з окисненим станом іонів міді. Церулоплазмін зв'язує Cu^{2+} , підсилює зв'язування іонів Fe з трансферином, а у випадку його надлишку – і з ферритином. ЦП є найбільш сильним інгібітором гіпогалоїдів у системі мієлопероксидаза – H_2O_2 - Cl^- ; він також пригнічує O_2^- , а крім цього, окиснює Fe^{2+} , аскорбінову кислоту, феноли, одночасно, проявляючи ферроксидазну активність. Антиоксидну дію церулоплазміну пов'язують зі здатністю вловлювати радикали і тим самим захищати ліпіди від пероксидації, а також із змінами в розміщенні фосfolіпідів мембран, що робить їх менш доступними для АФК [27, 92,120].

Таким чином, у живих організмах, антиоксидний захист представлений різними речовинами та системами, які знаходяться у взаємокомпенсаторних відносинах. Зниження концентрації або активності одних антиоксидантів призводить до відповідної зміни інших, завдяки чому зберігається загальна активність радикальних окиснювальних процесів, життєво важливих для структурного гомеостазу (підтримання та поновлення ліпідного складу мембран). Виходячи з вищенаведеного, можна прийти до узагальнення про виключно важливу роль порушень функціонального стану антиоксидної системи організму в генезі патобіохімічних та патоморфологічних змін в органах шлунково-кишкового тракту при дії на організм різних екстремальних факторів.

Отже, можна зробити висновок про те, що особливості ремоделювання структур товстої кишки при токсичному гепатиті досліджені не достатньо. В сучасній медико-біологічній літературі є тільки поодинокі повідомлення про структурні зміни слизової оболонки даного органа при вказаній патології. Не досліджені морфометричні параметри структур стінки неушкодженої товстої кишки та їх динаміка при токсичному гепатиті. Відсутні також адекватні, повноцінні дані про закономірності ремоделювання судинного русла названого органа при гепатитах, недостатньо вивчені особливості локальних імунних реакцій при цьому, не досліджувалися також взаємозв'язки між ступенями морфологічних змін структур товстої кишки та біохімічними показниками організму. Все це обумовило необхідність даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал дослідження

Комплексом морфологічних методів (гістологія, імуногістохімія, ін'єкція судинного русла, морфометрія) була досліджена товста кишка 82 білих статевозрілих щурів-самців, які були розділені на 4-и групи: 1-а група (контрольна) нараховувала 20 дослідних практично здорових тварин, які знаходилися у звичайних умовах віварію; 2-а – 22 білих щурів із змодельованим токсичним гепатитом, евтаназію яких здійснювали через 1 добу від початку експерименту; 3-я – 19 дослідних тварин із токсичним гепатитом, товсту кишку яких вивчали через 7 діб від початку досліджу; 4-а – 21 білого щура з токсичним гепатитом, евтаназію яких виконували через 14 діб від початку досліджу.

Досліди на експериментальних білих щурах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2000) та узгоджених з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose) (Страсбург, 1985) [61].

Комісією з питань біоетики державного вищого навчального закладу "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України" (протокол № 2 від 21.04.2010 р.) порушень морально-етичних норм при виконанні даної науково-дослідної роботи не виявлено.

Токсичний гепатит моделювали шляхом внутрішньошлункового введення 50 % розчину чотирихлористого вуглецю на оливковій олії у добовій дозі 0,2 мл чистої речовини на 100 г маси тіла тварини [118, 147]. За даними

багатьох дослідників при моделюванні вказаної патології широко в експериментах використовують білих щурів [178, 208].

Евтаназію дослідних тварин здійснювали за допомогою крововпускання в умовах тіопентал-натрієвого наркозу.

2.2 Методи морфологічного та морфометричного дослідження

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

Морфометричні методи не тільки розширюють можливості дослідника і об'єктивізують отримані результати, але й дозволяють глибше розкрити закономірності, що лежать в основі уражень досліджуваних структур, їхніх адаптаційних та компенсаторних перетворень [2].

Вирізані шматочки товстої кишки фіксували в 10,0 % розчині нейтрального формаліну. Через 14 діб забраний матеріал проводили через етилові спирти зростаючої концентрації і занурювали в парафін за загальноприйнятою методикою.

На санному мікротомі отримували парафінові зрізи товщиною 5-8 мкм, які після депарафінізації забарвлювали гематоксилін-еозином, фукселін-пікрофуксином, за ван-Гізона, за Маллорі, Вейгертом [136].

При імуноморфологічних дослідженнях для виявлення клітин продуцентів Ig A, Ig M, Ig G, Ig E мікротомні зрізи товстої кишки обробляли моноспецифічними антисироватками проти вказаних класів імуноглобулінів, кон'югованими із ізотіоціанатом флюоресцеїну, застосовуючи прямий метод Кунса з відповідними контролями. Оброблені мікропрепарати вивчали за допомогою люмінесцентного мікроскопа «Люмам Р – 8». У люмінесцентному

світлі підраховували плазматичні клітини, що давали специфічне світіння на 1 мм^2 слизової оболонки досліджуваного органа. Визначення секреторного Ig A у слизовій оболонці товстої кишки проводили методом роздільної імунодифузії в агарі з специфічною сироваткою проти SIg A [58, 73, 86].

Вивчення гістологічних препаратів товстої кишки здійснювали за допомогою мікроскопів МБД-6, МБД-11, «Люмам Р-8». При морфометричному вивченні товстої кишки визначали товщини слизової та м'язової оболонок, а також підслизової основи. Вираховували також підслизово-м'язовий та слизово-м'язовий індекси. Визначали на гістологічних препаратах товстої кишки товщину серозної оболонки, відносний об'єм епітеліоцитів, капілярів, капілярно-епітеліальні відношення, висоту покривних епітеліоцитів, діаметр ядер епітеліоцитів, ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах, глибину та ширину крипт, відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів [2].

Проводили також морфометрію артерій товстої кишки середнього (зовнішній діаметр 51-125 мкм) й дрібного (зовнішній діаметр 26-50 мкм) калібрів. При цьому вимірювали зовнішні та внутрішні діаметри артерій, товщину медії, індекс Керногана [32, 33, 157, 158], висоту ендотеліоцитів, діаметр ядер ендотеліоцитів, ядерно-цитоплазматичні відношення в ендотеліоцитах, відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів [2, 32, 33].

У частини тварин вивчалоя мікрогемодинамічне русло за допомогою ін'єкції судин тушжелатиновою сумішшю з наступним просвітленням мікропрепаратів, а також забарвленням гематоксилін-еозином [37, 83].

На отриманих препаратах проводилася морфометрія судин мікрогемодинамічного русла в слизовій оболонці товстої кишки, підслизовій основі та м'язовій оболонці. При морфометричному вивченні мікрогемодинамічного русла визначали діаметр артеріол, прекапілярів, посткапілярів, венул, а також щільність судинного русла на 1 мм^2 тканини.

2.3 Методи визначення вільнорадикальних процесів (вмісту малонового диальдегіду та дієнових кон'югатів)

Визначення вмісту малонового диальдегіду: при високій температурі в кислому середовищі малоновий диальдегід реагує з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений комплекс червоного кольору з максимумом поглинання при 532 нм [139,148]. В центрифужні пробірки наливали по 1 мл Н₂О та 1 мл 10 % гомогенату або 0,5 мл сироватки крові. Після цього в пробірки додавали 2 мл 30 % розчину трихлороцтової кислоти, 0,1 мл з молярною концентрацією 5 ммоль/л НСІ і 2 мл тіобарбітурової кислоти. Пробірки поміщали в кип'ячу водяну баню на 15 хв, після чого охолоджували. Осад відділяли центрифугуванням при 3000 об/хв протягом 40 хв. Надосадову рідину зливали в чисті пробірки і фотометрували на ФЕКу при довжині хвилі 535 нм. Кількість малонового диальдегіду розраховували, виходячи з коефіцієнта молярної екстинкції забарвленого комплексу, який дорівнює $1,56 \times 10^5$ моль⁻¹ і виражали в мкмоль/л сироватки крові або мкмоль/кг тканини.

Концентрацію дієнових (ДК) кон'югатів визначали за методом Колесова О.Е. і співавт. [62, 148], який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси мають відповідний максимум поглинання: ДК при $\lambda=232$ нм, ТК при $\lambda=275$ нм.

До 0,2 мл плазми або 10 % гомогенату додавали 4 мл суміші гептан-ізопропанолу (1:1) і струшували 15 хв на лабораторному струшувачі 30 с. Потім у пробірки додавали по 1 мл розчину НСІ (рН=2,0) і 2 мл гептану, інтенсивно струшували і після відстоювання та розшарування суміші (через 30 хв.) відбирали гептановий шар та вимірювали його оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 0 при $\lambda=232$ нм. В якості контролю використовували пробу, яка містила 0,2 мл дистильованої води замість досліджуваного матеріалу. Розрахунок вмісту ДК проводили у відносних одиницях за формулою (2.1):

$$C = 10 \cdot E \cdot V_1/V_2 \text{ (для плазми)} \quad (2.1)$$

або $C = E \cdot V1/V2$ (для печінки),

де C – концентрація дієнових кон'югатів, мкмоль/л;

E – оптична щільність гептанового шару проби;

$V1$ – кінцевий об'єм гептанового екстракту, мл;

$V2$ – об'єм досліджуваного матеріалу, мл.

Вміст дієнових кон'югатів виражали в ум.од./л у плазмі крові та ум.од./кг в гомогенаті печінки.

2.4 Дослідження функціонального стану антиоксидантної системи (визначення активності каталази та вмісту церулоплазміну в сироватці крові)

Принцип методу визначення каталази ґрунтується на здатності перекису водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс жовтого кольору [98].

Дослідженню піддавали сироватку крові і тканину печінки, з якої на холоді готували 10 % гомогенат на трис-буфері з молярною концентрацією 0,05 моль/л. Реакцію запускали додаванням 0,1 мл сироватки чи гомогенату до 2 мл 0,03 % перекису водню. В холосту пробу замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв в проби вносили 1 мл 4 % молібдату амонію для зупинки реакції. Інтенсивність утвореного забарвлення вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 проти контрольної проби, в яку замість перекису водню давали 2 мл дистильованої води. Активність каталази виражали в каталах і розраховували за формулою (2.2):

$$A = (E_x - E_d) \times V \times t \times k, \quad (2.2),$$

де A – активність каталази, мкат/л;

E_x – екстинкція холостої проби;

E_d – екстинкція досліджуваної проби;

t – час інкубації, с;

k – коефіцієнт молярної екстинкції перекису водню, який дорівнює $22,2 \times 10^3 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$

Вміст церулоплазміну визначали за методом [119]. Принцип методу базується на здатності п-фенілендіаміну в присутності церулоплазміну окиснюватись з утворенням забарвлених сполук рожевого кольору. Кількість церулоплазміну пропорційна інтенсивності забарвлення.

Дослідженню піддавали сироватку крові. У дві пробірки вносили по 0,1 мл сироватки. В одну з них (контроль) для інактивації ферменту вносили 1 мл 0,5 % розчину солянокислого гідроксиламіну. В обидві пробірки додавали по 8 мл розчину ацетатного буферу (рН=5,5) з молярною концентрацією 0,4 моль/л і по 1 мл п-фенілендіаміну. Пробірки інкубували в термостаті при температурі 37 °С протягом 1 год. Потім у дослідну пробірку додавали 1 мл солянокислого гідразину. Всі проби витримували 30 хв при температурі 4 °С і по закінченні визначали оптичну щільність дослідної проби проти контрольної на спектрофотометрі СФ-46 при 530 нм. Розрахунок проводили за формулою:

$$C = E \times 87,5, \quad (2.3)$$

де С – вміст церулоплазміну в мг/л сироватки крові;

Е – екстинкція проби.

2.5 Дослідження імунореактивності організму

2.5.1 Визначення вмісту імуноглобулінів класів А, G, М в сироватці крові.

Визначення вмісту імуноглобулінів класів А, G, М визначали біохімічним методом [12, 26].

Принцип методу полягає у фракціонуванні білків сироватки крові органічними розчинниками і буферними розчинами. Білково-буферні комплекси, що утворюються, змінюють оптичну щільність середовища, яку реєструють на спектрофотометрі СФ-46.

Для визначення вмісту імуноглобулінів на одну сироватку крові використовували 4 пробірки. В 1-шу пробірку поміщали 1,1 мл деліпидованої сироватки, в 2-у, 3-ю і 4-у – по 0,05 мл цільної сироватки. Деліпидовану

сироватку готували шляхом додавання до цільної крові 2 мл 10 % розчину хлориду кальцію і 0,04 мл 1 % гепарину. Суміш залишали в холодильнику на 30 хв, після цього центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Для наступного дослідження використовували надосадову рідину. До 1-ої пробірки додавали 5 мл цинк-саліцилового реактиву (1,875 г $ZnSO_4$ і 57,14 г натрію саліцилату доводили до 1 л H_2O , $pH=7,3$), до 2-ої – 6 мл тимолового реактиву (1 мл 10 % розчину тимолу доводили до 100 мл веронал-медіналовим буфером, $pH=7,5$), до 3-ої – 6 мл цинкового реактиву (24 мг $ZnSO_4$ доводили до 1 веронал-медіналовим буфером, $pH=7,5$) і до 4-ої – 6 мл сульфату амонію (189 г сульфату амонію і 29,3 г $NaCl$ доводили до 1 л H_2O). Всі 4 пробірки витримували 30 хв при кімнатній температурі і фотометрували на фотоелектроколориметрі (КФК-3) при синьому світлофільтрі проти води. Розрахунок кількості імуноглобулінів проводили за калібрувальним графіком і виражали в г/л.

2.5.2 Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові.

Принцип методу визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів полягає в реакції преципітації їх розчином поліетиленгліколю-6000 [52].

До 0,3 мл сироватки крові додавали 0,6 мл 0,1 М боратного буферу ($pH=8,4$), який розливали у 2 пробірки (по 0,3 мл). До 1-ої пробірки доливали 2,7 мл того ж боратного буферу, а до 2-ої – 2,7 мл розчину поліетиленгліколю-6000 (10 г ПЕГ в 240 мл боратного буферу). Проби інкубували протягом 60 хв при кімнатній температурі. По закінченні інкубації проби фотометрували на спектрофотометрі СФ-46 при 450 нм. Розрахунок кількості ЦК проводили за формулою:

$$ЦК = (E_d - E_k) \times 1000, \quad (2.4)$$

де ЦК – вміст циркулюючих імунних комплексів, ум. од.;

E_d – екстинкція 2-ої пробірки;

E_k – екстинкція 1-ої пробірки.

2.5.3 Дослідження фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів.

Принцип методу ґрунтується на поглинанні мікроорганізмів нейтрофільними лейкоцитами при їх контакті з добовою культурою досліджуваного мікроба (в оптимальних умовах) [87].

Кров для дослідження фагоцитозу забирали на цитраті натрію. Після цього змішували її і суспензію *Staphilococcus aureus* N 209-P (3:1). Густота суспензії тест-культури становила 2 млрд мікробних тіл в 1 мл. Пробірки інкубували 1 год при температурі 37 °С. Після цього робили мазок на склі, який зафарбовували за Романовським-Гімзе. Фагоцитарну активність визначали за % фагоцитозу (відсоток фагоцитуючих клітин відносно загальної кількості нейтрофільних лейкоцитів) та фагоцитарним індексом (середнє число мікробів, захоплених одним нейтрофільним лейкоцитом).

2.6. Методи оцінки ендогенної інтоксикації організму

2.6.1. Визначення еритроцитарного індексу інтоксикації.

В основі методу лежить уява про еритроцит як адсорбент, тобто здатність еритроцитарної мембрани поглинати і пропускати забарвлені речовини [138].

В пробірку, що містить 1 мл 3,8 % розчину цитрату натрію, поміщали 4 мл цільної крові. Перемішували і відділяли еритроцити шляхом центрифугування протягом 10 хв при 3000 об/хв. Сироватку видаляли. Переносили 1 мл еритроцитарної маси в пробірку, що містить 3 мл метиленової синьки (0,025 %), виготовленої на фізрозчині. Перемішували та інкубували 10-12 хв при кімнатній температурі. Після цього центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Надосадкову рідину відбирали і фотоколориметрували на Феку при 630 нм проти фізіологічного розчину. Кількість поглинутого барвника (в %) вираховували за наступною формулою:

$$A = 100 - \frac{C \times 100}{B}, \quad (2.5)$$

де А – кількість поглинутого барвника, %;

B – оптична щільність вихідного розчину (метиленова синька), в одиницях екстинкції;

C – оптична щільність розчину барвника після інкубації з еритроцитами, в од. екстинкції;

100 – відсоток щільності мембрани в нормі, %.

Визначали також взаємозв'язки між морфометричними та біохімічними показниками. При цьому використовувався кореляційний аналіз з вирахуванням коефіцієнта (r) парної кореляції. Силу зв'язку оцінювали за 4-а ступенями: сильний ($r= 0,7-0,9$), значний ($r=0,5-0,7$), помірний ($r= 0,3-0,5$), слабкий ($r < 0,3$). Отримані кількісні показники обробляли статистично. Достовірність різниці між порівнювальними цифровими величинами визначали за допомогою критерію Стьюдента [2].

Статистична обробка проведена за допомогою програми Excel та пакету програм “Statistica 6,0” (Stat Soft, США) на персональному комп'ютері типу IBM [89].

РОЗДІЛ 3

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТОВСТОЇ КИШКИ В НОРМІ ТА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ

3.1 Структурно-функціональна характеристика товстої кишки у інтактних тварин.

Комплексом морфологічних методів досліджена товста кишка 20 інтактних білих щурів-самців, які знаходилися в умовах віварію на звичайному раціоні. За цими тваринами проводився постійний нагляд. Їх регулярно зважували. Варто зазначити, що коливання маси тіла у цих білих щурів було незначним. Відмічалася звичайна активність даних дослідних тварин, вони мали добрий апетит, густий та блискучий шерстяний покрив. Хворі щурі для експериментальних досліджень не використовувалися.

Слизова оболонка товстої кишки даної групи щурів представлена одношаровим циліндричним епітелієм, сполучнотканинною власною пластинкою, м'язовою пластинкою з двох шарів гладких міоцитів (внутрішнього циркулярного і зовнішнього поздовжнього) і підслизовою основою з пухкої сполучної тканини (рис.3.1). Особливістю рельєфу слизової оболонки товстої кишки є наявність великої кількості крипт і відсутність ворсинок. Переважну більшість клітин епітеліального пласта слизової оболонки товстої кишки становлять келихоподібні клітини, значно менше тут стовпчастих епітеліоцитів з посмугованою облямівкою та ендокриноцитів.

Келихоподібні клітини продукують велику кількість слизу, який вкриває поверхню слизової оболонки. Біля основи крипт розміщені малодиференційовані клітини, в результаті проліферації яких здійснюється фізіологічна регенерація епітелію. Деколи у криптах спостерігаються клітини Панета.

При гістологічному вивченні товстої кишки інтактних тварин чітко відрізнялися всі оболонки даного органа (слизова оболонка, підслизова основа, м'язова оболонка та серозна оболонка).

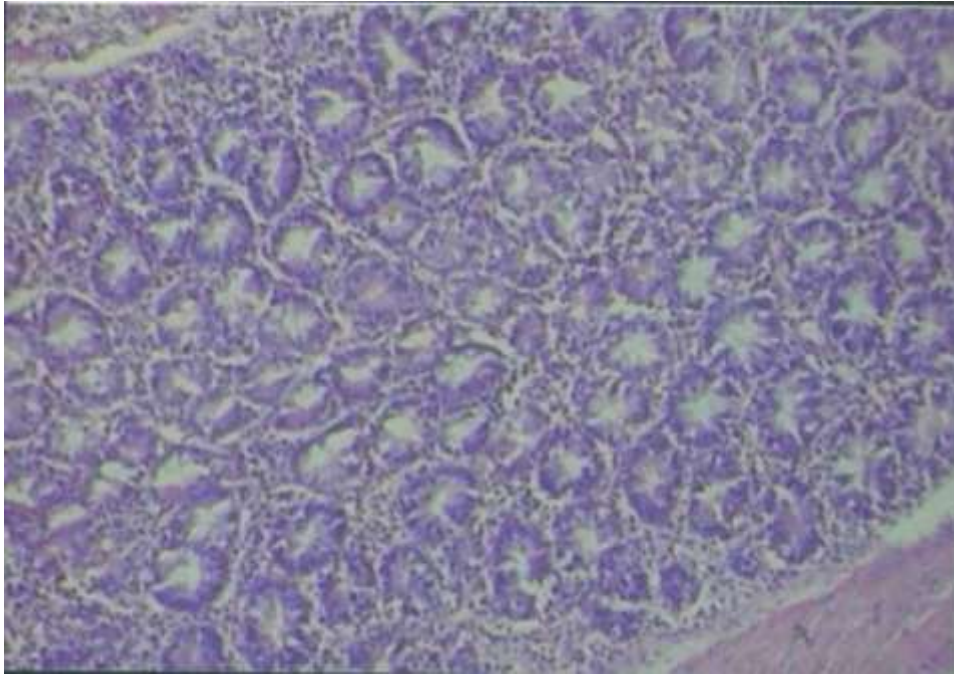


Рис. 3.1. Гістологічна структура ділянки товстої кишки тварини в нормі. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 160.

Структура стінки неураженої товстої кишки була звичайною, відмічався незначний набряк у оболонках досліджуваного органа, що можна пов'язати з евтаназією дослідних тварин.

У пухкій сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки є значні скупчення лімфоцитів. Останні утворюють великі поодинокі лімфатичні вузлики, які можуть проникати через м'язову пластинку слизової оболонки і зливатися з аналогічними утворами підслизової основи. Скупчення дисоційованих лімфоцитів і лімфатичних вузликів травної трубки формують важливу ланку в механізмі імунного захисту травного каналу. В контрольних тварин підслизова основа товстої кишки містить достатню кількість лімфоїдних клітин, які формують лімфоїдні фолікули, а також лімфатичних судин і гемокапілярів. У периваскулярному просторі зустрічається незначна кількість лімфо- і гістіоцитів (рис.3.2.) М'язова оболонка товстої кишки представлена двома шарами гладких міоцитів.

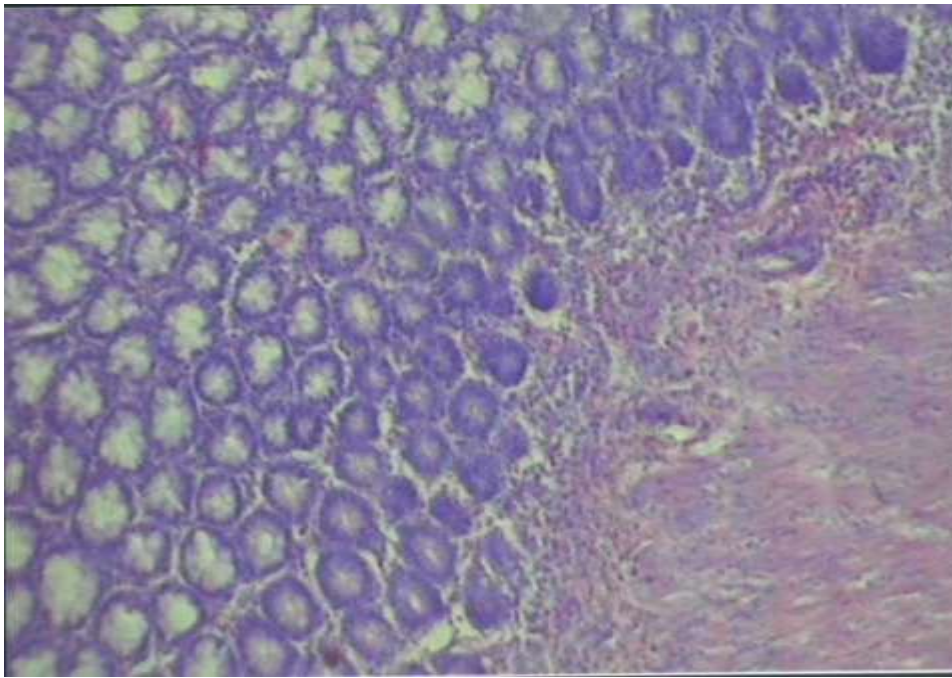


Рис. 3.2. Структура слизової оболонки та підслизової основи неураженої товстої кишки білого щура. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 160.

При дослідженні товстої кишки інтактних тварин проводилася також морфометрія структур її стінки. При морфометричному вивченні стінки досліджуваного органа дотримувалися правил та рекомендацій Г.Г. Автанділова.

Отримані морфометричні параметри товстої кишки білих щурів інтактною групи представлена в таблиці 3.1.

Всестороннім аналізом показаних у наведеній таблиці отриманих даних встановлено, що товщина слизової оболонки неураженої товстої кишки становила $(205,60 \pm 4,20)$ мкм, а товщина підслизової основи досліджуваного органа – $(26,40 \pm 0,51)$ мкм. Остання виявилася у 7,78 рази меншою порівняно з попереднім морфометричним параметром. Товщина м'язової оболонки неушкодженої товстої кишки виявилася більшою порівняно з підслизовою основою досліджуваного органа і значно меншою від аналогічного параметру слизової оболонки. В даних експериментальних умовах товщина м'язової оболонки товстої кишки дорівнювала $(80,20 \pm 1,50)$ мкм. Даний морфомет-

ричний параметр перевищував у 3 рази такий самий показник, що характеризував розміри підслизової основи.

Таблиця 3.1

**Морфометрична характеристика стінки товстої кишки інтактних тварин
($M \pm m$)**

Показник	Отримані величини
Товщина слизової оболонки, мкм	205,60±4,20
Товщина підслизової оболонки, мкм	26,40±0,51
Товщина м'язової оболонки, мкм	80,20±1,50
Підслизово – м'язовий індекс	0,330±0,006
Слизово – м'язовий індекс	0,390±0,009
Товщина серозної оболонки, мкм	12,60±0,15
Відносний об'єм епітеліоцитів, %	0,096±0,002
Відносний об'єм капілярів, %	0,0220±0,0021
Капілярно – епітеліальні відношення	0,230±0,005
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	19,50±0,45
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	5,20±0,12
Ядерно – цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах	0,0710±0,0009
Глибина крипт, мкм	85,40±2,10
Ширина крипт, мкм	32,60±0,72
Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів, %	2,80±0,03

Найменшою виявилася товщина серозної оболонки товстої кишки у інтактної групи тварин. Названий морфометричний параметр у досліджуваних спостереженнях дорівнював (12,60±0,15) мкм.

При проведенні морфометрії оболонок стінки неураженої товстої кишки дослідних тварин визначалися також відносні морфометричні показники, які відображали співвідношення між просторовими характеристиками оболонок досліджуваного органа. Так, у даних умовах експерименту підслизово-м'язовий

індекс, що відображав співвідношення між просторовими характеристиками підслизової основи та м'язової оболонки складав $0,330 \pm 0,006$, а слизово-м'язовий індекс – $0,390 \pm 0,009$.

Гістостереометричними методами у стінці неураженої товстої кишки визначалися також відносні об'єми епітеліоцитів, капілярів і капілярно-епітеліальні відношення. При цьому відносний об'єм епітеліоцитів рівнявся – $(0,096 \pm 0,002)$ %, а відносний об'єм капілярів – $(0,0220 \pm 0,0021)$ %. В даних спостереженнях капілярно-епітеліальні відношення склали $(0,230 \pm 0,005)$.

Необхідно також зазначити, що у досліджуваних експериментальних умовах висота покривних епітеліоцитів неураженої товстої кишки дорівнювала $(19,50 \pm 0,45)$ мкм, а діаметр їх ядер був значно меншим і досягав $(5,20 \pm 0,12)$ мкм. Ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах складали $0,0710 \pm 0,0009$.

Варто сказати, що в неураженій товстій кишці вимірювали глибину та ширину крипт. У досліджуваних спостереженнях ширина крипт дорівнювала $(32,60 \pm 0,72)$ мкм, а їхня глибина – $(85,40 \pm 2,10)$ мкм. Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів дорівнював $(2,80 \pm 0,03)$ %. Встановлене можна пояснити процесами апоптозу, які мають місце в неуражених органах.

В інтактної групи дослідних тварин проводилася морфометрія артерій товстої кишки середнього та дрібного калібрів. Отримані величини в результаті проведеного дослідження представлені в таблиці 3.2.

Аналізом наведених в названій таблиці морфометричних параметрів досліджуваних артерій встановлено, що між представленими судинами існувала суттєва різниця. Так, зовнішній діаметр артерій середнього калібру неураженої товстої кишки дорівнював $(82,50 \pm 0,60)$ мкм, а артерій дрібного калібру – $(35,30 \pm 0,27)$ мкм. Наведені величини статистично достовірно відрізнялися між собою ($p < 0,001$) і останній морфометричний параметр виявився меншим за попередній на 57,2 %. Суттєва різниця в просторових характеристиках існувала також при порівнянні внутрішніх діаметрів досліджуваних судин. Так, внутрішній діаметр артерій середнього калібру

неураженої товстої кишки досягав ($31,40 \pm 0,33$) мкм, а артерій дрібного калібру – ($11,20 \pm 0,15$) мкм.

Між наведеними цифровими величинами існувала статистично достовірна різниця ($p < 0,001$). При цьому останній морфометричний показник був меншим за попередній на 64,3 %. Товщина медії у досліджуваних судинах товстої кишки також виявилася різною. Так, товщина медії артерій середнього калібру неураженого органа складала ($14,70 \pm 0,12$) мкм, а у артеріях дрібного калібру ($6,90 \pm 0,06$) мкм. Остання цифрова величина була меншою за попередню на 53,0 %. Наведені морфометричні параметри статистично достовірно відрізнялися між собою ($p < 0,001$).

Таблиця 3.2

Морфометрична характеристика артерій неураженої товстої кишки ($M \pm m$)

Показник	Артерії середнього калібру	Артерії дрібного калібру
Зовнішній діаметр, мкм	$82,50 \pm 0,60$	$35,30 \pm 0,27^{***}$
Внутрішній діаметр, мкм	$31,40 \pm 0,33$	$11,20 \pm 0,15^{***}$
Товщина медії, мкм	$14,70 \pm 0,12$	$6,90 \pm 0,06^{***}$
Індекс Керногана, %	$14,50 \pm 0,15$	$10,06 \pm 0,09^{***}$
Висота ендотеліоцитів, мкм	$6,05 \pm 0,09$	$5,90 \pm 0,12$
Діаметр ядер ендотеліоцитів, мкм	$3,14 \pm 0,04$	$3,10 \pm 0,03$
Ядерно-цитоплазматичні відношення	$0,270 \pm 0,033$	$0,275 \pm 0,036$
Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів, %	$2,15 \pm 0,04$	$2,50 \pm 0,04^{**}$
Примітки: 1. ** – $p < 0,01$. 2. *** – $p < 0,001$ – морфометричні параметри артерій дрібного калібру, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників артерій середнього калібру		

Індекс Керногана також суттєво відрізнявся у досліджуваних структурах. У артеріях середнього калібру неураженої товстої кишки індекс Керногана дорівнював ($14,50 \pm 0,15$) %, а у дрібних артеріях – ($10,06 \pm 0,09$) %. Останній

показник виявився меншим за попередній на 30,6 %. Коефіцієнт Стьюдента при визначенні різниці між наведеними статистичними показниками склав 25,3. Наведена цифрова величина свідчила про те, що індекс Керногана у артеріях середнього калібру товстої кишки статистично достовірно відрізнявся від аналогічного показника ($p < 0,001$) в артеріях дрібного калібру.

Варто зазначити, що висота ендотеліоцитів у досліджуваних судинах була майже однаковою. При цьому, у артеріях дрібного калібру товстої кишки вона складала ($5,90 \pm 0,12$) мкм і виявилася меншою за аналогічний показник середніх артерій всього на 2,4 %. Майже аналогічне спостерігалось при морфометричному дослідженні діаметрів ядер ендотеліоцитів вказаних судин. Так, у ендотеліоцитах артерій середнього калібру діаметр ядер вказаних клітин склав ($3,14 \pm 0,033$) мкм, а діаметр ядер ендотеліальних клітин артерій дрібного калібру неураженої товстої кишки – ($3,100 \pm 0,036$) мкм. Останній морфометричний параметр виявився меншим за попередній майже на 1,3 %. Ядерно-цитоплазматичні відношення в ендотеліоцитах артерій середнього калібру товстої кишки досліджуваних спостережень майже не відрізнялися від аналогічного морфометричного параметра ендотеліоцитів дрібного калібру. У першому випадку названий кількісний показник дорівнював $0,270 \pm 0,33$, а у ендотеліальних клітинах артерій дрібного калібру – $0,275 \pm 0,036$. Варто зазначити, що остання цифрова величина перевищувала попередню на 1,85 %.

Однаковість ядерно-цитоплазматичних відношень в ендотеліоцитах артерій середнього та дрібного калібрів свідчила про стабільність клітинного структурного гомеостазу. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів в артеріях середнього калібру неураженої товстої кишки дорівнював ($2,15 \pm 0,04$) %, а у артеріях дрібного калібру досліджуваних спостережень ($2,50 \pm 0,04$) %. Варто вказати, що між наведеними цифровими величинами існувала статистично достовірна різниця ($p < 0,01$). Знайдені уражені ендотеліоцити можна пояснити процесами апоптозу, які мають місце в неушкоджених органах [110]. Наведені цифрові величини свідчать, що описані явища домінують у артеріях дрібного калібру товстої кишки.

При морфометричному вивченні неураженої товстої кишки білих щурів проводили також вимірювання діаметрів судин мікрогемоциркуляторного русла (артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів, венул) неураженого досліджуваного органа білих щурів на мікропрепаратах, де вказані судини були заповненні туш-желатиною масою. Отримані морфометричні параметри судин мікрогемоциркуляторного русла представлені в таблиці 3.3. Аналізом наведених в таблиці кількісних показників встановлено, що у слизовій оболонці, підслизовій основі вони відрізнялися між собою.

Таблиця 3.3

**Морфометрична характеристика мікрогемоциркуляторного русла
неураженої товстої кишки дослідних тварин (M±m)**

Діаметр досліджуваних структур, мкм	Оболонки кишки		
	Слизова оболонка	Підслизова основа	М'язова оболонка
Артеріоли	18,20±0,33	18,50±0,36	17,90±0,30
Прекапіляри	10,60±0,15	10,75±0,18	10,20±0,12*
Капіляри	5,80±0,09	5,85±0,11	5,50±0,12*
Посткапіляри	11,90±0,15	12,10±0,18	11,50±0,15*
Венули	26,40±0,51	26,80±0,48	26,10±0,45
Щільність судин мікрогемоциркуляторного русла	3380,50±74,40	4130,50±76,20	3290,80±67,50*
Примітки: 1. * – p<0,05; 2. ** – p<0,01 – морфометричні параметри судин мікрогемоциркуляторного русла, які статистично достовірно відрізняються від попередніх показників.			

Так, діаметр артеріол у слизовій оболонці дорівнював (18,20±0,33) мкм, а у підслизовій основі – (18,50±0,36) мкм, тобто останній морфометричний параметр виявився більшим від попереднього на 1,0 %. У м'язовій оболонці неураженої товстої кишки інтактних тварин досліджуваний морфометричний

показник виявився найменшим порівняно з попередніми і дорівнював $(17,90 \pm 0,30)$ мкм.

Дана величина була меншою за аналогічну у слизовій оболонці неураженої товстої кишки на 1,65 %, а за таку ж у підслизовій основі – на 3,2 %. Аналогічна тенденція змін спостерігалась при аналізі діаметрів прекапілярів у досліджуваних оболонках неураженої товстої кишки дослідних тварин. Морфометричними дослідженнями встановлено, що діаметр прекапілярів у слизовій оболонці досліджуваного органа інтактних білих щурів складав $(10,60 \pm 0,15)$ мкм, а у підслизовій основі – $(10,75 \pm 0,18)$ мкм. Останній показник перевищував попередній на 1,4 %. Діаметр прекапілярів досліджуваного органа у м'язовій оболонці досягав $(10,20 \pm 0,12)$ мкм. Даний морфометричний параметр виявився меншим за такий самий у підслизовій основі на 5,1 %, а за аналогічний у слизовій оболонці на 3,7 %. Варто зазначити, що між діаметрами прекапілярів у м'язовій оболонці та підслизовій основі неураженої товстої кишки існувала статистично достовірна різниця ($p < 0,05$). Діаметр капілярів у слизовій оболонці досліджуваного органа інтактних білих щурів складав $(5,80 \pm 0,09)$ мкм, а у підслизовій основі – $(5,85 \pm 0,11)$ мкм, тобто останній морфометричний параметр перевищував попередній на 0,86 %. У м'язовій оболонці неураженої товстої кишки дослідних тварин досліджуваний морфометричний параметр досягав $(5,50 \pm 0,12)$ мкм. Варто зазначити, що дана цифрова величина виявилася меншою за таку ж у підслизовій основі досліджуваного органа майже на 6,0 %, а за аналогічний морфометричний параметр у слизовій оболонці на 5,2 %. Необхідно вказати, що між діаметром капілярів у м'язовій оболонці та підслизовій основі неураженого досліджуваного органа виявлена статистично достовірна різниця ($p < 0,05$).

Діаметри посткапілярів у досліджуваних структурах неураженої товстої кишки виявилися більшими порівняно з капілярами і прекапілярами. Так, діаметр посткапілярів у слизовій оболонці досліджуваного органа контрольної групи білих щурів дорівнював $(11,90 \pm 0,15)$ мкм, а у підслизовій основі – $(12,10 \pm 0,18)$ мкм. Найменший досліджуваний морфометричний параметр

виявився у м'язовій оболонці товстої кишки і складав $(11,50 \pm 0,15)$ мкм. Остання цифрова величина статистично достовірно відрізнялася ($p < 0,05$) від аналогічної попередньої і виявилася меншою за неї на 4,9 %, а від такого ж параметра у слизовій оболонці даного органа – на 3,36 %. Діаметр венул у слизовій оболонці товстої кишки інтактних тварин дорівнював $(26,40 \pm 0,51)$ мкм, а у підслизовій основі даного органа – $(26,80 \pm 0,48)$ мкм. Між даними цифровими величинами не виявлено статистично достовірної різниці ($p > 0,05$), а останній морфометричний параметр перевищував попередній на 1,5 %. У м'язовій оболонці досліджуваного органа діаметр венул складав $(26,10 \pm 0,45)$ мкм. Дана цифрова величина виявилася меншою за аналогічну у підслизовій основі неураженої товстої кишки на 2,6 %, а від такого ж показника у слизовій оболонці досліджуваного органа – на 1,1 %.

Різною виявилася також щільність судин мікрогемоциркуляторного русла на 1 мм^2 тканини неураженої товстої кишки. У слизовій оболонці останньої щільність судин мікрогемоциркуляторного русла дорівнювала $(3380,50 \pm 74,40)$, а у підслизовій основі даного органа – $(4130,50 \pm 76,20)$. Наведені цифрові величини статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися між собою. При цьому останній морфометричний параметр переважав попередній показник на 22,2 %. У м'язовій оболонці щільність судин мікрогемоциркуляторного русла неураженої товстої кишки на 1 мм^2 тканини дорівнювала $(3290,80 \pm 67,50)$. Між попереднім морфометричним параметром і останнім виявлена статистично достовірна ($p < 0,05$) різниця. Варто зазначити, що досліджуваний морфометричний параметр у м'язовій оболонці товстої кишки контрольної групи білих щурів виявився найменшим порівняно з таким же показником у підслизовій основі та м'язової оболонки досліджуваного органа. Морфометричним вивченням судин мікрогемоциркуляторного русла неураженої товстої кишки білих щурів встановлено, що найменші просторові характеристики виявлені у обмінній ланці (капіляри), дещо більші розміри встановлені у приносній ланці мікрогемоциркуляторного русла (артеріоли, прекапіляри). Найбільші розмірні

характеристики виявлені у виносній ланці мікрогемоциркулярного русла (посткапіляри, венули) неуразеного досліджуваного органа.

Неоднаковими виявилися діаметри судин мікрогемоциркуляторного русла у оболонках неуразеної товстої кишки білих щурів. При цьому встановлені морфометричні показники домінували у підслизовій основі досліджуваного органа, дещо меншими вони були у слизовій оболонці та найменшими – у м'язовій оболонці.

У слизовій оболонці неуразеної товстої кишки за допомогою імуноморфологічних реакцій вивчали особливості локального імунного гомеостазу. Результати цих досліджень представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Локальні імунні реакції в слизовій оболонці неуразеної товстої кишки білих щурів (M±m)

Показник	Одержанні величини
Плазматичні клітини з Ig A	310,4±9,3
Плазматичні клітини з Ig M	187,3±4,8
Плазматичні клітини з Ig G	75,9±1,8
Плазматичні клітини з Ig E	28,60±0,69
Рівень секреторного імуноглобуліну, г/л	0,720±0,018

Аналізом отриманих даних виявлено, що у слизовій оболонці неуразеної товстої кишки білих щурів виявилось найбільше плазматичних клітин з Ig A. При цьому число плазматичних клітин, що продукують Ig A, 1 мм² слизової оболонки неуразеної товстої кишки дослідних тварин складало (310,4±9,3). Плазматичних клітин з Ig M у досліджуваній структурі названого органа було значно менше. В даних умовах експерименту кількість імуноцитів на вказаній площі тканини дорівнювала (187,3±4,8). Варто зазначити, що остання цифрова величина статистично достовірно відрізнялася від попередньої (p<0,001). При

цьому кількість плазматичних клітин з Ig A перевищувала таке ж число імуноцитів з Ig M у 1,65 рази.

Проведеними імуноморфологічними дослідженнями встановлено, що число плазматичних клітин з Ig G на 1 мм² слизової оболонки непошкодженої товстої кишки дорівнювало 75,9±1,8. Дана цифрова величина статистично достовірно (p<0,001) відрізнялася від кількості плазмоцитів з Ig M та Ig A і відповідно виявилася меншою за них на 59,4 та 75,5 %.

Найменша кількість плазматичних клітин у слизовій оболонці неураженої товстої кишки контрольних тварин було з Ig E. Їхня кількість на 1 мм² тканини дорівнювала (28,60±0,69). Варто зазначити, що у слизовій оболонці неушкодженої товстої кишки білих щурів виявлена помірна концентрація секреторного Ig A. Його рівень при цьому досягав (0,720±0,018) г/л.

В крові інтактної групи тварин визначали за допомогою біохімічних показників стан перекисного окислення ліпідів та стан антиоксидантного захисту, який охарактеризували активність каталази та концентрація церулоплазміну. Отримані біохімічні показники представлені в таблиці 3.5. Аналізом показаних цифрових величин встановлено, що концентрація малонового діальдегіду у крові контрольної групи тварин досягла (13,42±1,06) мкмоль/л, а дієнових кон'югатів – (1,61±0,12) мкмоль/л. Варто зазначити, що попередня цифрова величина переважала останню у 8,3 рази. Між наведеними показниками існувала також статистично достовірна різниця (p<0,001).

Таблиця 3.5

Біохімічні показники контрольної групи тварин (M±m)

Показник	Отримані величини
МДА, мкмоль/л	13,42±1,06
ДК, мкмоль/л	1,61±0,12
Каталаза, мккат/л	31,90±2,31
ЕП, %	36,8±1,4
Церулоплазмін, мг/л	123,2±8,9

Активність каталази в даних експериментальних умовах дорівнювала $(21,91 \pm 2,31)$ мккат/л, а концентрація церулоплазміну – $(23,2 \pm 8,9)$ мг/л. ЕП при цьому складав $(36,8 \pm 1,4)$ %.

У крові досліджуваної групи тварин визначали також концентрацію основних класів імуноглобулінів (Ig A, M, G), фагоцитарне число (ФЧ), відсоток фагоцитуючих лейкоцитів (% ФЛ) і рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Отримані при цьому імунологічні показники представлені у таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Імунологічні показники контрольної групи білих щурів ($M \pm m$)

Показник	Отримані величини
Ig A, г/л	$0,516 \pm 0,033$
Ig M, г/л	$0,712 \pm 0,101$
Ig G, г/л	$2,021 \pm 0,264$
ФЧ	$3,31 \pm 0,21$
% ФЛ	$33,6 \pm 1,8$
ЦІК, ум. од	$49,9 \pm 6,2$

Усестороннім аналізом показаних в даній таблиці отриманих величин встановлено, що рівень Ig A дорівнював $(0,561 \pm 0,033)$ г/л, а Ig M – $(0,712 \pm 0,101)$ г/л. Концентрація останнього переважала рівень Ig A у крові у 1,27 рази. Концентрація Ig G у крові контрольної групи тварин виявилася найбільшою і складала $(2,021 \pm 0,264)$ г/л. Даний показник перевищував попередній у 2,8 рази, а концентрацію у крові Ig A – у 3,6 рази. Рівень циркулюючих імунних комплексів при цьому дорівнював $(49,9 \pm 6,2)$ ум. од. Фагоцитарне число в даних умовах експерименту склало $(3,31 \pm 0,21)$, а відсоток фагоцитуючих лейкоцитів – $(33,6 \pm 1,8)$ %.

3.2 Структурно-функціональна характеристика товстої кишки при експериментальному токсичному гепатиті

Товста кишка білих щурів, у яких був змодельований токсичний гепатит, досліджувалася на 2-у добу від початку експерименту (22 спостереження), на 7-у добу від початку досліду (19 тварин) та на 14-у добу від початку експерименту (21 спостереження).

На 2-у добу досліду у товстій кишці світлооптично відмічалися виражений набряк строми у слизовій, м'язовій оболонках та підслизовій основі, нечітко виражені межі клітин, цитоплазма тьмяна, зерниста, глибока (грудочки), спостерігалось повнокрів'я судин, крововиливи, дистрофічні та некротичні зміни епітеліоцитів, клітинні інфільтрати (рис. 3.3; 3.4).

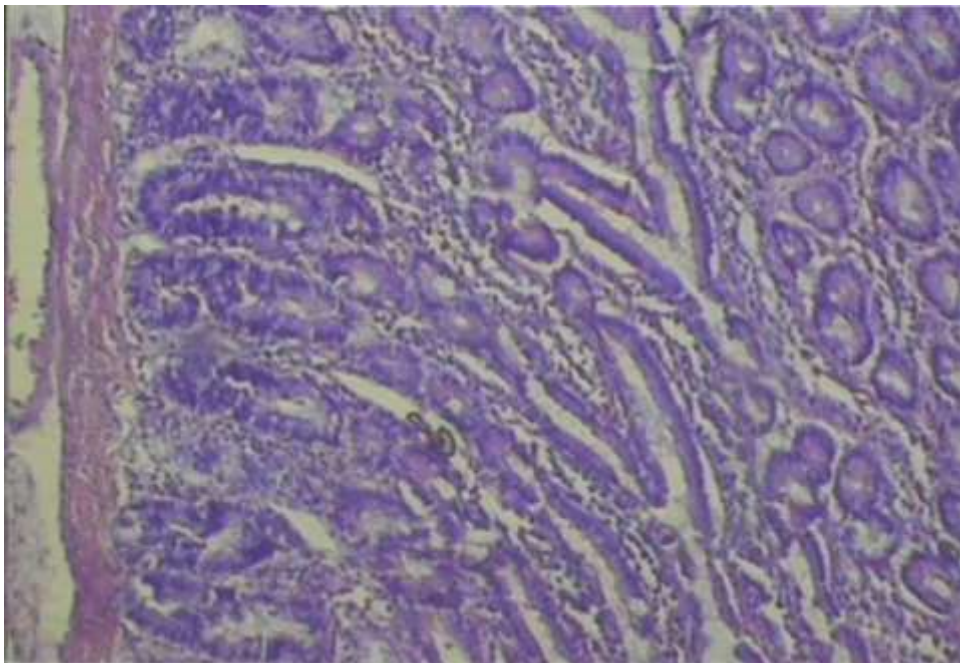


Рис. 3.3. Набряк строми, інфільтрація її клітинними елементами, дистрофія епітеліоцитів у слизовій оболонці товстої кишки білого щура на 2-у добу експериментального токсичного гепатиту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 140.

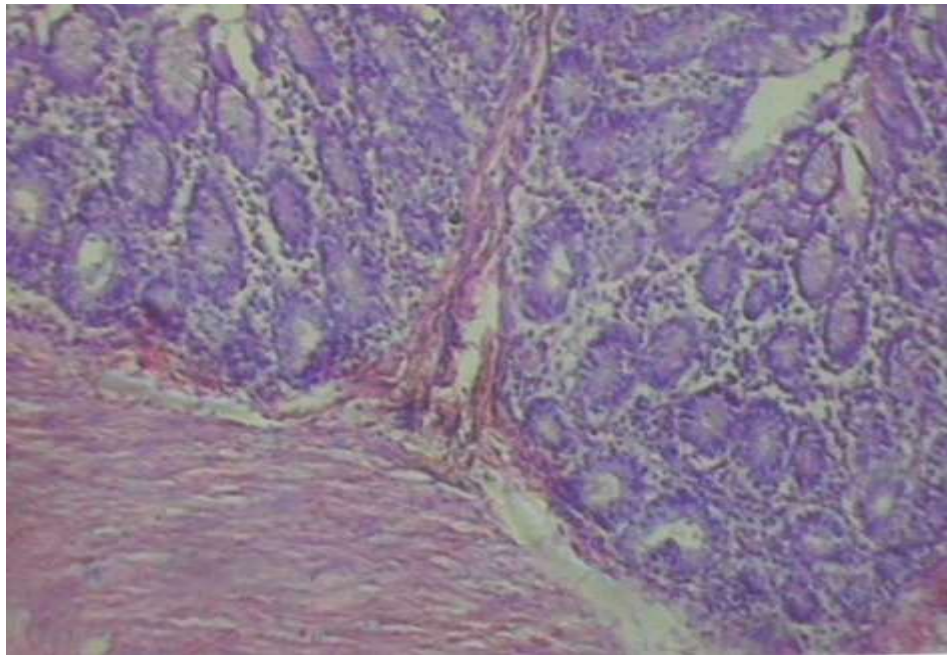


Рис. 3.4. Стромальний набряк у слизовій та м'язовій оболонках, повнокрів'я, інфільтрація строми, дистрофічні зміни епітеліоцитів у слизовій оболонці товстої кишки білого щура на 2-у добу експериментального токсичного гепатиту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 140.

На 7 добу експерименту альтеративні процеси прогресували (рис. 3.5–3.13).

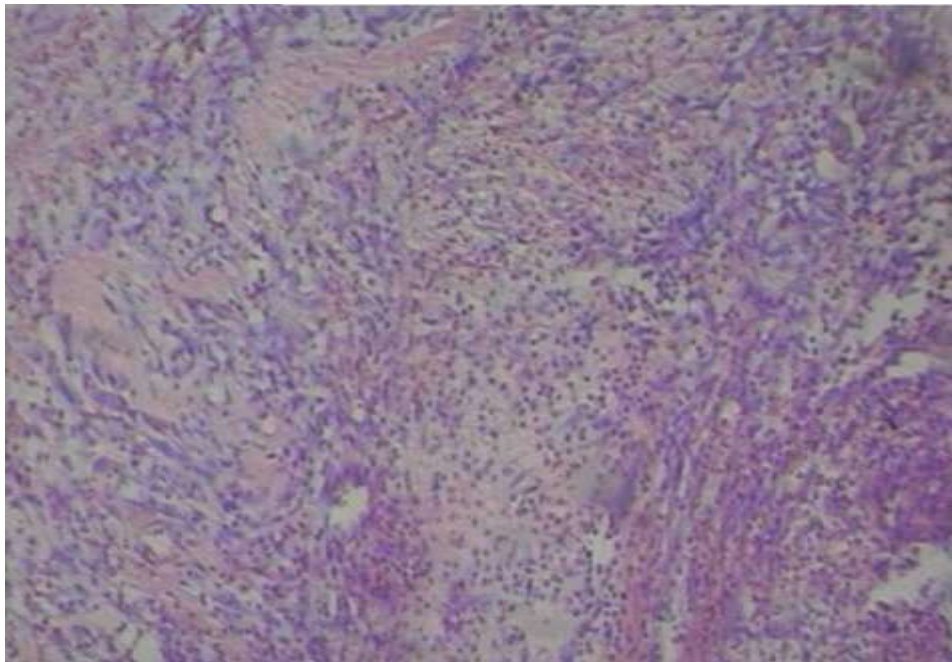


Рис. 3.5. Набряк, деструктивні процеси, дифузна клітинна інфільтрація м'язової оболонки товстої кишки білого щура на 7-у добу експериментального токсичного гепатиту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 125.

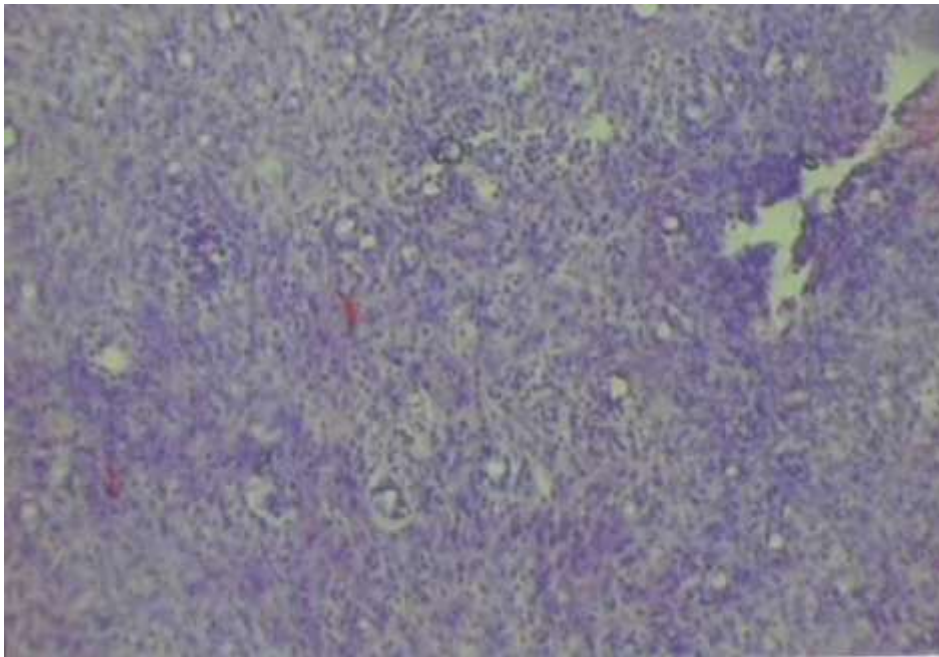


Рис. 3.6. Дистрофічні зміни, некрози гладких міоцитів, набряк, васкуліти у м'язовій оболонці товстої кишки білого щура на 7-у добу експериментального токсичного гепатиту. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 125.

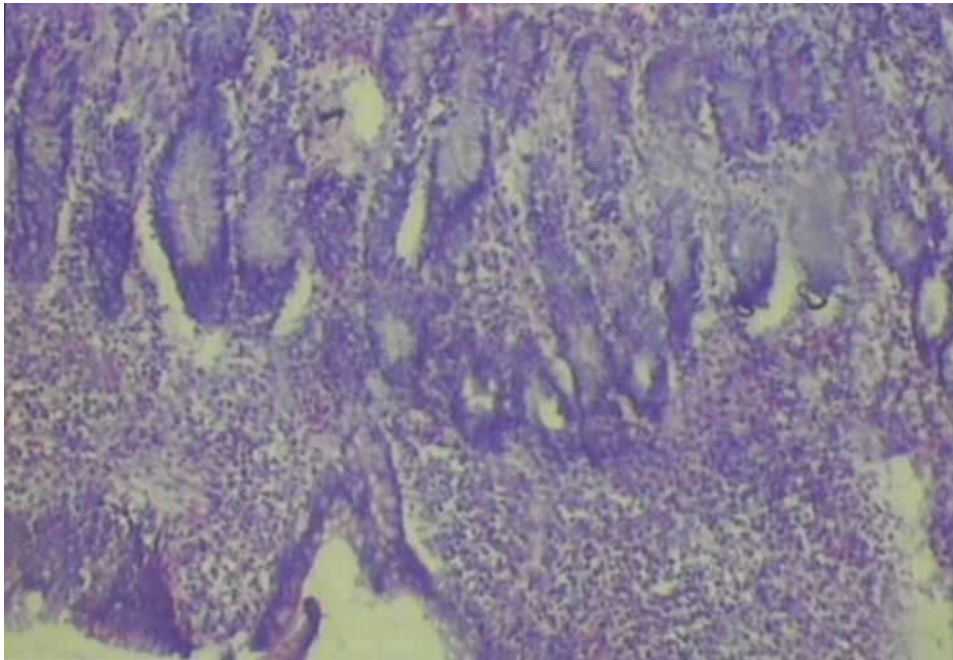


Рис. 3.7. Набряк, виражена інфільтрація строми, дистрофічні та некротичні процеси у слизовій оболонці товстої кишки білого щура на 7-у добу експериментального токсичного гепатиту. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 140.

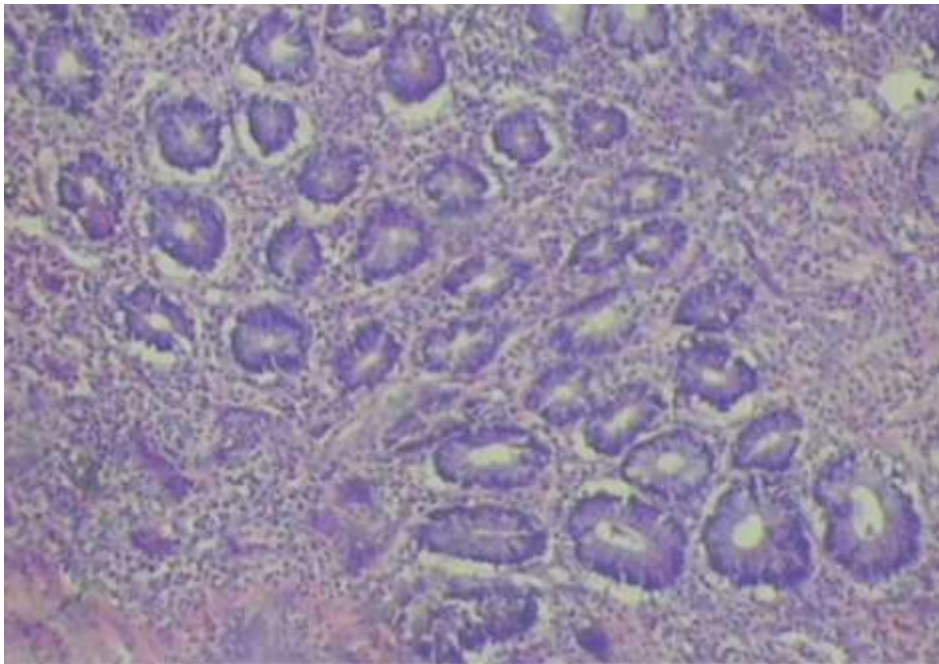


Рис. 3.8. Виражена клітинна інфільтрація стромы слизової оболонки, набряк, дистрофія та некрози епітеліоцитів товстої кишки білого щура на 7-у добу експериментального токсичного гепатиту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 140.

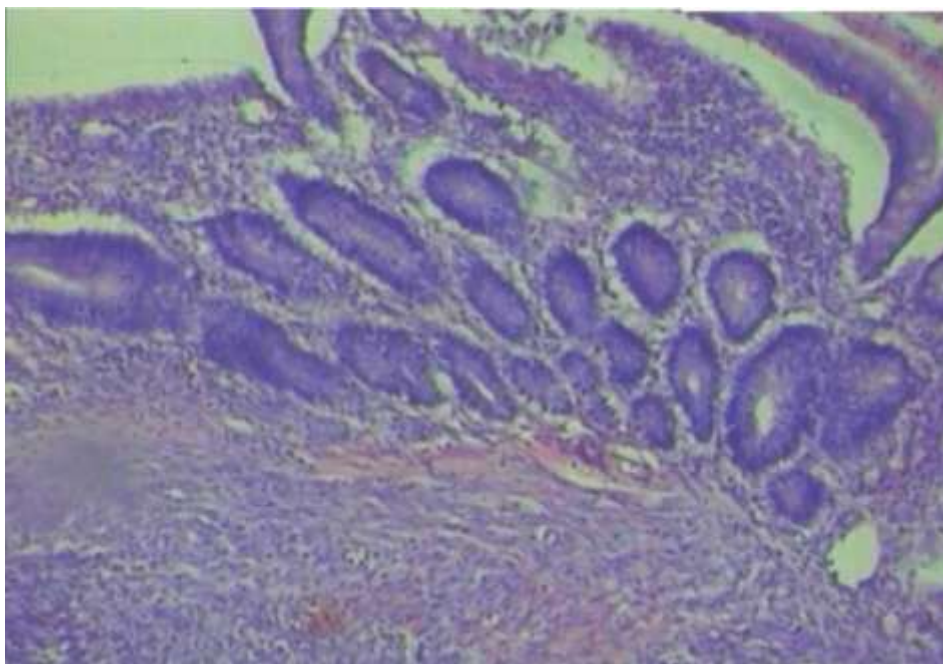


Рис. 3.9. Виражені деструктивні та інфільтративні процеси, набряк стромы у слизовій та м'язовій оболонках, підслизовій основі товстої кишки білого щура на 7-у добу експериментального токсичного гепатиту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 140.

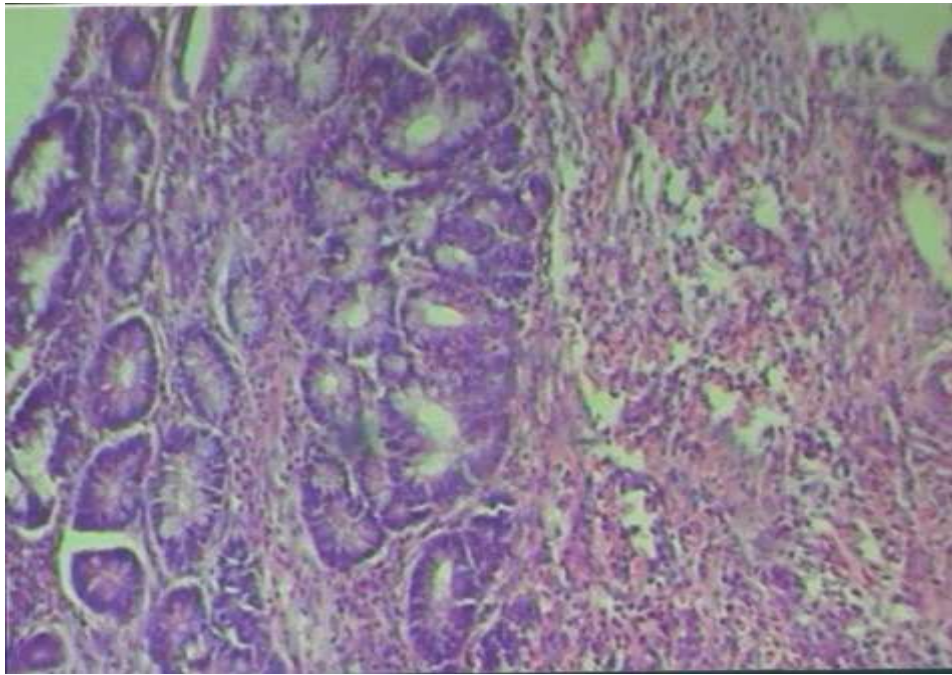


Рис. 3.10. Виражений набряк, дистрофічні, некробіотичні та інфільтративні процеси у слизовій, м'язовій оболонці, підслизовій основі товстої кишки білого щура на 7-у добу експериментального токсичного гепатиту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 140.

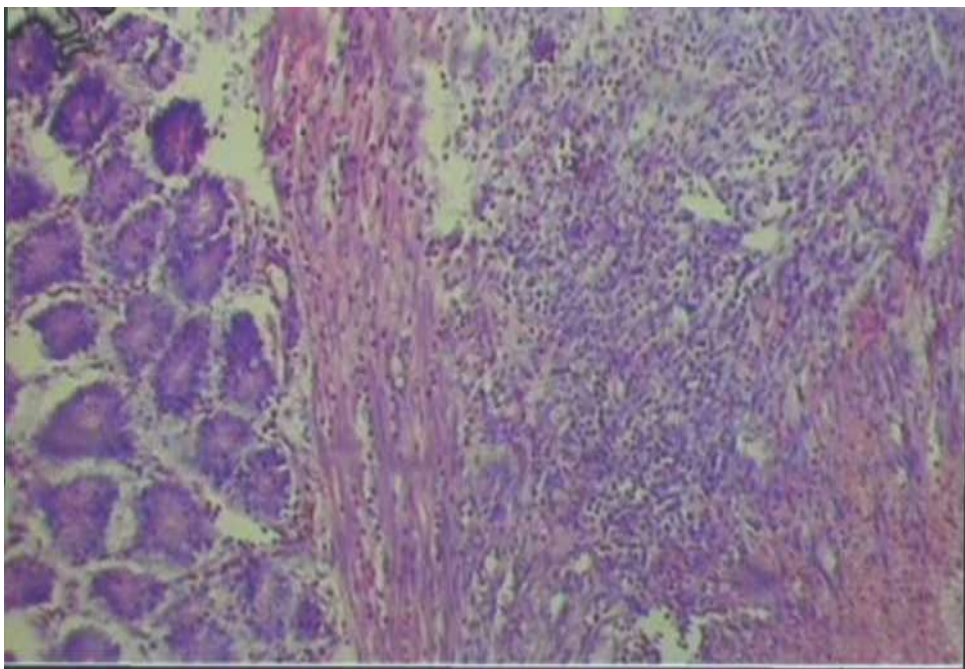


Рис. 3.11. Деструктивні та інфільтративні процеси в підслизовій основі та м'язовій оболонці, стромальний набряк в стінці товстої кишки білого щура при 7-добовому експериментальному токсичному гепатиті. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 140.

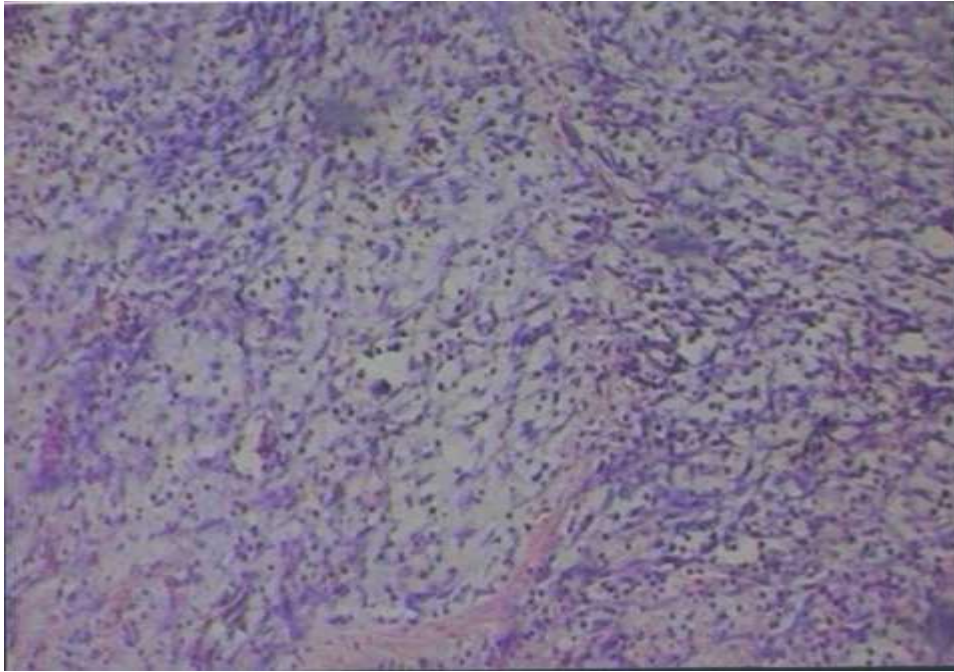


Рис. 3.12. Виражені деструктивні процеси в підслизовій основі та м'язовій оболонці товстої кишки білого щура при 7-добовому експериментальному токсичному гепатиті. Збарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 140.

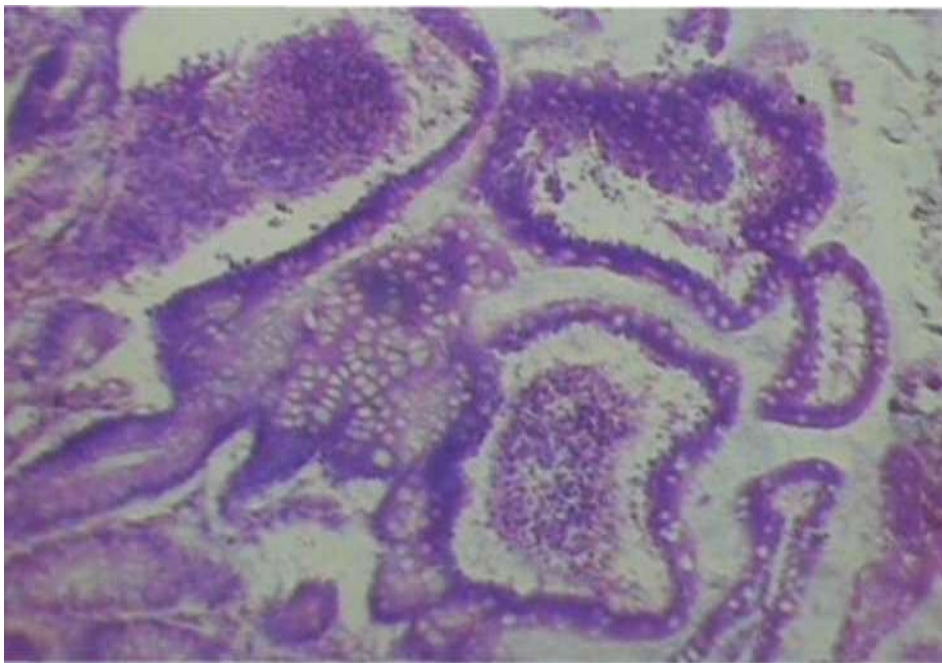


Рис. 3.13. Виражене розширення крипт, набряк, зростання кількості бокаловидних клітин, десквамація епітеліоцитів у слизовій оболонці товстої кишки білого щура при 7-добовому експериментальному токсичному гепатиті. Збарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 140.

Відмічався виражений набряк, дистрофічні та некробіотичні зміни епітеліоцитів, гладких міоцитів, дифузна інфільтрація строми розволокнення та дезорганізація тканин.

При експериментальному моделюванні гепатиту в ранній період в слизовій оболонці товстої кишки експериментальних тварин розвивається складний комплекс структурно-функціональних змін, які мають переважно деструктивний характер. Самою характерною ознакою пошкоджень у даному випадку є набряк строми власного шару слизової оболонки, розширення кровоносних судин, кровостазу та лімфостазу, підсилення клітинної інфільтрації. У складі інфільтрату переважають нейтрофільні та еозинофільні лейкоцити. В окремих полях зору спостерігається вихід інфільтрації за межі слизової оболонки, проникаючи в підслизовий простір. При цьому збільшується кількість лімфоїдних фолікулів або їх розмірів (гіперплазія) (рис. 3.14).

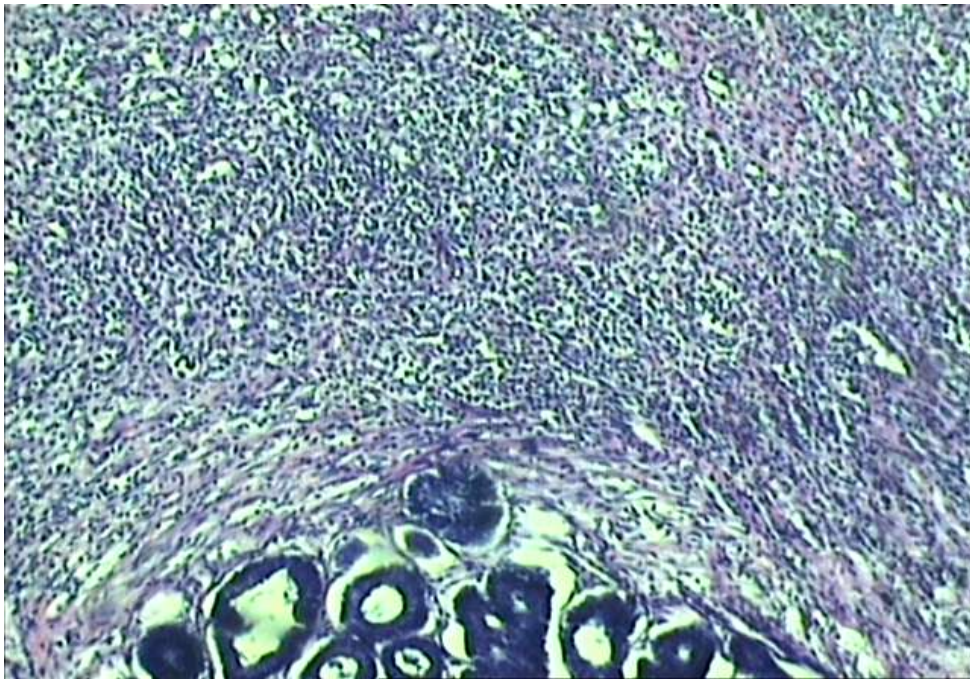


Рис. 3.14. Структура товстої кишки на 7-у добу експерименту. Гіперплазія лімфоїдної тканини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 160.

Проявом дистрофічних змін епітеліоцитів також є порушення цілісності кишкового епітелію та його відшарування від строми. Вираженим при цьому був набряк строми, який домінував у підслизовій основі досліджуваного органа (рис. 3.15).

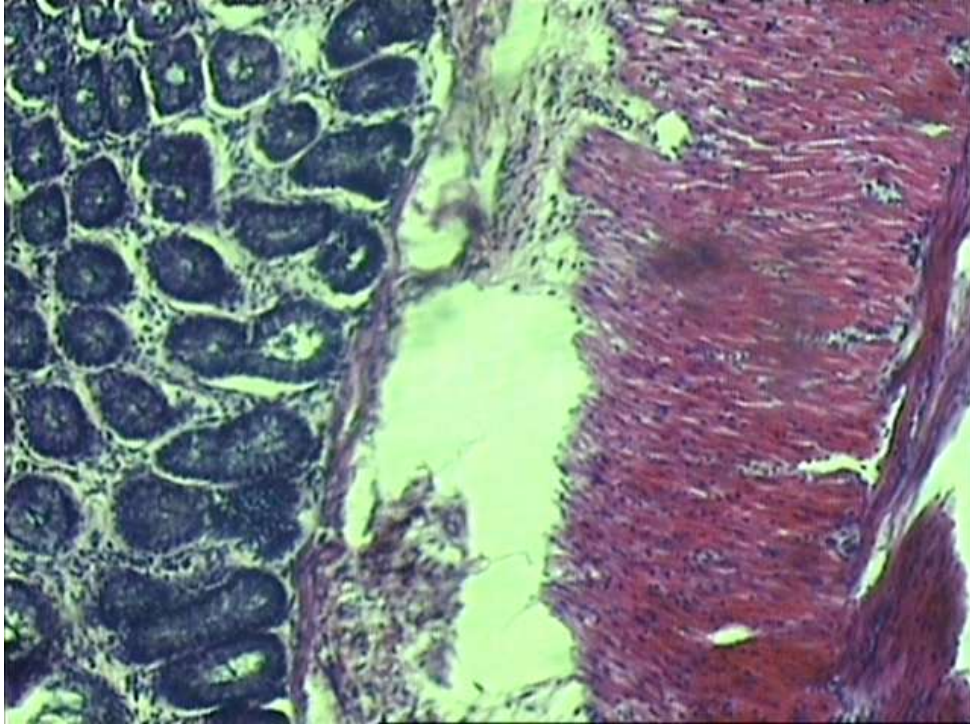


Рис. 3.15. Структура товстої кишки на 7-у добу експерименту. Виражений стромальний набряк у стінці товстої кишки з домінуванням його у підслизовій основі. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб.: x 160.

Поряд із альтеративними змінами в структурі слизової оболонки товстої кишки спостерігаються також запальні явища, які характеризувалися стазами у капілярах, та помірною лімфоїдно-гістіоцитарною інфільтрацією стромальних елементів (рис. 3.16, 3.17).

Панетівські та бокаловидні клітини у залозах були великими і гіпертрофованими. В окремих полях зору спостерігається їх гіперплазія.

На 7 добу експерименту в товстій кишці також зустрічалися в деяких спостереженнях атрофічні зміни, які проявлялися в стоншенні товщини епітеліального пласта кишкових ворсинок і площі їх поздовжньої площини. Кількісний аналіз популяції тканинних базофілів слизової оболонки виявили ознаки їх дегрануляції через 7 діб.

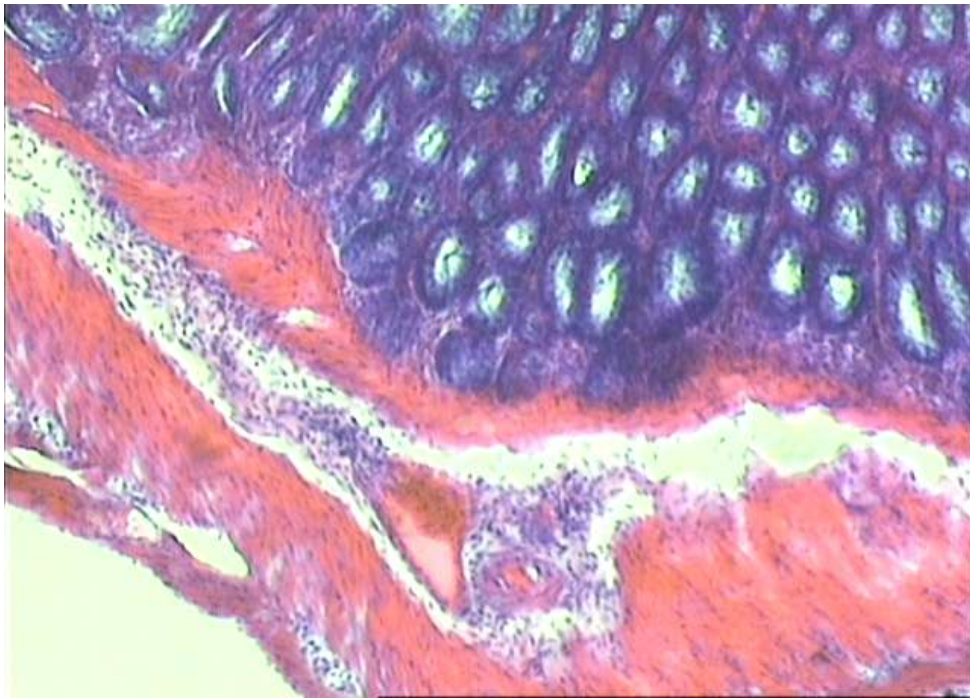


Рис. 3.16. Структура товстої кишки тварини на 7-у добу експериментального ураження печінки. Виражені судинні розлади, набряк строми, лімфоїдно-гістіоцитарна периваскулярна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 160.



Рис. 3.17. Структура товстої кишки тварини на 7-у добу експериментального ураження печінки. Дифузна лімфоїдно-гістіоцитарна інфільтрація субепітеліального простору, розширення та повнокрів'я гемокапілярів, стази. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 200.

Морфологічне дослідження залозистої функції органа показало, що в період до 7 доби при відносно стійкій популяції бокаловидних екзокриноцитів змінюється співвідношення клітинних форм, які продукують різні типи глікопротеїдів.

Ендогенна інтоксикація, змодельована в експерименті призводить до набряку строми та збільшення висоти ворсинок і числа епітеліоцитів на них у термін до 7 доби. При цьому ці зсуви не супроводжуються змінами проліферативної активності епітелію. Можна вважати що вони обумовлені затрудненням екструзії клітин і мають компенсаторний характер.

При моделюванні токсичного гепатиту у товстій кишці відмічалось також збільшення загального числа бокаловидних екзокриноцитів (рис. 3.18). При цьому переважали клітини із підвищеним вмістом секрету (що свідчить про застій).



Рис. 3.18. Структура слизової оболонки товстої кишки у тварини із токсичним ураженням печінки на 7-у добу експерименту. Дифузна інфільтрація лімфоцитами і гістіоцитами слизової оболонки, збільшення числа бокаловидних клітин та виражений стромальний набряк. Забарвлення гематоксилином та еозином.Зб.: x 200.

Дослідження стану системи імунного захисту показало збільшення числа міжепітеліальних лімфоцитів (рис. 3.19.) і вмісту лімфоцитів у власній пластинці слизової оболонки. Дані явища були найбільш виражені на 7-у добу досліджу, але вони спостерігалися також на 2-у добу експерименту.

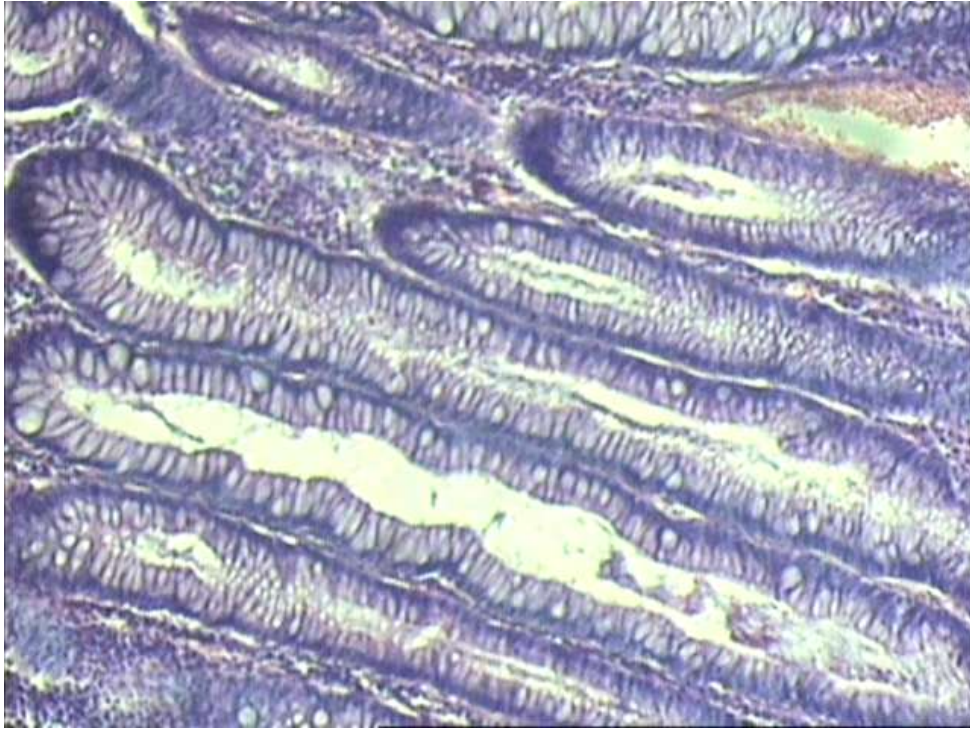


Рис. 3.19. Структура слизової оболонки товстої кишки у тварини із токсичним ураженням печінки на 7-у добу експерименту. Збільшення загального числа міжепітеліальних лімфоцитів у слизовій оболонці. Збарвлення гематоксилином та еозином.Зб.: x 200.

Таким чином, моделювання токсичного гепатиту супроводжується розвитком в товстій кишці складного комплексу структурно-функціональних перебудов, які в період до 7 доби проявляються в деструктивних і запальних змінах її слизової оболонки, зміну кількісного складу слизу і затримки його виділення бокаловидними екзокриноцитами, активації місцевих імунних механізмів, підвищення проліферативної активності кишкового епітелію.

На 7-у добу експерименту відмічаються іноді атрофічні зміни епітеліоцитів, про що свідчить затримка секрету в тканинних базофілах, підвищення рівня слизоутворення, поступове наростання компенсаторно-адаптаційних процесів. Деколи виявлялося стоншення епітелію слизової

оболонки товстої кишки, що свідчить про атрофічні процеси. Суттєвих змін популяції тканинних базofilів слизової оболонки товстої кишки не відмічено.

Нами встановлено, що через 7 діб експерименту в епітеліоцитах слизової оболонки спостерігалася активація проліферативних процесів, про що свідчить збільшення кількості ДНК-синтезуючих ядер і прискорення синтезу ДНК. Ці явища носять неспецифічний характер й обумовлені кількома взаємозв'язаними механізмами.

Дослідження морфологічних основ травно-всмоктувальної функції товстої кишки в умовах субстратного навантаження показало, що при токсичному гепатиті до 7-ї доби виникає прискорення всмоктування ліпідів стовпчатими епітеліоцитами, що супроводжується їх гіперфункцією і осередками збільшення їх висоти. Дещо пізніше – після 7-ї доби швидкість всмоктування – ресинтезу ліпідів знижується і супроводжується зменшенням товщини епітелію.

Вивчення морфологічних основ залозистої (слизопродукуючої) функції товстої кишки не виявило суттєвих її розладів у співвідношенні зміни числа бокаловидних екзокриноцитів, так і якості продукованого секрету.

Оцінюючи характер запальної реакції, яка розвивалась у слизовій оболонці товстої кишки на 7-у добу, то ми спостерігали катаральне запалення, яке супроводжувалося утворенням дрібних геморагій на окремих ділянках слизової оболонки. Спостерігалось також геморагічне просякання слизової оболонки (велика кількість еритроцитів у власній оболонці) і зниження функції слизоутворення у вигляді зменшення кількості бокаловидних клітин.

При вивченні структури слизової оболонки ураженої товстої кишки спостерігалася активація проліферативних процесів порівняно з контрольною групою.

На 14-у добу експерименту спостерігалось зменшення ступеня деструктивних процесів у стінці товстої кишки щура: зменшилися набряк, ступінь дистрофії та некрозу тканин і клітин, з'являється структура, суттєво зменшилась також клітинна інфільтрація строми в оболонках досліджуваного органа (рис. 3.20–3.22).

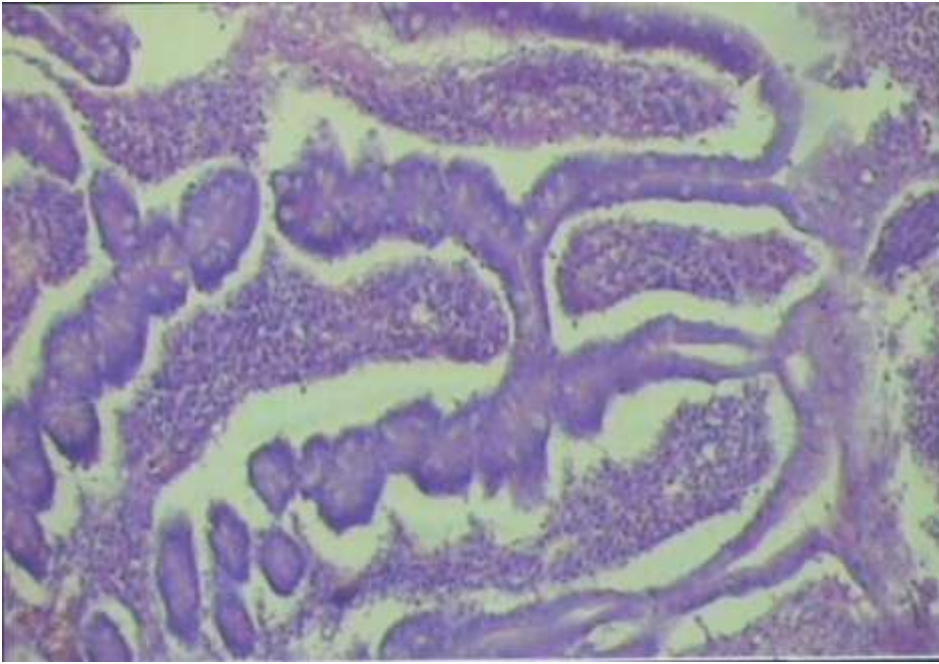


Рис. 3.20. Деформація просвіту крипт, набряк, десквамація епітеліоцитів в слизовій оболонці товстої кишки білого щура на 14-у добу експериментального токсичного гепатиту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 120.

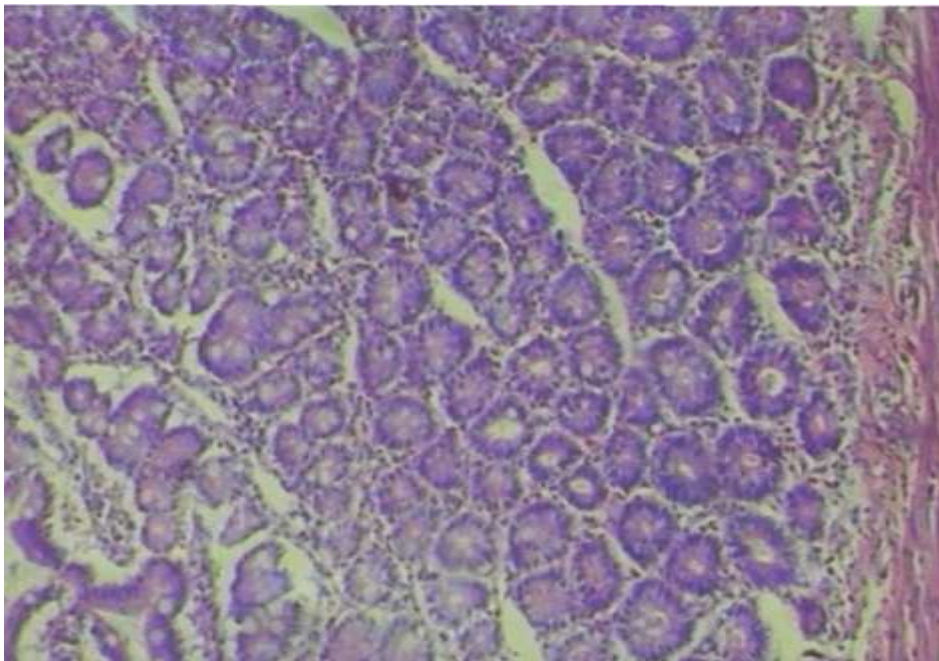


Рис. 3.21. Зменшення деструктивних процесів, набряку та клітинної інфільтрації слизової оболонки товстої кишки у білого щура при 14-и добовому експериментальному токсичному гепатиті. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 140.

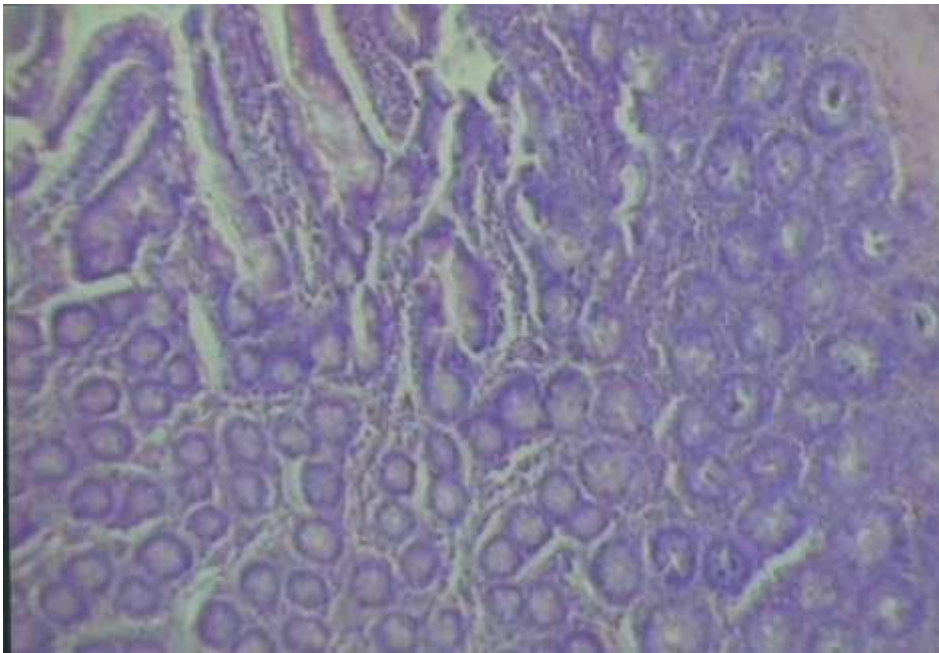


Рис. 3.22. набряк, помірна клітинна інфільтрація стріми, осередки дистрофії епітеліоцитів слизової оболонки товстої кишки білого щура при 14-и добовому експериментальному токсичному гепатиті. Збарвлення гематоксилін-еозином. Зб.: x 140.

На 14-у добу при морфологічному дослідженні структурні зміни слизової оболонки носили вогнищевий і нерізко виражений характер.

Вони виражалися у вогнищевому вкороченні і сплюсненні ворсин з одночасним заглибленням крипт. Разом з тим в біоптатах збереглися високі пальцевидні ворсини і неглибокі крипти.

На окремих ділянках було відмічено більш рідке розташування ворсин і зменшення кількості крипт. При цьому тільки у власній пластинці слизової оболонки спостерігалось незначне підвищення щільності лімфоплазматичного інфільтрату. В окремих ділянках слизової оболонки виявлялося зростання вмісту еозинофілів в клітинному інфільтраті. Також в цих випадках відмічається збільшення числа клітин Панета в основі крипт і міграція окремих клітин у вище лежачі відділи крипт. Найбільш виражені зміни виявлялись в епітелії слизової оболонки товстої кишки. Вони виражалися в різкому збільшенні кількості бокаловидних клітин (рис. 3.23).

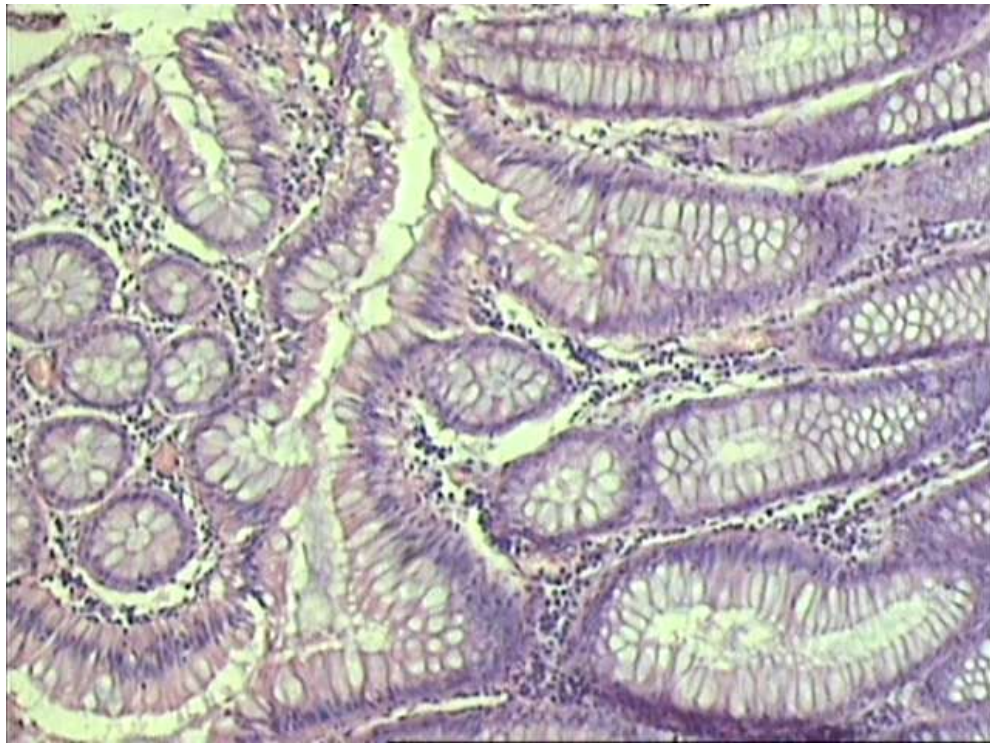


Рис. 3.23 Структура слизової оболонки товстої кишки у тварини із токсичним ураженням печінки на 14-у добу експерименту. Збільшення загального числа бокаловидних екзокриноцитів у слизовій оболонці. Забарвлення гематоксилін- еозином.Зб.: x 200.

Таким чином, при моделюванні токсичного ураження печінки у слизовій оболонці товстої кишки спостерігалися деструктивні та інфільтративні процеси, а також судинні розлади. Встановлено, що патологічні зміни у стінці досліджуваного органа найбільш вираженими були на 7-у добу досліду. Структурні зміни стінки товстої кишки білих щурів при токсичному гепатиті вивчалися за допомогою морфометричних методів дослідження. Отримані при цьому морфометричні показники представлені в таблиці 3.7.

Усестороннім аналізом показаних у названій таблиці морфометричних параметрів товстої кишки встановлено, що при токсичному гепатиті вони істотно змінювалися. Так, товщина слизової оболонки на 2-у добу проведеного експерименту збільшилася з $(205,60 \pm 4,20)$ до $(214,40 \pm 4,50)$ мкм, тобто на 4,28 %.

Морфометрична характеристика стінки товстої кишки білих щурів при токсичному гепатиті

Показник	Група спостережень			
	конт- рольна	2 доба	7 доба	14 доба
Товщина слизової оболонки, мкм	205,60± 4,20	214,40± 4,50	231,30± 4,20**	222,10± 4,50*
Товщина підслизової основи, мкм	26,40± 0,51	28,10± 0,48*	30,50± 0,45**	29,40± 0,42**
Товщина м'язової оболонки, мкм	80,20± 1,50	82,2± 1,2	86,8± 1,2*	84,6± 0,9*
Підслизово- м'язовий, індекс	0,330± 0,006	0,342± 0,005	0,351± 0,006*	0,347± 0,004*
Слизово-м'язовий індекс	0,390± 0,009	0,383± 0,007	0,375± 0,003	0,380± 0,003
Товщина серозної оболонки, мкм	12,60± 0,15	13,10± 0,18*	14,50± 0,15***	14,10± 0,12***
Відносний об'єм епітеліоцитів, %	0,096± 0,002	0,092± 0,003	0,086± 0,002*	0,089± 0,003*
Відносний об'єм капілярів, %	0,02200± 0,00021	0,02090± 0,00018**	0,01806± 0,00018***	0,01960± 0,00021*
Капілярно-епітеліальні відношення	0,230± 0,005	0,227± 0,004	0,210± 0,003*	0,220± 0,006
Висота покривних епітеліоцитів, мкм	19,50± 0,45	20,40± 0,30	22,10± 0,21**	21,20± 0,24*
Діаметр ядер епітеліоцитів, мкм	5,20± 0,12	5,48± 0,09*	6,00± 0,09**	5,70± 0,08*
Ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах	0,0710± 0,0009	0,0722± 0,0011	0,0735± 0,0006*	0,0724± 0,0012
Глибина крипт, мкм	85,40± 2,10	88,20± 1,80	95,60± 1,80**	92,30± 2,10*
Ширина крипт, мкм	32,60± 0,72	34,70± 0,69*	37,80± 0,45**	36,20± 0,51**
Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів, %	2,80± 0,03	6,30± 0,12***	40,50± 1,80***	32,80± 1,50***
Примітки: 1.* – p<0,05; 2.** – p<0,01; 3.*** – p<0,001 – величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних.				

В даних експериментальних умовах змінювалися також товщина підслизової основи. Так, у контрольній групі тварин даний морфометричний показник дорівнював $(26,40 \pm 0,51)$ мкм, а на другу добу експерименту $(28,10 \pm 0,48)$ мкм. Встановлено, що останній морфометричний параметр статистично достовірно відрізнявся від попереднього ($p < 0,05$) і виявився більшим порівняно з ним на 6,4 %. Товщина м'язової оболонки товстої кишки в досліджуваних експериментальних умовах зросла з $(80,20 \pm 1,50)$ до $(82,2 \pm 1,2)$ мкм, тобто на 2,5 %.

Товщина серозної оболонки товстої кишки на 2-у добу токсичного гепатиту збільшилася з $(12,60 \pm 0,0,15)$ до $(13,10 \pm 0,18)$ мкм. Наведені цифрові величини між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,05$). При цьому останній морфометричний показник перевищував попередній на 3,97 %. Структурної перебудови також зазнавали крипти слизової оболонки товстої кишки на 2-у добу проведеного експерименту. Так, при цьому глибина крипт зросла $(85,40 \pm 2,10)$ до $(88,20 \pm 1,80)$ мкм, тобто на 3,27 %. Ширина крипт в умовах змодельованої патології збільшилися з $(32,60 \pm 0,72)$ до $(34,70 \pm 0,69)$ мкм. Наведені цифрові величини статистично достовірно між собою відрізнялися ($p < 0,05$). Встановлено, що останній морфометричний показник перевищував попередній на 6,4 %.

Нерівномірне, диспропорційне збільшення на 2-у добу експерименту товщини слизової оболонки товстої кишки, підслизової основи, м'язової оболонки призводило до порушень підслизово-м'язового та слизово-м'язового індексів. При цьому підслизово-м'язовий індекс в даних експериментальних умовах зріс з $0,330 \pm 0,006$ до $0,342 \pm 0,005$, тобто на 3,6 %. Слизово-м'язовий індекс товстої кишки у інтактних тварин дорівнював $0,390 \pm 0,009$, а на 2-у добу токсичного гепатиту – $0,383 \pm 0,007$, тобто досліджуваний морфометричний параметр зменшився на 1,8 %. Статистично достовірної різниці між наведеними цифровими величинами не виявлено ($p < 0,05$).

Відносний об'єм епітеліоцитів в цих умовах експерименту зменшився з $(0,096 \pm 0,002)$ до $(0,092 \pm 0,003)$, тобто на 4,16 %. Відносний об'єм капілярів при цьому також знизився. Так, в неураженій товстій кишці інтактних білих щурів він складав $(0,02200 \pm 0,00021)$ %, а на 2-у добу змодельованого токсичного гепатиту $(0,02090 \pm 0,00018)$ %. Встановлене зниження склало 5,0 %. Наведені морфометричні показники також між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,01$). Капілярно-епітеліальні відношення в товстій кишці в досліджуваних експериментальних умовах зменшилися з $0,230 \pm 0,005$ до $0,227 \pm 0,004$, тобто на 1,3%.

На 2-у добу змодельованого токсичного гепатиту зміненіми виявилися також висота епітеліоцитів, діаметр ядер цих клітин та ядерно-цитоплазматичні відношення в досліджуваних клітинах.

В змодельованих експериментальних умовах висота покривних епітеліоцитів зросла з $(19,50 \pm 0,45)$ до $(20,40 \pm 0,30)$ мкм, тобто на 4,6 %. Збільшувалися також діаметри ядер епітеліоцитів при токсичному гепатиті. У контрольних спостереженнях діаметр ядер епітеліоцитів складав $(5,20 \pm 0,12)$ мкм, а на 2-у добу токсичного гепатиту $(5,48 \pm 0,09)$ мкм. Встановлено, що наведені показники між собою статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися. При цьому останній морфометричний параметр перевищував попередній майже на 5,4 %. Наведені цифрові дані свідчать, що просторові характеристики цитоплазми епітеліоцитів та їхніх ядер в умовах змодельованої патології змінювалися неоднаково, диспропорційно. Знайдена неоднакова структурна перебудова цитоплазми та ядер епітеліоцитів призводила до порушень співвідношень між морфометричними параметрами досліджуваних клітин та їх ядерної субстанції. Вказане співвідношення адекватно відображали ядерно-цитоплазматичні відношення названих клітин.

Ядерно-цитоплазматичні відношення покривних епітеліоцитів товстої кишки в інтактних тварин дорівнювали $0,0710 \pm 0,0009$, а у досліджуваних патологічних умовах $0,0722 \pm 0,0011$. Останній показник перевищував попередній на 1,7 %.

Істотно змінювався в умовах експериментальної патології відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів. При цьому даний морфометричний показник збільшився з $(2,8 \pm 0,03)$ до $(6,30 \pm 0,12)$ %, тобто збільшився у 2,25 разів. Між наведеними цифровими величинами встановлена статистично достовірна ($p < 0,001$) різниця.

Варто зазначити, що досліджувані морфометричні показники стінки товстої кишки змінювалися у більшому ступені на 7-у добу змодельованого токсичного гепатиту. Так, товщина слизової оболонки товстої кишки в цей період експерименту досягала $(231,30 \pm 4,20)$ мкм. Необхідно вказати, що дана цифрова величина статистично достовірно відрізнялася від аналогічної контрольної ($p < 0,01$). При цьому встановлено, що даний морфометричний показник зріс на 12,5 %. Товщина підслизової основи в досліджуваних експериментальних умовах патології збільшилася з $(26,40 \pm 0,51)$ до $(30,50 \pm 0,45)$ мкм. Між наведеними цифровими величинами знайдена статистично достовірна різниця ($p < 0,01$). Встановлено, що останній морфометричний показник перевищував попередній на 15,5 %, а такий самий показник в попередній групі спостережень $(28,10 \pm 0,48)$ мкм, на 8,5 %.

Товщина м'язової оболонки товстої кишки при токсичному гепатиті на 7-й день дослідження складала $(86,8 \pm 1,2)$ мкм. Виявлено, що наведена цифрова величина суттєво відрізнялася від такої ж у контрольних спостереженнях ($p < 0,05$) і перевищувала її $(80,20 \pm 1,5)$ мкм на 5,6 %.

Нерівномірні, диспропорційні зміни просторових характеристик слизової оболонки, підслизової основи, м'язової оболонки товстої кишки на 7-у добу токсичного гепатиту призводили до істотних порушень співвідношень між морфометричними параметрами названих структур, які адекватно відображали підслизово-м'язовий та слизово-м'язовий індекси. Підслизово-м'язовий індекс товстої кишки в цих патологічних умовах зріс з $(0,330 \pm 0,006)$ до $(0,351 \pm 0,006)$, тобто на 3,8 %. Варто також вказати, що представлені морфометричні параметри між собою суттєво відрізнялися ($p < 0,05$).

Товщина серозної оболонки товстої кишки у досліджуваних спостереженнях також виявилася збільшеною. В даних експериментальних умовах вказаний морфометричний параметр зріс з $(12,60 \pm 0,15)$ до $(14,50 \pm 0,15)$ мкм. Наведені цифрові величини статистично достовірно ($p < 0,01$) відрізнялися між собою. При цьому останній морфометричний показник перевищував аналогічний контрольний на 15,1 %. Варто також зазначити, що останній морфометричний показник перевищував такий же при 2-х добовому токсичному гепатиті $(13,10 \pm 0,18)$ мкм на 10,7 %. Знайдено, що між даними цифровими величинами існувала статистично достовірна різниця ($p < 0,05$).

Відносний об'єм епітеліоцитів слизової оболонки досліджуваного органа на 7-у добу токсичного гепатиту зменшувався. Це зниження їх відносного об'єму можна пояснити зростанням їхніх просторових характеристик. В даних експериментальних умовах відносний об'єм епітеліоцитів слизової оболонки товстої кишки збільшився з $(0,096 \pm 0,002)$ до $(0,086 \pm 0,002)$ %, тобто на 10,4 %. Встановлена також статистично достовірна різниця між проведеними цифровими величинами ($p < 0,05$). Відносний об'єм капілярів у досліджуваних спостереженнях знизився з $(0,02200 \pm 0,00021)$ до $(0,01806 \pm 0,00018)$ %. Встановлено, що дане зменшення склало 17,9 %. В змодельованих експериментальних умовах виявлено також суттєве зниження ($p < 0,001$) капілярно-епітеліальних відношень. Досліджуваний морфометричний параметр в досліджуваних експериментальних умовах зменшився з $(0,230 \pm 0,005)$ до $(0,210 \pm 0,003)$. Необхідно зазначити, що виявлене зниження даного морфометричного показника склало 8,7 % і свідчило про погіршення кровопостачання структур слизової оболонки ураженої товстої кишки.

В досліджуваних експериментальних умовах збільшеною виявилася висота епітеліоцитів товстої кишки, що можна пояснити набряком, який спостерігався світлооптично при мікроскопічному вивченні мікропрепаратів з досліджуваного органа. При цьому висота епітеліоцитів зросла з $(19,50 \pm 0,45)$ до $(22,10 \pm 0,21)$ мкм, тобто на 13,3 %. Слід відмітити, що наведені цифрові величини статистично достовірно ($p < 0,01$) відрізнялися між собою. Діаметри

ядер епітеліоцитів в даних експериментальних умовах виявилися збільшеними на 15,4 %, що підтверджувала динаміка названих морфометричних параметрів. Так, в контрольних спостереженнях діаметр ядер епітеліоцитів слизової оболонки товстої кишки дорівнював $(5,20 \pm 0,12)$ мкм, а на 7-у добу токсичного гепатиту $(6,00 \pm 0,09)$ мкм. Між наведеними морфометричними показниками існувала статистично достовірна різниця ($p < 0,01$).

Встановлено також, що у змодельованих умовах патології змінювалися ядерно-цитоплазматичні відношення в досліджуваних клітинах слизової оболонки товстої кишки. Так, у контрольних спостереженнях даний морфометричний параметр досягав $0,0710 \pm 0,0009$, а на 7-у добу токсичного гепатиту $0,0735 \pm 0,0005$. Між наведеними морфометричними параметрами виявлена статистично достовірна різниця ($p < 0,05$). При цьому останній показник перевищував попередній на 3,5 %.

Глибина крипт слизової оболонки товстої кишки на 7-у добу змодельованого токсичного гепатиту зросла з $(85,40 \pm 2,10)$ до $(95,60 \pm 1,80)$ мкм. Наведені цифрові величини статистично достовірно відрізнялися між собою ($p < 0,01$) і останній морфометричний параметр виявився більшим за аналогічний у контрольних спостереженнях на 11,9 %. Глибина крипт на 7-у добу дослідження перевищувала аналогічну на 2-у добу токсичного гепатиту на 8,4 %. Морфометричними дослідженнями також встановлено, що у змодельованих патологічних умовах змінювалась також ширина крипт. При цьому даний морфометричний параметр зріс з $(32,60 \pm 0,72)$ до $(37,80 \pm 0,45)$ мкм, тобто на 15,9 %. Встановлено, що між наведеними цифровими величинами існувала статистично достовірна різниця ($p < 0,01$).

Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів слизової оболонки товстої кишки на 7-у добу гострого токсичного гепатиту дорівнював $(40,50 \pm 1,80)$ %. Даний морфометричний параметр перевищував аналогічний у попередній групі спостережень у 6,4 рази, а контрольні спостереження – у 14,46 рази.

На 14-у добу токсичного гепатиту структурна перебудова стінки товстої кишки була виражена у меншому ступені порівняно із 7-и добовим

експериментом. Так, товщина слизової оболонки товстої кишки у досліджуваних спостереженнях дорівнювала $(222,10 \pm 4,50)$ мкм. Варто зазначити, що даний морфометричний параметр виявився меншим на 4,0 % порівняно із 7-и добовим токсичним гепатитом, а також перевищував аналогічний контрольний показник на 8,0 % і статистично достовірно від нього відрізнявся ($p < 0,05$). Товщина підслизової основи досліджуваного органа в даних експериментальних умовах виявилася збільшеною на 11,36 % порівняно з таким же морфометричним параметром контрольних спостережень. Аналогічний морфометричний параметр підслизової основи на 14-у добу токсичного гепатиту виявилася меншою на 3,6 % порівняно із 7-и добовим дослідом. Товщина м'язової оболонки при цьому дорівнювала $(84,6 \pm 0,9)$ мкм, а в контрольних спостереженнях – $(80,20 \pm 1,50)$ мкм. Наведені цифрові величини статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися між собою. Даний морфометричний показник м'язової оболонки товстої кишки перевищувала аналогічний контрольний морфометричний показник на 5,5 % і виявився меншим від товщини м'язової оболонки досліджуваного органа на 7-у добу експерименту на 2,5 %. Товщина серозної оболонки товстої кишки в досліджуваних спостереженнях виявилася збільшеною на 11,9 % порівняно з аналогічним контрольним показником. В досліджуваній групі тварин товщина серозної оболонки товстої кишки дорівнювала $(14,10 \pm 0,12)$ мкм, а у інтактних тварин $(12,60 \pm 0,15)$ мкм. При визначенні різниці між наведеними морфометричними показниками встановлено, що коефіцієнт Стьюдента склав 7,8. Отримана цифрова величина вказувала, що між даними морфометричними показниками існувала статистично достовірна різниця ($p < 0,001$).

В досліджуваних змодельованих патологічних умовах зміненими залишалися відносні морфометричні показники такі, як підслизово-м'язовий та слизово-м'язовий індекси. Так, підслизово-м'язовий індекс на 14-у добу експерименту досягав $(0,347 \pm 0,004)$ і перевищував аналогічний контрольний параметр $(0,330 \pm 0,006)$ на 5,15 % і також статистично достовірно відрізнявся від нього ($p < 0,05$). Підслизово-м'язовий індекс у досліджуваних

спостереженнях також виявився меншим на 1,14 % від аналогічного показника попередньої групи. Слизово-м'язовий індекс на 14-у добу експерименту досягав ($0,380 \pm 0,003$) і був меншим за такий самий контрольний показник на 2,56 %. Проаналізовану та описану динаміку підслизово-м'язового індекса в різні строки досліду адекватно відображає рис. 3.24.

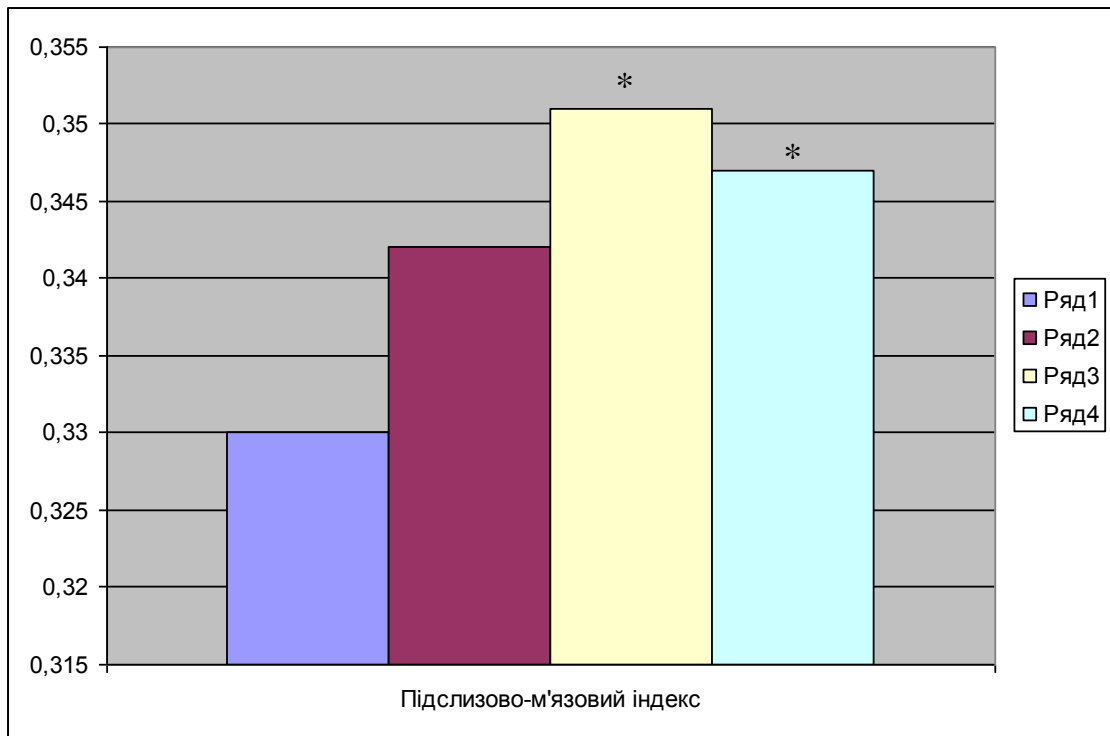


Рис. 3.24. Динаміка підслизово-м'язового індекса стінки товстої кишки дослідних тварин в різні строки експерименту.

Товщина серозної оболонки товстої кишки в даних експериментальних умовах була на 2,75 % меншою порівняно з аналогічним морфометричним показником на 7-у добу експерименту. Необхідно зазначити, що на 7-у добу досліду товщина серозної оболонки товстої кишки дорівнювала ($14,50 \pm 0,15$) мкм. Даний морфометричний показник статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від аналогічного параметра на 14-у добу змодельованого експерименту.

Відносний об'єм епітеліоцитів товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту дорівнював ($0,089 \pm 0,003$) % і виявився меншим від такого ж

контрольного показника ($0,096 \pm 0,002$) % на 7,29 % і більшим від аналогічного морфометричного параметра 7-и добового токсичного гепатиту ($0,086 \pm 0,002$) % на 3,48 %.

Відносний об'єм капілярів товстої кишки в цей період досліджу досягав ($0,01960 \pm 0,00021$) %. Слід вказати, що даний морфометричний параметр на 10,9 % виявився меншим за таку ж морфометричну величину у контрольних тварин ($0,02200 \pm 0,00021$) %. Встановлено, що коефіцієнт Стьюдента при визначенні різниці між наведеними морфометричними показниками дорівнював 8,08. Отримана цифрова величина свідчила, що між представленими відносними об'ємами капілярів товстої кишки у наведені періоди експерименту існувала суттєва різниця ($p < 0,05$). Відносний об'єм капілярів товстої кишки на 14-у добу експерименту був на 8,5 % більшим порівняно з аналогічним морфометричним параметром ($0,01806 \pm 0,0018$) % на 7-у добу токсичного гепатиту. Проаналізована та описана динаміка капілярів у слизовій оболонці товстої кишки адекватно відображена на рис. 3.25.

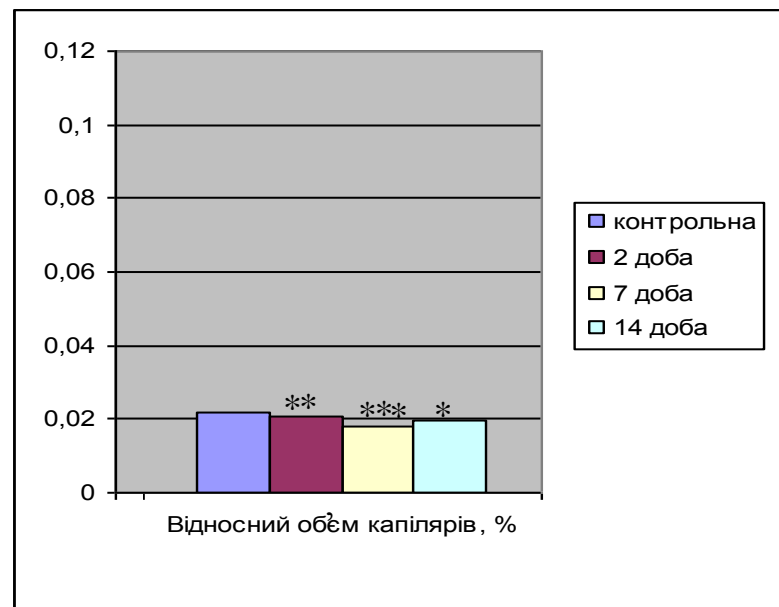


Рис. 3.25. Відносний об'єм капілярів у слизовій оболонці товстої кишки дослідних тварин в різні строки токсичного гепатиту.

Капілярно-епітеліальні відношення товстої кишки у досліджуваних спостереженнях складала $0,220 \pm 0,006$. Дана цифрова величина на 4,3 % виявилася меншою за аналогічну контрольну $0,230 \pm 0,005$. Наведені цифрові величини між собою статистично достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$). Порівняно з попередньою групою спостережень капілярно-епітеліальні відношення збільшилися на 4,76 %.

Висота покривних епітеліоцитів товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту залишалася ще значною і складала $(21,20 \pm 0,24)$ мкм. При визначенні різниці між даною цифровою величиною і аналогічною контрольною $(19,50 \pm 0,45)$ мкм виявлено, що коефіцієнт Стюдента дорівнював 3,3. Дана цифрова величина свідчила, що порівнювальні морфометричні показники між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,01$). При цьому висота покривних епітеліоцитів товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту перевищувала аналогічний контрольний показник на 8,7 %. Досліджуваний морфометричний параметр виявився меншим від аналогічного попередньої групи на 4,07 %. Діаметри ядер досліджуваних клітин на 14-у добу досліду зростали з $(5,20 \pm 0,12)$ до $(5,70 \pm 0,08)$ мкм, тобто на 9,6 %. Наведені цифрові величини статистично достовірно між собою відрізнялися ($p < 0,05$).

Ядерно-цитоплазматичні відношення в покривних епітеліоцитах слизової оболонки товстої кишки на 2-у добу досліду перевищували аналогічний контрольний показник всього на 1,7 %, на 7-у добу статистично достовірно зросли на 3,5 % і на 14-у добу експерименту перевищувала аналогічну контрольну величину майже на 2,0 %. На рис. 3.26 представлена динаміка даного морфометричного параметра. Виражені зміни ядерно-цитоплазматичних відношень в епітеліоцитах слизової оболонки товстої кишки свідчили про порушення в неклітинного структурного гомеостазу.

Дана цифрова величина виявилася меншою від такої ж попередньої групи спостережень $(0,0735 \pm 0,0006)$ на 1,5 % і перевищувала аналогічну контрольну майже на 2,0 %.

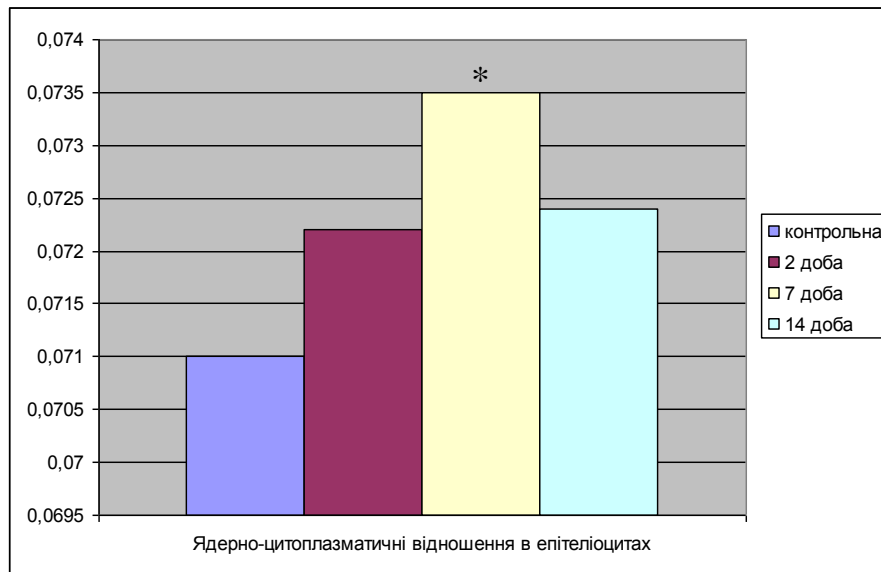


Рис. 3.26. Ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах слизової оболонки товстої кишки білих щурів в різні строки токсичного гепатиту.

Глибина крипт товстої кишки у досліджуваних спостереженнях дорівнювала $(92,30 \pm 2,10)$ мкм. Між даною цифровою величиною і аналогічною контрольною $(85,40 \pm 2,10)$ мкм існувала статистично достовірна різниця ($p < 0,05$). При цьому попередній морфометричний параметр товстої кишки перевищував такий же контрольний на 8,07 %. Ширина крипт товстої кишки у досліджуваних спостереженнях складала $(36,20 \pm 0,51)$ мкм. Дана цифрова величина статистично достовірно відрізнялася від аналогічної контрольної ($p < 0,01$) і перевищувала її на 11,0 %. Досліджуваний морфометричний параметр на 14-й день експерименту був меншим за ширину крипт товстої кишки на 7-у добу токсичного гепатиту на 4,2 %.

Відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів товстої кишки на 14-у добу експерименту дорівнював $(32,80 \pm 1,50)$ %. Варто зазначити, що дана цифрова величина перевищувала такий же контрольний показник $(2,80 \pm 0,03)$ у 11,6 рази. Необхідно також сказати, що на 7-у добу досліду відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів товстої кишки дорівнював $(40,50 \pm 1,80)$ % і на 14-у добу зменшився до $(32,80 \pm 1,50)$ %, тобто на 19,0 %. Слід відмітити, що

наведені морфометричні показники статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,05$) між собою.

Проведені морфометричні дослідження товстої кишки при токсичному гепатиті свідчать, що даний орган при змодельованій патології зазнає істотної структурної перебудови. При цьому найбільший ступінь структурних змін у досліджуваному органі виявлений на 7-у добу токсичного гепатиту.

Морфометрією виявлено, що вже на 2-у добу досліду проходила структурна перебудова артерій товстої кишки середнього калібру (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Морфометрична характеристика артерій середнього калібру товстої кишки при токсичному гепатиті ($M \pm m$)

Показники	Група спостереження			
	Контрольні	2 доби	7 діб	14 діб
Зовнішній діаметр, мкм	82,50± 0,06	83,34± 0,63	85,40± 0,66*	84,90± 0,60*
Внутрішній діаметр, мкм	31,40± 0,33	30,70± 0,30	29,20± 0,27**	29,90± 0,30*
Товщина медії, мкм	14,70± 0,12	15,10± 0,15*	15,80± 0,18**	15,40± 0,15**
Індекс Керногана, %	14,50± 0,15	13,60± 0,12*	11,70± 0,12***	12,40± 0,15***
Висота ендотеліоцитів, мкм	6,05± 0,09	6,24± 0,08	6,50± 0,09*	6,30± 0,08*
Діаметр ядер ендотеліоцитів, мкм	3,14± 0,04	3,19± 0,03	3,40± 0,03**	3,30± 0,04*
Ядерно-цитоплазматичні відношення в ендотеліоцитах	0,270± 0,033	0,262± 0,004	0,286± 0,005*	0,275± 0,006
Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів, %	3,15± 0,04	6,30± 0,15***	12,60± 0,33***	8,20± 0,30***
Примітки: 1.* – $p < 0,05$; 2.** – $p < 0,01$; 3.*** – $p < 0,001$ – величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних.				

При цьому зовнішній діаметр досліджуваних судин зростав з (82,50±0.60) до (83,24±0,63) мкм, тобто всього на 0,9 %, а товщина медії з (14,70±0,12) до

(15,10±0,15) мкм, тобто на 2,7 %. Останні цифрові величини статистично достовірно між собою відрізнялися ($p<0,05$). Внутрішній діаметр артерій середнього калібру зменшувався з (31,40±0,33) до (30±0,30) мкм. Встановлено, що знайдене зниження складало 2,2%.

Наведенні цифрові величини між собою суттєво не відрізнялися. Індекс Керногана в даних умовах експерименту зменшився з (14,50±0,15) до (13,60±0,12) %. Слід вказати, що наведені морфометричні параметри статистично між собою відрізнялися ($p<0,05$). Зниження даного індекса свідчило про зменшення пропускної здатності досліджуваних судин.

Висота ендотеліоцитів артерій середнього калібру у змодельованих патологічних умовах збільшувалася з (6,05±0,09) до (6,24±0,08) мкм, тобто на 3,1 %. Наведені цифрові величини між собою статистично не відрізнялися ($p>0,05$).

Зростання висоти ендотеліоцитів можна пов'язати з набряком, який спостерігався в цих структурах. Діаметр ядер ендотеліоцитів також зростав. Між наведеними цифровими величинами не знайдено достовірної різниці ($p>0,05$).

Ядерно-цитоплазматичні відношення в цих умовах експерименту зменшилися з (0,270±0,003) до (0,262±0,004), тобто майже на 3,0 %. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів виявився збільшеним на 4,15 % тобто зріс з (2,15±0,04) до (6,30±0,15) %. Наведені цифрові величини між собою статистично достовірно відрізнялися ($p<0,001$).

На 7-у добу від початку експерименту зовнішній діаметр артерій середнього калібру товстої кишки досяг (85,40±0,66) мкм. Наведена вище цифрова величина статистично достовірно ($p<0,05$) відрізнялася від аналогічної контрольної (85,50±0,60) мкм і перевищувала її на 3,5 %. Внутрішній діаметр досліджуваних судин при цьому зменшувався з (31,40±0,33) до (29,20±0,27) мкм, тобто на 7,0 %.

Необхідно зазначити, що наведені вище цифрові величини статистично достовірно ($p<0,01$) між собою відрізнялися.

Товщина медії цих судин у змодельованих умовах експерименту зросла на 7,5 % і дорівнювала $(15,80 \pm 0,18)$ мкм. Наведена цифрова величина статистично достовірно ($p < 0,01$) перевищила аналогічний контрольний морфометричний параметр $(14,70 \pm 0,12)$ мкм. Індекс Керногана в даних експериментальних умовах зменшився з $(14,50 \pm 0,15)$ до $(11,70 \pm 0,12)$ %, вказуючи на суттєве зниження пропускної здатності досліджуваних артерій [174]. Необхідно вказати, що між наведеними вище цифровими величинами знайдена статистично достовірна ($p < 0,001$) різниця. При цьому остання цифрова величина виявилася меншою за попередню на 19,3 %.

Висота ендотеліоцитів досліджуваних судин на 7-у добу токсичного гепатиту зросла з $(6,05 \pm 0,09)$ до $(6,50 \pm 0,09)$ мкм. Наведені цифрові величини між собою статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися. Встановлено, що при цьому висота ендотеліоцитів зросла на 7,4 %. На 7-у добу експерименту збільшеними виявилися також ядра ендотеліоцитів артерій середнього калібру ураженої товстої кишки. При цьому в даний період дослідження діаметр ядер ендотеліоцитів дорівнював $(3,40 \pm 0,03)$ мкм. Між даним морфометричним параметром і аналогічним контрольним знайдена статистично достовірна ($p < 0,01$) різниця. При цьому встановлено, що на 7-у добу експерименту діаметри ядер ендотеліоцитів досліджуваних артерій середнього калібру пошкодженої товстої кишки зросли на 8,3 %.

Нерівномірне збільшення просторових характеристик цитоплазми досліджуваних клітин та їхніх ядер призводило до порушення ядерно-цитоплазматичних відношень. Вказаний морфометричний показник в цих умовах експерименту дорівнював $(0,286 \pm 0,005)$. Наведена цифрова величина статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялася від такого ж контрольного морфометричного параметра $(0,270 \pm 0,005)$. Необхідно вказати, що останній морфометричний показник виявився меншим від попереднього на 5,9 %. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів в цих експериментальних умовах зріс у 5,7 рази порівняно з контрольною величиною $(2,15 \pm 0,04)$ % і досягав $(12,60 \pm 0,33)$ %.

Морфометрією виявлено, що на 14-у добу експерименту морфометричні параметри артерій середнього калібру товстої кишки залишалися ще зміненими, але у меншому ступені порівняно з попередньою групою спостережень.

Так, зовнішній діаметр досліджуваних судин в даних умовах досліді дорівнював $(84,90 \pm 0,60)$ мкм і статистично достовірно відрізнявся від аналогічного параметра контрольних спостережень і виявився меншим за попередній на 0,6 %. Просвіт досліджуваних судин зріс з $(29,20 \pm 0,27)$ до $(29,90 \pm 0,30)$ мкм, тобто на 2,4 %, але не досягав контрольної величини і статистично достовірно від нього відрізнявся ($p < 0,01$).

Товщина медії в змодельованих патологічних умовах дорівнювала $(15,40 \pm 0,15)$ мкм і виявилася меншою на 2,5 % порівняно з аналогічним морфометричним показником попередньої групи $(15,80 \pm 0,18)$ мкм. Слід вказати, що досліджуваний морфометричний параметр статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від такого ж контрольного $(14,70 \pm 0,12)$ мкм і перевищував його на 4,8 %. Індекс Керногана досліджуваних судин зростав порівняно з попередньою групою спостережень і досягав $(12,40 \pm 0,15)$ %. Даний морфометричний показник не досягав аналогічного контрольного $(14,50 \pm 0,15)$ % і суттєво від нього відрізнявся ($p < 0,01$). Діаметр ядер ендотеліоцитів та їхня висота у артеріях середнього калібру товстої кишки виявилися меншими відповідно на 3,0 та 3,1% порівняно з такими ж морфометричними показниками попередньої групи спостережень. В той же час досліджувані морфометричні параметри статистично достовірно відрізнялися від аналогічних контрольних ($p < 0,05$). Ядерно-цитоплазматичні відношення в ендотеліоцитах в досліджуваних спостереженнях дорівнювали $0,275 \pm 0,006$. Даний морфометричний параметр істотно ($p > 0,05$) не відрізнявся від такого ж контрольного, що вказувало на суттєве покращення структурного клітинного гомеостазу [147]. Описані та проаналізовані морфометричні параметри ендотеліоцитів артерій середнього калібру представлені на рис. 3.27.

Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів досліджуваних судин знизився з $(12,60 \pm 0,33)$ до $(8,20 \pm 0,30)$ %, тобто на 4,4 %. Разом з тим останній

морфометричний параметр у 3,8 рази перевищував аналогічний контрольний показник.

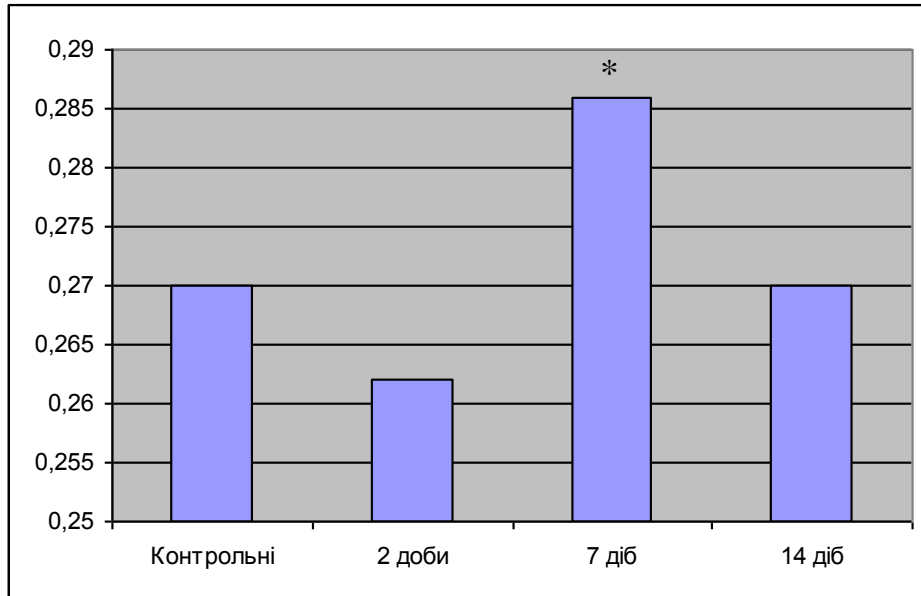


Рис. 3.27. Ядерно-цитоплазматичні відношення в ендотеліоцитах артерій середнього калібру товстої кишки білих щурів у різні строки токсичного гепатиту.

В змодельованих патологічних умовах (2-а доба токсичного гепатиту) артерії дрібного калібру зазнавали також структурної перебудови. Так, зовнішній діаметр досліджуваних судин зростав з $(35,30 \pm 0,22)$ до $(36,40 \pm 0,30)$ мкм. Між наведеними цифровими величинами знайдена статистично достовірна різниця ($p < 0,05$).

При цьому останній морфометричний показник перевищував попередній на 3,1 %. Просвіт артерій дрібного калібру товстої кишки на 2-у добу експерименту зменшився з $(11,20 \pm 0,15)$ до $(10,40 \pm 0,12)$ мкм, тобто на 7,1 %. Слід вказати, що наведені морфометричні параметри статистично достовірно між собою відрізнялися ($p < 0,01$). Товщина медії при цьому збільшилася з $(6,90 \pm 0,06)$ до $(7,30 \pm 0,09)$ мкм. Наведені вище цифрові величини статистично достовірно ($p < 0,01$) відрізнялися між собою і останній морфометричний параметр перевищував на 5,8 %. Індекс Керногана в цих умовах експерименту

зменшився з $(10,06 \pm 0,09)$ до $(8,10 \pm 0,07)$. При цьому наведені вище цифрові величини між собою статистично достовірно ($p < 0,001$) відрізнялися. Висота ендотеліоцитів досліджуваних судин товстої кишки зросла з $(5,90 \pm 0,12)$ до $(6,26 \pm 0,15)$ мкм, тобто на 6,1 %. Діаметр ядер цих клітин збільшився всього на 1,3 %. Ядерно-цитоплазматичні відношення в змодельованих патологічних умовах зменшилися з $(0,275 \pm 0,003)$ до $(0,252 \pm 0,005)$. Між наведеними морфологічними параметрами знайдена статистична достовірність ($p < 0,001$) різниця і останній морфометричний показник виявився меншим за попередній на 8,4 %. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів досліджуваних судин на 2-й день експерименту дорівнював $(11,70 \pm 0,30)$ %. Остання цифрова величина перевищувала аналогічну контрольну $(2,50 \pm 0,04)$ у 4,68 рази і статистично достовірно ($p < 0,001$) від неї відрізнялася.

Структурна перебудова артерій дрібного калібру товстої кишки на 7-му добу експерименту була більш вираженою порівняно з артеріями середнього калібру (табл. 3.9).

Так, зовнішній діаметр артерій дрібного калібру товстої кишки зріс з $(35,30 \pm 0,27)$ до $(37,50 \pm 0,36)$ мкм, тобто на 6,02 %. Між наведеними цифровими величинами знайдена статистично достовірна ($p < 0,01$) різниця. В цих умовах експерименту просвіт досліджуваних судин знизився з $(11,20 \pm 0,15)$ мкм до $(9,30 \pm 0,12)$ мкм, тобто на 16,9 %. Наведені цифрові величини між собою статистично достовірно ($p < 0,001$) відрізнялися. Товщина медії артерій дрібного калібру товстої кишки на 14-й день експерименту зросла з $(6,90 \pm 0,06)$ до $(7,90 \pm 0,07)$ мкм. При цьому наведені цифрові величини суттєво ($p < 0,001$) відрізнялися. В цих умовах досліді останній морфометричний параметр перевищував попередній на 14,5 %. Індекс Керногана в цих експериментальних умовах зменшився з $(10,06 \pm 0,09)$ до $(6,20 \pm 0,06)$, тобто у 1,6 рази. Між наведеними морфометричними параметрами також виявлена статистично достовірна різниця ($p < 0,001$).

Висота ендотеліоцитів артерій дрібного калібру товстої кишки на 7-у добу токсичного гепатиту збільшилася з $(5,90 \pm 0,12)$ до $(6,80 \pm 0,15)$ мкм. Варто

зазначити, що наведені цифрові величини між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,01$). При цьому висота ендотеліоцитів досліджуваних судин на 7-у добу токсичного гепатиту перевищувала аналогічну контрольну величину на 15,25 %.

Таблиця 3.9

Морфометрична характеристика артерій дрібного калібру товстої кишки при токсичному гепатиті ($M \pm m$)

Показник	Група спостереження			
	Контрольна	2-а доба	7-а доба	14-а доба
Зовнішній діаметр, мкм	35,30± 0,22	36,40± 0,30*	37,50± 0,36**	36,70± 0,33*
Внутрішній діаметр, мкм	11,20± 0,15	10,40± 0,12 **	9,30± 0,12 ***	9,96± 0,15**
Товщина медії, мкм	6,90± 0,06	7,30± 0,09**	7,90± 0,02***	7,50± 0,09**
Індекс Керногана, %	10,06± 0,09	8,10± 0,07***	6,20± 0,06***	7,40± 0,06***
Висота ендотеліоцитів, мкм	5,90± 0,12	6,12± 0,15	6,80± 0,15**	6,40± 0,12*
Діаметр ядер ендотеліоцитів, мкм	3,10± 0,03	3,14± 0,03	3,71± 0,04***	3,38± 0,04**
Ядерно-цитоплазматичні відношення	0,275± 0,003	0,252± 0,005***	0,298± 0,004**	0,280± 0,004
Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів, %	2,50± 0,04	11,70± 0,30**	27,30± 1,20**	16,70± 0,60***
Примітки: 1.* – $p < 0,05$; 2.** – $p < 0,01$; 3.*** – $p < 0,001$ – величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних.				

Діаметри ядер досліджуваних клітин в даних патологічних умовах також виявилися зміненими. Встановлено, що при цьому вони зросли з (3,10±0,03) до (3,71±0,04) мкм, тобто на 19,6 %. Між наведеними цифровими величинами існувала статистично достовірна ($p < 0,01$) різниця. Нерівномірне збільшення просторових характеристик цитоплазми та ядер ендотеліоцитів досліджуваних артерій товстої кишки на 7-у добу токсичного гепатиту призводило до

порушення співвідношень між ними, що відображали ядерно-цитоплазматичні відношення. Даний морфометричний параметр у досліджуваних спостереженнях складав $0,298 \pm 0,004$. Наведена цифрова величина статистично достовірно перевищувала ($p < 0,01$) аналогічну контрольну $0,275 \pm 0,004$ і виявилася більшою за неї на 8,36 %. Необхідно вказати, що на 7-у добу токсичного гепатиту істотно змінений виявився такий морфометричний параметр, як відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів дрібних артерій товстої кишки. Даний морфометричний показник у досліджуваних експериментальних умовах дорівнював $(27,30 \pm 1,20)$ %. Наведений параметр перевищував такий же контрольний показник $(2,50 \pm 0,04)$ % у 10,9 рази, вказуючи, що майже третина досліджуваних клітин була пошкоджена.

Майже аналогічна структурна перебудова виявлена у артеріях дрібного калібру при змодельованій патології на 14-у добу токсичного гепатиту. При цьому зовнішній діаметр досліджуваних судин зменшився з $(37,05 \pm 0,36)$ до $(36,7 \pm 0,33)$ мкм, тобто на 2,1 %. Необхідно зазначити, що останній морфометричний параметр достовірно відрізнявся від такого ж контрольного ($p < 0,05$). Просвіт досліджуваних судин збільшувався з $(9,30 \pm 0,12)$ до $(9,96 \pm 0,15)$ мкм. Між наведеними цифровими величинами виявлена статистично достовірна ($p < 0,01$) різниця. Товщина медії артерій дрібного калібру товстої кишки в досліджуваних експериментальних умовах дорівнювала $(7,50 \pm 0,09)$ мкм і виявилася меншою на 5,06 % порівняно з аналогічною величиною попередньої групи. Досліджуваний морфометричний параметр на 8,7 % перевищував такий же контрольний показник $(6,90 \pm 0,06)$ мкм і статистично достовірно ($p < 0,01$) від нього відрізнявся.

Індекс Керногана артеріям дрібного калібру товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту (табл.3.8.) при цьому зменшився з $(10,06 \pm 0,09)$ до $(7,40 \pm 0,06)$ мкм. Наведені цифрові величини статистично достовірно ($p < 0,001$) відрізнялися між собою. При цьому останній морфометричний параметр виявився меншим за аналогічний контрольний на 26,4 %. Пропускна здатність артерії дрібного калібру товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту

виявився кращою порівняно із 7-и добовою експериментальною патологією, де індекс Керногана досягав $(6,20 \pm 0,06)$ %. Слід відмітити, що дані морфометричні параметри у вказані періоди експерименту між собою суттєво ($p < 0,001$) відрізнялися. Висота ендотеліоцитів артерій дрібного калібру товстої кишки в досліджуваних патологічних умовах (14 доба досліду) складала $(6,40 \pm 0,12)$ мкм.

На рис. 3.28 відображено динаміку індекса Керногана артерій дрібного калібру досліджуваного органа в різні строки досліду, із якого видно, що найменша пропускна здатність цих судин була на 7-у добу експерименту.

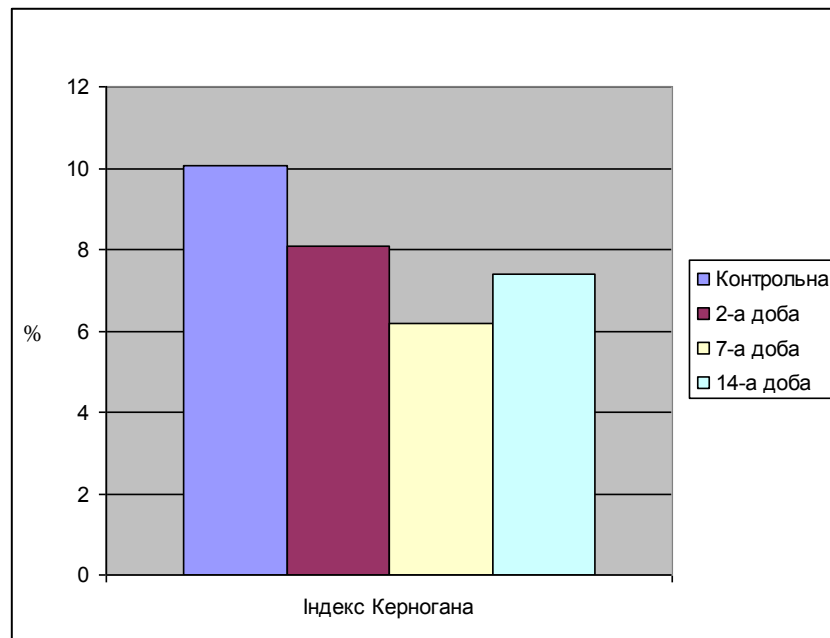


Рис. 3.28. Індекс Керногана артерій дрібного калібру товстої кишки дослідних тварин у різні строки токсичного гепатиту.

Дана цифрова величина виявилась меншою на 5,9 % порівняно з таким же показником попередньої групи спостережень $(6,80 \pm 0,15)$ мкм і на 8,5 % перевищувала аналогічний морфометричний параметр контрольних спостережень.

Діаметр ядер ендотеліоцитів артерій дрібного калібру товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту дорівнював $(3,38 \pm 0,04)$ мкм. Необхідно вказати,

що наведена цифрова величина суттєво відрізнялася від аналогічної контрольної ($p < 0,01$). При цьому досліджуваний показник перевищував такий же контрольний ($3,10 \pm 0,03$) мкм на 9,0 %. Він також виявився меншим за діаметр ядер ендотеліоцитів дрібних артерій товстої кишки на 7-у добу експерименту ($3,71 \pm 0,04$) мкм на 8,9 % і статистично достовірно від нього відрізнявся ($p < 0,01$).

Ядерно-цитоплазматичні відношення в досліджуваних клітинах товстої кишки на 14-у добу досягали $0,280 \pm 0,004$. Наведена цифрова величина суттєво не відрізняється від такої ж контрольної $0,275 \pm 0,003$. Однак, даний морфометричний показник виявився меншим на 6,0% порівняно з аналогічним показником ($0,298 \pm 0,004$) на 7-у добу токсичного гепатиту. Між даними морфометричними параметрами виявлена статистично достовірна різниця ($p < 0,05$).

Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів артерій дрібного калібру товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту зменшився з ($27,30 \pm 1,20$) мкм (7-а доба дослідження) до ($16,70 \pm 0,60$) мкм, тобто на 10,6% (рис. 3.29).

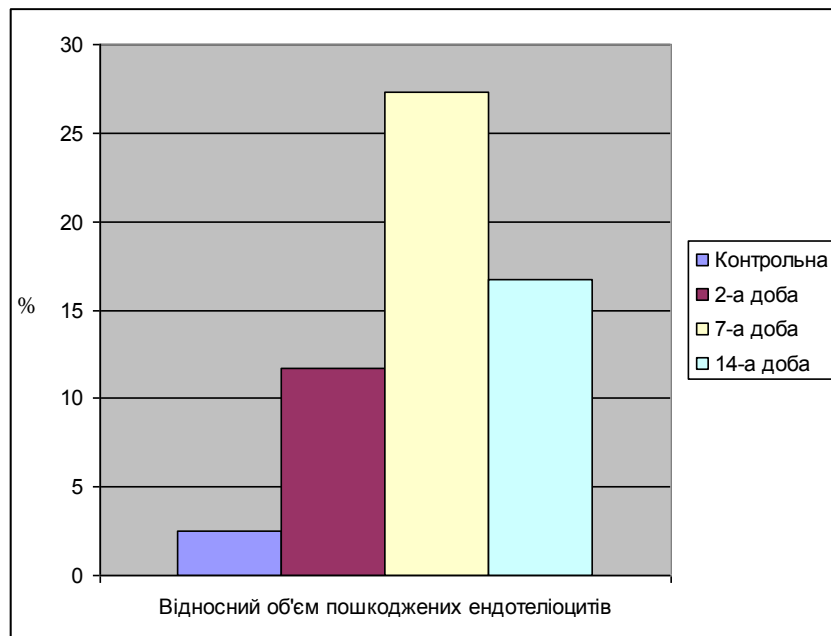


Рис. 3.29. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів артерій дрібного калібру дослідних тварин у різні строки токсичного гепатиту.

Наведені цифрові величини між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,001$). Слід також вказати, що відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів артерій дрібного калібру товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту перевищував такий же контрольний показник у 6,68 рази

Отримані результати проведеного дослідження свідчать, що при змодельованій патології більше пошкодженими виявилися артерії дрібного калібру товстої кишки порівняно з аналогічними судинами середнього калібру. При цьому більш виражена структурна перебудова досліджуваних артерій встановлена на 7-у добу токсичного гепатиту. Виявлені зміни характеризувалися потовщенням стінки артерій, звуженням їхнього просвіту, зниженням індексу Керногана (відношення площі просвіту судин до площі їхньої стінки), що вказувало на зниження пропускної здатності судин та погіршення кровопостачання досліджуваного органа. На 7-у добу дослідження порушувався також структурний гомеостаз ендотеліоцитів, особливо артерій дрібного калібру, виявився найвищим відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів.

Дані отримані в результаті морфометричного дослідження мікрогемодинамічного русла товстої кишки представлені у табл. 3.10. Всестороннім аналізом показаних в даній таблиці морфометричних параметрів у слизовій оболонці досліджуваного органа при токсичному гепатиті встановлено, що їхня структура вже змінювалася на 2-у добу експерименту. Так, діаметр артеріол товстої кишки на 2-у добу дослідження зменшився з $(18,20 \pm 0,33)$ до $(17,10 \pm 0,30)$ мкм. Наведені цифрові величини статистично достовірно ($p < 0,05$) між собою відрізнялися. При цьому останній морфометричний показник виявився меншим за попередній на 6,0 %.

Аналогічно змінювалися також досліджувані морфометричні параметри прекапілярів в змодельованих патологічних умовах. Так, діаметр прекапілярів у слизовій оболонці товстої кишки на 2-у добу токсичного гепатиту дорівнював $(10,20 \pm 0,12)$ мкм. Дана цифрова величина статистично достовірно відрізнялася

від аналогічної контрольної ($10,60 \pm 0,15$) мкм ($p < 0,05$). При цьому досліджуваний морфометричний показник зменшився на 3,8 %.

Таблиця 3.10

Морфометрична характеристика мікрогемоециркуляторного русла слизової оболонки товстої кишки при токсичному гепатиті ($M \pm m$)

Діаметр досліджуваних структур, мкм	Група спостережень			
	Контрольна	2-а доба	7-а доба	14-а доба
Артеріоли	$18,20 \pm 0,33$	$17,10 \pm 0,30^*$	$15,90 \pm 0,22^{**}$	$16,50 \pm 0,22^*$
Прекапіляри	$10,60 \pm 0,15$	$10,20 \pm 0,12^*$	$9,40 \pm 0,12^{**}$	$9,70 \pm 0,15^*$
Капіляри	$5,80 \pm 0,09$	$5,56 \pm 0,09$	$5,30 \pm 0,02^{**}$	$5,45 \pm 0,15^{**}$
Посткапіляри	$11,90 \pm 0,15$	$12,80 \pm 0,18^*$	$13,50 \pm 0,18^{**}$	$12,90 \pm 0,15^{**}$
Венули	$26,40 \pm 0,51$	$28,90 \pm 0,54^*$	$30,40 \pm 0,54^{**}$	$29,10 \pm 0,51^*$
Щільність судин мікрогемоециркуляторного русла	$3380,5 \pm 74,40$	$3237,2 \pm 63,30$	$3160,0 \pm 57,60$	$3241,8 \pm 63,90$
Примітки: 1.* – $p < 0,05$; 2.** – $p < 0,01$; 3.*** – $p < 0,001$ – величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних.				

У змодельованих патологічних умовах структурних змін зазнавала також обмінна ланка мікрогемоециркуляторного русла, тобто капіляри. Діаметри капілярів у даних експериментальних умовах також зменшувалися. При цьому даний морфометричний параметр знизився з ($5,80 \pm 0,09$) до ($5,56 \pm 0,09$) мкм, тобто на 4,1 %. Необхідно сказати, що між наведеними цифровими величинами не знайдено істотної різниці ($p > 0,05$).

Посткапіляри слизової оболонки товстої кишки на 2-у добу токсичного гепатиту розширювалися. В створених умовах патології названий морфометричний показник (діаметри посткапілярів) зріс з ($11,90 \pm 0,15$) до

(12,80±0,18) мкм, тобто на 7,56 %. Необхідно вказати, що наведені морфометричні параметри статистично достовірно ($p<0,05$) між собою відрізнялися. Венули слизової оболонки досліджуваного органа на 2-у добу токсичного гепатиту також розширилися на 9,46 %. Так, діаметр венул у слизовій оболонці товстої кишки у контрольних спостереженнях дорівнював (26,40±0,51) мкм, а на 2-у добу токсичного гепатиту він досягав величини (28,90±0,54) мкм.

При порівнянні наведених цифрових величин і визначенні між ними різниці встановлено, що коефіцієнт Стьюдента дорівнював 3,36. Дана цифрова величина свідчила, що діаметри венул слизової оболонки товстої кишки на 2-у добу змодельованого токсичного гепатиту суттєво розширювалися ($p<0,001$).

Число судин мікрогемодиркуляторного русла на 1 мм² слизової оболонки товстої кишки в змодельованих патологічних умовах зменшилося. Названий морфометричний параметр на 2-у добу токсичного гепатиту дорівнював (3237,20±63,30) і на 4,2 % виявився меншим порівняно з аналогічним контрольним (3380,50±74,40). Статистично достовірної різниці між даними морфометричними параметрами не виявлено ($p>0,05$).

На 7-у добу дослідження морфометричні параметри судин мікрогемодиркуляторного русла були змінені у більшому ступені. Так, діаметр артеріол в досліджуваних експериментальних умовах зменшився з (18,20±0,33) до (15,90±0,27) мкм, тобто на 12,6 %. Між наведеними морфометричними параметрами виявлена статистично достовірна різниця ($p<0,01$).

Діаметр прекапілярів слизової оболонки товстої кишки при 7-и добовому токсичному гепатиті знизився з (10,60±0,15) до (9,40±0,12) мкм, тобто на 11,3 %. Встановлено, що наведені цифрові величини між собою статистично достовірно відрізнялися ($p<0,01$). Обмінна ланка мікрогемодиркуляторного русла (капіляри) в умовах змодельованої патології також зменшилися, тобто виявилися спазмованими. Встановлено, що на 7-у добу експерименту діаметр капілярів слизової оболонки товстої кишки дорівнював (5,30±0,07) мкм. Даний морфометричний параметр досліджуваного органа виявився меншим за

аналогічний контрольним ($5,30 \pm 0,09$) мкм на 8,6 %. При визначенні різниці між представленими вище морфометричними параметрами виявлено, що коефіцієнт Стьюдента дорівнював 4,38. Дана цифрова величина свідчила, що діаметри капілярів слизової оболонки неуразеної товстої кишки і при 7-и добовому токсичному гепатиті статистично достовірно між собою ($p < 0,01$) відрізнялися.

Виносна ланка мікрогемоциркуляторного русла (посткапіляри, венули) слизової оболонки товстої кишки на 7-у добу токсичного гепатиту розширювалися. Так, діаметр посткапілярів слизової оболонки товстої кишки на 7-у добу досліджуваного органу збільшився з ($11,90 \pm 0,15$) до ($13,50 \pm 0,18$) мкм, тобто на 13,4 %. Між наведеними цифровими величинами виявлено статистично достовірну ($p < 0,01$) різницю. Діаметр венул при цьому зріс з ($26,40 \pm 0,51$) до ($30,40 \pm 0,54$) мкм, тобто на 15,1 %. В товстій кишці при цьому порушувалося кровопостачання, про що свідчило зниження кількості судин мікрогемоциркуляторного русла на 1 мм^2 слизової оболонки досліджуваного органу. Встановлено, що при цьому вказаний морфометричний параметр зменшився на 6,5 %.

На 14-у добу токсичного гепатиту морфологічні параметри мікрогемоциркуляторного русла слизової оболонки товстої кишки змінювалися у меншому ступені порівняно із 7-и добовим дослідженням. Так, в даний період експерименту діаметр артеріол слизової оболонки досліджуваного органу дорівнював ($16,50 \pm 0,27$) мкм. Даний морфометричний параметр виявився меншим на 9,3 % порівняно з аналогічним контрольним ($18,20 \pm 0,33$) мкм. Варто вказати, що наведені цифрові величини між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,05$). Необхідно зазначити, що досліджуваний морфометричний показник ($16,50 \pm 0,27$) мкм виявився більшим на 3,8 % порівняно з аналогічною величиною ($15,90 \pm 0,22$) мкм при 7-и добовому токсичному гепатиті.

Діаметр прекапілярів слизової оболонки товстої кишки в цей період досліджуваного органу змінювався аналогічно. При цьому вказаний морфометричний параметр виявився меншим на 8,5 % порівняно з аналогічним контрольним, більшим на 3,2 % за такий же показник попередньої групи ($9,40 \pm 0,12$) мкм.

Діаметр капілярів слизової оболонки товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту зменшився на 6,0 % порівняно з таким самим контрольним параметром. Досліджуваний метрофометричний показник був також на 2,8 % більшим за аналогічний параметр попередньої групи (7-ми добовий гепатит).

В даних експериментальних умовах посткапіляри слизової оболонки товстої кишки розширювалися на 8,4 % порівняно з тими ж параметрами контрольної групи, а венули на 10,2 % (рис. 3.30).

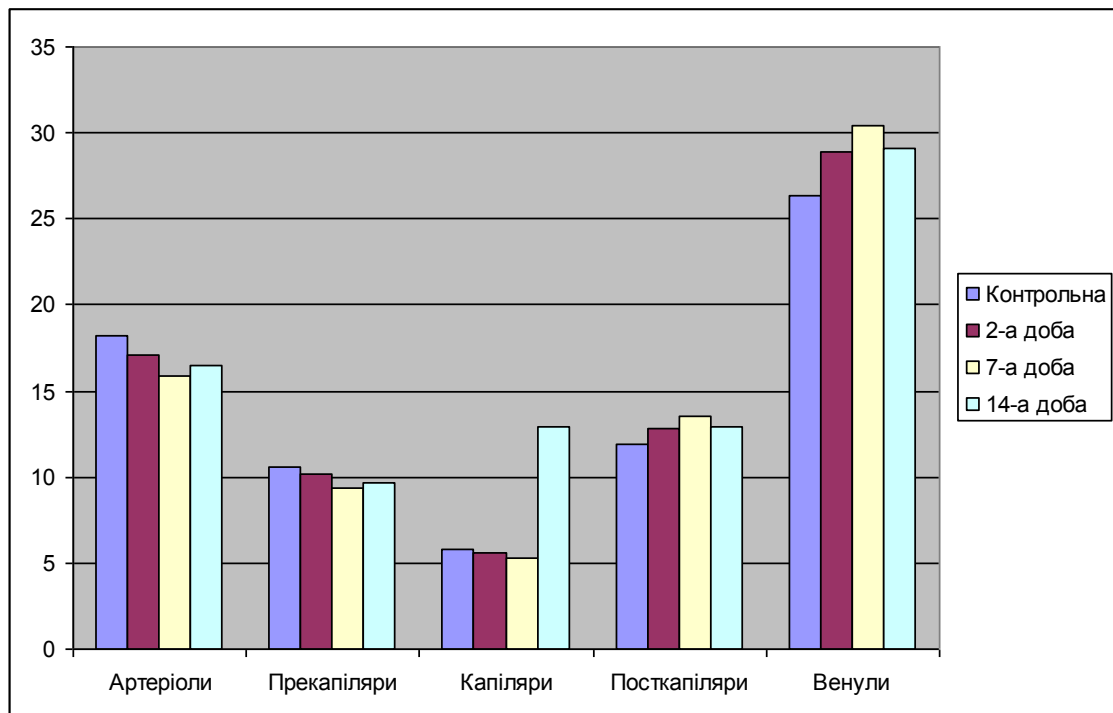


Рис. 3.30. Морфометрична характеристика мікрогемоциркуляторного русла слизової оболонки товстої кишки білих щурів у різні строки токсичного гепатиту.

Число судин мікрогемоциркуляторного русла слизової оболонки товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту було зменшеним на 4,1 % порівняно з контрольними величинами і на 2,6 % більшими порівняно з попередньою групою спостережень $3160,00 \pm 57,60$ (рис. 3.31).

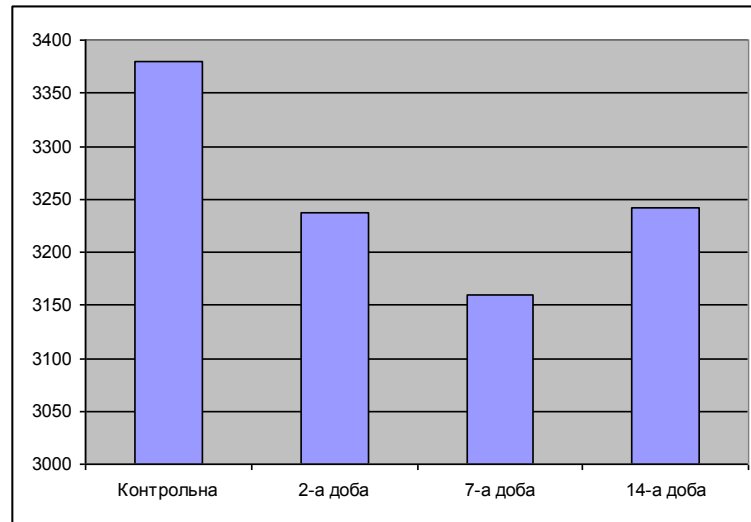


Рис. 3.31. Щільність судин мікрогемодиркуляторного русла на 1 мм² слизової оболонки товстої кишки білих щурів у різні строки токсичного гепатиту.

Світлооптичним дослідженням мікрокапілярів з налитими судинами мікрогемодиркуляторного русла товстої кишки виявлено, що при токсичному гепатиті вони суттєво змінювалися. Найбільш виражені структурні зміни досліджуваних судин спостерігалися на 7-у добу досліду .

В даних умовах патології відмічалася нерівномірність діаметру судин мікрогемодиркуляторного русла, їхня звивистість, чисельні саккуляції, їх облітерація, безсудинні зони (рис.3.32, 3.33).

Структурна перебудова цих судин у найбільшому ступені відмічалася у підслизовій основі товстої кишки. Можливо, це пов'язано з тим, що у підслизовій основі товстої кишки судини мікрогемодиркуляторного русла у зв'язку із особливостями її складових та морфології можуть у найбільшому ступені міняти свою структуру.



Рис. 3.32. Нерівномірність просвіту, звивистість судин мікрогемодинамічного русла, безсудинні зони в підслизовій основі товстої кишки при токсичному гепатиті. Тушжелатинова наливка судин товстої кишки. Зб.: $\times 100$.



Рис. 3.33. Звивистість судин мікрогемодинамічного русла, нерівномірність їх діаметру і безсудинні зони в м'язовій оболонці товстої кишки при токсичному гепатиті. Туш-желатинова наливка судин товстої кишки. Зб.: $\times 100$.

Морфометричними вимірами судин мікрогемоциркуляторного русла підслизової основи товстої кишки при токсичному гепатиті виявлено, що структура досліджуваних елементів була змінена у більшому ступені порівняно із судинами мікрогемоциркуляторного русла слизової оболонки досліджуваного органа (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Морфометрична характеристика судин мікрогемоциркуляторного русла підслизової основи товстої кишки при токсичному гепатиті (M±m)

Показник	Група спостережень			
	контрольна	2-а доба	7-а доба	14-а доба
Діаметр артеріол, мкм	18,50± 0,36	16,70± 0,33*	15,50± 0,30**	16,60± 0,33**
Діаметр прекапілярів, мкм	10,75± 0,18	9,90± 0,15*	9,40± 0,15**	9,80± 0,18*
Діаметр капілярів, мкм	5,85± 0,11	5,50± 0,12*	5,20± 0,09**	5,40± 0,12*
Діаметр посткапілярів, мкм	12,10± 0,18	13,30± 0,21**	14,20± 0,21	16,50± 0,18**
Діаметр венул, мкм	26,80± 0,48	30,10± 0,45**	31,90± 0,48***	30,30± 0,42**
Число судин мікрогемоциркуляторного русла	4130,15± 76,20	3842,20± 71,50*	3552,90± 66,30**	3826,70± 72,30*
Примітки: 1.* – p<0,05; 2.** – p<0,01; 3.*** – p<0,001 – величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних.				

Так, на 2-у добу досліду діаметр артеріол підслизової основи товстої кишки зменшився з (18,50± 0,36) до (16,70± 0,33) мкм. Варто вказати, що наведені цифрові величини статистично достовірно між собою (p<0,05) відрізнялися. При цьому останній морфометричний параметр виявився меншим за попередній на 9,7 %. Діаметр прекапілярів підслизової основи досліджуваного органа у змодельованих потолгичних умовах також зменшився з (10,75±0,18) до (9,90±0,15) мкм, тобто на 7,9 %. Між наведеними величинами виявлена

статистично достовірно різниця ($p < 0,05$). Майже аналогічні зміни виявлені при морфометрії капілярів підслизової основи досліджуваного органа на 2-у добу токсичного гепатиту. В цей період діаметр капілярів виявився зменшеним майже на 6,0 %, тобто він знизився з $(5,85 \pm 0,11)$ до $(5,50 \pm 0,12)$ мкм ($p < 0,05$)

Виносна ланка мікрогемодиркуляторного русла підслизової основи товстої кишки на 2-у добу токсичного гепатиту розширювалася. Так, діаметр посткапілярів при цьому збільшився з $(12,10 \pm 0,18)$ до $(13,30 \pm 0,21)$ мкм. Між наведеними цифровими величинами знайдено статистично достовірну різницю ($p < 0,01$). При цьому останній морфометричний параметр перевищував попередній на 9,9 %. Діаметр венул підслизової основи товстої кишки в даних умовах патології виявився збільшеним на 12,3 %. Число судин мікрогемодиркуляторного русла при цьому зменшувалося з $(4135,15 \pm 76,20)$ до $(3842,20 \pm 71,50)$, тобто на 7,1 %. Наведені морфометричні показники між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,05$).

На 7-у добу токсичного гепатиту досліджувані структури змінювалися у більшому ступені порівняно з попередніми спостереженнями. Так, діаметр артеріол підслизової основи товстої кишки в змодельованих експериментальних умовах зменшився з $(18,50 \pm 0,36)$ до $(15,50 \pm 0,30)$ мкм, тобто на 16,2 %. Між наведеними морфометричними параметрами відновлена статистично достовірна різниця ($p < 0,01$). Діаметр прекапілярів при цьому зменшився на 12,5 %, а капілярів на 11,1 %. Посткапіляри та венули підслизової основи товстої кишки на 7-у добу токсичного гепатиту виявились розширеними. При цьому діаметр посткапілярів збільшився на 17,3 %, а венул на 19,0 %. Кількість судин мікрогемодиркуляторного русла товстої кишки на 1 мм^2 тканини на 7-у добу токсичного гепатиту зменшилася з $4130,15 \pm 76,20$ до $3551,90 \pm 66,30$.

Наведені цифрові величини статистично достовірно відрізнялися між собою ($p < 0,01$). Останній морфометричний показник виявився меншим за попередній на 14,0 % .

На 14-у добу токсичного гепатиту морфометричні показники судин мікрогемодиркуляторного русла підслизової основи товстої кишки виявились

зміненіми в меншому ступені порівняно із 7-и добовою патологією (див. табл. 3.10). Так, діаметр артеріол в цих умовах експерименту виявився зменшеним на 10,2 % порівняно з аналогічною контрольною величиною, діаметр прекапілярів – на 6,9 %, а капілярів – на 7,7 %.

Посткапіляри підслизової основи товстої кишки в досліджуваних патологічних умовах розширювались на 11,57 %, а венули – на 13,0 %. Число судин мікрогемодинамічного русла в підслизовій основі товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту суттєво зменшувалося.

Даний морфометричний показник при цьому знизився з $(4130,15 \pm 76,20)$ до $(3826,70 \pm 72,30)$ мкм. Між наведеними цифровими величинами виявлена статистично достовірна різниця ($p < 0,05$) і останній морфометричний показник був меншим за аналогічний контрольний на 7,3 %.

Аналізом морфометричних параметрів судин мікрогемодинамічного русла товстої кишки встановлено, що структура названих елементів змінювалася також у м'язовій оболонці досліджуваного органа при токсичному гепатиті (табл. 3.12).

При цьому виявлено, що діаметри досліджуваних судин істотно змінювалися вже на 2-у добу змодельованої патології. Так, діаметр артеріол у м'язовій оболонці товстої кишки на 2-у добу токсичного гепатиту зменшився з $(17,90 \pm 0,30)$ мкм до $(16,80 \pm 0,27)$ мкм, тобто на 6,1 %. Варто вказати, що представлені вище морфометричні параметри статистично достовірно відрізняються між собою ($p < 0,05$).

Майже аналогічно змінювалися в змодельованих патологічних умовах діаметри прекапілярів та капілярів м'язової оболонки товстої кишки. При цьому діаметр прекапілярів знизився на 3,92 %, а капілярів – на 4,67 %. Виносна ланка гемодинамічного русла (посткапіляри, венули) м'язової оболонки досліджуваного органа на 2-у добу токсичного гепатиту розширювалися. Так, діаметр посткапілярів м'язової оболонки товстої кишки зріс з $(11,50 \pm 0,15)$ до $(12,20 \pm 0,15)$ мкм, тобто на 6,08 %.

Морфометрична характеристика судин мікрогемоциркуляторного русла м'язової оболонки товстої кишки при токсичному гепатиті ($M \pm m$)

Показник	Група спостережень			
	Контрольна	2-а доба	7-а доба	14-а доба
Діаметр артеріол, мкм	17,90± 0,30	16,80± 0,27*	16,30± 0,39*	16,50± 0,27*
Діаметр прекапілярів, мкм	10,20± 0,12	9,80± 0,12*	9,30± 0,15**	0,40± 0,12**
Діаметр капілярів, мкм	5,56± 0,12	5,30± 0,09	5,10± 0,12*	5,20± 0,09*
Діаметр посткапілярів, мкм	11,50± 0,15	12,20± 0,15*	12,50± 0,18***	12,40± 0,15**
Діаметр венул, мкм	26,10± 0,45	28,08± 0,42*	28,70± 0,48	28,10± 0,42**
Щільність судин мікрогемоциркуляторного русла	3290,80± 62,50	3292,10± 62,40	3120,26± 62,40	3120,26± 61,20
Примітки: 1.* – $p < 0,05$; 2.** – $p < 0,01$; 3.*** – $p < 0,001$ – величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних.				

Між наведеними цифровими величинами виявлена статистично достовірна різниця ($p < 0,05$). Діаметр венул м'язової оболонки досліджуваного органа на 2-у добу токсичного гепатиту збільшився з $(26,10 \pm 0,45)$ до $(28,08 \pm 0,42)$ мкм. Наведені цифрові величини між собою статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися. При цьому останній морфометричний параметр перевищував попередній на 7,58 %. Кількість судин мікрогемоциркуляторного русла на 1 мм^2 м'язової тканини товстої кишки в умовах змодельованої патології зменшились з $(3292,10 \pm 62,50)$ до $(3120,26 \pm 62,40)$, тобто майже на 3,0% .

На 7-у добу змодельованої патології описані зміни морфометричних параметрів мікрогемоциркуляторного русла виявилися зміненими найбільше порівняно з іншими строками експерименту (2-ю і 14-ю добою). Встановлено, що на 7-у добу токсичного гепатиту діаметр артеріол м'язової оболонки

досліджуваного органа дорівнював $(16,30 \pm 0,33)$ мкм. Наведений морфометричний параметр виявився меншим за аналогічний показник при двохдобовому досліді на 2,97 %, а за такий самий контрольний параметр на 8,9 %.

Зміни діаметрів прекапілярів та капілярів в даних змодельованих експериментальних умовах виявилися аналогічними. При цьому діаметр прекапілярів м'язової оболонки товстої кишки зменшився з $(10,20 \pm 0,21)$ до $(9,30 \pm 0,15)$ мкм, тобто на 8,8 %. Необхідно також вказати, що наведені цифрові величини статистично достовірно ($p < 0,01$) відрізнялися між собою. При цьому необхідно також зазначити, що діаметр прекапілярів на 7-у добу досліді був меншим за такий же показник м'язової оболонки товстої кишки на 2-у добу токсичного гепатиту на 5,1 %. Діаметр капілярів м'язової оболонки товстої кишки в цей період експерименту складав $(5,10 \pm 0,12)$ мкм. Даний морфометричний параметр статистично достовірно відрізнявся ($p < 0,005$) від аналогічного контрольного $(5,56 \pm 0,12)$ мкм і виявився меншим від останнього на 8,27 %.

Венозна частина мікрогемодинамічного русла (посткапіляри, венули) в умовах змодельованої патології істотно розширювалася. Діаметр посткапілярів м'язової оболонки товстої кишки на 7-у добу токсичного гепатиту дорівнював $(12,50 \pm 0,18)$ мкм. Дана цифрова величина перевищувала аналогічну контрольну $(11,50 \pm 0,15)$ мкм на 8,7 %, а таку ж величину попередньої групи спостережень на 2,46 %. Діаметр венул м'язової оболонки досліджуваного органа зріс з $(26,10 \pm 0,45)$ до $(28,70 \pm 0,48)$ мкм, тобто на 9,96 %. При визначенні різниці між наведеними цифровими величинами встановлено, що коефіцієнт Стьюдента складав 3,95. Отримана цифрова величина свідчила, що наведені вище морфометричні параметри статистично достовірно ($p < 0,05$) між собою відрізнялися. При цьому кількість судин мікрогемодинамічного русла на 1 мм^2 м'язової оболонки товстої кишки в цей період досліді виявилася зниженою на 5,18 % порівняно з таким же контрольним параметром.

На 14-у добу досліду морфометричні параметри судин мікрогемодинамічного русла м'язової оболонки товстої кишки були змінені у меншому ступені порівняно з 7-ю добою токсичного гепатиту. Діаметр артеріол при цьому виявився зниженим на 7,8 %, діаметр прекапілярів на 8,8 %, а капілярів – на 6,47 % порівняно з аналогічними морфометричними параметрами контрольних спостережень.

Діаметр посткапілярів м'язової оболонки товстої кишки в цей період експерименту збільшився з $(11,50 \pm 0,15)$ до $(12,40 \pm 0,15)$ мкм, тобто на 7,8 %. Наведені морфометричні параметри також статистично достовірно між собою відрізнялися ($p < 0,01$). Аналогічний показник венул в даних патологічних умовах зріс з $(26,10 \pm 0,45)$ до $(28,10 \pm 0,48)$ мкм, тобто на 7,76 %. Між наведеними морфометричними показниками виявлена статистично достовірна різниця ($p < 0,05$). Кількість судин мікрогемодинамічного русла м'язової оболонки товстої кишки на 14-у добу зменшилася на 4,27 %.

Проведеними морфометричними дослідженнями судин мікрогемодинамічного русла товстої кишки при змодельованому токсичному гепатиті виявлено, що найбільш виражена структурна перебудова досліджуваних елементів проходила на 7-у добу експерименту. При цьому в найбільшому ступені зміненими виявилися морфометричні показники судин мікрогемодинамічного русла, які локалізувалися в підслизовій основі товстої кишки.

Досліджено також локальні імунні реакції у слизовій оболонці товстої кишки при змодельованому токсичному гепатиті. Отримані при цьому дослідженні показники представлені в табл. 3.13.

Усестороннім аналізом представлених даних встановлено, що в усі строки змодельованої патології вони суттєво змінювалися. Варто вказати, що ці зміни вже виявилися на 2-у добу експерименту. Встановлено, що в цей період проведеного досліду число плазматичних клітин з Ig A у слизовій оболонці товстої кишки збільшилося з $(310,4 \pm 9,3)$ до $(341,4 \pm 9,6)$. При порівнянні даних цифрових величин і визначенні між ними різниці виявлено, що коефіцієнт Стьюдента дорівнював 2,3. Отримана цифра свідчила про те, що порівнювальні

вище морфоімунологічні параметри між собою статистично достовірно ($p < 0,05$) відрізнялися.

Таблиця 3.13

**Локальні імунні реакції в слизовій оболонці товстої кишки
експериментальних тварин ($M \pm m$)**

Показник	Група спостереження			
	Контрольна	2-а доба	7 доба	14 доба
Плазматичні клітини з Ig A	310,4± 9,3	341,4± 9,6*	389,5± 9,9**	305,3± 8,7*
Плазматичні клітини з Ig M	187,3± 4,8	225,3± 5,4**	338,20± 9,3***	290,4± 7,5***
Плазматичні клітини Ig G	75,8± 1,8	87,2± 1,8**	125,1± 3,3***	110,5± 2,7***
Плазматичні клітини Ig E	28,60± 0,69	33,90± 0,81**	37,18± 0,90	34,50± 0,84**
Рівень секреторного імуноглобуліну, г/л	0,720± 0,018	0,790± 0,018*	0,960± 0,024***	0,810± 0,021*
Примітки: 1.* – $p < 0,05$; 2.** – $p < 0,01$; 3.*** – $p < 0,001$ – величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних.				

Кількість плазматичних клітин з Ig M на 1 мм^2 слизової оболонки товстої кишки на 2-у добу змодельованого токсичного гепатиту зросла з $187,3 \pm 4,8$ до $225,3 \pm 5,4$, тобто на 20,3 %. Варто також зазначити, що наведені вище показники між собою статистично достовірно ($p < 0,01$) відрізнялися.

Число плазматичних клітин з Ig G у слизовій оболонці товстої кишки на 2-у добу експерименту складало $87,2 \pm 1,8$. Дана цифрова величина переважала аналогічну контрольну $75,8 \pm 1,8$ на 15,0 %. При визначенні різниці між наведеними показниками встановлено, що коефіцієнт Стюдента при цьому дорівнював 4,48. Дана цифрова величина свідчила, що порівнювальні цифрові величини між собою істотно ($p < 0,01$) відрізнялися.

У процесі вивчення локальних імунних реакцій у товстій кишці при змодельованому токсичному гепатиті виявлено, що змінювалося також число

імуноцитів, що продукують Ig E. Так, у контрольних спостереженнях кількість плазматичних клітин з Ig E дорівнювала на 1 мм^2 слизової оболонки товстої кишки $28,60 \pm 0,69$, а при токсичному гепатиті – $33,90 \pm 0,81$. Наведені цифрові величини статистично достовірно між собою відрізнялися ($p < 0,01$). При цьому останній морфоімунологічний параметр перевищував попередній на 18,2 %. У змодельованих патологічних умовах зростав також рівень секреторного імуноглобуліну А у слизовій оболонці товстої кишки. При цьому на 2-у добу даний показник зріс з $(0,720 \pm 0,018)$ до $(0,790 \pm 0,018)$ г/л, тобто на 9,7 %. Між наведеними цифровими величинами також встановлена статистично достовірна ($p < 0,05$) різниця.

Отримані та проаналізовані показники свідчать, що при токсичному гепатиті істотно змінюються локальні імунні реакції, що підтверджувалося нерівномірною, диспропорційною зміною числа плазматичних клітин, що продукують основні класи імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G) та секреторного імуноглобуліну А. Знайдені процеси свідчили про напруженість та неповноцінність локальних імунних реакцій у слизовій оболонці товстої кишки при токсичному гепатиті.

Проведеними дослідженнями встановлено, що локальні імунні реакції у слизовій оболонці товстої кишки при змодельованому токсичному гепатиті у більшому ступені виявилися змінені на 7-у добу експерименту. В даних експериментальних умовах число плазматичних клітин з Ig A у слизовій оболонці товстої кишки зросло з $310,4 \pm 9,3$ до $389,5 \pm 9,9$, тобто на 25,5 %. Наведені цифрові дані також статистично достовірно ($p < 0,01$) відрізнялися між собою.

На 7-у добу токсичного гепатиту кількість плазмоцитів з Ig M у слизовій оболонці товстої кишки збільшилася з $187,3 \pm 4,8$ до $338,20 \pm 9,3$. Варто зазначити, що між наведеними показниками існувала суттєва різниця ($p < 0,001$). При цьому останній показник перевищував попередній у 1,8 рази.

Проведеним вивченням локальних імунних реакцій встановлено, що на 7-у добу досліду число плазматичних клітин з Ig G у слизовій оболонці

досліджуваного органа досягло $125,1 \pm 3,3$. Варто вказати, що дана цифрова величина перевищувала аналогічну контрольну у 1,7 рази і статистично достовірно ($p < 0,001$) від неї ($75,8 \pm 1,8$) відрізнялася.

Кількість плазматичних клітин з Ig E у слизовій оболонці товстої кишки на 7-у добу дослідження дорівнювала $37,18 \pm 0,90$. Встановлено, що даний показник перевищував такий же контрольний ($28,60 \pm 0,69$) у 1,3 рази. Виявлена також статистично достовірна різниця ($p < 0,001$) між наведеними цифровими величинами.

Рівень секреторного імуноглобуліну у слизовій оболонці товстої кишки на 7-у добу дослідження зріс з ($0,720 \pm 0,018$) до ($0,960 \pm 0,024$) г/л. При визначенні різниці між наведеними цифровими величинами встановлено, що коефіцієнт Стьюдента при цьому дорівнював 8,0, що вказувало на суттєву різницю між наведеними ($p < 0,001$) показниками. Встановлені та проаналізовані імуноморфологічні показники свідчать, що найбільш виражена диспропорційність та незбалансованість імунних реакцій виявлена на 7-у добу експерименту.

У результаті вивчення імунних реакцій в слизовій оболонці товстої кишки виявлено, що на 14-у добу токсичного гепатиту вони дещо покращувалися порівняно із 7-и добовим експериментом. Так, в даний період дослідження число плазмоцидів, які продукують Ig A, у слизовій оболонці товстої кишки дорівнювало $350,3 \pm 8,7$. Дана цифрова величина виявилася меншою за таку ж попередню на 10,06 % і перевищувала аналогічну контрольну на 12,8 %.

Кількість плазматичних клітин з Ig M у слизовій оболонці товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту виявилася меншим за такий же попередній імуноморфологічний показник на 14,1 %. Варто також зазначити, що число плазматичних клітин з Ig M у слизовій оболонці товстої кишки на 14 добу експерименту виявилася більшим за аналогічний імунологічний показник контрольних спостережень на 55,0 %.

Збільшенням залишалася те ж число плазматичних клітин з Ig G у слизовій оболонці товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту ($110,5 \pm 2,7$) порівняно з таким же контрольним показником ($75,8 \pm 1,8$). При цьому

попередній імуноморфологічний параметр перевищував останній у 1,46 рази. Кількість плазматичних клітин у слизовій оболонці товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту виявилось меншим за такий же показник на 7-у добу досліджуваної експериментальної патології на 14,4 % (рис. 3.34).

На 14-у добу змодельованого токсичного гепатиту число плазмоцитів з Ig E у слизовій оболонці товстої кишки дорівнювало $34,50 \pm 0,84$ і було меншим за аналогічний показник при 7-и добовому експерименті на 7,2 %. При цьому досліджуваний імуноморфологічний параметр перевищував аналогічний контрольний на 20,6 %.

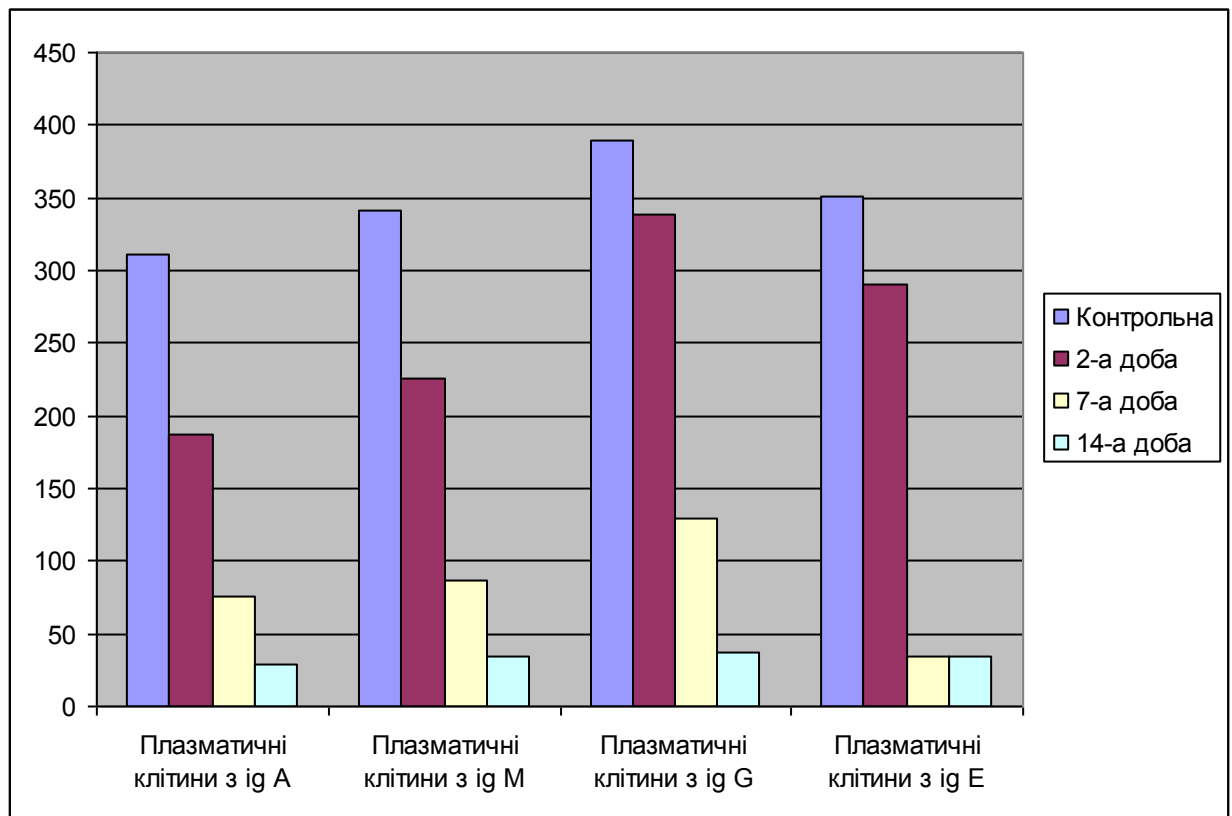


Рис. 3.34. Динаміка локальних імунних реакцій в слизовій оболонці товстої кишки експериментальних тварин в різні строки токсичного гепатиту.

Рівень секреторного імуноглобуліну А у слизовій оболонці товстої кишки на 14-у добу досліду дорівнював $(0,810 \pm 0,021)$ г/л. Дана цифрова величина перевищувала на 12,5 % аналогічну контрольну $((0,720 \pm 0,018)$ г/л). Варто також зазначити, що наведені імунологічні показники статистично достовірно

($p < 0,05$) між собою відрізнялися. Рівень секреторного імуноглобуліну А у слизовій оболонці товстої кишки на 14-у добу токсичного гепатиту виявився меншим за такий же показник при 7-и добовому експерименту ($0,960 \pm 0,024$) г/л на 15,6 % необхідно також вказати, що концентрації секреторного імуноглобуліну А на 14-у добу досліду та 7-у добу між собою суттєво ($p < 0,01$) відрізнялися (рис. 3.35).

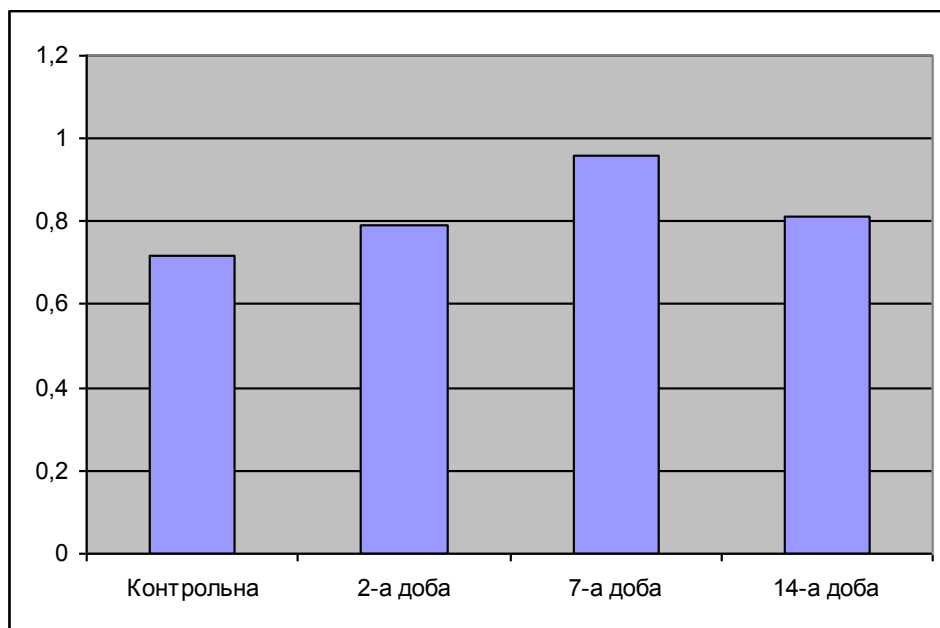


Рис. 3.35. Динаміка рівня секреторного імуноглобуліну, (г/л) у слизовій оболонці товстої кишки експериментальних тварин в різні строки токсичного гепатиту.

Проведені імуноморфологічні дослідження свідчать, що при змодельованому токсичному гепатиті істотно змінюються локальні імунні реакції у слизовій оболонці товстої кишки. Динаміка змін досліджуваних імуноморфологічних показників слизової оболонки товстої кишки при токсичному гепатиті свідчить, що ці імунні реакції напружені та нестабільні, тобто локальний імунний гомеостаз досліджуваного органа істотно порушується при змодельованій патології.

При змодельованому токсичному гепатиті суттєво змінювалися

показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту. Дані біохімічних досліджень представлені у табл. 3.14.

Встановлено, що досліджувані біохімічні показники змінювалися вже на 2-у добу змодельованого токсичного гепатиту. Так, рівень малонового диальдегіду в цей період дослідження збільшився з $(13,42 \pm 1,06)$ до $(22,08 \pm 1,29)$ мкмоль/л, тобто у 1,64 рази. Наведені цифрові величини між собою статистично достовірно відрізнялися ($p < 0,001$). Досліджуваний біохімічний показник на 7-у добу дослідження виявився найвищим $(27,34 \pm 1,32)$ і перевищував аналогічну величину попередньої групи на 23,8 %, а контрольний показник у 2,04 рази. На 14-у добу токсичного гепатиту концентрація малонового диальдегіду у сироватці крові складала $(17,88 \pm 0,39)$ мкмоль/л. Дана цифрова величина виявилася меншою на 34,6 % порівняно з аналогічним біохімічним показником при семидобовому токсичному гепатиті. Остання величина, що відображала концентрацію малонового диальдегіду в сироватці крові, на 14-у добу токсичного гепатиту $(17,88 \pm 0,39)$ мкмоль/л статистично достовірно ($p < 0,001$) відрізнялася від такої ж контрольної.

Таблиця 3.14

Біохімічні показники дослідних тварин при токсичному гепатиті (М+ m)

Показник	Групи тварин			
	контрольна	2 доба	7 доба	14 доба
МДА, мкмоль/л	$13,42 \pm 1,06$	$22,08 \pm 1,29$ ***	$27,34 \pm 1,32$ ***	$17,88 \pm 0,39$ ***
ДК, мкмоль/л	$1,61 \pm 0,12$	$5,84 \pm 0,22$ ***	$6,53 \pm 0,26$ ***	$7,03 \pm 0,36$ ***
Каталаза, мкат/л	$21,91 \pm 2,31$	$16,10 \pm 1,12$ *	$30,59 \pm 3,04$ *	$31,28 \pm 2,41$ **
ЕП, %	$36,8 \pm 1,4$	$79,4 \pm 4,6$ ***	$86,1 \pm 5,9$ ***	$77,5 \pm 4,9$ ***
Церулоплазмін, мг/л	$123,2 \pm 8,9$	$75,6 \pm 3,4$ ***	$94,3 \pm 6,9$ *	$90,5 \pm 5,9$ **
Примітки: 1.* – $p < 0,05$; 2.** – $p < 0,01$; 3.*** – $p < 0,001$ – величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних.				

Концентрація дієнових кон'югатів у сироватці кров контрольної групи тварин дорівнювала $(1,61 \pm 0,12)$ мкм, а на 2-у добу токсичного гепатиту – $(5,84 \pm 0,22)$ кмоль/л. Варто вказати, що між наведеними виявлена статистично достовірна різниця ($p < 0,001$). Остання цифрова величина перевищувала попередню у 3,6 рази. На 7-у добу токсичного гепатиту концентрація дієнових кон'югатів у сироватці крові дорівнювала $(6,53 \pm 0,26)$ кмоль/л, а на 14-у добу – $(7,03 \pm 0,36)$ мкмоль/л. Наведені цифрові величини статистично достовірно відрізнялися від контролю ($p < 0,001$). При цьому останній показник перевищував аналогічний контрольний у 4,36 рази.

Одним з основних антиоксидних ферментів клітини є каталаза, яка знешкоджує пероксид водню. Фермент каталізує реакцію розкладання пероксиду водню до води і, таким чином, ще на стадії зародження блокує ланцюг перекисного окиснення. В результаті проведених нами досліджень виявлено, що при експериментальному токсичному ураженні печінки активність каталази в сироватці крові статистично достовірно знижується (на 26,5 %) на 2-у добу спостереження. Нами також встановлено, що на 7-у та 14-у доби патологічного процесу цей показник істотно підвищується: $(30,59 \pm 3,04)$ мккат/л та $(31,28 \pm 2,41)$ мккат/л проти $(21,91 \pm 2,31)$ мккат/л в групі інтактних тварин. Можливо, це є результатом мобілізації захисно-компенсаторних механізмів у відповідь на інтенсифікацію вільнорадикальних процесів. З іншого боку, у пізніші строки підвищення активності каталази за умов даної патології є наслідком деструктивної дії гепатотоксину на мембрани гепатоцитів та епітеліоцитів і виходу ферменту в позаклітинний простір. Очевидно, руйнування плазматичних мембран і мембран пероксидом, де знаходиться основна кількість каталази, супроводжується посиленням її виходом у кров.

Особливої уваги заслуговує дослідження в сироватці крові мідьвмісного білка церулоплазмину, якому притаманні ферментативні антиоксидні властивості. Відомо, що церулоплазмин синтезується мембранозв'язаними полісомами гепатоцитів. В ураженому організмі внаслідок змін в антиоксидантній системі порушуються механізми утилізації та інактивації

перекисних продуктів, що сприяє надмірному накопиченню метаболітів перекисного окиснення ліпідів у крові. Нами встановлено статистично достовірне зниження вмісту церулоплазміну у всі терміни спостереження. Так, на 2-у добу у групі дослідних тварин цей показник становив $(75,6 \pm 3,4)$ мг/л, тобто був меншим по відношенню до аналогічного показника у групі інтактних тварин на 38,6 %. На 7-у та 14-у доби спостереження вміст церулоплазміну в сироватці крові тварин з експериментальним токсичним ураженням печінки зростав, що може вказувати на активацію факторів антиоксидантної системи внаслідок ініціації компенсаторно-захисних механізмів. Однак слід вказати, що незважаючи на відмічення посилення синтезу церулоплазміну його концентрація була статистично достовірно меншою порівняно з аналогічним показником у групі контрольних тварин (на 23,5 % та на 26,5 % відповідно).

Отруєння організму супроводжується синдромом ендогенної інтоксикації, який є наслідком посилення вільнорадикальних процесів в ураженому організмі. Під впливом екзогенних токсичних чинників ініціюються процеси перекисного окиснення ліпідів, порушується енергозабезпечення клітин печінки та кишки, зростає активність лізосомальних гідролаз, що веде до погіршення функціонального стану печінки, її здатності до біоконверсії та надходження в системний кругообіг великої кількості токсичних для організму сполук. Підтвердженням написаного є зростання еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ), який на 2-у добу токсичного гепатиту збільшився у 2,15 рази, на 7-у добу – у 2,34 рази і на 14-у добу – у 2,1 рази.

При виконанні даної науково-дослідної роботи проводилися також імунологічні дослідження. При цьому в крові визначали вміст основних класів імуноглобулінів (Ig Ig A, M, G), фагоцитарне число, відсоток фагоцитуючих лейкоцитів, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Проведені дослідження виявили також суттєві зміни в імунологічному статусі експериментальних тварин (табл. 3.15).

Одним з основних передбачуваних механізмів пошкодження слизової оболонки кишок при патологічних ураженнях різного генезу є утворення

імунних комплексів. При відкладанні таких імунних комплексів в слизовій оболонці кишок активується система комплементу, що індукує комплементзалежну цитотоксичність лімфоцитів.

У змодельованих патологічних умовах істотно зростає вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) порівняно з інтактною групою тварин. Так, при гострому токсичному ураженні печінки (2-а доба експерименту) кількість ЦІК у сироватці крові тварин даної групи складала (112,3±17,8) ум.од., тобто була вищою по відношенню до інтактної групи тварин у 2,3 рази. На 7-у добу патологічного процесу цей показник становив (153,1±23,5) ум.од. Останній показник у 3,0 раз перевищував аналогічну контрольну величину.

На 14-у добу спостереження вміст ЦІК також статистично достовірно ($p < 0,01$) зріс порівняно з аналогічним параметром у практично здорових тварин і складав (101,3±7,1) ум.од., а при контролі – (49,9±6,2) ум.од. відповідно. Даний показник був вищим від контрольного у 2,0 рази.

Таблиця 3.15

Імунологічні показники дослідних тварин при токсичному гепатиті (М+m)

Показник	Групи тварин			
	контрольна	2 доба	7 доба	14 доба
Ig A, г/л	0,561±0,033	1,188±0,211**	1,165±0,270*	0,729±0,411**
Ig M, г/л	0,712±0,101	1,111±0,122	0,894±0,501	0,721±0,014
Ig G, г/л	2,021±0,264	2,826±0,163*	4,115±0,427***	4,757±0,436***
ФЧ	3,31±0,21	2,71±0,13*	2,42±0,14**	2,38±0,12**
% ФЛ	33,6±1,8	24,4±0,12***	21,2±0,1***	21,4±0,1***
ЦІК, ум.од.	49,9±6,2	112,3±17,8***	153,1±23,5***	101,3±7,1***
Примітки: 1.* – $p < 0,05$; 2.** – $p < 0,01$; 3.*** – $p < 0,001$ – величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних.				

Основна роль в елімінації циркулюючих імунних комплексів належить полінуклеарам, а також циркулюючим або тканинним макрофагам. Швидкість

елімінації залежить від багатьох параметрів, зокрема, велику роль в накопиченні ЦК і тривалій їх персистенції в організмі, що створює небезпеку виникнення імунокомплексних захворювань, відіграє ємність фагоцитарної системи. Високий рівень ЦК, що утворилися і тривалий час циркулюють, перевищуючи „порог ємності” лейкоцитів, визначає в деяких випадках їх перевантаження і веде до пригнічення фагоцитуючої активності даної системи. У розвитку імунокомплексного процесу важливе значення мають розміри імунних комплексів, оскільки найбільш патогенними є імунні комплекси середнього і малого розміру, здатні приєднувати комплемент. Ці імунні комплекси взаємодіють з низкою регуляторних систем організму, викликаючи реакцію пошкодження [86, 87]. З одного боку, поява у крові і тканинах циркулюючих імунних комплексів є цілком нормальним явищем, що розвивається практично при будь-якому деструктивному процесі. З другого боку, якщо ці комплекси не ліквідовуються, розвивається імунокомплексна патологія (рис. 3.36).

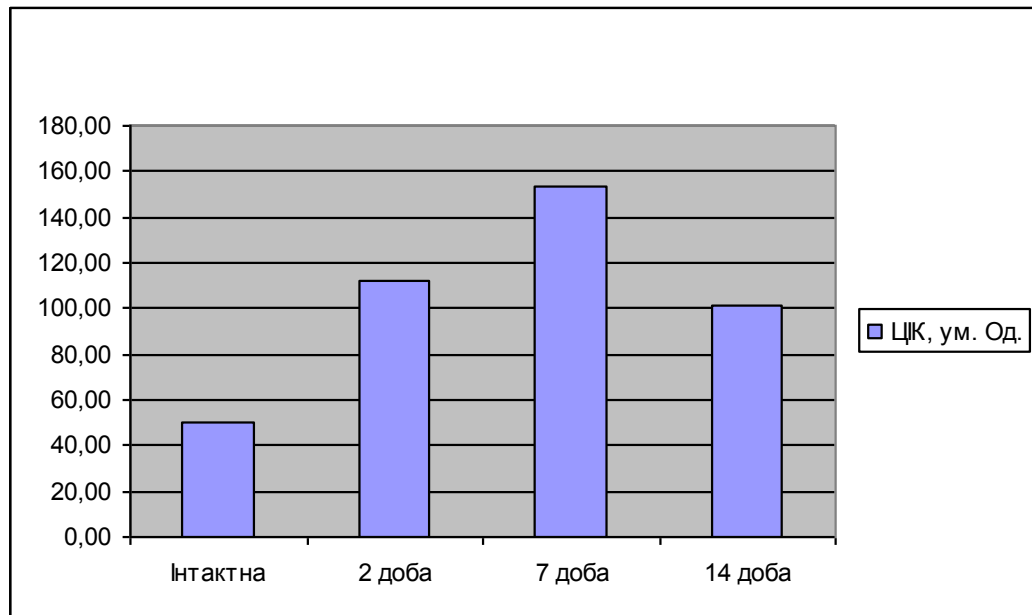


Рис. 3.36. Динаміка циркулюючих імунних комплексів у дослідних тварин в різні строки токсичного гепатиту.

За даного ураження у дослідних тварин суттєво змінювалася фагоцитарна активність лейкоцитів. Так, нами відмічено зниження ефективності двох

основних параметрів фагоцитуючої системи: фагоцитарного числа (ФЧ) та кількості фагоцитуючих лейкоцитів (% ФЛ). Здатність фагоцитів істотно зменшувалася у всі терміни спостереження: на 2-у добу – на 22,1 %; на 7-у добу – на 36,8 % і на 14-у добу – на 39,1 %. Кількість лейкоцитів, здатних до поглинання токсичних субстанцій, також статистично достовірно була меншою у всі строки спостереження по відношенню до аналогічного показника групи інтактних тварин. Найбільш істотним було зменшення цього показника на 7-у та 14-у доби: на 58,5 % та 57,0 % відповідно. Всі вищезазначені зміни були статистично достовірними. Описана динаміка функціонування фагоцитуючої системи свідчить про істотне пригнічення її активності та зниження неспецифічного клітинного імунітету організму дослідних тварин (рис. 3.37).

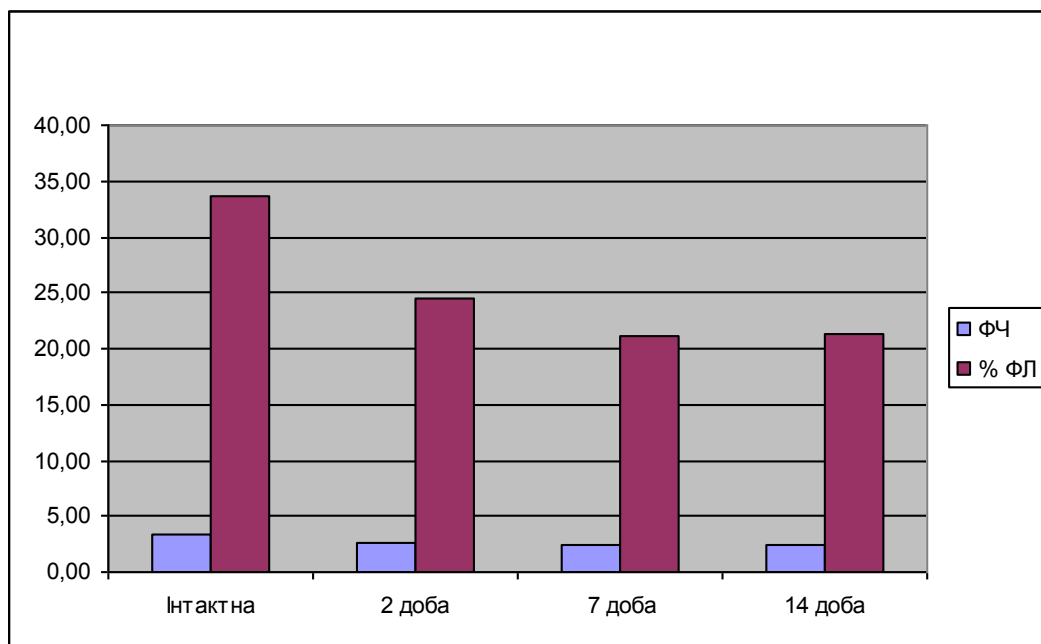


Рис. 3.37. Динаміка змін фагоцитарного числа та фагоцитарного індекса у дослідних тварин у різні строки токсичного гепатиту.

Експериментальне токсичне ураження печінки та кишки характеризувалось також суттєвою зміною рівнів основних класів імуноглобулінів (Ig A, M, G) у сироватці крові.

На ранньому періоді розвитку патологічного процесу в товстій кишці внаслідок супутнього і первинного токсичного ураження печінки (2-а та 7-а

добу експерименту) вміст Ig A зростає, що свідчить про активізацію так званого „первинного бар’єрного механізму” імунологічного захисту слизової оболонки травного тракту в цілому та товстої кишки зокрема. Цей показник у вказані строки спостереження статистично достовірно перевищує аналогічний у групі інтактних тварин (у 2,1 та 2,0 рази відповідно). На 14-у добу експерименту концентрація Ig A знижується по відношенню до попередніх термінів спостереження, проте все ще статистично достовірно вищою, ніж у практично здорових білих щурів. Описана динаміка концентрації Ig A вказує на виснаження першого ешелону імунного захисту слизової оболонки товстої кишки та на компенсаторну активацію В-лімфоцитів до синтезу Ig M та Ig G. Рівень сироваткового Ig M зазнавав найбільшого зростання на 2-у та 7-у добу, коли його концентрація складала відповідно $(1,111 \pm 0,122)$ г/л та $(0,894 \pm 0,501)$ г/л, що було на 56,0 та 25,6 % більше, порівняно з інтактними тваринами.

Хронізація патологічного процесу в товстій кишці, що розвинувся на фоні первинного токсичного ураження печінки, посилення у ній деструктивних та запальних процесів, супроводжувалися статистично значимим ($p < 0,001$) зростанням концентрації сироваткового Ig G у всі терміни спостереження. Так, цей показник перевищував аналогічний у здорових тварин на 2-у добу експерименту на 39,8 %; на 7-у добу спостереження – у 2,0 рази та на 14-у добу розвитку патологічного процесу – у 2,4 рази.

Таким чином, вищеописане свідчить, що при гострому токсичному ураженні печінки у організмі дослідних тварин розвиваються патологічні процеси, основною характеристикою яких є посилення процесів вільнорадикального окислення, дисфункція факторів системи антиоксидного захисту, а також виражені зміни двох основних захисних систем організму – клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Застосуванням кореляційного аналізу виявлено, що сильний взаємозв’язок існував між відносним об’ємом пошкоджених епітеліоцитів товстої кишки та концентрацією малонового диальдегіду в сироватці крові ($r = +0,90 \pm 0,03$). Відмічено також сильний кореляційний зв’язок

($r=+0,872\pm 0,021$) між названим вище морфометричним параметром та рівнем дієнових кон'югатів у крові.

Майже аналогічний коефіцієнт парної кореляції відмічений між відносним об'ємом пошкоджених ендотеліоцитів дрібних артерій товстої кишки на 7-у добу досліду та між концентрацією у сироватці крові малонового діальдегіду ($r=+0,875\pm 0,027$) та рівнем дієнових кон'югатів ($r=+0,864\pm 0,021$).

Сильний кореляційний зв'язок ($r=+0,786\pm 0,018$) виявлений між концентрацією циркулюючих імунних комплексів у крові та між відносним об'ємом пошкоджених покривних епітеліоцитів товстої кишки. Між відносним об'ємом пошкоджених ендотеліоцитів дрібних артерій товстої кишки та концентрацією циркулюючих імунних комплексів у крові коефіцієнт парної кореляції дорівнював ($r=+0,830\pm 0,027$).

Висновок. Комплексом біохімічних та морфологічних методів встановлено, що змодельований введенням в організм дослідних тварин тетрахлоретану гепатит супроводжується вираженими судинними розладами, альтеративними, інфільтративними процесами та істотними змінами морфометричних параметрів структур стінки товстої кишки. При цьому найбільш виражені структурні зміни досліджуваного органа виявлені на 7-у добу експерименту. В даних умовах досліду товщина слизової оболонки товстої кишки зросла на 12,0 %, підслизової основи – на 15,5 %, м'язової оболонки – на 5,6 %, серозної оболонки – на 15,0 %, що ускладнювалося суттєвими змінами підслизово-м'язового, слизово-м'язового індексів. На 7-у добу досліду капілярно-епітеліальні відношення у слизовій оболонці досліджуваного органа зменшилися на 8,7 %, ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах слизової оболонки збільшилися на 3,5 %, а в ендотеліоцитах артерій дрібного калібру – на 8,4 %, відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів досягав ($40,5\pm 1,8$) %. Токсичне ураження печінки тетрахлорметаном супроводжується вираженою структурною перебудовою артерій середнього та дрібного калібрів товстої кишки. У більшому ступені структурної перебудови зазнали артерії дрібного калібру досліджуваного органа. Морфологічні зміни цих судин

характеризувалися потовщенням їх стінки, збільшенням товщини медії, звуженням просвіту, вираженим ушкодженням їх ендотеліоцитів, відносний об'єм яких при цьому досягав $(27,30 \pm 1,20)$ %. Індекс Керногана, що відображає пропускну здатність вказаних артерій досліджуваного органа, при цьому знизився у 1,6 рази. При змодельованій експериментальній патології на 7-у добу досліду приносна ланка мікрогемоциркуляторного русла (артеріоли, прекапіляри) звужується на 12,8-16,2 %, обмінна (капіляри) – на 11,1 %, а виносна (посткапіляри, венули) розширюється на 17,3-19,0 %. Розширення останніх мікросудин свідчило про домінування венозного застою в мікрогемоциркуляторному руслі, що підтримує та посилює гіпоксію у стінці товстої кишки.

При токсичному гепатиті в усі строки експерименту у слизовій оболонці товстої кишки нерівномірно, диспропорційно змінювалася кількість плазматичних клітин з Jg A, Jg M, Jg G, Jg E, істотно порушувалося співвідношення між ними, що вказувало на напруженість та нестабільність локального імунного гомеостазу у досліджуваній структурі та свідчило про істотне погіршення в ній цитопротекторних механізмів. Виявлений також сильний позитивний кореляційний взаємозв'язок між відносним об'ємом ушкоджених ендотеліоцитів артерій дрібного калібру, уражених епітеліоцитів слизової оболонки досліджуваного органа та концентраціями у крові малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів і циркулюючих імунних комплексів.

Результати розділу опубліковані у таких працях автора:

1. Головатюк Л. М. Оцінка імунологічної реактивності білих щурів за умов токсичного ураження печінки в експерименті / Л. М. Головатюк // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – Симферополь : Издательский центр КГМУ, 2007. – Т. 143, ч. IV. – С. 26–28.

2. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка особливостей ремоделювання артерій товстої кишки при токсичному гепатиті / М. С. Гнатюк, Л. М. Головатюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 12, № 4 (48). – С. 31–34.

3. Головатюк Л. М. Морфометрична оцінка судин мікрогемодинамічного русла товстої кишки при токсичному гепатиті / Л. М. Головатюк // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія Біологія. – 2009. – № 4 (41). – С. 107–110.

4. Головатюк Л. М. Морфометрична характеристика стінки товстої кишки при токсичному гепатиті / Л. М. Головатюк, А. М. Пришляк // Вісник морфології. – 2011. – № 3 (Т. 17). – С. 471–473.

5. Вікові особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень в ендотеліоцитах артерій товстої кишки / М. С. Гнатюк, А. М. Пришляк, Л. М. Головатюк, Л. В. Татарчук // Вісник наукових досліджень. – 2010. – № 4 (61). – С. 119–121.

6. Головатюк Л. М. Морфометрична характеристика структур слизової оболонки товстої кишки експериментальних тварин при токсичному ураженні печінки / Л. М. Головатюк // XI ювілейний міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 10-12 травня 2007 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 230.

7. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка особливостей ремоделювання артерій товстої кишки при токсичному гепатиті / М. С. Гнатюк, Л. М. Головатюк // Діагностика і терапія поєднаних хвороб органів травлення : міжобласна науково-практична конференція, 22-23 листопада 2007 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 17–18.

8. Головатюк Л. М. Морфометрична оцінка судин мікрогемодинамічного русла товстої кишки при токсичному гепатиті / Л. М. Головатюк, М. С. Гнатюк // Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології : науково-практична конференція, 10-11 червня 2009 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 38–39.

9. Головатюк Л. М. Особливості структурної перебудови артеріальних судин мікрогемодинамічного русла товстої кишки при токсичному гепатиті / Л. М. Головатюк // Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб : науково-практична конференція, 15-16 квітня 2010 р. : матер.конф. – Вінниця, 2010. – С. 19–20.

10. Головатюк Л. М. Особливості структурної перебудови судин венозного русла товстої кишки при токсичному гепатиті / Л. М. Головатюк // Вклад молодих спеціалістів в розвиток науки і техніки : науково-практична конференція, 20 травня 2010 р. : матеріали конф. – Харків, 2010. – С. 26–27.

11. Головатюк Л. М. Оцінка активності перебігу процесів ПОЛ та стану АОС при токсичному ураженні печінки / Л. М. Головатюк // Человек – природа – общество: теория и практика безопасности жизнедеятельности, экологии валеологии : Международная научно-практическая конференция, 28-29 октября 2010 р. : сб. материалов конф. – Симферополь : НИЦ КИПУ, 2011. – Вып. 4. – С. 137–139.

12. Головатюк Л. М. Особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень в ендотеліоцитах артерій товстої кишки щурів у віковому аспекті / Л. М. Головатюк // XV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 27-29 квітня 2011 р. : матеріали конгр. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 230.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Комплексне морфометричне вивчення стінки товстої кишки та її судин дозволило отримати кількісну морфологічну характеристику патологічного процесу у досліджуваному органі при токсичному гепатиті, більш адекватно та достовірно визначити поширеність і направленість патологічних явищ і логічно пояснити їх.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що при токсичному гепатиті в патологічний процес втягується також товста кишка. При змодельованому патологічному стані в досліджуваному органі виявлялися виражені судинні розлади, альтеративні та інфільтративні процеси. Широке застосування при цьому морфометричних методів дослідження дозволило отримати всесторонню та об'єктивну інформацію про кількісні морфологічні особливості морфогенезу товстої кишки при ураженні печінки тетрахлорметаном. Необхідно також зазначити, що до сьогоденного дня товста кишка є предметом вивчення морфологами, гастроентерологами, хірургами, патофізіологами, ендокринологами, імунологами, мікробіологами [8, 10, 19, 29, 56, 73, 76, 155, 202]. В результаті проведеного дослідження встановлено, що при змодельованих патологічних умовах виникає істотна структурна перебудова стінки товстої кишки, яка характеризується нерівномірними диспропорційними змінами просторових характеристик її оболонок, крипт, некробіотичними процесами в епітеліоцитах, гладких міоцитах, ендотеліоцитах, стромальних елементах, морфологічними змінами в стінках артеріальних судин та гемомікроциркуляторного русла.

При цьому найбільш виражена структурна перебудова стінки товстої стінки виявлена на 7-у добу токсичного гепатиту. В змодельованих експериментальних патологічних умовах товщина слизової оболонки збільшилася на 12,0 %, підслизова основа – на 15,5 %, м'язової оболонки – на 5,6 %. Нерівномірне диспропорційне зростання просторових характеристик

слизової оболонки, підслизової основи та м'язової оболонки товстої кишки, призводило до істотних порушень співвідношень між ними, що адекватно відображали відносні морфометричні параметри: підслизово-м'язовий та слизово-м'язовий індекси. При цьому підслизово-м'язовий індекс збільшився майже на 6,4 %, а слизово-м'язовий індекс знизився на 3,8 %. Знайдена зміна співвідношень між морфометричними параметрами оболонок стінки товстої кишки при токсичному гепатиті свідчили про виникнення порушень в органічному структурному гомеостазі [129]. В змодельованих умовах патології зміненим виявився також тканинний структурний гомеостаз, що адекватно підтверджувалося суттєвими змінами відносних об'ємів капілярів, епітеліоцитів, порушенням капілярно-епітеліальних відношень у слизовій оболонці товстої кишки. Так, відносний об'єм капілярів при змодельованих патологічних умовах на 7-у добу дослідження статистично достовірно ($p < 0,001$) зменшився з $(0,02200 \pm 0,00021)$ до $(0,01806 \pm 0,00018)$ %, тобто на 17,9 %, а відносний об'єм епітеліоцитів – на 10,4 %. Зниження даного морфометричного параметру можна пояснити зростанням просторових характеристик досліджуваних клітин [2, 34, 80]. Зміненими при цьому виявилися також капілярно-епітеліальні відношення у слизовій оболонці товстої кишки, які на 7-у добу експерименту достовірно ($p < 0,05$) зменшилися на 8,7 %, що свідчило про погіршення кровопостачання досліджуваних структур [29, 79]. Необхідно також зазначити, що при досліджуваному токсичному гепатиті істотно зміненим виявився також клітинний структурний гомеостаз, що підтверджувалося динамікою ядерно-цитоплазматичних відношень в покривних епітеліоцитах. Даний морфометричний параметр на 7-у добу токсичного гепатиту зріс на 3,5 %. В досліджуваній період експерименту глибина крипт товстої кишки збільшилася на 11,9 %, а ширина – на 15,9 %. За даними деяких дослідників [78, 89, 115] відомо, що вже на початкових етапах ураження печінки спостерігаються морфологічні зміни у слизовій оболонці товстої кишки. Наведене судження підтверджувалося також нашими дослідженнями, що об'єктивно підтверджувалося світлооптично та

морфометрично. Гістологічно вже на 2-у добу досліджу у слизовій оболонці товстої кишки виявилися судинні розлади, дистрофічні та некробіотичні зміни епітеліоцитів та їх десквамація, ступінь змін яких на 7-у добу експерименту був більш вираженим. Морфометрично встановлено, що відносний об'єм пошкоджених покривних епітеліоцитів на 2-у добу токсичного гепатиту зріс у 2,25 рази, а на 7-у добу – у 14,46 разів.

Варто також зазначити, що описана та морфометрично доведена незбалансована просторова перебудова оболонок ураженої товстої кишки при токсичному гепатиті могла ускладнитися порушенням кровопостачання, інервації досліджуваних структур, а також змінити клітинну полярність. Остання істотно впливає на оксидні процеси, електричні потенціали, перепади кальцію, зв'язаного з плазматичними мембранами, рН в цитоплазмі клітини та міжклітинній рідині [104, 146, 160]. Описані процеси та явища можуть призводити до вираженої дисфункції органа [102, 193, 198], а також істотно погіршують цитопротекторні механізми слизової товстої кишки [63, 97, 114, 196].

Деякі дослідники структурну перебудову порожнистих органів травної системи при токсичних впливах на організм трактують по-іншому, вказуючи, що при цьому тільки слизова оболонка втягується у патологічний процес, що призводить до її структурної перебудови [1, 69, 115]. Отримані результати при проведеному дослідженні стверджують, що при токсичному гепатиті у патологічний процес втягуються всі оболонки товстої кишки, але найвираженіші структурні зміни при цьому виникають у слизовій оболонці та підслизовій основі дослідженого органа.

При отриманні великого обсягу кількісного морфологічного матеріалу та його аналізу було встановлено, що важливе місце в патоморфогенезі товстої кишки при токсичному гепатиті належить структурним змінам артерій товстої кишки, тобто їхньому ремодельованню та судин мікрогемодинамічного русла даного органа.

Ремоделювання артерій – це зміна їхньої структури та функцій в різних патологічних умовах. В даний час ремоделювання розглядається як відповідь усіх складових стінки судин різних органів (ендотеліоцитів, гладеньких міоцитів, сполучнотканинних елементів і т.д.) на різні негативні фактори (гіпоксія, токсемія, гіперхолістеринемія, гіперглікемія та ін.), а також гемодинамічні та нейрогуморальні зміни в організмі [72, 157]. Необхідно вказати, що добре вивчені закономірності ремоделювання артерій серцевого м'яза при атеросклерозі, артеріальній та легеневої гіпертензії, серцевої недостатності [156, 176]. Необхідно зазначити, що особливості ремоделювання артерій товстої кишки при токсичному гепатиті вивчені недостатньо.

Результати отримані при проведенні даного дослідження свідчать, що вже на 2-у добу експерименту морфометричні параметри досліджуваних артерій змінювалися. При цьому вираженішою структурна перебудова їхньої стінки була в артеріях дрібного калібру товстої кишки. В цей період дослідження статистично достовірно порівняно з контрольними кількісними показниками змінювалися в артеріях середнього калібру товстої кишки індекс Керногана, товщина медії, відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів. В артеріях дрібного калібру, незважаючи на короткий строк експерименту, суттєво зміненими виявились всі досліджувані морфометричні параметри. Відносний об'єм уражених ендотеліоцитів в даних експериментних умовах в артеріях дрібного калібру товстої кишки дорівнював $(11,70 \pm 0,30) \%$.

Найбільш виражена структурна перебудова досліджуваних артерій встановлена на 7-добу дослідження. При цьому досліджувані судини товстої кишки середнього калібру були істотно втягнуті в патологічний процес. Особливостями ремоделювання названих артерій було потовщення їхньої стінки, збільшення товщини медії, звуження просвіту судин та зниження індексу Керногана. Описана структурна перебудова артеріальних судин товстої кишки в умовах змодельованої патології і особливо виявлені зміни останнього параметра (індексу Керногана) свідчили про зниження їхньої пропускної здатності та погіршення кровопостачання досліджуваного органа [32, 157, 158].

Необхідно зазначити, що індекс Керногана у дрібних артеріях товстої кишки у вказаний період дослідження виявився найменшим і дорівнював $(6,20 \pm 0,06)$ %.

В умовах змодельованої патології зазнавали структурної перебудови ендотеліоцити досліджуваних судин товстої кишки та їхні ядра. При цьому просторові характеристики цитоплазми ендотеліоцитів та їхніх ядер були змінені неоднаково, що призводило до порушення ядерно-цитоплазматичних відношень в досліджуваних клітинах. Суттєві зміни ядерно-цитоплазматичних відношень в клітинах деякі автори трактують [2, 129, 174] як істотні порушення клітинного структурного гомеостазу.

Знайдене та описане ремоделювання артерій товстої кишки призводило до погіршення її кровопостачання, гіпоксії яка ускладнювалась дистрофічними, некробіотичними та інфільтративними процесами, що мали місце в стінці досліджуваного органа при змодельованій й експериментальній патології. Підтвердженням описаного є зростання відносного об'єму пошкоджених ендотеліоцитів в досліджуваних судинах товстої кишки. При цьому відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів в артеріях середнього калібру складав $(12,60 \pm 0,33)$ %, а у артеріях дрібного калібру – $(27,30 \pm 1,20)$ %. Наведені морфометричні показники свідчать, що більш виражені структурні зміни виявлені в артеріях дрібного калібру. Деякі дослідники стверджують, що цим судинам належить основна роль у кровопостачанні органів, вони більш функціонально навантажені у фізіологічних умовах і частіше та у більшому ступені уражаються при різних патологічних процесах порівняно із більшими артеріальними стовбурами [82, 126, 157].

Відомо, що в останній час в патогенезі уражень різних органів та систем важливу роль відводять ендотелію судин. Останній сьогодні розглядається як багатофункціональний ендокринний орган, який не тільки містить рецептори до різних гормонів, що впливають на регуляцію тонус судин, зсідання крові, імунологічну резистентність організму, але секретує і звільняє у кров та судинну стінку речовини, що мають вазоконстрикторні та вазодилататорні властивості. Відомо, що серед релаксуючих факторів найефективнішим є оксид

азоту (NO), який продукується в ендотеліоцитах з амінокислоти L-аргініну за допомогою NO-синтази. Вазоактивні пептиди – ендотеліни мають вазоконстрикторну дію і серед них найактивнішим є ендотелін-1 [156, 170].

При ураженні ендотеліоцитів, яке найбільш вираженим у наших дослідженнях було на 7-у добу експерименту, виникає ендотеліальна дисфункція. При останній знижується продукція ендотеліоцитами оксиду азоту, зростає синтез ендотеліну-1, рівень ендоперекисів, активних форм кисню, знижується чутливість гладком'язових клітин до вазодилататорів і не тільки зменшується синтез оксиду азоту цими клітинами, але й активуються процеси його деградації, особливо у випадку оксидантного стресу. При останньому в організмі утворюються багато вільних радикалів, які пригнічують активність ендогенних антиоксидантних систем, що забезпечують елімінацію екзоперекисів вільних форм кисню. Порушення вказаної рівноваги між активністю процесів генерації та інактивації вільних радикалів і ускладнюється підвищеною окислювальною деградацією біологічних молекул [50, 63, 107].

Деякі дослідники стверджують, що пошкодження ендотеліоцитів, їхня дисфункція, зниження продукції оксиду азоту – це основні фактори прогресування гіпоксичних, дистрофічних, некробіотичних процесів у органах, що можуть призвести до його недостатнього функціонування, тобто дисфункції [80, 97, 177, 200].

Відомо, що при ремоделюванні артерій зростає їхня жорсткість, зменшується ступінь їхньої вазодилатації. Описане ремоделювання судин та знайдене в наших дослідженнях призводить до звуження їхнього просвіту, зниженням пропускної здатності, зменшенням кровопостачання органа та гіпоксії [157, 190].

Знайдене вважають істотними морфологічними змінами, що суттєво впливають на повноцінне функціонування органного мікрогемодинамічного русла [83]. Про погіршення кровопостачання досліджуваного органа при токсичному гепатиті свідчили також капілярно-епітеліальні відношення. Даний морфометричний параметр найбільш зміненим виявився на сьому добу

експерименту. Так, в нормі він дорівнював $(0,230 \pm 0,005)$, а на 7-у добу експерименту $(0,210 \pm 0,003)$, тобто даний морфометричний показник знизився на 8,7 %, що вказувало на істотне зменшення щільності судин гемомікроциркуляторного русла по відношенню до епітеліоцитів слизової оболонки товстої кишки.

Цікавими морфометричними параметрами виявилися також ядерно-цитоплазматичні відношення. В епітеліоцитах вони дорівнювали $(0,0710 \pm 0,0009)$, а у ендотеліоцитах артерій дрібного калібру непошкодженого досліджуваного органа вони склали $(0,275 \pm 0,003)$. Останній показник суттєво переважав попередній і свідчив, що ядро в ендотеліоцитів займає більшу частину цитоплазми порівняно з епітеліоцитом. Знайдене та описане вказує, що в ендотеліоциті співвідношення між просторовими характеристиками ядра та цитоплазми клітини змінено на користь ядра порівняно з епітеліоцитами.

Різні параметри, що відображають співвідношення між морфометричними показниками ядра та цитоплазми залежить від багатьох факторів: функціонального стану клітин, ступеня їхнього диференціювання, дії пошкоджуючих агентів [2, 129, 144]. Відомо, що ендотеліоцити, які контактують з кров'ю і беруть саму активну участь у транспорті поживних речовин та виведенні продуктів життєдіяльності клітин інтенсивніше навантаженні порівняно з епітеліоцитами. Можливо, це одна із багатьох причин, що обумовлює високу величину ядерно-цитоплазматичних відношень в ендотеліальних клітинах артерій [47, 129].

В змодельованих патологічних умовах кількісні характеристики ендотеліоцитів досліджуваних артерій товстої кишки та її епітеліоцитів змінювалися нерівномірно та диспропорційно, виявлена особливість структурної перебудови цитоплазми та ядер ендотеліоцитів та епітеліоцитів призводила до суттєвих змін ядерно-цитоплазматичних відношень у досліджуваних клітинах, вказуючи на порушення клітинного структурного гомеостазу [2, 129, 209]. Слід зазначити, що ступінь змін ядерно-цитоплазматичних відношень в ендотеліоцитах та епітеліоцитах корелював з поширеністю та глибиною

патологічних процесів у досліджуваному органі. Знайдене та описане дає можливість вважати, що ядерно-цитоплазматичні відношення в клітинах є надійним та об'єктивним показником, який відображає взаємозв'язки між ядром і цитоплазмою і адекватно інформує про стан клітин [2].

Морфометричними дослідженнями також виявлено, що найбільш густою сітка судин мікрогемодинамічного русла даного органа локалізована у підслизовій основі. Останнє в деякій мірі обумовлено тим, що колагенові та еластичні волокна підслизової основи товстої кишки орієнтовані за ходом судин [83]. Описане вище та дані літератури свідчать про те, що стан судин підслизової основи, а також її складові відіграють провідну роль у повноцінному кровопостачанні інших оболонок досліджуваного порожнистого органа.

Результати роботи, отримані при морфометричному вивченні дрібних артерій та ланок мікрогемодинамічного русла, свідчать про те, що знайдені судинні розлади повинні відігравати важливу роль в патогенезі уражень товстої кишки при токсичному гепатиті. Морфометрією дрібних артерій товстої кишки було встановлено, що при змодельованому токсичному гепатиті зростає їх зовнішній діаметр, звужується просвіт та потовщується стінка. При цьому виникають також виражені структурні пошкодження останньої. Знайдені зміни стінки досліджуваних судин закономірно призводили до погіршення кровопостачання товстої кишки, що ускладнювалося гіпоксією. Останнє явище підтверджувалося проліферацією ендотеліоцитів в досліджуваних судинах, яка має місце при гіпоксичних станах [19, 158].

Проведеними дослідженнями встановлено, що в мікрогемодинамічному руслі в змодельованих патологічних умовах переважали явища спазму, тобто звуження артеріальних ланок мікроциркуляторного русла та розширення виносних ланок – його венозної частини. Це призводило до венозного повнокрів'я. Варто вказати, що тривале венозне повнокрів'я обумовлює розвиток набряку в судинній стінці та перивазальних тканинах і підтримує стан гіпоксії [83, 95]. Остання сприяє посиленню набряку, а також веде до

дистрофічних та некробіотичних змін клітин та тканин. Це призводило до виникнення запального процесу всіх ланок мікрогемоциркуляторного русла та перивазальної тканини, що могло ускладнюватися блоком капілярів і виключенням їх з системи кровотоку. Необхідно зазначити, що вказані явища виявлялися вже при світлооптичному дослідженні гістологічних препаратів ураженої товстої кишки. Блок судин мікрогемоциркуляторного русла та виключення їх з системи кровотоку є причиною прогресивного руйнування, набряку, деструкції та десквамації їх ендотеліоцитів. Ураження цих клітин призводить до зменшення синтезу оксиду азоту і посилення спазму судин та гіпоксії [156].

Проведеною морфологією судин мікрогемоциркуляторного русла у слизовій, м'язовій оболонках та підслизовій основі товстої кишки при токсичному гепатиті встановлено, що у найбільшому ступені кількісні морфологічні параметри артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів та венул були змінені у підслизовій основі дослідженого органа на 7-у добу досліду. В названих умовах експерименту діаметри артеріол зменшилися на 16,2 %, прекапілярів – на 12,6 %, капілярів на 11,1 %, аналогічні параметри посткапілярів збільшилися на 17,3 %, а венул – на 19,0 %.

В останні роки дослідники надають великого значення вивченню процесу ПОЛ для оцінки стану організму.

Враховуючи зростаючі темпи забруднення навколишнього середовища ксенобіотиками, більшість яких негативно впливають на метаболізм, стає зрозумілим значення проведення дослідів у цьому напрямі. До широко розповсюджених і небезпечних ксенобіотиків належать нітрати, діоксид кремнію, радон, свинець, кадмій, алюміній, ртуть. Усі вони залежно від патологічних умов можуть порушити рівновагу процесів ПОЛ в організмі та призвести до тяжких захворювань. Останнім часом активацію вільнорадикальних процесів в організмі викликають підвищені дози радіації, дії яких постійно піддається населення України [27, 84, 107, 109].

ПОЛ є нормальним метаболічним процесом, який перебігає практично у всіх органах і тканинах живих організмів. Підвищений вміст продуктів ПОЛ у біомембрані призводить до ослаблення її бар'єрної функції та підвищення проникності для органічних речовин та різних іонів.

Підвищення вмісту продуктів ПОЛ відмічено при різних захворюваннях, викликаних як ендогенними, так і екзогенними причинами. При отруєнні тварин CCl_4 внаслідок активації процесів ПОЛ відбуваються зміни фосфоліпідного складу мембран мітохондрій і клітин, що проявляється руйнуванням їх та лізосполук під впливом фосфоліпаз, лізофосфоліпаз та аутолізу. Це призводить до змін окисного фосфорилування, що може бути суттєвим фактором, який вказує на порушення параметрів дихання.

Максимум утворення в печінці продуктів окиснення вільних радикалів (ДК) приходиться на перші години після введення CCl_4 . Це призводить до зниження активності ферментів антиоксидної захисної системи та цитоплазматичних ферментів, що обумовлено пригніченням білкового синтезу, збільшенням продуктів перекисного окиснення ліпідів в печінці та крові [147].

Вміст продуктів ПОЛ у печінці збільшується при її хронічних захворюваннях.

Гепатотропні отрути, а зокрема CCl_4 , викликають інтенсифікацію вільнорадикальних процесів, що пов'язано із зростанням АФК, які в свою чергу спричиняють токсичний вплив на фосфоліпіди плазматичних та цитоплазматичних мембран, викликаючи посилення реакцій ліпопероксидації та утворення вторинних ендогенних токсинів. Це призводить до зміни проникності мембран і нагромадження токсичних продуктів у крові, що і викликає загальну ендогенну інтоксикацію організму. Таким чином, виходячи із даних літератури, видно, що провідна роль в розвитку патологічних процесів та ендогенної інтоксикації в організмі належить процесам вільнорадикального окиснення, утворенню активних форм кисню, які спричиняють токсичний вплив на мембрани клітин, викликають розвиток вторинної інтоксикації. Ці показники можуть використовуватись для діагностики ступеня тяжкості

ушкоджень хімічними екзогенними токсинами, а також в умовах радіаційного ураження. Отже, доцільним було вивчення процесів ліпопероксидації за умов ураження печінки та товстої кишки. За змодельованих патологічних умов виявлено істотне посилення процесів ПОЛ.

В останні роки більшість дослідників вважають, що у розвитку різних патологічних станів важливу роль відіграють цитокіни, які у рамках імунної системи здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом при ураженнях товстої кишки [162, 174, 192, 199]. Гіперпродукція цитокінів призводить до розвитку системної запальної реакції в ушкоджену органі [164, 182, 193], втягнення у патологічний процес віддалених органів та їх ураження [60, 113] і корелює із ступенем зростання перекисного окислення ліпідів [140].

Одним з основних антиоксидних ферментів клітини є каталаза, яка знешкоджує перексид водню. Фермент каталізує реакцію розкладання пероксиду водню до води і таким чином, ще на стадії зародження блокує ланцюг перекисного окиснення. В результаті проведених нами досліджень виявлено, що при експериментальному токсичному ураженні печінки активність каталази в сироватці крові статистично достовірно знижується вже на 2-у добу спостереження. Нами також встановлено, що на 7-му та 14-у доби патологічного процесу цей показник істотно підвищується порівняно з групою інтактних тварин. Можливо, це є результатом мобілізації захисно-компенсаторних механізмів у відповідь на інтенсифікацію вільнорадикальних процесів. З іншого боку, у пізніші строки підвищення активності каталази за умов даного захворювання є наслідком деструктивної дії гепатотоксину на мембрани гепатоцитів та виходу ферменту в позаклітинний простір. Очевидно, руйнування плазматичних мембран і мембран пероксидом, де знаходиться основна кількість каталази, супроводжується посиленням її виходом у кров [30,131, 153].

В ураженому організмі внаслідок змін в антиоксидантній системі порушуються механізми утилізації та інактивації перекисних продуктів, що

сприяє надмірному накопиченню метаболітів ПОЛ у крові. Нами встановлено статистично достовірне зниження вмісту церулоплазміну у всі терміни спостереження. Так, на 2-у добу у групі дослідних тварин цей показник меншим по відношенню до аналогічного показника у групі інтактних тварин на 38,6 %. На 7-у та 14-у доби спостереження вміст церулоплазміну в сироватці крові тварин з експериментальним токсичним ураженням печінки та товстої кишки зростає, що може вказувати на активацію факторів АОС внаслідок ініціації компенсаторно-захисних механізмів.

Отруєння організму супроводжується синдромом ендогенної інтоксикації, який є наслідком посилення вільнорадикальних процесів в ураженому організмі. Під впливом екзогенних токсичних чинників ініціюються процеси ПОЛ, порушується енергозабезпечення клітин печінки та товстої кишки, зростає активність лізосомальних гідролаз, що веде до погіршення функціонального стану уражених органів, їх здатності до біоконверсії та надходження в системний кругообіг великої кількості токсичних для організму сполук. Токсичні сполуки викликають деструкцію плазматичних, цитоплазматичних мембран і деградацію їх білкових та ліпідних компонентів. Дослідження еритроцитарного індексу інтоксикації показало, що на 2-у, 7-у та 14-у доби експерименту даний показник статистично достовірно зростає порівняно з аналогічним показником у групі контрольних тварин (у 2,2, 2,3 та 2,0 рази відповідно).

Підвищення вмісту продуктів ПОЛ відмічено при різних захворюваннях, викликаних як ендогенними, так і екзогенними причинами. При отруєнні тварин CCl_4 внаслідок активації процесів ПОЛ відбуваються зміни фосфоліпідного складу мембран мітохондрій, що проявляється руйнуванням їх та лізосполук під впливом фосфоліпаз, лізофосфоліпаз та аутолізу.

Таким чином, гепатотропні отрути, а зокрема CCl_4 , викликають інтенсифікацію вільнорадикальних процесів, що пов'язано із зростанням АФК, які в свою чергу спричиняють токсичний вплив на фосфоліпіди плазматичних та цитоплазматичних мембран, викликаючи посилення реакцій

ліпопероксидації та утворення вторинних ендогенних токсинів. Це призводить до зміни проникності мембран і нагромадження токсичних продуктів у крові, що і викликає загальну ендогенну інтоксикацію організму [119, 124, 132].

Активність каталази вивчалася при різних станах, що супроводжуються розвитком процесів вільнорадикального окислення. Токсичні ураження печінки та інших органів супроводжуються суттєвим пригніченням активності КТ на всіх стадіях патологічного процесу. Ймовірно, деструкція плазматичних мембран та мембран пероксидом, де знаходиться основний вміст ферменту, призводить до його посиленого виходу в кров. Крім цього, причиною зниження активності КТ може бути викликана токсином деградація вільних та зв'язаних з мембранами ендоплазматичної сітки рибосом, які відповідають за синтез ферменту, за утворення його мономеру і тетрамеру. Цю думку підтверджують дані, що вказують на зниження активності цитоплазматичних ферментів у печінці щурів, отруєних CCl_4 .

Один з основних антиоксидантів плазми крові – церулоплазмін. Особливістю цього білка є висока стабільність до токсичної дії АФК, що дозволяє йому зберігати біологічну активність за умов їх інтенсивної генерації. Церулоплазмін виявляє як специфічну, так і неспецифічну активність. Специфічна активність, що має наслідком зниження рівня активних метаболітів кисню, реалізується за наступними трьома шляхами: 1) церулоплазмін має феррооксидазну активність, окиснюючи іони Fe^{2+} без утворення O_2^- ; 2) він може зумовлювати дисмутацію O_2^- , яка має не ферментативний, а стехіометричний характер; 3) він здатен інактивувати активні форми кисню, які генеруються мієлопероксидазою, захищаючи альфа₁-антипротеїназу від окиснювальної інактивації гіпохлоридом. Ряд авторів пов'язують антиоксидну активність ЦП з окисненим станом іонів міді. В проведених дослідженнях концентрація церулоплазміну на 7-му добу досліду зменшувалася на 23,4 %, а на 14-у – на 26,5 %. Кореляційним аналізом між рівнем церулоплазміну та відносними об'ємами ушкоджених епітеліоцитів та ендотеліоцитів виявлено від'ємний

кореляційний зв'язок і коефіцієнт парної кореляції при цьому відповідно дорівнював ($r = -0,630 \pm 0,018$ і $r = -0,560 \pm 0,015$).

У літературі є дані про зміни показників неспецифічної резистентності організму в умовах ураження печінки $CC1_4$. При цьому на тлі зниження активності комплементу, зростала концентрація лізоциму та підсилювалася фагоцитарна активність лейкоцитів. У ланцюг реакцій, що призводять до імунної відповіді, включаються і клітини селезінки. У тварин, уражених $CC1_4$, має місце виражена затримка елімінації антитіл з крові.

Ураження печінки ксенобіотиками супроводжується порушеннями не тільки гуморальної імунної відповіді, а й клітинних реакцій імунітету. При цьому є дані як про стимуляцію, так і пригнічення цих реакцій. Деякі автори спостерігали при інтоксикації організму зниження функціональної активності Т-лімфоцитів, особливо Т-супресорів, різке пригнічення фагоцитарної активності лейкоцитів, збільшення співвідношення Т-хелпери / Т-супресори [145, 151]. Встановлено, що характер цих змін залежить від дози $CC1_4$ та кратності його введення і пов'язаний із ступенем пошкодження печінки та інших органів і розвитком регенераторних процесів у них. Таким чином, печінка відіграє важливу роль в розвитку імунологічних процесів та її участь в імунній відповіді на дію різних патогенних чинників [162, 172]. Механізми дії багатьох токсичних сполук і їх участь в розвитку імунних реакцій ще не зовсім ясні і потребують подальшого вивчення.

Відомо, що лімфоїдні структури, асоційовані зі слизовими оболонками, приймають активну участь у формуванні місцевого імунітету травної системи. Вивчення лімфоїдних структур, асоційованих зі слизовими оболонками товстої кишки, дозволить підійти до розкриття закономірностей патоморфогенезу названого органа при токсичних ураженнях печінки. Нашими дослідженнями виявлено зміни лімфоїдних структур товстої кишки при змодельованій патології: збільшення кількості лімфоцитів, плазматичних клітин та фібробластів у підслизовій основі досліджуваного органа порівняно з контрольними спостереженнями, що спостерігалось у мікропрепаратах даного

органа світлооптично. Збільшення кількості лімфоцитів та плазматичних клітин у слизовій оболонці товстої кишки при токсичному гепатиті є закономірною реакцією травної системи на введення антигенів різної природи. Збільшення числа лімфоцитів у підслизовій основі та слизовій оболонці досліджуваного органа можна пояснити, виходячи з концепції «лімфоцит – фактор морфогенезу», тому що антигени є специфічним подразником для лімфоїдної системи [13, 58, 173].

Важливу роль у захисті кишки від чужорідних елементів відіграє локальний імунний захист. Імунна система шлунково-кишкового тракту є складною розгалуженою сіткою різних популяцій лімфоїдних та нелімфоїдних клітин і гуморальних факторів. Венозний застій, гіпоксія товстої кишки, якими ускладнюються ураження печінки, призводить до дистрофічних та некробіотичних змін клітин. Останні є антигенами, які частіше знаходяться у просвіті кишки і захоплюються спеціалізованими та неспеціалізованими антигенпредставляючими клітинами. Відомо, що неспеціалізовані антигенпредставляючі клітини, наприклад епітеліоцити кишки можуть взаємодіяти з неактивованими Т-клітинами (Th0) через рецептори головного комплексу гістосумісності класу II. Вони продукують коstimулюючі сигнальні молекули у відсутності запалення, завдяки чому можуть викликати супресію Т-клітин слизової оболонки кишки або анергію цих клітин. В-клітини слизової оболонки кишки диференціюються в плазматичні клітини, які продукують імуноглобуліни в тому числі IgA. З останнього утворюється секреторний IgA (SIgA), який покриває епітеліоцити. Спеціалізовані антигенпредставляючі клітини, наприклад дендритні клітини, експресують цілий спектр образрозпізнаючих рецепторів і коstimулюючих молекул. Вони контролюють як адаптивну імунну відповідь, до якої відносять збалансоване диференціювання неактивних Т-клітин в ефекторні Т-клітини (Th1, Th2, Th17), необхідні для знищення патогенних мікроорганізмів, і в регуляторні Т-клітини (Th, Th3), так і генетично предетерміновану імунну відповідь-активацію ЕК-клітин. При наявності коменсалів і відсутності запалення баланс між ефекторними і регуляторними

субпопуляціями імунних клітин підтримуються з допомогою системи цитокінів. Допоміжні ефекторні клітини (гранулоцити, мастоцити, ЕК-і-ЕКТ-клітини) і макрофаги знаходяться переважно у відповідних компартментах, а допоміжні внутрішньоклітинні механізми інгібування перешкоджають виділенню прозапальних цитокінів і хемоаттрактантів, а також обмежують виділення медіаторів, які пошкоджують тканини [14, 75, 173, 207].

Першою лінією захисту імунної системи слизових оболонок є епітеліальний бар'єр. Епітеліоцити кишки є поляризовані одношарові клітини, покриті слизом, в якій знаходяться мікроорганізми. Апікальна поверхня епітеліальної клітини також покрита SIgA і має шар глікокалікса. Потоки рідини та іонів через кишковий епітелій в основному здійснюються трансцеллюлярним шляхом за допомогою специфічних мембранних насосів та каналів, а також парацеллюлярним шляхом, який контролюється щільними міжклітинними контактами, що складаються з білків окклюдину і клаудинів. Варто вказати, що розпізнавання і процесування антигенів, що знаходяться у просвіті кишки, починаються на епітеліальному рівні. Лімфоїдна тканина слизової оболонки кишки містить Т-клітини, В-клітини, гранулоцити, мастоцити, ЕК-клітини і ЕКТ-клітини, які локалізуються в пухкій волокнистій сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки (лімфоцити власної пластинки). Додаткова високоспеціалізована популяція ентероцитів служать поверхнею поділу між шаром епітелію і нищележачою лімфоїдною тканиною. Ці мікроскладчасті клітини проводять антигени (в тому числі мікроорганізми) до лежачих нижче пластерам лімфоїдної тканини (лімфоїдним фулікулам товстої кишки), де вони зустрічаються з антигенпредставляючими клітинами (дендритними клітинами і макрофагами) Дендритні клітини можуть відкривати щільні міжклітинні контакти між епітеліальними клітинами, випускати дендрити за межі епітелію і безпосередньо захоплювати бактерії та антигени.

Дослідження локальних імунних реакцій у непошкодженій товстій кишці показало, що у слизовій оболонці даного органа зустрічаються плазматичні клітини з основними класами імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G) а також

плазмоцити з Ig E. Встановлено, що при цьому кількість плазматичних клітин з Ig A виявилася найбільшою, дещо менше цих клітин відмічалось з Ig M, ще менше з Ig G. Плазмоцитів з Ig E у слизовій оболонці неураженої товстої кишки було найменше. У гомогенатах слизової оболонки досліджуваного органа спостерігалася помірна кількість секреторного Ig A.

Проведеними імуноморфологічними дослідженнями встановлено, що вже на 2-у добу змодельованого токсичного гепатиту локальні імунні реакції у слизовій оболонці товстої кишки суттєво змінювалися. При цьому число плазматичних клітин з Ig A зросло майже на 10,0 %, кількість клітин з Ig M – на 20,3 %, з Ig G – на 15,0 %, а з Ig E – на 18,5 %. Рівень SIg A у даних умовах експерименту збільшився на 9,7 %. На 7-у добу дослідження встановлені зміни локального імунного гомеостазу були більш вираженими. Так, кількість плазматичних клітин у слизовій оболонці товстої кишки збільшилася на 25,5 % порівняно з IgM – на 80,56 %, з Ig G – на 65,0 %, а з Ig E – на 30,0 %. Рівень SIg A при цьому виявився збільшеним на 33,3 %. На 14-у добу локальні імунні реакції були менш вираженими порівняно з попередніми.

Більшість дослідників вважають, що важливою ланкою локального імунного гомеостазу травної трубки є SIg A, який забезпечує «першу лінію імунного захисту» слизової оболонки від агресивної дії різних пошкоджуючих факторів. Зниження концентрації SIg A свідчить про суттєве порушення вказаного бар'єру захисту [22, 73, 173]. В проведених дослідженнях не спостерігалось зниження рівня SIg A у слизовій оболонці товстої кишки у різні строки токсичного гепатиту, проте відмічалось нерівномірне, диспропорційне збільшення кількості плазматичних клітин з Ig A, M, G, E у вказаній оболонці досліджуваного органа.

Деякі автори також вважають, що стабільності співвідношень між плазматичними клітинами з Ig A, Ig M, Ig G у слизових оболонках дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту належить основна роль у формуванні їхньої резистентності до різних ушкоджень і разом з SIg A вони створюють повноцінний локальний імунний гомеостаз. Виявлена нерівномірність та

диспропорційність змін плазматичних клітин з основними класами імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G) у різні строки токсичного гепатиту свідчила про суттєві порушення вказаних співвідношень, що вказувало на напруженість та нестабільність локальних імунних реакцій у слизовій оболонці товстої кишки [13, 80, 202]. Імуноглобулінам належить важлива захисна функція, завдяки їм зменшується антигенна активність чужорідних речовин, антигенів, мікробів, що проникли в кишку. Імуноглобуліни істотно впливають та регулюють біоценоз кишок [6, 22, 56, 102].

Варто також зазначити, що ступінь порушень співвідношень між плазматичними клітинами з основними класами імуноглобулінів (ig A, Ig M, Ig G) корелював з вираженістю структурної перебудови стінки товстої кишки при токсичному гепатиті, судинними розладами, дистрофічними, некробіотичними, інфільтративними процесами в ній. На 7-у добу експерименту патоморфологічні зміни у стінці товстої кишки були найбільш вираженими. При цьому у слизовій, м'язовій оболонках товстої кишки, у стромі появлялися імунні комплекси та дегранульовані мастоцити. Відкладення імунних комплексів, а також Ig M та Ig G зустрічалися у стінці судин мікрогемодинамічного русла та периваскулярній стромі. Світлооптично при цьому відмічалось потовщення стінки артеріальних судин, звуження їх просвіту, стази, а інколи тромбози та діapedезні крововиливи переважно у венозних судинах мікрогемодинамічного русла, виражені набряки периваскулярної стромі. Наведене вище свідчить, що місцевим імунним реакціям належить важлива роль у морфогенезі уражень товстої кишки.

Наведене вище підтверджувалося також даними кореляційного аналізу, за допомогою якого були виявлені сильні позитивні взаємозв'язки між циркулюючими імунними комплексами та відносними об'ємами пошкоджених епітеліоцитів товстої кишки та відносним об'ємом пошкоджених ендотеліоцитів артерій дрібного калібру досліджуваного органа при змодельованому токсичному гепатиті. У структурних змінах товстої кишки при змодельованій патології не слід ігнорувати також кисневі радикали, кількість

яких при змодельованій патології зростає. Підтверджує сказане також наявність сильного кореляційного зв'язку між ступенями уражень епітеліоцитів і ендотеліоцитів судин товстої кишки при токсичному гепатиті та концентраціями малонового диальдегіду і дієвих кон'югатів у крові.

Ураження печінки тетрахлорметаном, дистрофічні, некробіотичні зміни гепатоцитів, виражений набряк та інфільтрація строми супроводжуються перерозподілом крові між артеріальними та венозними ланками судинної системи вказаного органа і затрудненням відтоку венозної крові від тонкої та товстої кишок. В останній описані явища домінують, виражено зростає ємність венозної частини гемомікроциркуляторного русла, що ускладнюється звивістю та розширенням вен, набряком судинних стінок, дистрофічними та некробіотичними змінами в клітинах і тканинах їх оболонок, набряком, навколосудинних просторів, їх клітинною інфільтрацією, пошкодженням ендотеліоцитів. Венозне повоноркв'я, гіпоксія супроводжуються дистрофічними, некробіотичними, інфільтративними процесами у оболонках товстої кишки, напруженням та нестабільністю локального імунного захисту її слизової оболонки, порушенням моторної евакуаторної, секреторної, травної, всмоктувальної функцій досліджуваного органа. Наведені процеси та явища разом з посиленням перекисного окислення ліпідів, зниженням антиоксидного захисту, імунологічної резистентності та ендогенною інтоксикацією посилюють патоморфологічні зміни та дисфункцію товстої кишки [15, 63, 80, 159].

Варто також зазначити, що подальша деталізація та узагальнення результатів проведених досліджень подана нижче у вигляді висновків.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у встановленні закономірностей структурних і функціональних змін товстої кишки при експериментальному токсичному гепатиті.

1. Токсичне ураження печінки чотирьохлористим вуглецем призводить до значної структурної перебудови слизової оболонки, підслизової основи, м'язової та серозної оболонок товстої кишки, що супроводжується вираженими судинними розладами, альтеративними, інфільтативними процесами та змінами морфометричних параметрів структур досліджуваного органа.

2. В умовах змодельованого експерименту найбільш виражені структурні зміни товстої кишки виявляються на 7-у добу. При цьому товщина слизової оболонки досліджуваного органа зростає на 12,5 %, підслизової основи – на 15,5 %, м'язової оболонки – на 5,6 %, серозної оболонки – на 15,1 %, що призводить до істотних змін підслизово-м'язового та слизово-м'язового індексів і свідчить про виражені порушення структурного органного гомеостазу.

3. При токсичному гепатиті порушення структурного гомеостазу спостерігаються також на тканинному та клітинному рівнях структурної організації товстої кишки. На 7-у добу досліді капілярно-епітеліальні відношення у слизовій оболонці досліджуваного органа зменшуються на 8,7 %, ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах досліджуваного органа зростають на 3,5 %, а в ендотеліоцитах дрібних артерій – на 8,4 %, відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів при цьому досягає $(40,50 \pm 1,80)$ %.

4. Токсичне ушкодження печінки супроводжується вираженою структурною перебудовою переважно артерій дрібного калібру товстої кишки, яка характеризується потовщенням стінки, зростанням товщини медії, звуженням їх просвіту, вираженим ураженням ендотеліоцитів, що ускладнюється ендотеліальною дисфункцією та посиленням гіпоксії. На 7-у

добу досліду відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів цих судин дорівнює $(27,30 \pm 1,20)$ %, а індекс Керногана, що відображає пропускну здатність вказаних артерій досліджуваного органа, знижується у 1, 6 рази.

5. В патоморфогенезі уражень товстої кишки при токсичному гепатиті важлива роль належить структурній перебудові мікрогемоциркуляторного русла, яке у найбільшому ступені змінюється у підслизовій основі досліджуваного органа. При цьому приносна ланка мікрогемоциркуляторного русла (артеріоли, прекапіляри) звужується на 16,2 і 12,6 % , обмінна (капіляри) – на 11,1 %, а виносна ланка (посткапіляри, венули) розширюється на 17,3 і 19,0 %. Останнє свідчить про домінування венозного застою в судинах мікрогемоциркуляторного русла, що підтримує та посилює гіпоксію у стінці товстої кишки.

6. У слизовій оболонці товстої кишки при токсичному ураженні печінки спостерігаються напруженість та нестабільність локальних імунних реакцій, які на 7-у добу експерименту характеризуються незбалансованим, диспропорційним збільшенням плазматичних клітин з Ig A на 25,5 %, з Ig M - на 80,5 %, з Ig G – на 65,0 %, з Ig E – на 33,0 %, рівня Sig A – на 33,3 %. Ступінь локальних імунних змін корелює з глибиною та поширеністю патогістологічних ушкоджень досліджуваного органа.

7. Наявність сильного кореляційного зв'язку між відносним об'ємом пошкоджених ендотеліоцитів артерій дрібного калібру, уражених епітеліоцитів слизової оболонки досліджуваного органа та концентраціями у крові малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів і циркулюючих імунних комплексів свідчить про їх важливу роль в патоморфогенезі уражень товстої кишки при токсичному гепатиті.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдурахманов Д. Т. Алкогольная болезнь печени / Д. Т. Абдурахманов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 6. – С. 4–10.
2. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
3. Андреева І. В. Особливості розвитку гастроентероколопатології при порталній гіпертензії / І. В. Андреева, І. С. Ковальова, О. А. Виноградов // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина". – 2011. – Вип. 2 (41). – С. 9–12.
4. Андрейчин С. М. Регіонарний кровообіг слизової прямої кишки при хронічних невиразкових проктосигмоїдитах / С. М. Андрейчин // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 1. – С. 45–47.
5. Анохіна Г. А. Абдомінальний ішемічний синдром / Г. А. Анохіна // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 1. – С. 42–47.
6. Ардатская М. Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения / М. Д. Ардатская, А. В. Дубинин, О.Н. Минушкин // Тер. архив. – 2001. – № 2. – С. 67–72.
7. Аруин Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – М. : Триада–Х, 1998. – 484 с.
8. Ахтемійчук Ю. Т. Нариси ембріотопографії / Ю. Т. Ахтемійчук. – Чернівці : Букрем, 2008. – 210 с.
9. Ахтемійчук Ю. Т. Анатомічні особливості сигмоподібної ободової кишки у плодів людини / Ю. Т. Ахтемійчук // Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 10–11.

10. Ахтемійчук Ю. Т. Морфогенез сліпої кишки / Ю. Т. Ахтемійчук, Д. В. Проняєв // Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 9–10.
11. Бабак О. Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 6. – С. 4–9.
12. Барышников А. Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин. – М. : Эдиториал УрСС, 2002. – 320 с.
13. Белоусова Е. А. Иммуные механизмы при воспалительных заболеваниях кишечника и принципы селективной иммунокоррекции / Е. А. Белоусова // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Прил. № 7. – С. 48–57.
14. Белоусова Е. А. Патогенез и лечение воспалительных заболеваний кишечника: современные представления / Е. А. Белоусова // Врач. – 2000. – № 3. – С. 14–17.
15. Береза Н. М. Цитокині і їх застосування у лікуванні неспецифічного виразкового коліту / Н. М. Береза, О. О. Крилова // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 2. – С. 39–44.
16. Березов В. М. Внутрішні хвороби : підр. для студентів стомат. фак. / В. М. Березов, В. М. Васильєв, Є. І. Дзись. – Полтава : Форміка, 2002. – 344 с.
17. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В. Т. Ивашкина. – М. : М-Вести, 2002. – 416 с.
18. Бойко Т. Й. Зміни якості життя у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями кишечника під впливом лікування / Т. Й. Бойко, Т. М. Толстикова, О. В. Сорочан // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 5 (61). – С. 36–40.
19. Бондар Г. В. Шляхи підвищення надійності товстокишкових анастомозів / Г. В. Бондар, Н. Г. Семикоз, В. Х. Башеев // Львівський медичний часопис. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 122–126.

20. Бондарев Р. В. Опыт хирургического лечения больных с ишемическим поражением кишечника / Р. В. Бондарев, А. Л. Наден, А. В. Алексеев // Украинський медичний альманах. – 2001. – № 3. – С. 26–30.
21. Бородин Ю. И. Энтеросорбция и энтеросорбенты / Ю. И. Бородин, Л. Н. Рачковская // Первая краевая. – 2001. – № 10. – С. 35–39.
22. Борщ С. К. Диференційоване застосування пробіотиків для лікування кишкових інфекцій та синдрому дисбактеріозу кишечника / С. К. Борщ // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (40). – С. 21–24.
23. Буянова О. В. Механізми міграції лімфоцитів і формування імунної системи в шкірі людини / О. В. Буянова // Галиц. лікар. вісник. – 2000. – Т. 7, № 2. – С. 89–92.
24. Валуйских Е. Ю. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника / Е. Ю. Валуйских, И. О. Светлова, С. А. Курилович // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 68–74.
25. Вдовиченко В. І. Синдром подразненої кишки після перенесеної гострої інфекції та його лікування / В. І. Вдовиченко, І. О. Пасічна // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 5 (61). – С. 108–115.
26. Вельбри С. К. Одновременная оценка уровня иммунных комплексов и иммуноглобулинов для характеристики патологического процесса / С. К. Вельбри, А. Л. Лиллеорг, С. А. Линдстрем // Лаб. дело. – 1988. – № 5. – С. 7–11.
27. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимиров // Вестн. РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43–51.
28. Воробьев Г. И. Колит отключенной толстой кишки / Г. И. Воробьев, А. П. Жученко, А. Ф. Филон, Г. М. Китчиева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 5. – С. 65–70.

29. Гаїна Н. І. Особливості кровопостачання кишкової трубки у період ембріогенезу / Н. І. Гаїна, Б. Г. Макар // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 89–91.

30. Георгіяну М. А. Латрен-поєднання відомих препаратів з новими можливостями / М. А. Георгіяну, В. А. Корсунов // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – Т. 2, № 1. – С. 32–34.

31. Гнатюк М. С. Локальні імунні процеси в товстій кишці при токсичному коліті / М. С. Гнатюк, Л. Н. Рибіцька // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2001. – Вип. 4 (36). – С. 139–145.

32. Гнатюк М. С. Вікові особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень в кардіоміоцитах частин серця / М. С. Гнатюк, Ю. О. Данилевич // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – №2 (7). – С. 52–55.

33. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка особливостей ремоделювання артерій товстої кишки при токсичному гепатиті / М. С. Гнатюк, Л. М. Головатюк // Діагностика і терапія поєднаних хвороб органів травлення : міжобласна науково-практична конференція, 22-23 листопада 2007 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 17–18.

34. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка особливостей ремоделювання артерій товстої кишки при токсичному гепатиті / М. С. Гнатюк, Л. М. Головатюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 12, № 4 (48). – С. 31–34.

35. Вікові особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень в ендотеліоцитах артерій товстої кишки / М. С. Гнатюк, А. М. Пришляк, Л. М. Головатюк, Л. В. Татарчук // Вісник наукових досліджень. – 2010. – № 4 (61). – С. 119–121.

36. Головатюк Л. М. Морфометрична оцінка судин мікрогемодинамічного русла товстої кишки при токсичному гепатиті / Л. М. Головатюк // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія Біологія. – 2009. – № 4 (41). – С. 107–110.

37. Головатюк Л. М. Морфометрична характеристика стінки товстої кишки при токсичному гепатиті / Л. М. Головатюк, А. М. Пришляк // Вісник морфології. – 2011. – № 3 (Т. 17). – С. 471–473.

38. Головатюк Л. М. Морфометрична оцінка судин мікрогемодиалізаторного русла товстої кишки при токсичному гепатиті / Л. М. Головатюк, М. С. Гнатюк // Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології : науково-практична конференція, 10-11 червня 2009 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 38–39.

39. Головатюк Л. М. Морфометрична характеристика структур слизової оболонки товстої кишки експериментальних тварин при токсичному ураженні печінки / Л. М. Головатюк // XI ювілейний міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 10-12 травня 2007 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 230.

40. Головатюк Л. М. Оцінка імунологічної реактивності білих щурів за умов токсичного ураження печінки в експерименті / Л. М. Головатюк // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2007. – Т. 143, ч. IV. – С. 26–28.

41. Головатюк Л. М. Особливості структурної перебудови артеріальних судин мікрогемодиалізаторного русла товстої кишки при токсичному гепатиті / Л. М. Головатюк // Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб : науково-практична конференція, 15-16 квітня 2010 р. : матеріали конф. – Вінниця, 2010. – С. 19–20.

42. Головатюк Л. М. Особливості структурної перебудови судин венозного русла товстої кишки при токсичному гепатиті / Л. М. Головатюк // Вклад молодих спеціалістів в розвиток науки і техніки : наук.-практ. конф., 20 травня 2010 р. : матеріали конф. – Харків, 2010. – С. 26–27.

43. Головатюк Л. М. Оцінка активності перебігу процесів ПОЛ та стану АОС при токсичному ураженні печінки / Л. М. Головатюк // Человек – природа

– общество: теория и практика безопасности жизнедеятельности, экологии валеологии : Международная научно-практическая конференция, 28-29 октября 2010 г. : сб. материалов конф. – Симферополь : НИЦ КИПУ, 2011. – Вып. 4. – С. 137–139.

44. Головатюк Л. М. Особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень в ендотеліоцитах артерій товстої кишки щурів у віковому аспекті / Л. М. Головатюк // XV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 27-29 квітня 2011 р. : матеріали конгр. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 230.

45. Голотюк Л. Є. Синдром ендогенної інтоксикації у щурів при експериментальному гострому α -аргінін індукованому панкреатиті / Л. Є. Голотюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – №2 (11). – С. 122.

46. Головенко О. В. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки / О. В. Головенко, И. Л. Халиф, А. О. Головенко // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 4 (60). – С. 124–133.

47. Голубчиков М. В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М. В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 17–20.

48. Горина Л. Г. Дифференциация антигенов в составе циркулирующих иммунных комплексов / Л. Г. Горина, Ю. В. Вульфович // ЖМЭИ. – 1996. – № 1. – С. 58–61.

49. Григорьев П. Я. Хвороби органів травлення (діагностика і лікування) / П. Я. Григорьев, Є. М. Стародуб, Е. П. Яковенко. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – 448 с.

50. Гріднева С. В. Порухення функції судинного ендотелію при хронічному не виразковому коліті / С. В. Гріднева // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 3. – С. 61–64.

51. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. М. Алферов // Лаб. дело. – 1981. – № 8. – С. 493–495.
52. Громашевська Л. Л. Біохімічні дослідження при гепатитах В і С / Л. Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 2009. – № 1. – С. 46–63.
53. Губергриц Н. Б. Апитерапия в гепатологии: от векового опыта народной медицины к современным научным доказательствам / Н. Б. Губергриц, А. Е. Клочков // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 5 (61). – С. 57–63.
54. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. – Донецк : Лебедь, 2000. – 416 с.
55. Дегтярева И. И. Дуфалак. Классическое применение и перспективы / И. И. Дегтярева, С. В. Скопиченко. – Киев : ЗАО „Атлант ЮЭмСи”, 2003. – 233 с.
56. Дегтярьова І. І. Порушення мікробіоценозу товстої кишки і метаболічні аспекти його впливу на формування патогенетичних механізмів захворювань внутрішніх органів / І. І. Дегтярьова, І. М. Скрипник, С. В. Скопиченко, М. М. Селюк // Гастроентерологія : Міжвід. зб. – 2000. – Вип. 31. – С. 88–97.
57. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / В. М. Бондаренко, Б. В. Боев, Е. А. Лыкова, А. А. Воробьев // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. 8, № 1. – С. 66–70.
58. Дударь Л. В. Оценка состояния местной иммунной реакции слизистой оболочки толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом / Л. В. Дударь, Н. Г. Бычкова // Врачебное дело. – 1994. – № 1. – С. 81–83.
59. Ефективність використання цеоліту з метою корекції порушень мікросомального окислення у тварин різного віку з токсичним ураженням печінки тетрахлорметаном / І. М. Кліщ, М. М. Корда, Л. С. Фіра [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 3. – С. 114–116.

60. Жукова В. Б. Полипы толстой кишки: вопросы курации пациентов и анализ распространенности по результатам колоноскопии / В. Б. Жукова, К. А. Просоленко // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (40). – С. 15–18.
61. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – Т. 6, № 1. – С. 142–145.
62. Звенигородская Л. А. К вопросу о клинико-функциональных и морфологических особенностях изменений толстой кишки у больных хронической абдоминальной ишемией / Л. А. Звенигородская, И. А. Шашкова // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 24. – С. 16-21.
63. Звягинцева Т. Д. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим колитом / Т. Д. Звягинцева, С. В. Гриднева // Сучасна гастроентерологія: питання діагностики та лікування : матеріали конф. – Харків, 2002. – С. 47–48.
64. Зв'ягінцева Т. Д. Порушення регуляторних механізмів при хронічних захворюваннях кишечника і їх корекція / Т. Д. Зв'ягінцева, І. М. Плутенко // Клін. фармація. – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 23–26.
65. Звягинцева Т. Д. Абдоминальная боль при хроническом колите / Т. Д. Звягинцева, С. В. Гриднева // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 4 (48). – С. 18–22.
66. Зиновьев А. С. Хроническое воспаление слизистых оболочек: интеграция иммунитета и регенерации / А. С. Зиновьев, А. В. Кононов // Архив патологии. – 1997. – Т. 59, № 3. – С. 18–24.
67. Златкина А. Р. Хронический колит / А. Р. Златкина // Клиническая медицина. – 1999. – № 7. – С. 59–62.
68. Иванова С. А. Особливості функціонування імунних факторів шлунково-кишкового тракту / С. А. Иванова // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 4. – С. 58–59.
69. Ивашкин В. Т. Алкогольно-вирусные заболевания печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Раевская. – М. : Литтерра, 2007. – С. 85–118.

70. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 β . Усиление функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов человека в очаге воспаления под влиянием интерлейкина-1 β / Е. А. Варюшина, В. Г. Конусова, А. С. Симбирцев [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 3. – С. 18–21.

71. Ішемічний коліт як прояв абдомінальної хвороби: дискусійні питання клініки, діагностики, лікування (огляд літератури та власні дослідження) / О. І. Волошин, О. І. Сплавський, І. О. Руснак [та ін.] // Внутрішня медицина. – 2009. – № 1-2 (13-14). – С. 47–59.

72. Калінкіна Н. В. Ремоделювання артерій при серцево-судинних захворюваннях / Н. В. Калінкіна, О. К. Кашанская, У. В. Кетінг // Серце і судини. – 2004. – № 4 (8). – С. 87–91.

73. Кімакович В. Й. Імунна система шлунково-кишкового тракту в нормі та патології / В. Й. Кімакович, В. В. Чоп'як, О. В. Бродик. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – 100 с.

74. Клиническая гастроэнтерология (протоколы диагностики и лечения) / Под ред. Ю. А. Филиппова. – Днепропетровск : Журфонд, 2003. – 299 с.

75. Клінічна гастроентерологія / За ред. Н. В. Харченко. – К. : Здоров'я, 2000. – 448 с.

76. Козлов В. А. Клинико-анатомические особенности строения толстой кишки в онтогенезе / В. А. Козлов, В. А. Муцишин, С. В. Терещенко // Укр. мед. альманах. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 44–47.

77. Коляда І. О. Діагностика і лікування ішемічного коліту / І. О. Коляда, Л. І. Дяк, Ю. С. Лозинський // Практична медицина. – 2002. – № 1. – С. 6–7.

78. Корнійчук І. Ю. Морфологічні особливості печінки та слизової оболонки товстої кишки при неалкогольній жировій хворобі печінки на тлі ожиріння / І. Ю. Корнійчук, С. А. Андреев, О. В. Бесединська // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 65–68.

79. Котляренко Л. Т. Особливості структурно-функціональних змін в судинах порожньої кишки при отруєнні організму блідою поганкою // Медична хімія. – 2006. – № 1. – С. 24–28.

80. Кривова Н. А. Структурно-функціональна організація захитного слизистого бар'єра шлукварительного тракта / Н. А. Кривова, Т. И. Селиванова, Т. А. Лаптева // Росийский журнал гастроентерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1996. – Т. 6, № 3. – С. 21–26.

81. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляционная патология / Г. Н. Крыжановский // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2002. – № 3. – С. 2–19.

82. Кузнецов С. Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии / С. Л. Кузнецов, Н. Н. Мушкамбаров, В. Л. Горячкина. – М. : МНА, 2002. – 374 с.

83. Куприянов В. В. Микроциркуляторное русло / В. В. Куприянов, Я. Л. Караганов, В. И. Козлов. – М. : Медицина, 1995. – 306 с.

84. Лазебник Л. Б. Хроническая ишемическая болезнь органов шлукварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. – М. : Анахарсис, 2006. – 136 с.

85. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excell / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2001. – 410 с.

86. Лісничук Н. Є. Динаміка місцевих імунних реакцій клубової кишки білих шурів з експериментальним панкреатитом / Н. Є. Лісничук // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – № 2. – С. 120–122.

87. Лісничук Н. Є. Імунопатологічні зміни при свинцевому коліті та їх медикаментозна корекція (експериментальне дослідження) / Н. Є. Лісничук, М. С. Гнатюк // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія "Біологія". – 2000. – № 2 (9). – С. 36–42.

88. Логинов А. С. Проблемы клинической гастроентерологии / А. С. Логинов // Тер. архив. – 1993. – № 2. – С. 4–16.

89. Логинов А. С. Клиническая морфология печени / А. С. Логинов, А. И. Аруин. – М. : Медицина, 2006. – 240 с.
90. Лоренко С. В. Кількісне визначення імуноглобулінів біохімічним методом / С. В. Лоренко, О. Б. Кравченко // Акушерство і гінекологія. – 1972. – № 6. – С. 26–29.
91. Маер К. Л. Гепатит и последствия гепатита / К. Л. Майер. – М. : Медицина, 2007. – 720 с.
92. Мазо В. К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В. К. Мазо // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 1. – С. 47–48.
93. Малая Л. Т. Регуляция процессов дифференцировки эпителиальных клеток кишечника / Л. Т. Малая, Е. Г. Хлыпина, О. Ю. Семеняк // Бюлл. exper. биол. медицины. – 1999. – № 7. – С. 39–41.
94. Масевич Ц. Г. Клинические, биохимические и морфологические особенности хронических гепатитов различной этиологии / Ц. Г. Масевич, Л. Г. Ермолова // Терапевтический архив. – 2002. – № 2. – С. 35–37.
95. Мацукатова Б. О. Системные проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника у детей / Б. О. Мацукатова, С. И. Эрдес, М. А. Ратникова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 2. – С. 58–56.
96. Мельник В. М. Лікувальна тактика при ускладненнях з боку анастомозів після виконання оперативних втручань на товстій кишці / В. М. Мельник // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 3. – С. 56–58.
97. Метельский С. Т. Физиологические механизмы всасывания в кишечнике: основные группы веществ / С. Т. Метельский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 4. – С. 55–61.
98. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

99. Міщук В. Г. Ефективність різних схем терапії при неспецифічному виразковому коліті / В. Г. Міщук, Т. І. Маковецька, Е. Й. Лапковський // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2 (4). – С. 11–14.

100. Мосієнко Г. П. Деякі особливості функціональних захворювань травного каналу в осіб молодого віку / Г. П. Мосієнко // Лікарська справа. – 2006. – № 6. – С. 37–41.

101. Недифференцируемый неспецифический колит: диагностические и клинические аспекты / О. В. Головенко, Л. Л. Капуллер, Т. Л. Михайлова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 5. – С. 65–69.

102. Незгода І. І. Дисбактеріоз кишківника у дітей: проблемні питання, сучасні методи діагностики / І. І. Незгода, О. М. Науменко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інсектологія. – 2011. – № 5 (44). – С. 29–32.

103. Нестерова И. В. Особенности строения и функционирования иммунной системы желудочно–кишечного тракта / И. В. Нестерова, И. Н. Швыдченко // Аллергология и иммунология. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 282–292.

104. Ногаллер А. М. Итоги и перспективы изучения хронической патологии кишечника / А. М. Ногаллер // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 4. – С. 74–78.

105. Ногаллер А. М. Иммунная реактивность и аутоиммунные нарушения у больных с заболеваниями органов пищеварения / А. М. Ногаллер // Клин. мед. – 2001. – № 10. – С. 50–54.

106. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.1. Диагностика болезней органов пищеварения / А. Н. Окорочков. – М. : Мед. литература, 2000. – 560 с.

107. Оксидативный стресс у больных хроническим гепатитом С / Л. В. Мороз, Е. Ф. Шконутна, В. М. Дудник, С. М. Куляс // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 84–87.

108. Осадчук М. А. Гастроэнтерология / М. А. Осадчук, И. В. Козлова, В. И. Горемыкин. – Саратов, 1998. – Ч.1. – С. 289–299.

109. Осипов А. Н. Активные формы кислорода и их роль в организме / А. Н. Осипов, О. А. Азизова, Ю. В. Владимиров // Успехи биол. химии. – 1990. – Т. 31. – С. 180–208.

110. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. М. Бидула, Д. А. Фурманчук [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 2. – С. 13–15.

111. Пасиешвили Л. М. Возникновение вторичной иммунной недостаточности и ее роль в течении хронических воспалительных заболеваний кишечника / Л. М. Пасиешвили // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2 (8). – С. 16–17.

112. Пасієшвілі Л. М. Роль змін окиснювально-антиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний ентерит / Л. М. Пасієшвілі, О. В. Супрун, Л. М. Бобро // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 2–3. – С. 85–88.

113. Пасиешвили Л. М. Роль заболеваний пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза / Л. М. Пасиешвили, Л. Н. Бобро // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 4 (42). – С. 12–18.

114. Парфенов А. И. Исследование барьерной функции кишечника – перспективное направление развития клинической энтерологии / А. И. Парфенов // Российский гастроэнтерологический журн. – 2003. – № 4. – С. 49–55.

115. Пауков В. С. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма / В. С. Пауков, Ю. А. Ерохин // Архив патологии. – 2004. – № 4. – С. 3–9.

116. Першин Б. Б. Система лимфоидной ткани пищеварительного тракта животных и перорально индуцированная иммунная толерантность / Б. Б. Першин, А. Б. Гелиев, Д. В. Толстов, Л. В. Ковальчук // Иммунология. – 2001. – № 6. – С. 10–19.

117. Петухов В. И. Активные формы кислорода в прогрессировании хронического миелолейкоза: перспективы применения натуральных антиоксидантов / В. И. Петухов // Тер. архив. – 2000. – № 8. – С. 64–67.

118. Підручна С. Р. Вікові особливості перебігу вільнорадикального окиснення та ендогенної інтоксикації за умов токсичного гепатиту / С. Р. Підручна, С. О. Ястремська, І. Є. Соловодзінська, Л. М. Головатюк // Матеріали науково-практичної конференції. – Тернопіль, 1998. – С. 58–59.

119. Плутенко И. М. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в норме и патологии / И. М. Плутенко // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2000. – № 1. – С. 19–21.

120. Попова Т. М. Стан пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи при сальмонельозі / Т. М. Попова // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 2–3. – С. 92–94.

121. Потапнев М. П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами / М. П. Потапнев // Иммунология. – 2002. – №4. – С. 237–243.

122. Проблемы диагностики и классификации вторичных иммунодефицитов / В. С. Ширинский, Н. М. Старостина, Ю. А. Сенникова, О. А. Малышева // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 62–70.

123. Пыков М. И. Эхографическое исследование толстой кишки у детей / М. И. Пыков, Л. М. Мазанкова, Н. Р. Овечкина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 91–95.

124. Родонежская Е. В. Роль антиоксидантной системы в патогенезе токсического гепатита. Хронический колит / Е. В. Родонежская // Doctor. Журнал для практикующих врачей. – 2002. – № 2. – С. 34–39.

125. Рибіцька Л. Н. Інформаційний аналіз структурної перебудови м'язової оболонки товстої кишки при токсичному ураженні / Л. Н. Рибіцька, М. С. Гнатюк // Вісник Львівського університету. – 2009. – Вип. 50. – С. 118–121.

126. Рылюк А. Ф. Кровоснабжение сигмовидной кишки / А. Ф. Рылюк, П. И. Тройченко, В. С. Крот // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2005. – № 1. – С. 12–17.

127. Саакян М. А. Биохимические критерии эндогенной интоксикации при заболеваниях толстой кишки / М. А. Саакян, А. А. Акопян, Д. В. Элоян // Советская медицина. – 1991. – № 5. – С. 68–69.

128. Сабковська Х. О. Стан мікробіоценозу товстої кишки у хворих молодого віку з гіпертонічною хворобою в поєднанні з синдромом подразненого кишечника / Х. О. Сабковська // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С. 61–64.

129. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д. С. Саркисов. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.

130. Сергиенко Е. И. Состояние слизистой оболочки толстой кишки при синдроме раздраженного кишечника и неязвенном колите / Е. И. Сергиенко, Н. П. Юрков // Сучасна гастроентерологія: питання діагностики та лікування : матеріали конференції. – Харків, 2002. – С. 92–94.

131. Симбирцев А. С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А. С. Симбирцев, А. Ю. Громова // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 1. – С. 12–17.

132. Скворцов В. В. Peroксидация липидов и антиоксидантная система в гематологии / В. В. Скворцов // Гематология. – 2003. – № 3. – С. 7–13.

133. Скирда И. Ю. Вопросы эпидемиологии заболеваний органов пищеварения у городских жителей / И. Ю. Скирда // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2000. – Вип. 30. – С. 24–28.

134. Склад С. И. Сочетанное поражение органов пищеварения и хронические воспалительные заболевания толстой кишки / С. И. Склад, А. И. Денисюк, Н. А. Москвичев // Лікарська справа. – 1999. – № 2. – С. 74–77.

135. Сміщук Ю. О. Синдром подразненої кишки і хронічний коліт – різні захворювання чи стадії одного процесу? / Ю. О. Сміщук // Лікарська справа. – 1998. – № 2. – С. 169–172.

136. Сорочинников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А. Г. Сорочинников, А. Е. Доросевич. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.

137. Состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза у больных хроническим колитом / Л. Н. Бобро, Л. М. Пасиешвили, Е. В. Супрун [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 52–54.

138. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун, Р. М. Карибжанова // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.

139. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии ; под ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.

140. Степанов Ю. М. Содержание фенольного кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника / Ю. М. Степанов, Н. С. Федорова // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2 (52). – С. 44–46.

141. Ткачишин В. С. Профессиональные токсические гепатиты / В. С. Ткачишин // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 1. – С. 84–86.

142. Ткач С. М. Современные рекомендации по ведению больных с синдромом раздраженной кишки, основанные по данным доказательной медицины / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 5 (61). – С. 98–102.

143. Токсическое воздействие противоопухолевого паклитаксела на морфофункциональное состояние печени крыс / Л. А. Ермолаева, Т. Ю. Дубская, Т. И. Фомина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – № 2. – С. 225–228.

144. Федосеева О. В. Иммуноморфологические закономерности клеточной организации лимфоидных узелков толстой кишки человека в онтогенезе / О. В. Федосеева, В. К. Сырцов // Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 182–183.

145. Філак Ф. Г. Стан гуморального імунітету та його санаторна корекція у хворих на хронічний неспецифічний виразковий коліт / Ф. Г. Філак,

В. О. Коростельов // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 2000. – № 1. – С. 47–48.

146. Филипов Ю. А. Распространенность и структура заболеваний органов пищеварения в Украине / Ю. А. Филипов, З. Н. Галенко // II Український тиждень гастроентерологів : тези доп. – Дніпропетровськ, 1997. – С. 4–5.

147. Фіра Л. С. Виявлення метаболічних порушень в організмі щурів при поєднаній дії тетрахлорметану, нітриту натрію та рентгенівського опромінення. / Л. С. Фіра, О. І. Кривокульський, С. Ю. Соснієнко, Л. М. Головатюк // Екологія та ноосфера. – 2002. – Т. 11, № 1–2. – С. 26–32.

148. Фоломеев В. Ф. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови / В. Ф. Фоломеев // Лаб. дело. – 1981. – № 1. – С. 33–35.

149. Хаитов Р. М. Иммуная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и норме и при патологии / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 4–7.

150. Хаитов Р. М. Современные представления об особенностях организации и функционирования иммунной системы желудочно-кишечного тракта / Р. М. Хаитов, Б. В. Пенегин // Российский гастроэнтерологический журнал. – 1997. – № 2. – С. 13–16.

151. Хаитов Р. М. Иммуная система и заболевания желудочно-кишечного тракта / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Вестник РАМН. – 1997. – № 11. – С. 13–17.

152. Хронические воспалительные заболевания кишечника / Е. Цаликова, Л. Принктресса, Т. Фреддиани [и др.] // Лечащий врач. – 2009. – № 7. – С. 50–53.

153. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени / А. И. Хазанов, С. В. Плюскин, С. А. Белякин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 1. – С. 43–52.

154. Чопей К. І. Використання інфліксімабу для лікування хворих із неспецифічним виразковим колітом / К. І. Чопей // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія "Медицина". – 2008. – Вип. 35. – С. 164–167.

155. Швиґар Л. В. Ультразвукова анатомія сигморектального сегмента в дітей раннього віку / Л. В. Швиґар, Ю. Т. Ахтемійчук, Є. В. Гораш // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. 9, № 3 (33). – С. 129–132.

156. Шестакова М. В. Дисфункція ендотелія – причина или следствие метаболічного синдрому / М. В. Шестакова // Рос. мед. журнал. – 2006. – № 3. – С. 88–90.

157. Шорманов И. С. Структурное ремоделирование сосудистого бассейна почек при экспериментальном стенозе легочного ствола / И. С. Шорманов // Морфология. – 2004. – Т. 125, вып. 1. – С. 44–46.

158. Шорманов С. В. Гистологические и ультраструктурные изменения печени при экспериментальном стенозе легочного ствола на стадии декомпенсации / С. В. Шорманов // Морфология. – 2010. – Т. 3. – С. 46–50.

159. Шульгай А. Г. Особливості моторно-евакуаторної функції кишки при механічній жовтяниці та після декомпресії жовчних шляхів / А. Г. Шульгай // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 1. – С. 111–115.

160. Annese V. Familial Expression of Anti-Saccharomyces cerevisiae Mannan Antibodies in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis / V. Annese // American J. Gastroent. – 2001. – Vol. 96, № 8. – P. 2407–2412.

161. Basu S. Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation:eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients / S. Basu // Toxicology. – 2003. – Vol. 189, № 1–2. – P. 113–127.

162. Broome U. Cytokine production from colonic T-cells in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis / U. Broome, R. Hultcrantz, A. K. Lefvert, O. Yi // Dis. Colon. Rect. – 2008. – Vol. 41, № 12. – P. 1543–1549.

163. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome / M. Camilleri // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120, № 3. – P. 652–668.

164. Cantor M. Y. The role of cytokine gene polymorphism in determining disease susceptibility and phenotype in inflammatory bowel disease / M. Y. Cantor,

P. Nickerson, C. N. Bernstein // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 109, № 5. – P. 1134–1142.

165. Cerdan J. Anatomy and physiology of continence and defecation / J. Cerdan, C. Cerdan, F. Jimener // *Cir. Esp.* – 2005. – Vol. 78, № 3. – P. 2–7.

166. Casellas F. Impact of inflammatory bowel disease on health-related quality of life / F. Casellas, J. Lopez-Vivancos, M. Vergara, J. Malagelada // *Dig. Dis.* – 1999. – Vol. 17, № 4. – P. 208–218.

167. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA - related protein epitope / O. Cohavy, D. Bruckner, L. Gordon [et al.] // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68, № 3. – P. 1542–1548.

168. De Olivera Neto J. P. Intraluminal irrigation with fibers improves mucosal inflammation and atrophy in diversion colitis / J. P. De Olivera, J. E. De Aquilar-Nascimento // *Nutricion.* – 2004. – Vol. 20, № 2. – P. 190–197.

169. Doliery C. M. Neurotrophin elastase in human atherosclerosis plaques production by macrophages / C. M. Doliery, S. A. Owen, G. K. Suknova // *Circulation.* – 2003. – Vol. 1. – P. 107–122.

170. Ellis H. The applied anatomy of rectal examination / H. Ellis // *Br. J. Hosp. Med.* – 2007. – Vol. 68, № 8. – P. 136–137.

171. Elson C. O. The basis of current and future therapy for inflammatory bowel disease / C. O. Elson // *The Am. J. of Med.* – 1996. – Vol. 100, № 6. – P. 656–662.

172. Gaspers L. D. Calcium signaling in liver / L. D. Gaspers, A. P. Thomas // *Cell calcium.* – 2005. – Vol. 38, № 3-4. – P. 329–342.

173. Ieyama H. High Fas ligand expression on lymphocytes in lesions of ulcerative colitis / H. Ieyama, T. Kiyohara, N. Sawada [et al.] // *Gut.* – 1998. – Vol. 43, № 1. – P. 48–55.

174. Ishiguro Y. Mucosal proinflammatory cytokine production correlates with endoscopic activity of ulcerative colitis / Y. Ishiguro // *J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 34, № 1. – P. 66–74.

175. Fisch M. Sigmoid-rectum pouch / M. Fisch, R. Hohenfellner // *Br. J. U. Int.* – 2007. – Vol. 99, № 4. – P. 945–960.

176. Kadric N. Anatomy of the colon, rectum and anus / N. Kadric, D. Mesk // *Med. Arh.* – 2003. – Vol. 57, № 3. – P. 29–31.

177. Kiely E. M. Diversion proctocolitis: response to treatment with short chain fatty acid / E. M. Kiely, N. A. Ajayi, R. A. Wheeler // *J. Pediatr. Surg.* – 2001. – Vol. 36, № 10. – P. 1514–1517.

178. Krinke G. The laboratory rat / G. Krinke. – London : Audemir Press, 2010. – 756 p.

179. Levi B. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock / B. Levi, A. Mansart, C. Montemont // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 3, № 33. – P. 495–503.

180. Longstreth G. E. Functional bowel disorders / G. E. Longstreth, W. G. Thompson, W. D. Cheg // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1480–1491.

181. MacDonald T. T. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease / T. T. MacDonald, G. Monteleone, S. L. Pender // *Scand. J. Immunol.* – 2000. – Vol. 54, № 1. – P. 2–9.

182. McClane S. J. Cytokines and inflammatory bowel disease: a review / S. J. McClane, J. L. Rombeau // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 1999. – Vol. 23, Suppl. 5. – P. 20–24.

183. Molinoff P. B. Peptic Ulcer Disease / P. B. Molinoff. – Rutherford, New Jersey : The Healthpress Publishing Group Inc., 1999. – 116 p.

184. Mouzas I. A. Quality measurement of quality of life in IBD / I. A. Mouzas // *Arch. Gastroenterohepatol.* – 2001. – Vol. 20, № 3–4. – P. 156–162.

185. Neutra M. R. Role of M-cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system / M. R. Neutra // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274, № 5. – P. G785–G791.

186. Neurath M. F. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease / M. F. Neurath // *Chirurg.* – 2000. – Vol. 71, № 1. – P. 30–40.

187. Nijhof H. W. Colostomy as a cause of deverification colitis in a blind-ended bowel segment / H. W. Nijhof, A. T. Classen, J. B. Delemarre // *Ned Tijdschr. Geneesk.* – 2006. – Vol. 11, № 150 (suppl. 10). – P. 559–567.

188. Niederau C. Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis / C. Niederau, F. Backmerhoff, B. Schumacher // *Hepatogastroenterology*. – 1997. – Vol. 44, № 13. – P. 90–107.

189. Nielsen O. H. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease / O. H. Nielsen, B. Vainer, S. Madsen // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95, № 2. – P. 359–367.

190. Nokamura P. Peripheral vascular remodeling in chronic heart failure clinical relevance and new conceptualization of its mechanism / P. Nokamura // *J. Card. Fail.* – 1999. – Vol. 5, № 2. – P. 127–138.

191. Pallis A. G. Instruments for quality of life assessment in patients with inflammatory bowel disease / A. G. Pallis, I. A. Mouzas // *Dig. Liver. Dis.* – 2000. – Vol. 32, № 8. – P. 682–688.

192. Pallone F. Regulatory cytokines in inflammatory bowel disease / F. Pallone, G. Monteleone // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 75–79.

193. Papadakis K. A. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease / K. A. Papadakis, S. R. Targan // *Annu. Rev. Med.* – 2000. – Vol. 51. – P. 289–298.

194. Pardi D. S. Inflammatory Bowel Disease: Key to diagnosis and treatment / D. S. Pardi, W. J. Tremaine // *Consultant*. – 1998. – Vol. 46. – P. 87–98.

195. Pascu O. Criteria for assessment of disease activity in inflammatory bowel disease / O. Pascu // *Chronic inflammatory bowel diseases: Progress and controversies*. – Bratislava, 2000. – P. 59–67.

196. Pulverer G. Microflora-associated defence stimulating factors / G. Pulverer, K. H. Lioe, J. Beuth // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32, Suppl. 222. – P. 107–111.

197. Rana S. S. Is there ileopathy in portal hypertension / S. S. Rana, D. K. Bhasin, S. Jahagirdar // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 392–394.

198. Reimund J. M. Antioxidants inhibit the in vitro production of inflammatory cytokines in Crohn's disease and ulcerative colitis / J. M. Reimund, A. C. Allison, C. D. Muller // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 28, № 2. – P. 145–150.

199. Ruemmele F. M. Cytokine–intestinal epithelial cell interactions: implications for immune mediated bowel disorders / F. M. Ruemmele, E. G. Seidman // *Chung Hua Chin.* – 1998. – Vol. 39, № 1. – P. 1–8.

200. Ruiz P. A. Quercetin inhibits TNF-induced NF-kappaB transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells / P. A. Ruiz, A. Braune, G. Holzlwimmer // *J. Nutrion.* – 2007. – Vol. 137, № 5. – P. 1208–1215.

201. Savoye G. Colite ischemique: quell bilan? / G. Savoye, E. Lerebours // *Gastroenterologie pratique.* – 2004. – № 139. – P. 9–16.

202. Schreiber S. Aspects of the immunology of inflammatory bowel disease / S. Schreiber // *Recent Advanc. Pathophysiol. Gastrointestin. Liver. Dis. Nantes.* – 1997. – Vol. 7. – P. 133–171.

203. Seo M. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis / M. Seo, M. Okada, K. Maeda // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93, № 11. – P. 2124–2129.

204. Shafic K. A. Identification of a sphincter at the sigmorectal canal in humans: histomorphological and morphometric studies / K. A. Shafic, S. Asaad, S. Doss // *Clinical Anatomy.* – 2003. – Vol. 26. – P. 138–143.

205. Stefan N. Causes and metabolic consequences of fatty liver / N. Stefan, K. Kantarzis, H.-U. Haring // *Endocrine Reviews.* – 2008. – Vol. 29, № 7. – P. 939–960.

206. Stepanov Y. M. Contents of soluble FAS-antigen in blood serum of patients with ulcerous colitis before and during treatment using Salofalk /

Y. M. Stepanov, N. E. Kushlinskiy // Mechanisms of Intestinal inflammation: Implications for Therapeutic Intervention in IBD. – Berlin, 2003. – P. 100–110.

207. Suppressive role of B cells in chronic colitis of T cell receptor alpha mutant mice / A. Mizoguchi, E. Mizoguchi, N. Smith [et al.] // J. Exp. Med. – 1997. – Vol. 186, № 10. – P. 1749–1756.

208. Suckow M. A. The laboratory rat / M. A. Suckow, S. H. Weisbroth, C. L. Franklin. – London : Academic Press, 2006. – 912 p.

209. Thornton S. N. Thirst and hydration: physiology and consequences of dysfunction / S. N. Thornton // Physiol. Behav. – 2010. – Vol. 26, № 4. – P. 15–21.

210. Trompeter M. Non-occlusive mesenteric ischemia: etiology, diagnosis and interventional therapy / M. Trompeter, T. Brazda, C. Remy // Eur. Radiol. – 2002. – Vol. 12, № 5. – P. 1179–1187.

„Затверджую”
 Перший проректор
 Тернопільського державного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського
 професор В І.Р. Мисула
 „8” 06 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** „Структурно-функціональні зміни товстої кишки за умов токсичного гепатиту”.
2. **Установа, автор:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського, кафедра анатомії людини, пошукач кафедри анатомії людини Головатюк Людмила Михайлівна
3. **Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ЦНДЛ Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
5. **Форма впровадження:** наукова робота ЦНДЛ
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань з питань структурних і функціональних змін у товстій кишці за умов токсичного гепатиту.
7. **Термін впровадження:** 2009-2010 навчальний рік.
8. **Зауваження та пропозиції:** _____

Пропозиція обговорена і затверджена на методичній нараді кафедри
 (протокол № 8 від 8.06 2010р.).

Завідувач Центральної науково-дослідної
 лабораторії ТДМУ, канд. біол. наук,
 старш. наук. співробітник



Лісничук Н.Є.

„Затверджую”
 Перший проректор
 Тернопільського державного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського
 професор IV І.Р. Мисула
 „21” „06” 2010 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** „Структурно-функціональні зміни товстої кишки за умов токсичного гепатиту”.
2. **Установа, автор:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського, кафедра анатомії людини, пошукач кафедри анатомії людини Головатюк Людмила Михайлівна
3. **Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
5. **Форма впровадження:** матеріали лекцій та практичних занять з фізіології, а також наукова робота кафедри.
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань структурних і функціональних змін у товстій кишці за умов токсичного гепатиту.
7. **Термін впровадження:** 2009-2010 навчальний рік.
8. **Зауваження та пропозиції:** _____

Пропозиція обговорена і затверджена на методичній нараді кафедри (протокол № 4 від 23.11.2009р.).

Завідувач кафедри фізіології
 д. мед. н., професор



С.Н. Валзюк

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Ужгородського національного університету



Д.Ф.М.Н., професор  Студеняк І.П.

2009 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції про впровадження:** “Структурно-функціональні зміни товстої кишки за умов токсичного гепатиту”.
2. **Установа розробник, автор:** Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського, кафедра анатомії людини, пошукач кафедри анатомії людини Головатюк Людмила Михайлівна.
3. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету.
5. **Терміни впровадження:** 2008–2009 навчальний рік.
6. **Форма впровадження:** У матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини для студентів, а також в наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини
та гістології медичного факультету
Ужгородського національного університету,
доктор медичних наук, професор,
Заслужений працівник освіти України



А.С. Головацький.

„Затверджую”
 Перший проректор
 Тернопільського державного
 медичного університету
 імені І.Я. Горбачевського
 професор І.Р. Мисула
25 08 2009 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** „Структурно-функціональні зміни товстої кишки за умов токсичного гепатиту”.
2. **Установа, автор:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського, кафедра анатомії людини, пошукач кафедри анатомії людини Головатюк Людмила Михайлівна
3. **Джерела інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
5. **Форма впровадження:** матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також наукова робота кафедри.
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань структурних і функціональних змін у товстій кишці за умов токсичного гепатиту
7. **Термін впровадження:** 2008-2009 навч. рік.
8. **Зауваження та пропозиції:** _____

Пропозиція обговорена і затверджена на методичній нараді кафедри
 (протокол № 15 від 25.08.2009р.).

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



І.С. Герасимюк

„Затверджую”

Перший проректор

Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
д.мед.н., проф. І.Р. Мисула
„24” „08” 2010 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** „Структурно-функціональні зміни товстої кишки за умов токсичного гепатиту”.
2. **Установа, автор:** Тернопільський державний медичний університет, імені І.Я. Горбачевського кафедра анатомії людини, пошукач кафедри анатомії людини Головатюк Людмила Михайлівна
3. **Джерела інформації:** 1. Гнатюк М.С. Морфометрична оцінка особливостей ремоделювання артерій товстої кишки при токсичному гепатиті. / М.С. Гнатюк, Л.М. Головатюк / Таврійський медико-біологічний вісник. – 2009, Т.12, №4 (48). – С.31-34; 2. Головатюк Л.М. Морфометрична оцінка судин мікрогемодиркуляторного русла товстої кишки при токсичному гепатиті. / Л.М. Головатюк / Наукові записки. – 2009р. – №4. – С.107-110. 3. Виявлення метаболічних порушень в організмі щурів при поєднаній дії тетрахлорметану, нітриту натрію та рентгенівського опромінення / Л.С. Фіра, О.І. Кривокульський, С.Ю. Соснієнко, Л.М. Головатюк / Екологія та ноосфера. – 2002. – Т.11, №1. – С.26-32.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
5. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з тем «Патофізіологія печінки», «Печінкова недостатність».
6. **Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів з питань структурних і функціональних змін у товстій кишці за умов токсичного ураження печінки.
7. **Термін впровадження:** 2009-2010 навч. рік.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена і затверджена на методичній нараді кафедри
(протокол № 11 від 24.08 2010р.).

Завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського державного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського,
д. мед. н., професор



Хара М.Р.

«Затверджую»

Проректор з навчальної роботи

Запорізького державного

медичного університету



Візір В.А.

2010 р.

АКТ ВИПРОБАННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження** : « Структурно-функціональні зміни товстої кишки за умов токсичного гепатиту»
2. **Установа, автор** : Тернопільський державний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра анатомії людини, пошукач кафедри анатомії людини Головатюк Людмила Михайлівна.
3. **Джерела інформації**: матеріали кандидатської дисертації
4. **Базова установа, яка проводить впровадження**: кафедра анатомії людини, Запорізького державного медичного університету.
5. **Форма впровадження** : у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також наукову роботу кафедри.
6. **Ефект від впровадження** : поглиблення знань студентів з питань структурних і функціональних змін у товстій кишці за умов токсичного гепатиту.
7. **Термін впровадження** : 2010 рік
8. **Зауваження та пропозиції** :

Завідувач кафедри анатомії людини,

оперативної хірургії і топографічної анатомії

Запорізького державного медичного університету

д.мед.н., професор

Волошин М.А.



ВЕРДИЖУЮ
 Директор
 Тернопільського державного університету

" 4 " вересня 2009 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** "Структурно-функціональні зміни товстої кишки за умов токсичного гепатиту".
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, кафедра анатомії людини
3. **Автор:** пошукач кафедри Головатюк Людмила Михайлівна
4. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра анатомії людини.
6. **Термін впровадження:** 2008 – 2009 навчальний рік року.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес і наукову роботу кафедри.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
 анатомії людини СумДУ
 доктор мед. наук, професор

В.З.Сікора