

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М.І. ПИРОГОВА**

На правах рукопису

ГОРБАТЮК Світлана Михайлівна

УДК: 611 - 018. 5 : 611. 81: 616. 831 - 005. 001

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО
МОЗКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДИСЛІПОПРОТЕЇДЕМІЇ**

14.03.01 – нормальна анатомія

**Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук**

**Науковий керівник:
Заслужений працівник освіти України,
доктор біологічних наук, професор
ПСКУН Раїса Петрівна**

Вінниця - 2008

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ	12
1.1. Сучасний стан досліджень головного мозку.....	12
1.2. Гіпотези та теорії розвитку атеросклерозу.....	13
1.3. Стан головного мозку при атеросклеротичній ангіопатії.....	25
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	33
2.1. Об'єкт і предмет дослідження	33
2.2. Методи дослідження	35
2.2.1 Метод біохімічного дослідження ліпідного спектру сироватки крові	36
2.2.2. Вимірювання об'ємної швидкості мозкового кровотоку.....	36
2.2.3. Макроморфометричний метод дослідження головного мозку.	37
2.2.4. Гістологічний метод дослідження кровоносних судин і нейроцитів	40
2.2.5. Гістохімічний метод дослідження ліпідів	40
2.2.6. Мікроморфометричний метод дослідження судин і нейроцитів.....	40
2.2.7. Метод електронномікроскопічного дослідження	42
2.2.8. Кількісний аналіз результатів досліджень із статистичною обробкою отриманих даних	43

РОЗДІЛ 3. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ІНТАКТНИХ ТВАРИН	44
РОЗДІЛ 4. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДИСЛІПОПРОТЕЇДЕМІЇ.....	60
РОЗДІЛ 5. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ДИСЛІПОПРОТЕЇДЕМІЇ ПРЕПАРАТАМИ ПОЛІТРОПНОЇ ДІЇ.....	88
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ..	130
ВИСНОВКИ.....	149
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	151
ДОДАТОК А.....	182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АС -	атеросклероз
ГЕС-	гранулярна ендоплазматична сітка
ЕДЛП -	експериментальна дисліпопротеїдемія
ЗХ -	загальний холестерин
ІА -	індекс атерогенності
КГ -	комплекс Гольджі
ЛПВЩ -	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ -	ліпопротеїди низької щільності
МАГ-	магістральні артерії голови
МЦР -	мікроциркуляторне русло
ОШМК -	об'ємна швидкість мозкового кровотоку
ТГ -	тригліцериди
ФЛ -	фосфоліпіди
ЦВЗ -	цереброваскулярні захворювання

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема дисліпопротеїдемії на сьогоднішній день є досить актуальною. Саме вони являються однією з найбільш важливих причин розвитку атеросклерозу та збільшують ризик судинних захворювань [42, 55, 81, 84, 89, 92, 93, 119, 177]. В Україні хвороби системи кровообігу становлять 62 % в структурі загальної смертності, а серед них найважливішу проблему являють собою цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) в зв'язку з їх поширеністю, особливістю клінічного перебігу, грубою інвалідизацією та високою смертністю [30, 34, 64, 83, 98, 101, 105, 144, 271].

Дисліпопротеїдемія та атеросклероз – є важливими етіологічними факторами порушення мозкового кровотоку та причиною виникнення інсульту [77, 273, 293]. Щорічно в Україні мозковим інсультом уражається близько 175 тис. чол.. Саме в Україні виникла надто загрозлива ситуація, пов'язана з наслідками інсульту. На відміну від багатьох країн, де інсульт займає серед причин смерті третє місце, у нас він значно випередив злоякісні новоутворення і впевнено займає друге місце. Смертність в Україні від інсульту серед чоловіків в віці 45-74 роки становить 606, а серед жінок – 408 людей на 100 тис. населення. Це відповідно в 11,2 і 12,75 раз вище в порівнянні з Швейцарією і в декілька раз більше ніж в інших країнах Європи. Навіть в порівнянні з Росією, від якої Україна мало чим відрізняється по соціально-економічному розвитку і структурі системи охорони здоров'я, смертність від інсульту серед чоловіків в 1,5 рази, а серед жінок – майже в 2 рази вища [130]. До того ж інсульт відноситься до вікозалежних захворювань, а в Україні кількість людей пенсійного віку збільшується і в теперішній час становить 22 % загальної чисельності населення, в той же час середня тривалість життя за останні 5 років зменшилась на 3-4 роки [8, 12].

Як відзначають експерти ВООЗ, у майбутньому кількість ЦВЗ ще зростатиме, що пов'язано з постарінням планети та збільшенням

поширеності як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються, таких чинників ризику ЦВЗ, як дисліпопротеїдемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія, куріння, гіподинамія тощо [32, 148, 225, 271, 273, 285]. В зв'язку з цим вивчення нормальної і патологічної морфології центральної нервової системи є надзвичайно актуальною проблемою для біології та медицини. Хоча мікроскопічні дослідження значно розширили уявлення про структуру та функції нейронів, вивчення їх морфофункціонального стану при гіпоксії та ішемії не втрачає своєї актуальності і понині [160, 167]. В останні десятиріччя особлива увага приділяється поглибленому вивченню нейрона як морфофункціональної одиниці нервової тканини [170].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена вченою радою медичних факультетів №1 і №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова 20 січня 2005 р. (протокол №3), проблемною комісією МОЗ і АМН України «Морфологія людини» 28 вересня 2005 р. (протокол №68). Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є частиною комплексної науково-дослідницької роботи „Експериментальне обґрунтування доцільності застосування бензофуорокаїну, вінборону та тіотриазоліну як лікарських засобів з політропними фармакологічними властивостями при гострих та хронічних запальних процесах”, № держреєстрації – 0199U004043. Дисертантка є співвиконавцем даної наукової теми.

Мета дослідження. Встановити структурно-функціональні особливості головного мозку кролів в нормі, за умов експериментальної дисліпопротеїдемії (ЕДЛП) та оцінити церебропротекторний потенціал препаратів з політропною дією.

Задачі дослідження:

1. Провести макроморфометричну оцінку лінійних і об'ємних показників головного мозку в нормі, при ЕДЛП та при її корекції.
2. Визначити структурні особливості кровоносних судин, та нейрокитів головного мозку в нормі, при змодельованій патології та її фармакокорекції.
3. Провести порівняльне вивчення особливостей біохімічних показників ліпідного обміну сироватки крові в нормі, при ЕДЛП та при її корекції.
4. Провести порівняльне вивчення мозкового кровотоку кролів в нормі, за умов ЕДЛП та під корегуючим впливом лікарських препаратів.
5. З комплексним урахуванням морфофункціональних змін вивчених структур головного мозку співставити отримані результати для оцінки впливу коригуючих препаратів.

Об'єкт дослідження: реактивність та морфогенез кровоносного русла і нейрокитів головного мозку кролів при ЕДЛП та під корегуючим впливом лікарських препаратів.

Предмет дослідження: макро - та мікроморфометричні параметри головного мозку, гемомікроциркуляторне русло, ліпіди, нейрокити.

Методи дослідження: біохімічні – для дослідження ліпідного спектру сироватки крові; функціональні – для визначення об'ємної швидкості мозкового кровотоку; морфологічні: а) макроморфометричні – для визначення параметрів головного мозку, б) гістологічний, гістохімічний, мікрометричний та електронномікроскопічний – для дослідження якісних і кількісних характеристик судин і клітин головного мозку в нормі, при ЕДЛП та її корекції; статистичні – для об'єктивізації отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено комплексне дослідження (біохімічне, функціональне, морфометричне, гістологічне, гістохімічне та електронномікроскопічне) головного мозку тварин в нормі та при ЕДЛП.

Вперше якісними і кількісними методами встановлено, що при порушенні ліпопротеїдного обміну в головному мозку виникає структурна перебудова у вигляді дистрофії та атрофії, прогресивне зниження об'ємної швидкості мозкового кровотоку, зміни кровоносних судин, які характеризуються збільшенням площі поперечного перерізу і площі стінки артерій, потовщенням стінки, зменшенням площі просвіту судин та зниженням їх пропускної здатності. В корі головного мозку виникають морфофункціональні зміни, які носять дистрофічний та деструктивний характер, що виражається в звуженні просвіту капілярів, зменшенні об'ємів пірамідних клітин, появи нейронів з різним ступенем хроматолізу та нервових „клітин – тіней”, а також ділянок вільних від нейроцитів. Порушується функція гематоенцефалічного бар'єру за рахунок розширеного перикапілярного простору, виникає деструкція та дистрофія органел.

В результаті всебічного наукового аналізу досліджуваного матеріалу вперше представлено порівняльну оцінку церебропротекторного потенціалу препаратів з політропною дією при ЕДЛП. Встановлено, що використання з лікувальною метою вінборону, пентоксифіліну та вінпоцетіну покращує кровопостачання головного мозку (збільшується діаметр і площа просвіту судин, зменшується товщина стінки), що призводить до регенераторних змін нейроцитів (збільшується кількість нормохромних нейроцитів, відновлюються їх об'ємні показники), а також сприяє внутрішньоклітинній регенерації структурних компонентів нейронів кори головного мозку.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження розширюють і поглиблюють знання про компенсаторно-адаптаційні можливості головного мозку при ЕДЛП. Результати дослідження показують

особливості морфофункціональних змін кровоносних судин і нейроцитів в умовах даної патології та при її корекції препаратами політропної дії, виявляють ефективність досліджуваних препаратів, а також доцільність їх використання в практичній медицині.

Розроблено „Спосіб лікування експериментального склерозу судин головного мозку” (Деклараційний Патент України на корисну модель №16408А, Бюлетень № 8 від 15.09.2006 р.).

Матеріали дисертації впроваджені в навчально-педагогічний процес і наукову роботу кафедр гістології, оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; кафедр нормальної анатомії людини, медичної біології паразитології і генетики Кримського державного медичного університету ім. С.Г. Георгієвського; кафедр гістології, цитології та ембріології, анатомії людини, медичної біології Харківського державного медичного університету; кафедри медичної біології Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава); кафедр анатомії людини, загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією Буковинського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувачем особисто проаналізована наукова література й обґрунтована тема і задачі дослідження, проведено експеримент, забрано матеріал з наступною його обробкою, заливкою та приготуванням препаратів. Зроблено функціональне, макроморфометричне, гістологічне, гістохімічне дослідження. Здійснено опис гістологічних і електронномікроскопічних препаратів, проведено мікроморфометрію з наступною статистичною обробкою отриманих результатів та оформленням дисертації. Разом з асистентом кафедри медичної біології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Шевчук Т.І. проведено біохімічне дослідження. Автором проведено аналіз та

узагальнення результатів дослідження і сформулювала основні положення. Разом з науковим керівником – Заслуженим працівником освіти України, доктором біологічних наук, професором Піскун Р.П. сформульовано висновки. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, і в актах впровадження, що стосується науково-практичної новизни використано фактичний матеріал автора.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на IV Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології (м. Вінниця, 2004); Всеукраїнській науковій конференції „Актуальні питання клінічної анатомії та оперативної хірургії” (м. Чернівці, 2004); II Міжвузівській конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю (м. Вінниця, 2005); IV Національному конгресі геронтологів і геріатрів України (м. Київ, 2005); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Сучасні проблеми терапії – від гіпотез до фактів” (м. Вінниця, 2005); III Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених „Молодь та медична наука на початку XXI століття” (м. Вінниця, 2006); X Пущинській школі-конференції молодих вчених „Біологія – наука XXI століття” (м. Пушино, Росія, 2006); Всеукраїнській науковій конференції „Актуальні питання вікової анатомії та ембріотопографії” (м. Чернівці, 2006); Всеукраїнській науково-практичній конференції „Сучасні проблеми морфології” (м. Полтава, 2006); XII Університетській (XXXXII вузівській) науково-практичній конференції молодих вчених і фахівців (м. Вінниця, 2006); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Морфологічний стан тканин і органів у нормі та при моделюванні патологічних процесів” (м. Тернопіль, 2006); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Експериментальна і клінічна біохімія” (м. Люблін, Польща, 2006); на IV національному конгресі анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (Сімферополь-Алушта, 2006); на III Міжнародних Пироговських читаннях (м. Вінниця,

2006); на III національному з'їзді фармакологів України (м. Одеса, 2006); на V-ої Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених „Новітні підходи до лікування в сучасній медицині” (м. Ужгород, 2007); на III Міжнародній науковій конференції студентів та аспірантів „Молодь та поступ біології” (м. Львів, 2007), на VI міжнародному конгресі з інтегративної антропології (м. Вінниця, 2007).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 19 наукових праць, з них 3 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 15 – у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, з яких 5 одноосібних, отримано 1 деклараційний патент на корисну модель.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ДОСЛІДЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ
АТЕРОСКЛЕРОЗІ
(Огляд літератури)

1.1. Сучасний стан досліджень головного мозку

В наш час вивчення нормальної і патологічної морфології нервової системи є надзвичайно актуальною проблемою. Особлива увага приділяється вивченню нейрона, як морфофункціональної одиниці нервової тканини [107, 170]. Проводиться значна кількість досліджень по вивченню кори головного мозку, особливо про її роль в інтегративній діяльності мозку та в регуляції функцій організму. Велика кількість досліджень приділяється морфофункціональному аналізу процесів, що розвиваються в нейронах кори при аферентних і еферентних впливах [9, 67, 176]. З'являється більше робіт про дослідження активності окремих функціонально ідентифікованих нейронів за рахунок їх маркіровки внутрішньоклітинно введеними ферментами та барвниками з наступним вивченням таких нервових клітин під електронним мікроскопом. Також проводяться мікроелектронні дослідження електричної активності нервових клітин *in vitro* і в культурі тканини. Продовжується розробка метода імплантації ділянок нервової тканини в передню камеру ока та різні відділи головного мозку. Велика кількість досліджень має морфофункціональну направленість. В більшості із них мова йде про розвиток і удосконалення методів використання аксонного транспорту барвників проціонового ряду для визначення зв'язку між структурами головного мозку. А останнє десятиріччя ознаменовано революційним відкриттям в нейробіології, що доводить існування стовбурових клітин в мозку ссавців і людини [135, 179, 220, 254, 284]. Це відкриття і подальші дослідження показали, що процеси нейро- і гліогенезу

не блоковані, а проходять в гіпокампі і в перивентрикулярній області головного мозку протягом всього життя [155, 215, 219, 238, 239]. Покладаються великі надії на трансплантацію нейральних стовбурових клітин з метою лікування цілого ряду нейродегенеративних захворювань мозку [135, 183, 186, 187, 276]. Хоча мікроскопічні дослідження значно розширили уявлення про структуру та функції нейронів, вивчення їх морфофункціонального стану при різних патологічних станах не втрачає своєї актуальності і понині [160, 167].

Таким чином вивчення нормальної і патологічної морфології нервової системи є надзвичайно актуальною проблемою біології та медицини.

1.2. Гіпотези і теорії розвитку атеросклерозу

Атеросклероз (АС) – це загальне захворювання організму з хронічним, хвилеподібним протіканням, в основі якого лежать порушення обмінних процесів, в першу чергу ліпідного, особливо холестерину і ліпопротеїнів, а також білкового та інших. Місцевим проявом атеросклерозу являється ураження артерій еластичного типу, в яких поступово формуються атеросклеротичні бляшки, звужуючи просвіт судини, порушуючи кровотік. Останні приводять до зворотної чи незворотної ішемії тих органів, артерії яких ураженні атеросклерозом. В першу чергу страждають серце - розвивається ішемічна хвороба серця, і мозок - виникає ішемічна хвороба мозку – транзиторна ішемія, ішемічні атаки, інсульт та ін [50].

Термін «атеросклероз» (від гр. *athere* - кашка, *sklerosis* - потовщення) вперше запропонований Маршандом в 1904 р. замість існуючого до цього терміна «артеріосклероз». Фактично дане захворювання (під назвою «артеріосклероз» відомо більше 140 років, починаючи з перших робіт Р. Вірхова, 1856 р.) [19].

В вивченні АС умовно можна виділити 4 етапи фундаментальних досліджень, в кожному з яких домінувала ідеологія, що лідирувала в той

період розвитку науки: 1) етап патоморфологічних досліджень, що тривав з кінця XIX століття до 40-х років XX століття; 2) біохімічний етап, пік розвитку якого спостерігався в 40-60-х роках XX століття; 3) етап клітинної біології, що отримав розвиток в 70-80-ті роки; 4) етап молекулярної біології і клітинної генетики, який є визначним напрямком в сучасний час [24, 72].

Всі теорії і гіпотези патогенезу АС укладаються в рамки двох концепцій. Одна з них виходить з того, що в розвитку атеросклерозу беруть участь ліпіди (в сучасному розумінні – ліпопротеїни) і деякі білки, наприклад, фібриноген плазми крові. Друга концепція поєднує теорії і гіпотези, в яких головне значення, як першопричині розвитку атеросклеротичного процесу, надається змінам клітинних, сполучних і інших структур артеріальної стінки, які наступають під впливом різних факторів.

Вже в середині XIX століття питання про зміни артерій при АС знаходить собі вирішення, більш чи менш близьке до сучасності, оскільки мова йде про формальні сторони явища і про такі загальнозначимі поняття, як імбібіція, інфільтрація, перфузія. Ці процеси, природно, відносили до плазми крові і її інгредієнтів. Вказувалось також, що ліпіди можуть не бути продуктами дегенерації, що вони – елементи все тієї ж інфільтрації і пов'язані з структурними елементами судинної стінки (ендотелію, колагенових, еластичних, м'язових волокон). Говорити тут персонально про чию-небудь теорію не приходиться. Ідея інфільтрації і перфузії для всіх класиків патології є загальною [72].

Серед існуючих теорій найбільше визнання отримала *інфільтраційна теорія*, успішно розвинута Н.Н.Анічковим, його учнями і послідовниками. Із історії проблеми потрібно назвати російського лікаря А.І. Ігнатовського, який в 1908 році спостерігав розвиток АС аорти у кроликів, які отримували в їжу м'ясо. Вслід за цим в 1910 році Н.В. Стуккей описав атеросклеротичні ураження аорти у кроликів, які вдалось отримати шляхом довготривалого згодовування їм яєчного жовтка. В 1912 року Н.Н. Анічков і С.С. Халатов припустили, що причиною розвитку АС у кроликів в досліджах А.І.

Ігнатовського і Н.В. Стуккея виявився високий вміст в їжі холестерину. В своїх експериментах, які стали класичними, Н.Н. Анічков і С.С. Халатов встановили, що згодовування кроликам холестерину призводить до утворення атеросклеротичних бляшок в стінці аорти. Пізніше К.Г. Волкова і Т.А. Синіцина, співробітники Н.Н. Анічкова, виявили розвиток бляшок не тільки в аорті, але і в коронарних артеріях при введенні кроликам холестерину. В 1915 р. Н.Н. Анічковим була сформульована інфільтраційна теорія АС і висловлена думка, що „без холестерину не може бути атеросклерозу”. В теперішній час А.Н. Клімов і співавтори [75] констатують, що „без липіпопротеїнів немає атеросклерозу”. Згідно ліпідно-інфільтраційної теорії розвитку атеросклерозу ліпідні речовини і холестерин в поєднанні з білками проникають із кровоносного русла в інтиму артерій і відкладаються там у вигляді крапель і кристалів. В подальшому це призводить до формування атеросклеротичної бляшки.

Інфільтраційно-комбінаційна теорія базується на положенні, згідно якому основна частина енергетичних потреб артеріальної стінки, особливо її безсудинних структур (інтими і внутрішньої третини медії), поповнюється за рахунок ліпідів плазми крові. При цьому робиться припущення, що ліпіди плазми поступають в судинну стінку шляхом просочування (інфільтрації) плазми в напрямку від ендотелію до адвентиції, а коли кількість ліпідів велика, вони накопичуються в судинній стінці, викликаючи розвиток ліпідозу.

Важливим підтвердженням холестеринової концепції захворювання являються і випадки гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії, при якій АС розвивається в підлітковому віці і навіть в дитячі роки, і тільки зниження рівня холестерину в крові, яким би шляхом воно не досягалось, рятує хворих від інфаркту міокарда, інсульту та неминучої смерті [151, 209, 283]. Результати великої кількості популяційних, клінічних та експериментальних досліджень свідчать, що існує зв'язок між наявністю мутацій окремих генів і їх варіабельністю з одного боку та порушеннями ліпідного обміну – з іншого

[39, 57, 168]. Завдяки успіхам молекулярної біології було доведено, що причиною порушень ліпопротеїдного обміну є мутації гена рецептора до ліпопротеїдів низької щільності, гена головного білка ліпопротеїдів високої щільності (апо-А1), гена апо-Е, що супроводжується підвищенням рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [232, 266]. Мутації гена апо-С2 сприяють значному підвищенню рівня тригліцеридів (ТГ) при нормальному рівні холестерину. Відомі мутації гена NO-синтетази, гена ангіотензин-перетворюючого ферменту та ін. При гомозиготній формі сімейної гіперхолестеринемії, обумовленої мутацією гена білка-рецептора до ЛПНЩ, виявлено, що сухожиліні ксантоми та ксантелазми повік з'являлись вже в п'ятирічному віці, а в деяких випадках і при народженні. Крім того у хворих зі спадковими формами гіперхолестеринемії були виявлені порушення в ліпідному спектрі сироватки крові, атеросклеротичні пошкодження клапанів серця, аорти, коронарних артерій, магістральних артерій голови і нижніх кінцівок [66, 99, 213, 266].

Холестеринова модель АС у тварин служила і продовжує служити об'єктом багаточисельних наукових досліджень, завдяки тому, що зміни в артеріях, які отримані експериментальним шляхом, виявились принципово подібними з атеросклеротичними змінами артерій у людини [178]. Це відкрило шлях для вивчення морфогенезу і патогенезу цього захворювання не тільки у тварин, але і у людини. Патогенетичне значення холестерину в атерогенезі переконливо доведено і тим, що холестерин обов'язково приймає участь в формуванні атеросклеротичної бляшки, в якій часто можна спостерігати навіть його мікрокристали [204, 210, 283].

Дещо іншу точку зору, згідно якої атеросклеротичні бляшки складаються з речовин, що циркулюють в крові, і в першу чергу, із фібрину, висловив більше ста років назад К. Рокітанський (1852). Він вважав, що внаслідок відкладення фібрину на внутрішній поверхні артерій відбувається утворення бляшок і звуження судин. Ця, довгий час не помітна, точка зору

отримала потім підтримку з боку вчених, відзначивши важливу роль підвищеного згортання крові в розвитку атеросклеротичних уражень [56, 75].

В подальшому виникла, так звана, *тромболіпідна теорія* патогенезу АС [261], яка в первинному вигляді є досить спрощеною: ліпіди, що накопичуються в артеріальній стінці, якимось чином „притягують” до себе фібрин, а останній, в свою чергу, володіє здатністю захоплювати ліпіди. Прибічники тромболіпідної теорії допускали також можливість заносу ліпідів тромбоцитами, що затримуються між нитками фібрину на поверхні судин.

В 1969 р. К. Мак Кулі запропонував *теорію дефіциту фолієвої кислоти* (гомоцистеїнову), згідно якої АС розвивається внаслідок дефіциту одного із вітамінів групи В - фолієвої кислоти. В результаті цього у людини порушуються обмінні процеси, особливо метаболізм гомоцистеїну. Гомоцистеїн – амінокислота, що утворюється в організмі при метаболізмі метіоніну. Кількість гомоцистеїну в тканинах і крові збільшується, з’являється гомоцистинурія. Ступінь гіпергомоцистеїнемії часто корелює з гіперхолестеринемією. Як вважав К. Мак Кулі, роль гіповітамінозу фолієвої кислоти в розвитку АС не поступається значенню гіперхолестеринемії [50]. За даною теорією гомоцистеїн вважають основним і, по суті, єдиним фактором, що викликає АС, а холестерин не патогенетичним фактором, що призводить до формування атеросклеротичної бляшки, а, як би захисним компонентом, що сприяє регенерації пошкодженої гомоцистеїном інтими артеріальної стінки. Гомоцистеїн починає взаємодіяти з внутрішньою стінкою артерій – інтимою, покритою ендотелієм. В результаті утворюються дефекти, розрив ендотелію. Тоді організм використовує холестерин та інші ліпіди, які сприяють регенерації пошкоджених ділянок артеріальної стінки. Виникає те, що називається АС з утворенням атером. З накопиченням в них ліпідів, атероми збільшуються, і просвіт судин звужується. Виникає турбулентний рух крові, який сприяє утворенню тромбу. Тромбоз блокує

кровотік, перешкоджає доступу крові до тканин, що призводить до інфаркту міокарда та інсульту.

В середині 70-х років багато дискусій виникло навколо *моноклональної теорії*, сформульованої американським вченим E. Benditt [184]. Автор звернув увагу на добре відомий факт, що для атеросклеротичних уражень характерна проліферація гладеньком'язових клітин, ріст кількості колагену, еластину і самої бляшки в цілому, і прийшов до висновку, що атеросклеротичні ураження можна розглядати як доброякісну пухлину, утворення якої викликано вірусами або хімічними речовинами навколишнього середовища. В теорії робиться припущення, що під впливом мутагенів (тютюновий дим, віруси, токсини та ін.) частина гладеньком'язових клітин, що містять X-хромосому з генами, що визначають утворення ізоензимів А або Б ферменту глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, піддається мутаційним змінам. Потім, під впливом промоторних факторів, до яких автор відносить гіпертензію і гіперхолестеринемію (цікаво, що і тут холестерину надається важлива роль), найбільш чутлива клітина починає проліферувати з більшою швидкістю, ніж сусідні клітини, і ця проліферація призводить до утворення атеросклеротичної бляшки з моноклональним набором клітин. Разом з тим моноклональна теорія підтверджує лише те, що проліферації піддаються найбільш чутливі до високих концентрацій холестерину клітини, і що їх проліферація являється наслідком накопичення холестерину в артеріальній стінці, але не навпаки [232, 266].

По іншому пояснюють причину проліферації гладеньком'язових клітин R. Jackson, A. Gotto [240] в своїй гіпотезі, що отримала назву "*мембранної*". В основу цієї гіпотези був покладений той факт, що холестерин відіграє важливу роль в підтриманні фізичного стану мембрани тваринних клітин, в тому числі і гладком'язових клітин артерій. Надходження в клітину надлишкового холестерину знижує рідинність мембрани, і для підтримання рідинного стану мембрани клітина збільшує синтез жирних кислот. Якщо властивість клітини синтезувати жирні кислоти вичерпана, то починається

проліферація гладеньком'язових клітин, щоб утилізувати надлишок холестерину на побудову мембран нових клітин. При цьому збільшується і синтез фосфоліпідів - необхідного компоненту мембран. Ця теорія підтверджується багатьма біохімічними і морфологічними спостереженнями над процесами клітинної проліферації і тому заслуговує уваги [256, 263]. Потрібно підкреслити, що і в цій теорії фактором, що призводить до АС, є знову таки накопичення холестерину, а проліферація клітин – наслідок цього накопичення.

Перекисна теорія надає певне значення перекисам ліпідів, що утворюються в результаті вільнорадикального окиснення ненасичених жирних кислот в бета-положенні фосфоліпідного компоненту ліпопротеїдів [161, 162]. Передбачається, що проникнення ліпопротеїнів, що містять окиснені фосфоліпідні ацили і гідроперекиси холестерину, в стінку судини або утворення перекисей ліпідів в самій стінці, можуть викликати первинне пошкодження інтими чи посилити протікання атеросклеротичного процесу. Допускається також, що окиснені ліпіди і продукти окисненої деструкції ліпоперекисей легко вступають в реакцію з аміногрупами білків з утворенням міцних міжмолекулярних зв'язків, що може сприяти накопиченню ліпопротеїнів в судинній стінці. Характерно, що попереднє введення комплексу антиоксидантів (токоферол, аскорбінова кислота, дібунол) затримувало розвиток експериментального АС [178].

Одним із нових напрямків в дослідженні патогенезу АС є його вивчення з імунологічних позицій. Згідно *аутоімунної теорії* патогенезу АС, що розвинута А.Н. Клімовим [75] ініціацію атеросклерозу викликають не стільки ліпопротеїни, скільки аутоімунні комплекси, які містять ліпопротеїни в якості антигену. Аутоімунні комплекси характеризуються наступними особливостями: 1) вони викликають пошкодження ендотелію і тим самим прискорюють проникнення ліпопротеїнів в судинну стінку; 2) продовжують циркуляцію ліпопротеїнів в крові і затримують окислення і екскрецію холестерину з жовчю, тобто сприяють розвитку гіперліпопротеїнемії; 3)

відкладаючись і фіксуючись в стінці артерій, проявляють цитотоксичну дію [73, 218]. Потрібно відзначити, що в теперішній час роль аутоімунних комплексів в патогенезі атеросклерозу загальноновизнана як вченими нашої країни, так і за кордоном.

В останній час *теорія пошкодження ендотеліального покриву* артеріальної стінки в патогенезі АС знаходить все більше прибічників, які вважають, що ендотелій в цілому відіграє роль захисного бар'єру в відношенні розвитку АС [54, 191, 207, 218, 272, 274, 297]. Ендотеліальні клітини, як стверджують прибічники цієї теорії, дійсно за допомогою рецепторобумовленого ендоцитозу захоплюють із плазми крові ліпопротеїнові частинки. Ендотелій, на їхню думку, не відіграє активної ролі в накопиченні ліпідів і ліпопротеїнів в артеріальній стінці. Тільки пошкодження ендотелію внаслідок впливу гемодинамічних факторів, токсинів, утворення тромбів та інших причин сприяє проникненню макромолекулярних сполук із плазми крові в артеріальну стінку і тільки в місцях її пошкодження [75, 287]. Часта локалізація атеросклеротичних ушкоджень в чітко визначених ділянках аорти і артерій допускає, що такі гемодинамічні фактори, як кров'яний тиск, турбулентність течії крові, її боковий тиск, викликають пошкодження ендотелію і сприяють розвитку АС [227, 279]. Протягом всього життя людини її аорта і артерії постійно піддаються тим чи іншим пошкодженням або дегенеративним змінам не тільки внаслідок гемодинамічних факторів, але і в результаті впливу хімічних речовин (наприклад, нікотину, катехоламінів), деяких лікарських препаратів, запальних процесів (вірусних, бактеріальних, імунологічних) [76, 214]. Було відмічено, що штучне пошкодження ендотелію артерій у тварин в сполученні з гіперхолестеринемією прискорює розвиток АС в пошкоджених ділянках судин, при цьому максимальна швидкість проникнення ліпопротеїнів всередину судинної стінки спостерігалась в період регенерації ендотелію [227]. Передбачалося, що пошкодження ендотеліальних клітин і наступна їх регенерація сприяють посиленому захопленню ліпопротеїнів

плазми і розвитку вогнищевих атеросклеротичних уражень. Хоча вище розглянуту теорію навряд чи можна оцінювати як самостійну патогенетичну, вона швидше служить доповненням до інфільтраційної теорії. Вплив на ендотеліальні клітини і їх попередниці може бути профілактичним і терапевтичним засобом при АС [54, 242, 249].

До теперішнього часу накопичились багаточисельні дані про те, що в патогенезі АС велике значення має *запальний процес* [52, 147, 199, 216, 251]. Запальна реакція, що виникає в атеросклеротичних бляшках, визнається одним із важливих механізмів, що сприяють послабленню капсули бляшки і її наступному розриву. Це впливає не лише на клінічне протікання АС і захворювань, що розвиваються на його основі – ішемічна хвороба серця, ішемічна хвороба головного мозку та ін., але часто являється причиною серйозних ускладнень і нерідко визначає їх прогноз і наслідки [50]. Основою для таких висновків служать дані, згідно яких у хворих, що померли від гострої коронарної недостатності, фіброзна „покришка” (зовнішня оболонка) атеросклеротичних бляшок з розривом і тромбом за звичай інфільтрована макрофагальними пінистими клітинами [91, 217]. Провідна роль в процесі запалення належить клітинам крові – моноцитам [106, 109, 206]. При атерогенезі моноцити під впливом моноцитарного колонієстимулюючого фактору, гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого та інших факторів, які виробляються ендотелієм, перетворюється на макрофаги. В свою чергу макрофаги синтезують прозапальні цитокіни, під впливом яких відбувається міграція гладеньких м'язових клітин з медії в інтиму [134, 154, 165, 188, 224, 296]. Відносно недавно при гістологічному дослідженні бляшок виявили переважання Т-лімфоцитів і макрофагів, особливо в місцях поверхневих ерозій і розривів бляшок, причому активовані макрофаги розміщувались безпосередньо під тромбом [256, 268]. Процес атерогенезу багато в чому подібний із звичайним запаленням. Пусковим механізмом загострення АС може бути дія інфекційного агента, або аутоантигену. Наявність хронічного запального процесу призводить до порушенню

імунітету у хворих АС. До імунологічних маркерів АС відносяться білки гострої фази запалення, показники активації імунітету (прозапальні цитокіни, їх розчинні рецептори, неотропін), дисфункції ендотелію (клітинні молекули адгезії, фактор Вілебранда), органонеспецифічні аутоантитіла і імунні комплекси [21, 22, 111, 221, 241]. Відомо, що характерною лабораторною ознакою запалення є збільшення синтезу білків гострої фази запалення, до найбільш важливих представників яких відносяться С-реактивний білок і сироватковий амілоїд А [111, 193]. Їх синтез регулюється цитокіном – інтерлейкіном-6, який відіграє фундаментальну патофізіологічну роль в розвитку захворювання [205, 264, 286]. З імунобіологічної точки зору цитокіни – це білки чи глікопротеїни з середньою молекулярною масою, які виробляються переважно клітинами імунної системи, без специфічності по відношенню до антигенів і являються медіаторами міжклітинних взаємозв'язків при імунній відповіді, запаленні і при міжсистемних взаємовідносинах [40, 41, 51, 188, 233, 246, 294]. Встановлено, що С-реактивний білок має самостійне патогенетичне значення для процесів атерогенезу і атеротромбозу [17, 112]. Його підвищений вміст є прогностичним фактором передчасної смерті, пов'язаної з гострою артеріальною недостатністю (інфаркти міокарда, інсульти) [180, 253] .

В літературі останніх десятиліть накопичилось багато даних на користь *вірусної природи* атеросклерозу [19, 20, 114, 140, 143]. Прибічники даної теорії приводять дані про те, що практично у всіх хворих на АС клініко - лабораторні дослідження виявляють наявність вірусної інфекції. В пошкоджених вірусом ендотеліальних клітинах порушується ліпідний обмін. Цим пояснюють і гіперхолестеринемію. Було встановлено, що у хворих на АС, спостерігається специфічний клініко-гематологічний синдром, характерний для інфекційного мононуклеозу у дорослих, що викликається гострою чи хронічною інфекцією герпесвірусом Епштейна-Барра [20]. Причому тільки цей вірус обумовлює альтерацію ендотелію судин, проліферацію гладеньком'язових клітин і різні імунологічні порушення. Про

поширення інфекції серед населення говорить той факт, що антитіла до антигенів вірусу Епштейна-Барра були виявленні у всіх дорослих людей, незалежно від статі, віку, професії і місця проживання [21]. Детальний аналіз відомих факторів ризику АС показав, що всі вони пов'язані з хронічною герпесвірусною інфекцією [19, 36, 136, 288, 295]. Також були виявлені властивості вірусу герпесу, які можуть сприяти розвитку АС, а саме: тропність до судинної стінки, здатність формувати латентну інфекцію, викликати негативні зміни ендотелію [36, 136, 190, 265, 288, 295]. В інших роботах автори звертають увагу на роль *Chlamydia pneumoniae*, вірусу грипу, *Helicobacter pylori* в прогресуванні АС [38, 69, 70, 110, 200, 257, 282, 292]. Всі перераховані мікроорганізми є внутрішньоклітинними паразитами, володіють тропністю до тканин судин, здатні до персистенції і аутогенної інфекції. Основним типом відповіді імунної системи на ці інфекційні агенти є клітинний імунітет, який реалізується через накопичення Т - кілерів, які не вибірково елімінують антиген, а повністю руйнують клітину з ним [87, 256]. Участь в процесі атерогенезу аутоімунних, запальних і інфекційних чинників беззаперечна і знайшла своє відображення в багатьох оглядових і експериментальних роботах [18, 137, 139, 164, 222, 235].

Останнім часом з'являються роботи, присвячені вивченню можливої ролі циркулюючих *мультипотентних стовбурових клітин* в розвитку АС [171, 197]. Автори деяких робіт [132, 149, 270] стверджують, що трансплантація стовбурових клітин кісткового мозку є новою неінвазивною стратегією лікування серцево-судинних захворювань, дана маніпуляція добре переноситься хворими і призводить до поліпшення стану пацієнтів.

В наш час найбільш поширена думка, що АС - захворювання багатофакторне. Фактори, які сприяють розвитку АС, прийнято називати *факторами ризику*. Важливо, що, як правило, більшість факторів ризику - одні і ті ж як для АС, так і для ішемічної хвороби серця, і для ішемічної хвороби мозку [116, 182, 208, 248, 258]. Чим більше факторів ризику у людини, тим вірогідніший розвиток АС [16, 133, 153, 181, 201, 226, 236]. На

практиці повністю виключити ці фактори не можливо, але можна зменшити їх кількість чи силу впливу. З практичної точки зору фактори ризику умовно можна розділити на дві групи: немодифіковані та модифіковані. До немодифікованих відносяться три фактори ризику: вік, стать та спадковість. Число модифікованих факторів ризику досить велике. Але реально доведені наступні: дисліпопротеїдемія, гіпертензія, паління, негативні емоції, гіподинамія, нераціональне харчування, ожиріння, гормональні порушення, подагра. Можуть мати значення надлишкове вживання кави, систематичне вживання дуже м'якої води та ін. Основні фактори ризику: гіперхолестеринемія, підвищення рівня ЛПНЩ і вміст в них холестерину, збільшення артеріального тиску, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), підвищена концентрація ТГ, цукровий діабет, ожиріння, тромбогенні фактори. В практичній діяльності особливе значення надається дисліпопротеїдемії як основному патогенетичному фактору АС [55, 59, 87, 88, 92, 94, 247]. На перших порах накопичення ліпідів в артеріальній стінці бачили лише при гіперхолестеринемії, тому визначенню в крові холестерину надавали і надають головну роль в клініці при лабораторній діагностиці АС. В подальшому було отримано багато доказів, що ліпіди, в тому числі холестерин і його ефіри, всередині і навколо клітин інтими і медії артерій походять із ліпопротеїдів плазми [138, 195]. Внаслідок встановленої антиатерогенної ролі ЛПВЩ розширилось уявлення про порушення в обміні ліпопротеїдів, що привело до формування нового поняття про дисліпопротеїдемії. Дисліпопротеїдемія – це відхилення від норми в ліпопротеїновому спектрі крові, що зустрічається у людини і проявляється в зміні вмісту (збільшені, знижені, відсутності) одного або більше класів ліпопротеїдів [75, 95, 245]. Класифікація дисліпопротеїдемій, запропонована А.Н. Клімовим, представляється, безумовно, більш прогресивною, в порівнянні з класифікацією гіперліпідемій, оскільки вона охоплює значно більше число варіантів відхилень від норми в спектрі ліпопротеїдів крові [72].

Можна зробити висновок, що АС представляє собою поліпричинне захворювання, в виникненні і розвитку якого відіграють роль генетичні, вікові, аліментарні, гормональні, нейрогенні та інші фактори. Протягом останніх десятиліть з'явилась значна кількість нових теорій розвитку АС. Найбільш часто нові данні доповнюють попередні результати, роблячи їх більш точними, доказовими та дозволяють проводити більш успішну профілактику і лікування АС. Виявлені нові, більш тонкі механізми порушення ліпідного і других видів обміну, що мають велике значення в розвитку АС, в формуванні атеросклеротичної бляшки. Ці механізми суттєво впливають на протікання і наслідки захворювань, що розвиваються внаслідок атеросклеротичного ураження артерій – ішемічної хвороби головного мозку та інші. Але, багато в розумінні атеросклерозу залишається ще невідомим, або не до кінця з'ясованим, тому дослідження морфофункціональних особливостей головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії є необхідним для розкриття патогенезу атеросклеротичної ангіопатії головного мозку.

1.3. Стан головного мозку при атеросклеротичній ангіопатії

Формулювання „атеросклероз” (АС), запропоноване ВООЗ, свідчить, що „атеросклероз - це варіабельна комбінація змін внутрішньої оболонки (інтими) артерій, що включають нагромадження ліпідів, складних вуглеводів, фіброзної тканини, компонентів крові, кальцифікацію і супровідні зміни середньої оболонки (медії)”. Однак це формулювання має занадто загальний характер, у ньому не враховуються все різноманіття і специфіка патологічних процесів, що спостерігаються при АС, у судинних системах різних органів і насамперед у головному мозку. Для АС судин головного мозку й обумовлених АС порушеннях мозкового кровотоку характерні не тільки локальні зміни у вигляді бляшок і процесів, що відбуваються в них, але і гемодинамічна перебудова, викликана стенозами й облітерацією судин такої

складної багатокomпонентної системи, що здійснює кровопостачання головного мозку [23]. Встановлено, що рух крові по кровоносним судинам підпорядковується певним гемодинамічним закономірностям. Деякі із них характерні для всіх органів, інші притаманні тільки певним органам і пов'язані з особливостями їх будови і функції. Проходження крові по судинах мозку супроводжується складним комплексом взаємопов'язаних явищ, обумовлених структурно-функціональною організацією мозкового кровообігу [60]. Тому багаторічне вивчення структурних змін артеріальної системи мозку (включаючи судини мікроциркулярного русла) при АС дозволило позначити весь комплекс виявлених взаємозалежних і різноманітних процесів у судинах на різних рівнях судинної системи мозку терміном „атеросклеротична ангіопатія головного мозку”. Цей термін містить у собі більше інформації, ніж АС, тому що він більш повно відбиває первинні і наступні патологічні процеси в судинах мозку, патогенетично пов'язані з цією нозологічною формою [50, 60, 82, 96,157].

З літературних джерел відомо, що кровопостачання головного мозку у людей, як і в більшості ссавців, здійснюється по чотирьох магістральних артеріях: двох сонних та двох хребетних, причому в систему сонних артерій поступає в 3,5-4 рази більше крові, ніж по хребетних. Магістральні артерії голови (МАГ) (сонні і хребетні артерії) є першим, із трьох основних, структурно-функціональних рівнів судинної системи мозку. Основною функцією цього рівня є транспорт крові до мозку, а також, деякою мірою, регуляція об'єму крові, що протікає [7, 23, 34, 60].

Відомі роботи по патології екстракраніальних відділів МАГ при атеросклеротичній ангіопатії головного мозку [1, 3, 97, 157]. Встановлено, що із екстракраніальних судин АС найбільш часто уражуються сонні артерії, особливо ділянки біфуркації загальної сонної артерії, а також початок внутрішньої і зовнішньої сонної артерії. На ці відділи сонної артерії припадає біля 90 % всіх уражених АС екстракраніальних судин. Також, із екстракраніальних іноді атеросклеротичним процесом можуть уражатись

початок вертебральної артерії і деякі краніальні сегменти гілок дуги аорти [50]. Найбільшою, що часто зустрічається, формою патології екстракраніальних відділів внутрішніх сонних і хребетних артерій є атеростеноз. Стенози в екстракраніальному відділі сонної артерії майже з однаковою частотою виявляються як ліворуч, так і праворуч. Атеросклеротична бляшка в області біфуркації загальної сонної артерії може одночасно привести до стенозу і внутрішньої, і зовнішньої сонних артерій, що безперечно впливає на гемодинаміку, погіршуючи коллатеральне забезпечення по екстракраніальних анастомозах [60, 79]. Атеросклеротичні бляшки в синусах внутрішніх сонних артерій завжди сегментарні. Як правило, вони мають веретеноподібну форму, рідше - циркулярну. По своїй структурі вони не відрізняються від бляшок в інших відділах артеріальної системи людини і мають в основному шарувату будову. Поверхневий шар грубоволокнистий, у глибині бляшки визначаються атероматозний детрит із кристалами холестерину і петрифікатами, а також ліпофаги, сидерофаги, значна кількість тонкостінних новостворених судин, лимфоцитарні інфільтрати, моноцити, іноді еозинофіли [6, 27, 60, 96, 157, 172]. Патології другого рівня МАГ - хребетних артерій - при атеросклеротичній ангіопатії присвячено значно менше досліджень. Автори, що детально вивчили патологію хребетних артерій [23, 26], показують, що атеростеноз найчастіше виявляється в місцях відходження хребетної артерії від підключичної, де нерідко розташовується велика ізольована бляшка з фіброзом та вогнищами крововиливів. Така бляшка різко звужує просвіт обох артерій. Ця форма екстракраніальної патології, обмежена одною невеликою ділянкою (сегментом), нерідко (50 % випадків) спостерігається в обох хребетних артеріях і описується в літературі під назвою „сегментарна оклюзія”. Різко виражений стеноз устя хребетної артерії може супроводжуватися перекалібровкою її у відповідь на скорочений кровотік (так звана вторинна гіпоплазія), що простежується від устя хребетної артерії до нижньої задньої артерії мозочка включно [23, 50, 60, 68, 85].

Також відомі роботи по патології другого структурно-функціонального рівня судинної системи мозку - екстрацеребральних артерій [23, 60]. Вони включають інтракраніальні відділи МАГ, артеріальне коло великого мозку і судини конвексимальної і медіальної поверхонь півкуль мозку, а також артерії мозочка і стовбура мозку. Судини другого рівня розподіляють кров по основних судинних басейнах. До цього ж рівня відносяться великі і дрібні інтрацеребральні артерії, по яких кров надходить до різних структур мозку. Атеросклеротична ангіопатія в екстрацеребральних артеріях складається з різних варіантів локалізації, кількості і структури бляшок, а також змін артерій на віддаленні від бляшок, обумовлених порушеннями гемодинаміки внаслідок атеростенозу або атерооблітерації [29, 34, 82, 96, 159]. Бляшки у екстрацеребральних артеріях спостерігаються двох видів: фіброзні і фіброзно-ліпідні. Фіброзні бляшки складаються в основному з колагенових волокон, серед яких іноді виявляються нечисленні еластичні волокна, поодинокі гладеньком'язеві клітини, макрофаги, кристали холестерину [27, 50, 60, 72]. У судинах основи мозку найбільш яскраво видно різноманіття різнонаправлених патологічних процесів, що розвиваються при атеросклеротичній ангіопатії: зміни, пов'язані з формуванням бляшки; зміни, що виникають у відповідь як на надлишковий кровотік, так і зменшення або припинення кровотоку. Нерідко ці зміни називаються гемодинамічною перебудовою, що розглядаються як морфологічний прояв адаптації артерій мозку до змін гемодинаміки в судинах з атеросклеротичною ангіопатією [4, 23, 26, 79, 82].

З літературних джерел відомо [60], що кров до півкуль головного мозку поступає по трьох артеріях: передній, середній і задній мозковій, які розгалужуються в товщині м'якої мозкової оболонки. Встановлено [23, 223, 262], що навіть при дуже розповсюдженій і важкій атеросклеротичній ангіопатії з великою кількістю бляшок у дрібних артеріях поверхні мозку бляшки не зустрічаються в інтрацеребральних гілках цих артерій, тобто м'яка

мозкова оболонка служить як би межею поширення атеросклеротичних змін артерій мозку.

Судини мікроциркуляторного русла (МЦР) відносяться до третього структурно-функціонального рівня, що забезпечує обмінні процеси в головному мозку [27, 60, 174]. На цьому рівні атеросклеротична ангіопатія виявляється у вигляді структурної перебудови мікросудин, характерної для важкої циркуляторної гіпоксії [25, 68, 72, 159]. Морфологічні зміни судин МЦР при атеросклеротичній ангіопатії є одним з найважливіших компонентів цієї патології, тому що розвиваються на „метаболічному рівні” судинної системи мозку. У мікросудинах виявляється насамперед стовщення їхніх стінок за рахунок фіброзу, іноді настільки вираженого, що просвіти мікросудин облітеровані. Як правило, це капіляри і мікросудини більшого діаметру. Виявляються також ділянки мікросудинного русла з проліферацією клітин стінок капілярів і більш великих мікросудин. Аналізуючи літературу можна зробити висновок, що зміни судин МЦР при атеросклеротичній ангіопатії різнонаправлені. Вони складаються щонайменше з двох компонентів: редукції мікросудинного русла як наслідку ішемії, обумовленої зменшенням (припиненням) кровотоку, і гіперпластичних процесів у мікросудинному руслі у вигляді формування додаткових мікросудин типу конволютів, що компенсують гіпоксію при цій редукції [23].

На даний час існує незначна кількість досліджень присвячених характеру дифузних і осередкових змін головного мозку при атеросклеротичній ангіопатії. По морфологічних, біохімічних, симптоматичних, патофізіологічних, патологічних і клінічних наслідках це явище ще не до кінця досліджене [167]. Відомо, що при зменшенні кровотоку в мозку розвивається гіпоксія. Внаслідок зниження перфузного тиску в капілярах порушуються доставка кисню і поживних речовин до нервової тканини і видалення токсичних продуктів метаболізму. Найбільш чутливими до цих порушень є нервові клітини, у яких при гіпоксії виявляються зміни різного ступеня важкості. Найбільш важкі зміни приводять до дифузійного

або осередкового випадання нейронів [96, 267, 296]. У нейронах відзначаються нагромадження ліпофусцину і хроматоліз, об'єм клітин зменшується, за рахунок зменшення об'єму цитоплазми, дендрити простежуються на значній відстані. Деякі клітини піддаються нейронофагії і цитолізові. Відзначається також сателітоз за участю астроцитів і олігодендрогліоцитів. На місці нервових клітин у збільшеній кількості з'являються гіпертрофовані астроцити. Ці зміни при атеросклеротичній ангіоенцефалопатії найбільше яскраво представлені в корі півкуль великого мозку [26, 174]. Ішемічна зміна нейрона трактується як коагуляційний некроз клітини. У початкових стадіях ішемічної зміни спостерігається тигроліз - пилоподібний розпад глибок Нісля. Тигроліз - це ознака зникнення РНК і протеїну цитоплазми. Тигроліз і зморщування клітин розглядаються як зворотні зміни нейронів [156, 166, 194]. Для кінцевої незворотної стадії ішемічних змін нервової клітки характерні гіперхроматоз ядра, хроматоліз і вакуолізація цитоплазми. При ішемії нервова клітина гине разом із своїми відростками, включаючи аксон. Відомо, що астроцити відносно стійкі до недостачі кисню, про що свідчать їхня збереженість і здатність до проліферації в зонах неповного некрозу. Найбільшою резистентністю до ішемії і гіпоксії володіють мікрогліоцити (гліальні макрофаги), активність яких при цих станах зростає. Збережені і функціонуючі клітини глії беруть участь у процесі утилізації залишків нервових клітин (нейронофагія) [61]. Відомо [33], що при ішемії білої речовини відзначаються деяке набрякання її волокон, нерівномірність контурів мієлінових оболонки і аксонів. Іноді спостерігається дрібнозернистий розпад мієліну при збереженості аксона, що до ішемії більш стійкий, ніж мієлін. При більш важкій ішемії мієлін руйнується до нейтральних ліпідів, що виявляються в макрофагах, аксон розпадається, що супроводжується проліферацією і гіпертрофією астроцитів [23].

При різко вираженій ішемії, що спостерігається при зменшенні або повному припиненні кровотоку в артерії, виникають інфаркти - вогнища

повного ішемічного некрозу мозку [4, 262]. Вони можуть локалізуватися в будь-якому відділі головного мозку. Їхня величина і характер залежать від діаметра ураженої судини і можливостей колатерального кровообігу. У межах вогнища відбувається загибель усіх структурних елементів нервової тканини - нервових клітин і волокон, нейроглії, капілярів, дрібних артерій і вен. У ділянках мозку, що прилягають до зони інфаркту, спостерігається неповний некроз, довжина якого може коливатися в широких межах (від декількох десятків мікронів до декількох міліметрів) [34, 223].

Захворювання головного мозку деструктивного і дегенеративного характеру призводять не тільки до зменшення тривалості життя населення, але і обмежують соціальну активність людини в силу розвитку когнітивного дефіциту, знижуючи здатність індивідуума до мислення, навчання, адекватного сприйняття інформації та прийняття рішень. Тому своєчасне і ефективне лікування і профілактика цереброваскулярної патології є однією з найбільш пріоритетних завдань біології і медицини [12, 100].

У фармакотерапії ЦВЗ виділяють три складові: 1) антигіпертензивна терапія; 2) антикоагулянтна й антитромботична терапія; 3) ноо - та вазотропна терапія. Перші дві складові спрямовані на усунення впливу чинників ризику розвитку ішемії мозку та формування осередкових інфарктів – зменшення підвищеного артеріального тиску і тромбоутворення. Ноотропи є єдиним патогенетичним засобом нейрометаболічних змін у тканині головного мозку при склерозі судин, а значить - і когнітивних порушень [115, 131, 169]. Серед вазоактивних препаратів, що регулюють церебральну геодинаміку, особливо місце займають блокатори кальцієвих каналів [13]. Але оскільки церебральна патологія є багатофакторною патологією, що розвивається в результаті взаємодії різних патофізіологічних реакцій, монотерапія, яка впливає лише на один із аспектів патогенезу захворювання, не може забезпечити ефективну корекцію всього комплексу порушень. В клінічній практиці для успішної терапії призначають одночасно декілька препаратів, дія яких направлена як на корекцію метаболізму мозку,

так і на покращення церебральної геодинаміки і інтегративної діяльності мозку. Але як відомо, одночасне використання декількох препаратів з різних груп, які рекомендуються для лікування даної патології, може призвести до їх взаємодії та зниження терапевтичного ефекту. Тому в ідеалі оптимальним інструментом фармакотерапії ЦВЗ є комбіновані лікарські препарати, що поєднують ноотропні та вазотропні властивості [14, 74, 175, 212, 255]. Широкий спектр дії цих препаратів розширює компенсаторні можливості структур мозку при порушеннях їх функціонування [15, 231, 275].

Враховуючи, що в патогенезі склерозу судин головного мозку провідну роль відіграють ішемічні та гіпоксичні явища, які виникають в результаті порушення кровообігу, одним із способів корекції патологічних змін в нервовій тканині може бути покращення кровопостачання та кисневе забезпечення. В даному випадку доцільне використання нейрометаболічних церебропротекторів – препаратів які захищають та покращують адаптивні структури головного мозку при негативних впливах. До числа таких препаратів, з політропними фармакологічними властивостями, спроможними одночасно впливати на різні ланки патогенезу захворювання і, які б сприяли регресу склеротичних змін в органах відносяться новий вітчизняний препарат вінборон, та відомі лікарські засоби - пентоксифілін і вінпоцетін, які ми взяли для порівняння ефективності.

Таким чином, аналізуючи літературу по даній темі, встановлено, що на даний час існує незначна кількість досліджень присвячених вивченню характеру дифузних і осередкових змін головного мозку при атеросклеротичній ангіопатії. По морфологічних, біохімічних, симптоматичних, патофізіологічних, патологічних і клінічних наслідках це явище ще не до кінця досліджене. І хоча мікроскопічні дослідження значно розширили уявлення про структуру та функції нейронів, вивчення їх морфофункціонального стану при різних патологічних станах не втрачає своєї актуальності і понині.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єкт і предмет дослідження

Дослідження проведене на 28 статевозрілих кролях-самцях породи „шиншила” на базі Науково-експериментальної клініки Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Утримання тварин та маніпуляції проводилися у відповідності до положень „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985р.), „Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.), а також комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 7 від 25 січня 2006 р.).

Модель дисліпопротеїдемії була створена за класичною методикою Анічкова шляхом перорального введення кристалічного холестерину на соняшниковій олії з морквою в дозі 0,5 г/кг маси тіла кроля протягом 3 місяців. Піддослідні тварини були розподілені на 5 груп: 1 група - інтактні тварини, які утримувались в звичайних умовах віварію, 2- тварини з експериментальною дисліпопротеїдемією (ЕДЛП) без подальшого лікування, 3 - тварини з ЕДЛП, яким в наступні 30 діб проводили корекцію даної патології препаратом вінборон (5 мг/кг), 4 – група тварин на тлі змодельованої патології в наступні 30 діб отримувала препарат пентоксифілін (5 мг/кг); 5 – група, якій також в наступні 30 діб проводили корекцію ЕДЛП препаратом вінпоцетін (2 мг/кг) [35, 37, 145] (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл тварин по групах дослідження

Групи кролів	Кількість тварин в групі	Дози препаратів мг/кг
Інтактна	5	
ЕДЛП без лікування	5	
Вінборон	6	5
Пентоксифілін	6	5
Вінпоцетін	6	2

Вінборон (гідрохлорид 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану) – новий вітчизняний лікарський препарат, ресинтезований за новою технологією на НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ [118]. Препарат з широким спектром фармакологічних ефектів: спазмолітичним, протизапальним, імуностимулюючим, антиоксидантним, антиагрегантним, стимулюючим впливом на мікроциркуляторні та репаративні процеси. Також вінборон виявляє ноотропну та антигіпоксичну дії, спроможний стимулювати мозковий кровотік [28, 113, 158].

Пентоксифілін – похідний ксантину. Основні фармакологічні ефекти препарату обумовлені механізмом дії, який полягає в інгібуванні фосфодіестерази і накопиченням циклічної аденозин-монофосфорної кислоти зі зниженням концентрації внутрішньоклітинного кальцію в гладеньких м'язах судин і в формених елементах крові. Препарат гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх еластичність, зменшує рівень фібриногену в плазмі і прискорює фібриноліз, покращує реологічні властивості крові; покращує також мікроциркуляцію та доставку кисню до тканин, особливо в кінцівках та в центральній нервовій системі [61, 65, 78, 102, 141, 142, 150, 234].

Вінпоцетін – напівсинтетичний похідний алкалоїду девінкана, який міститься в рослині – барвінку (*Vinca minor L.* і *Vinca erecta Rgl. Et Schmalth*). Екстракти барвінку мають судинорозширюючу, гіпотензивну, седативну дію. Судинорозширююча дія вінпоцетіну пов’язана з прямою релаксуючою дією на гладеньку мускулатуру шляхом інгібування фосфодіестерази з наступним накопиченням циклічного аденозинмонофосфату і гальмуванням з’єднання актину і міозину. Також він має вазоактивну, нейротропну, антиоксидантну дію, покращує церебральний кровотік та впливає на основні елементи каскаду ішемічних реакцій, забезпечуючи прямий захист нервової тканини [53, 71, 106, 116, 202, 229, 243, 244, 250, 260, 277, 289].

Препарати пентоксифілін та вінпоцетін використовували у вигляді готових ампульних розчинів: пентоксифілін – ампули по 5 мл 2 % розчину; вінпоцетін – ампули по 2 мл 0,5 % розчину; вінборон – у вигляді стерильного порошку в флаконі. Перед введенням вінборону вміст флакону (0,01 г) розчиняли ізотонічним розчином натрію хлориду. Всі використані лікарські засоби вводились внутрішньо-м’язево.

2.2. Методи дослідження

Для вивчення морфофункціональних змін головного мозку були використані наступні методи дослідження:

- біохімічний метод;
- функціональний;
- макроморфометричний;
- гістологічний;
- гістохімічний;
- мікроморфометричний;
- електронномікроскопічний;
- статистичний.

2.2.1. Метод біохімічного дослідження ліпідного спектру сироватки крові

Для біохімічного дослідження із крайової вени вуха тварин забирали кров і визначали наступні показники ліпідного обміну: загальний холестерин (ЗХ) - за методом Ілька, ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) - за методом Ілька [103], ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) - за методом В.В. Меньшикова з гепариновим реактивом (1987)) [103], фосфоліпіди (ФЛ) - за методом А.А.Пентюка, (1985), тригліцериди (ТГ) - реактивом Наша та розраховували індекс атерогенності (ІА) - співвідношення загального холестерину і фосфоліпідів [86].

2.2.2. Вимірювання об'ємної швидкості мозкового кровотоку

Рівень мозкового кровотоку визначали в кінці досліду під тіопенталовим наркозом за допомогою флоуметра (вимірювача об'ємної швидкості кровотоку) Transonic Animal Research Flowmeters T 106 Series (USA) (Рис.2.1). Приваскулярний датчик Transonic Flowprobe #2RB1071, накладений на внутрішню сонну артерію, фіксував швидкість мозкового кровотоку (мл/хв).

Результати моніторингу були зафіксовані на жорсткому диску комп'ютера у вигляді графічних даних. Вимірювання рівня мозкового кровотоку проводили протягом 30 хв., фіксуючи показники об'ємної швидкості мозкового кровотоку кожні 5 хвилин експерименту. За 100 % було взято швидкість мозкового кровотоку в початковий стан вимірювання.

Дане дослідження виконане на кролях відповідно до рекомендацій фірми Transonic [230].



Рис.2.1 Флоуметр (вимірювач об'ємної швидкості кровотоку) Transonic Animal Research Flowmeters T 106 Series (USA).

2.2.3. Макроморфометричний метод дослідження головного мозку

По закінченню досліду всім піддослідним та інтактним тваринам проводили евтаназію тіопенталовим наркозом [62] і для подальшого дослідження забирали головний мозок, який для фіксації поміщали разом з черепом в 10 % розчин нейтрального формаліну. Перед цим череп звільняли від м'язів голови, видаляли нижню щелепу та частину верхньої для кращого доступу фіксуєної рідини до мозку. Через 8-10 діб мозок відпрепарувували від черепа і залишали для дофіксації у 10 % розчині формаліну.

Масу тварин визначали на настільних вагах типу РН-10ц УЗ, а головного мозку (encephalon) – за допомогою ваг лабораторних типу ВЛР-200. Зважували не свіжий, щойно добутий з черепної коробки мозок, а фіксований протягом двох тижнів, оскільки він більш щільніший і відповідно стійкіший до механічних пошкоджень.

Об'єм головного мозку визначали за формулою:

$$V_m = m/1,036, \text{ де}$$

m – маса мозку;

1,036 – щільність нервової тканини, г/мг [228].

Мозковий індекс визначали за співвідношенням маси головного мозку до маси тіла тварини [2].

Лінійні величини – довжина, висота мозку, а також довжина і ширина півкуль головного мозку були отримані за допомогою штангенциркуля за вказаними у літературі схемами (рис. 2.2; рис 2.3; рис. 2.4) [274].

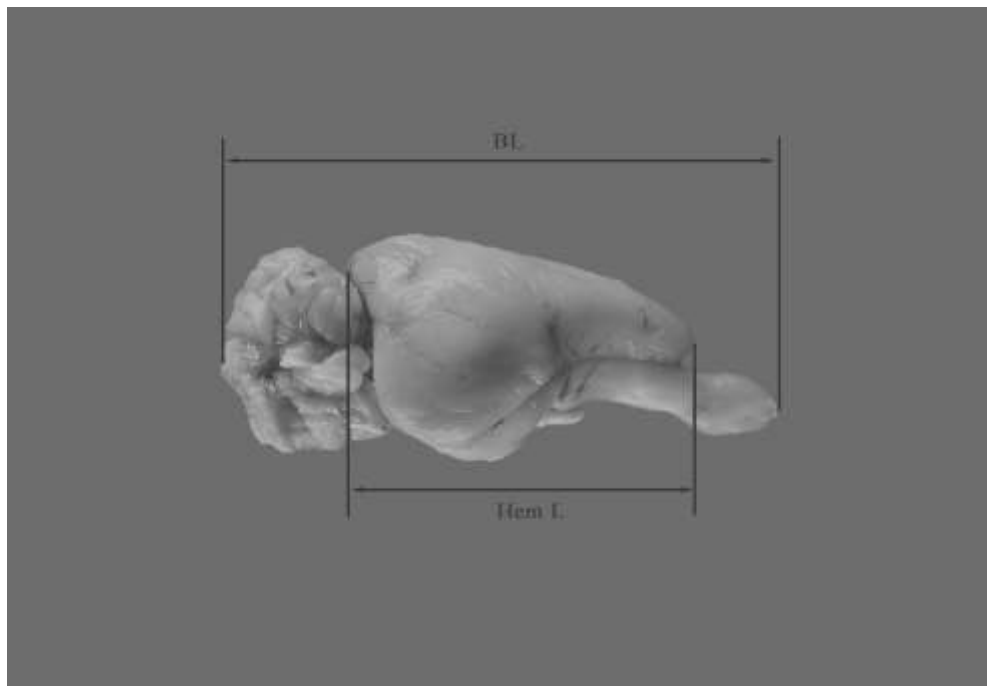


Рис.2.2 Схема вимірювання загальної довжини головного мозку та довжини півкуль кроля: VL - загальна довжина мозку; Нем L – довжина великого мозку.

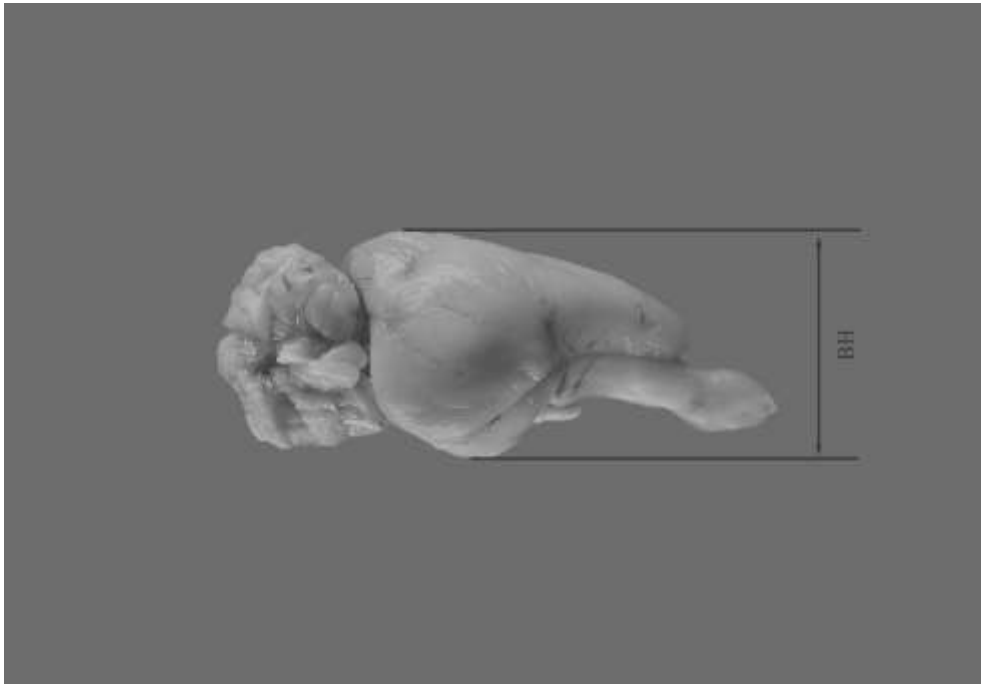


Рис.2.3 Схема вимірювання загальної висоти півкуль головного мозку кроля: ВН – висота півкуль.

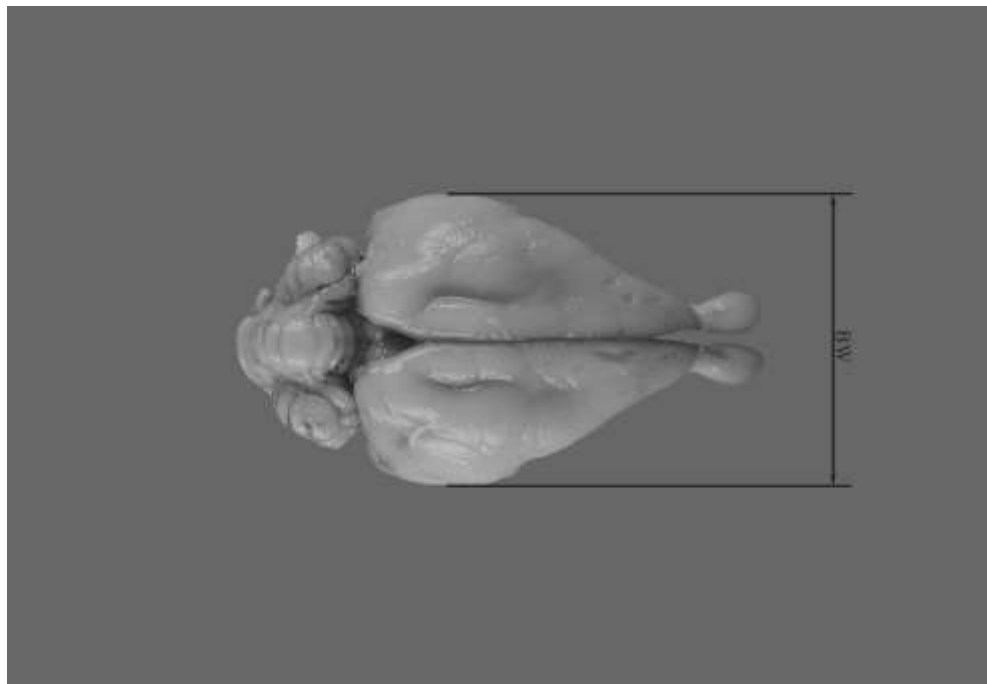


Рис.2.4 Схема вимірювання ширини півкуль головного мозку кроля: ВШ – ширина півкуль.

2.2.4. Гістологічний метод дослідження кровоносних судин і нейроцитів

Після проведення дослідження взятий матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Виготовлення целоїдинових блоків проводили за загальноприйнятими методиками [31]. Фіксований головний мозок промивали під струменем проточної води протягом однієї доби для звільнення від фіксатора, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і заливали в целоїдин. Для різки целоїдинових блоків використовували санний мікротом МС-2. Отримані зрізи фарбували за класичним методом Ф. Нісля [104]. Застосування методу Ф. Нісля впливає із завдань роботи, оскільки за допомогою цього методу можна отримати дані про розміри нейронів, визначити форму клітин та їх ядер. Оцінку мікропрепаратів проводили під мікроскопом МІКМЕД-1 при різних збільшеннях (окуляр 10, об'єктив 8, 20, 40, 90).

2.2.5. Гістохімічний метод дослідження ліпідів

Виявлення загальних ліпідів проводили за Лізоном [80]. В якості барвника використовували судан чорний-В, оскільки він розчиняється в ліпідах, особливо у фосфоліпідах, що полегшує їх виявлення. Заморожені зрізи кори головного мозку промивали в дистильованій воді, занурювали в 70 % спирт, фарбували суданом чорним-В протягом 5 – 7 хв, промивали в 30 % спирті, дистильованій воді і заключали в гліцерин-желатин.

2.2.6. Мікроморфометричний метод дослідження судин і нейроцитів

Мікроморфометричне дослідження судин м'якої мозкової оболонки та нейроцитів кори головного мозку проводили за допомогою аналізатора зображень, який складається з мікроскопа LABORLUX S WILD LEITZ G MBH 020505030, оптичного перехідного пристрою, телевізійної камери SONY CCD-IRIS MODEL-DXC-107P, фреймграббера з програмним забезпеченням Fly video серії EZ та персонального комп'ютера.

Для вимірювання метричних характеристик використовували програмне забезпечення UTHSCSA Image Tool[®] for Windows[®] (version 2.00) (Відео Тест – розмір 5.0) в інтерактивному режимі з використанням об'єктива x40 і фотоокуляра x10. Для калібрування аналізатора зображень використовували тестовий зразок „МИРА” (ГК 7.216.028-01, виробництво НДІ „Квант”).

Топографію та цитоархітектоніку кори головного мозку визначали за атласом мозку кролика [10]. На целоїдинових зрізах товщиною 8 - 10 мкм, забарвлених за методом Ф.Нісля вимірювали площу профілю та діаметр нейронів, ядер та ядерць в пірамідному (III) і гангліонарному (V) шарах кори головного мозку. Використовуючи дані цих вимірювань, визначали об'єм нейронів, їх ядер, ядерць, та ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Об'єм розраховували за формулою С.М. Блінкова:

$$V = \pi ab^2 / 6, \text{ де}$$

a – найбільша вісь клітини, проведена через ядерць;

b – найменша вісь клітини, проведена через ядерць [11];

Також визначали вміст різних типів нейронів в III і V шарах сенсомоторної зони кори головного мозку: нормохромних, гіпохромних, різко гіпохромних, гіперхромних, різко гіперхромних, що відображають різний морфофункціональний стан цих клітин [156].

Морфометрію артерій м'якої мозкової оболонки проводили за методикою С.В. Шорманова [173]. Досліджували судини малого калібру: визначали площу поперечного перерізу артерій, площу просвіту, зовнішній і внутрішній діаметр, товщину стінки та індекс Вогенворта. Індекс Вогенворта – це співвідношення площі стінки судини до площі просвіту (у %), який використовується для визначення функціонального стану та пропускної здатності судин:

$$IV = S_{ст.} / S_{пр.},$$

де IV – індекс Вогенворта;

$S_{ст.}$ – площа стінки судини;

$S_{пр.}$ – площа просвіту судини.

На поперечних зрізах судини частіше мають форму еліпса, тому для визначення зовнішнього та внутрішнього діаметрів судин використовували формулу, яка дозволяє розрахувати дані показники незалежно від ступеня деформації:

$$D = 1,5 ((a+b)/2) - (\sqrt{ab})/2,$$

де a і b найбільша і найменша вісі еліпсу;

D – діаметр судини.

Товщину стінки судин вимірювали за формулою:

$$M = (D - D_1)/2,$$

де D і D_1 – зовнішній і внутрішній діаметри судин.

2.2.7. Метод електронномікроскопічного дослідження

Для електронномікроскопічного дослідження шматочки сенсомоторної кори головного мозку (поле 4) вирізали із правої півкулі, та фіксували 2,5 % розчином глютарового альдегіду на фосфатному буфері (рН 7,4), дофіксували 1 % розчином осмію. Заливали в суміш епоксидних смол (Епон 812). Зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП7.

Контрастування зрізів проводили 1 % розчином ураніацетату і цитратом свинцю за Рейнольдсом (Б. Уіклі, 1975). Ультраструктурне дослідження проводили на мікроскопі ПЕМ 125К.

2.2.8. Кількісний аналіз результатів досліджень із статистичною обробкою отриманих даних

Результати досліджень статистично обробляли з використанням програми „STATISTICA 5.5” (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) і математично-статистичного пакету „Microsoft Office Excel – 2003”. Для кожного з отриманих варіаційних рядів оцінювали характер розподілів, визначали середню арифметичну для кожної ознаки, її похибку та стандартне квадратичне відхилення. Достовірність різниці між незалежними порівнюваними величинами для малих виборок – за допомогою U-критерія Мана-Уїтні, а для великих виборок при нормальному розподілі визначали за допомогою критерія Стьюдента (t).

РОЗДІЛ 3

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ІНТАКТНИХ ТВАРИН

Інтактна група тварин знаходилась в віварії на повноцінному раціоні. Тварини були під постійним наглядом і їх регулярно зважували. Коливання маси тіла інтактних кролів було незначним, в межах нормального фізіологічного росту - $4,14 \pm 0,37$ до $4,87 \pm 0,41$ кг (табл.3.1). Тварини були активними, мали густий та блискучий шерстяний покрив, добрий апетит.

Таблиця 3.1

Динаміка зміни маси тіла (кг) кролів інтактної групи протягом експерименту ($M \pm \delta$).

Термін зважування	Отримані результати
Вихідні дані	$4,14 \pm 0,37$
Дані через 1,5 місяці	$4,38 \pm 0,26$
Дані через 3 місяці	$4,69 \pm 0,28$
Дані через 4 місяці	$4,87 \pm 0,41$

Для того, щоб оцінити стан ліпідного обміну, перед початком та в ході експерименту в сироватці крові кролів *біохімічно* визначали показники ліпідного статусу. Відомо [84, 89, 94], що ліпіди в плазмі крові представлені, в основному, жирними кислотами, тригліцидами (ТГ), загальним холестеринном (ЗХ) і фосфоліпідами (ФЛ). Інші жиророзчинні речовини – стероїдні гормони та жиророзчинні вітаміни – містяться в крові в значно меншій кількості, хоча також відіграють важливу фізіологічну роль.

ЗХ є обов'язковим компонентом всіх тваринних клітин, важливим компонентом всіх клітинних мембран, а також обов'язковим компонентом

стероїдних гормонів і жовчних кислот. Він має складне гетероциклічне стероїдне ядро і виконує в організмі ряд життєво важливих функцій. Так, ЗХ є пластичним матеріалом, представляючи собою обов'язковий структурний компонент всіх клітинних мембран, забезпечуючи їх стабільність і тим самим нормальну діяльність всіх клітин. Особливо високий вміст ЗХ в клітинах центральної нервової системи. Крім того він являється попередником стероїдних гормонів кори наднирників (гідрокортизону і альдостерону), а також статевих гормонів (естрогенів і андрогенів). Джерелом екзогенного ЗХ в організмі є продукти тваринного походження. Також ЗХ утворюється в самому організмі в результаті біосинтезу. У крові утримуються окремі компоненти ліпідів (насичені, моно- та полінасичені жирні кислоти), ТГ, ЗХ, ефіри ЗХ та ФЛ. Усі ці речовини не розчинні у воді, тому в організмі існує складна система транспорту ліпідів. Вільні (неестерифіковані) жирні кислоти переносяться кров'ю у виді комплексів з альбуміном. ТГ, ЗХ, ефіри ЗХ та ФЛ транспортуються у формі водорозчинних ліпопротеїдів. Ліпопротеїди – це сферичні частки, які складаються з гідрофобної серцевини та гідрофільної оболонки. Серцевина містить неполярні ліпіди ТГ та ефіри ЗХ. Оболонка побудована з полярних ліпідів – ЗХ і ФЛ. Крім того до складу оболонки входять білки, нековалентно пов'язані з ФЛ та ЗХ – апопротеїни. Апопротеїни підтримують структуру ліпопротеїдних часток та забезпечують їх взаємодію з рецепторами ліпопротеїдів. Циркуюючи в крові, ліпопротеїдні частинки обмінюються між собою поверхневими ліпідами та апопротеїнами. Апопротеїни служать „візитною картою” ліпопротеїдів, оскільки рецептори ліпопротеїдів на різних клітинах розпізнають тільки визначенням апопротеїдів. Ліпопротеїди підрозділяються на кілька класів у залежності від їх щільності (яку оцінюють шляхом ультрацентрифугування) і рухливості при електрофорезі. Щільність ліпопротеїдної частки визначається відношенням апопротеїни/ліпіди: чим більше це відношення, тим вище щільність. Рухливість при електрофорезі залежить від вмісту апопротеїнів і полярних ліпідів.

В нашому дослідженні визначали: ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, ФЛ та розраховували індекс атерогенності (ІА) або холестерин-фосфоліпідний коефіцієнт. На підставі досліду встановлено, що величини показників ліпідного обміну в інтактних кролів коливаються мало. Так вміст ЗХ знаходяться в межах $0,85 \pm 0,06$ - $0,88 \pm 0,09$ мМ/л; ЛПНЩ - $1,35 \pm 0,12$ - $1,48 \pm 0,16$ г/л; ЛПВЩ – $6,08 \pm 0,90$ - $6,33 \pm 0,83$ мМ/л; ТГ – $0,51 \pm 0,20$ - $1,00 \pm 0,25$ мкМ/л; ФЛ – $0,97 \pm 0,15$ - $1,08 \pm 0,21$ г/л; ІА – $0,82 \pm 0,17$ - $0,91 \pm 0,18$ (табл.3.2).

Таблиця 3.2

**Показники ліпідного обміну в сироватці крові інтактних кролів
($M \pm \delta$).**

Показники ліпідного обміну	Вихідні дані	Дані через 1,5 місяці	Дані через 3 місяці	Дані через 4 місяці
ЗХ(мМ/л)	$0,85 \pm 0,06$	$0,87 \pm 0,09$	$0,85 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,09$
ЛПНЩ(г/л)	$1,47 \pm 0,19$	$1,35 \pm 0,12$	$1,48 \pm 0,16$	$1,40 \pm 0,03$
ЛПВЩ(мМ/л)	$6,27 \pm 1,59$	$6,33 \pm 0,83$	$6,08 \pm 0,90$	$6,12 \pm 0,93$
ТГ(мкМ/л)	$0,51 \pm 0,20$	$0,92 \pm 0,07$	$1,00 \pm 0,25$	$0,97 \pm 0,06$
ФЛ(г/л)	$1,08 \pm 0,21$	$0,97 \pm 0,15$	$0,98 \pm 0,15$	$1,02 \pm 0,11$
ІА	$0,82 \pm 0,17$	$0,91 \pm 0,18$	$0,90 \pm 0,17$	$0,87 \pm 0,14$

Результати визначення *об'ємної швидкості мозкового кровотоку* (ОШМК) у внутрішніх сонних артеріях, основною функцією яких є транспорт крові до мозку, в тварин інтактної групи показали, що ОШМК знижується повільно з $17,56 \pm 0,29$ до $12,62 \pm 0,22$ % протягом 30 хв. дослідження (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Динаміка зміни об'ємної швидкості мозкового кровотоку тварин інтактної групи (M±δ).

Час	В мм/хв	В % від початкового показника
Початковий рівень	99,00±16,73	
Через 5 хв	116,40±16,60	17,56±0,29
Через 10 хв	114,00±19,27	15,14±0,19
Через 15хв	113,80±19,11	14,96±0,29
Через 20 хв	111,60±18,80	12,62±0,40
Через 25хв	111,00±18,83	12,24±0,45
Через 30 хв	109,00±18,30	12,62±0,22

Макроморфометричними вимірюваннями параметрів головного мозку інтактних тварин було встановлено, що маса головного мозку кролів становить 13,00±0,71 г. Об'єм головного мозку - 12,50±0,78 г/мг. Параметри довжини головного мозку складають - 44,60±3,44мм, довжина півкуль - 30,00±0,71мм. Висота мозку - 17,00±1,22мм, ширина мозку - 33,00±1,58 мм (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Параметри головного мозку тварин інтактної групи (M±δ).

Параметри головного мозку кролів	Отримані результати
Маса (г)	13,00±0,71
Об'єм (г/мг)	12,50±0,78
Довжина (мм)	44,60±3,44
Довжина півкуль (мм)	30,00±0,71
Висота (мм)	17,00±1,22
Ширина (мм)	33,00±1,58
Мозковий індекс	0,00269±0,00034

Мозковий індекс (співвідношення маси головного мозку до маси тіла тварини) становить $0,00269 \pm 0,00034$ (див.табл.3.4).

Результати *морфологічного світлооптичного* дослідження кори головного мозку інтактних тварин показали, що м'яка мозкова оболонка вкриває кору головного мозку, містить дрібні артерії, від яких в кору розгалужуються багаточисельні капіляри (рис.3.1). Вони пронизують всю кору і зустрічаються як в поперечному, так і повздовжньому перерізі (див. рис.3.1).

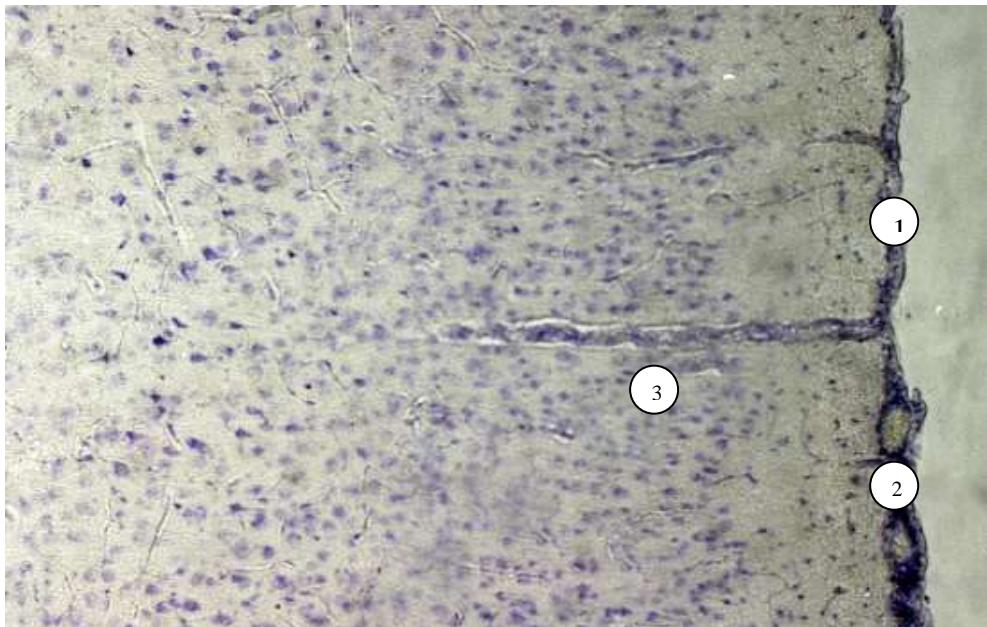


Рис. 3.1. Кора головного мозку тварин інтактної групи: 1 – м'яка мозкова оболонка; 2 – артерії, 3 – капіляри. Забарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 10.

При *мікроморфометричному* дослідженні артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки інтактної групи тварин було встановлено, що зовнішній їх діаметр становить $42,89 \pm 1,66$ мкм, внутрішній – $23,99 \pm 0,51$ мкм, товщина стінки – $9,44 \pm 0,61$ мкм. Площа поперечного перерізу артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки становить $472,67 \pm 36,86$ мкм², площа просвіту – $155,97 \pm 6,62$ мкм², площа стінки – $316,69 \pm 32,35$ мкм² (табл.3.5).

Морфометричні параметри артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки інтактної групи тварин (M±m).

Показники	Отримані результати
Площа перерізу (мкм ²)	472,67±36,85
Зовнішній діаметр (мкм)	42,89±1,66
Внутрішній діаметр (мкм)	23,99±0,51
Площа просвіту (мкм ²)	155,97±6,62
Площа стінки (мкм ²)	316,69±32,35
Товщина стінки (мкм)	9,44±0,61
Індекс Вогенворта (%)	206,57±20,75

В корі великого мозку кролів при світлооптичному дослідженні, під м'якою мозковою оболонкою спостерігаються такі структурні компоненти: тіла клітин з відростками, їх ядра, ядерця; капіляри. Тіла клітин контуруються по - різному в залежності від інтенсивності фарбування цитоплазми та величини і форми ядер. Розрізняються тіла нейронів і тіла нейроглії.

Нейрони утворюють в корі головного мозку шість шарів: I – молекулярний, II – зовнішній зернистий, III – зовнішній пірамідний, IV – внутрішній зернистий, V – внутрішній пірамідний (гангліонарний), VI – шар поліморфних клітин (рис. 3.2).

Перший поверхневий шар – молекулярний. Він бідний на клітинні елементи, порівнянно з іншими шарами, тому має світле забарвлення. Клітини молекулярного шару переважно веретеноподібної форми з малим об'ємом перикаріону та видовженими ядрами. Клітини розміщені неупорядковано (повздовжня вісь клітин розташована у різних площинах).

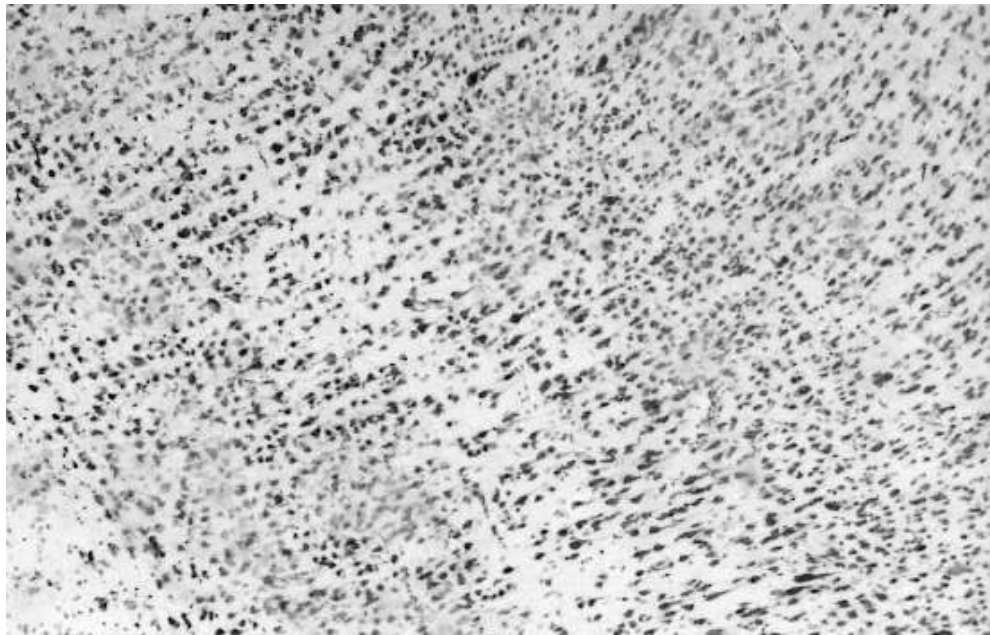


Рис. 3.2. Кора головного мозку тварин інтактної групи. Забарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 10.

Другий шар – зовнішній зернистий, містить тіла багатьох дрібних нейронів, які мають вигляд зерен. Тіла нейронів переважно округлої, зірчастої та пірамідної форми.

Третій шар – пірамідний, самий широкий, складається з пірамідних клітин, з товстим верхівковим дендритом, який спрямований до поверхні кори. Розміри клітин поступово зростають у напрямку від поверхні кори вглиб сірої речовини. Тіла клітин лежать поодинокі і групами (рис.3.3).

Четвертий шар – внутрішній зернистий, утворений дрібними нейроцитами переважно зірчастої форми.

П'ятий – гангліонарний шар, в якому в шахматному порядку розміщуються тіла гігантських пірамідних нейронів – клітин Беца, з товстими довгими верхівковими дендритами та великим ядром і ядерцем.

Шостий шар – шар поліморфних клітин – клітини мають різноманітну форму, але переважають веретеноподібні нейроцити.

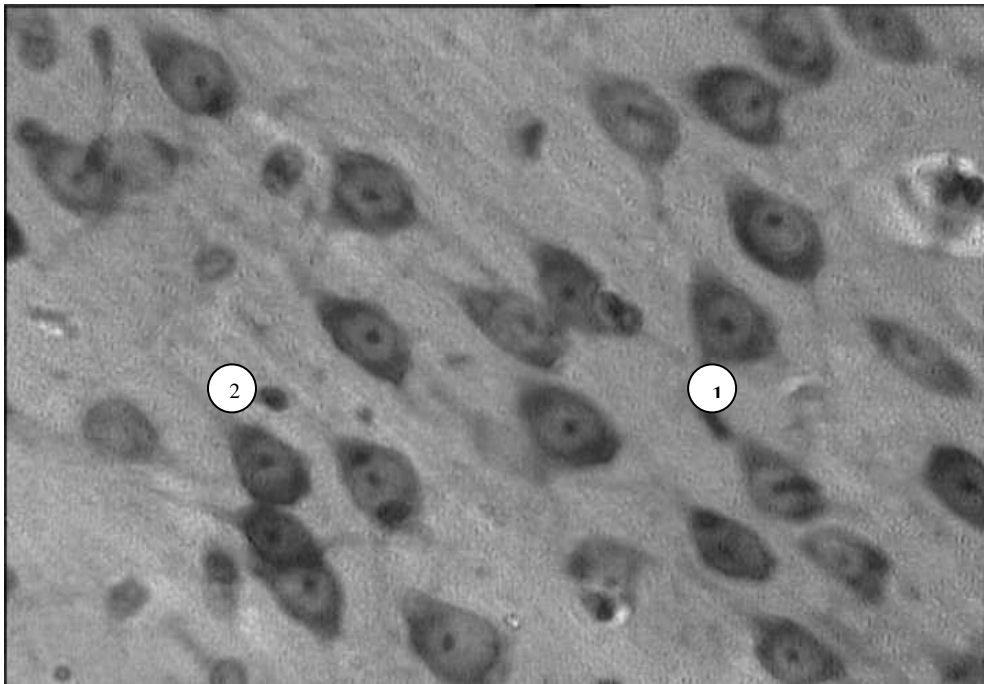


Рис. 3.3. Пірамідні клітини тварин інтактної групи: 1 - пірамідні клітини; 2 – клітини нейроглії. Забарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 40.

В тварин інтактної групи пірамідні клітини мають добре виражене клітинне тіло (див. рис.3.3), об'єм якого складає в середньому $3270,11 \pm 165,36$ мкм³ (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Об'ємні показники пірамідних клітин III і V шарів кори головного мозку інтактної групи тварин ($M \pm m$).

Показники	Отримані результати
Об'єм тіла, мкм ³	$3270,11 \pm 165,36$
Об'єм цитоплазми, мкм ³	$1786,99 \pm 0,13$
Об'єм ядра, мкм ³	$1483,12 \pm 3,51$
Об'єм ядерця, мкм ³	$26,42 \pm 0,03$
Vя/Vц	$0,83 \pm 0,11$

Цитоплазма заповнена дрібнозернистим тигроїдом. Об'єм цитоплазми - $1786,99 \pm 0,13$ мкм³. Округлі або овальні ядра мають чітку оболонку та містять одне, рідше два темних ядерця (див. рис.3.3). Об'єм ядер становить - $1483,12 \pm 3,51$ мкм³, ядерцець - $26,42 \pm 0,03$ мкм³ (див. табл. 3.6).

За характерними особливостями ядер і цитоплазми, а саме вмістом і розподілом тигроїду (гранул хроматофільної субстанції) пірамідні клітини – нейрони III і V шарів кори головного мозку поділяються на різні типи: нормохромні, гіпохромні, різко гіпохромні, гіперхромні, різко гіперхромні та „клітини - тіні”. Результатами визначення вмісту різних типів нейронів, що відображають морфофункціональний стан цих клітин встановлено, що у інтактної групи тварин в III і V шарах переважають нормохромні ($86,61 \pm 1,37$ %) і невеликий відсоток гіпо- та гіперхромних нейронів (табл.3.7, рис. 3.4).

Таблиця 3.7

Кількість різних типів нейронів (%) в III і V шарах кори головного мозку інтактних тварин (M±m).

Типи клітин	Отримані результати
Нормохромні	$86,61 \pm 1,37$
Гіпохромні	$6,56 \pm 0,99$
Різко гіпохромні	$0,64 \pm 0,42$
Гіперхромні	$4,41 \pm 0,47$
Різко гіперхромні	$0,32 \pm 0,19$
Клітини-тіні	$0,97 \pm 0,36$

Нормохромні нейрони мають середню інтенсивність забарвлення цитоплазми і рівномірно розподілені в ній гранули хроматофільної субстанції. Ядра таких нейронів, в порівнянні з цитоплазмою, більш світлі, ядерця центрально розміщені або дещо зміщені до ядерної оболонки (див. рис.3.3). Гіпохромні нейрони – частіше з периферичним хроматолізом. Різко гіпохромні нейрони - бідні хроматофільною субстанцією, слабо зафарбовані,

в основному з набряклими ядрами, ядерця майже не проглядаються. Гіперхромні нервові клітини мають темну базофільну цитоплазму та каріоплазму, тому ядра і ядерця погано виявляються. Різко гіперхромні (темні) нейрони інтенсивно зафарбовані, зменшене ядро заповнено інтенсивно зафарбованим ядерним вмістом, в якому погано розрізняються темні ядерця. Верхівковий дендрит у цих клітин прослідковується на великій відстані. „Клітини - тіні” – з тінеподібним ядром та цитоплазмою.

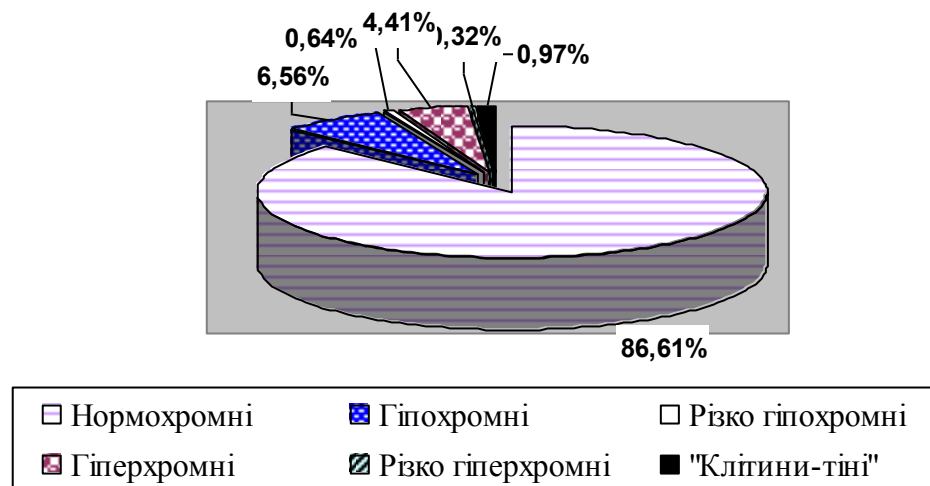


Рис.3.4. Розподіл кількості різних типів нейронів в III і V шарах кори головного мозку інтактних тварин.

Клітини нейроглії в корі великих півкуль представлені двома різновидами: протоплазматичними астроцитами та клітинами мікроглії. Нейрогліальні клітини характеризуються малими розмірами з овальними чи продовгуватими ядрами (див. рис. 3.3).

При *гістохімічному* дослідженні в стінці артерій м'якої мозкової оболонки та капілярах кори головного мозку ліпіди не виявляються. Наявність ліпідів спостерігається у вигляді дрібних крапель та наплення в клітинах кори головного мозку.

При *електронномікроскопічному* дослідженні кори великого мозку інтактних тварин виявлено, що серед пірамідальних нейронів III і V шарів реважають клітини з помірною електронною щільністю ядрами і добре

структурованими органелами в світлій нейроплазмі. Такий тип нейроцитів відповідає нормохромним клітинам, що описані на світлооптичному рівні.

Для ядер характерним є округла форма, чіткі контури мембран каріолеми, неширокий, відносно рівномірний перинуклеарний простір, добре виражені ядерні пори. Неглибокі інвагінації і хвилястість ядерної оболонки свідчать про збільшення площі взаємодії ядра і нейроплазми та підвищення ядерно-цитоплазматичного співвідношення. У світлій каріоплазмі ядер таких нейроцитів спостерігаються великі, центральні або ексцентрично розташовані ядерця (рис.3.5). Ядерця неоднорідні, мають фібрилярний та гранулярний компоненти та невеликі електронно прозорі ділянки, що надають їм вакуолізованого вигляду. Навколо ядерця та в каріоплазмі спостерігається багато рибосомальних гранул, що свідчить про інтенсивний перебіг синтетичних процесів в ядрі (див.рис.3.5).

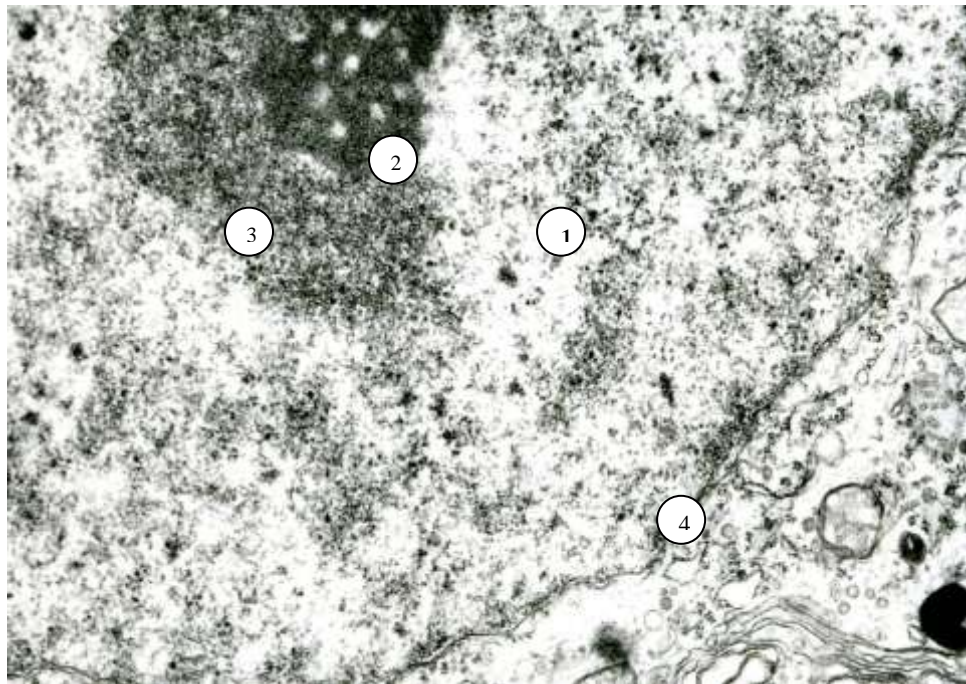


Рис. 3.5. Фрагмент ядра та нейроплазми пірамідного нейроцита кори півкуль великого мозку інтактної тварини: ядро (1) з добре вираженим ядерцем (2), багато рибосомальних гранул (3) у світлій каріоплазмі, чіткі мембрани каріолеми (4). X 19000.

Для нейроплазми середніх і великих пірамідальних нейронів характерним є високий вміст гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС) та полісом. Ці ультраструктурні компоненти – аналог базofilної речовини нейронів на світлооптичному рівні. ГЕС складається або з паралельно розташованих вузьких каналців, або окремих неупорядковано розташованих їх фрагментів. На поверхні мембран, що їх утворюють, розташовані рибосоми. Між каналцями наявна велика кількість полірибосом (рис.3.6).

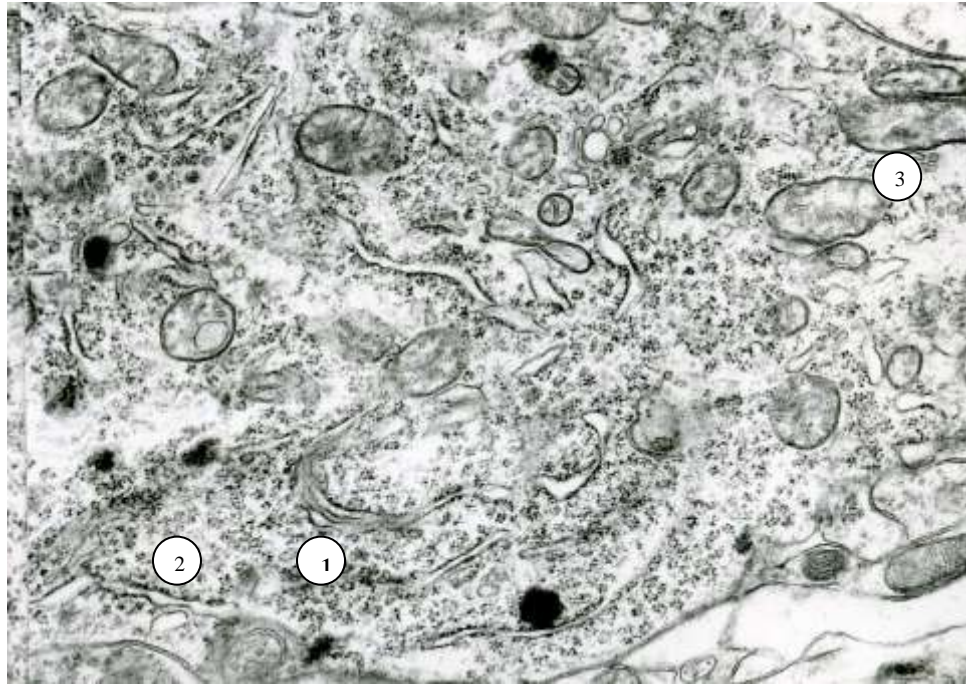


Рис. 3.6. Фрагмент нейроплазми пірамідного нейрона кори півкуль великого мозку інтактної тварини. Канальці ГЕС (1), полісоми (2), мітохондрії (3). X 14000.

Комплекс Гольджі на ультраструктурному рівні складається з групи цистерн, вузьких у центральній частині і помірно розширених у периферійних ділянках, в комбінації з пухирцями і вакуолями. Такі диктіосоми пластинчатого комплексу розташовані переважно перинуклеоларно і мають різні розміри залежно від площини зрізу. Постійно у нейроплазмі спостерігаються округло-овальні або продовгуюваті форми мітохондрії (див.рис.3.6), що мають помірної щільності матрикс та чіткі кристи. В окремих мітохондріях наявна часткова редукція крист та

гомогенізація матриксу, що свідчить про функціональну напруженість цих органел. Проте у нейроплазмі наявні дрібні мітохондрії, що відображає процес фізіологічної гіперплазії та внутрішньоклітинної регенерації, що відбувається у нейроплазмі нейроцитів. Спостерігаються також невеликі осміофільні первинні лізосоми та окремі, крупніші та неоднорідні за щільністю, вторинні лізосоми. Окрім описаних вище нейроцитів у корі великого мозку і переважно в пірамідному та гангліонарному шарі виявляються темні нервові клітини, що мають більшу електронну щільність каріоплазми ядра і нейроплазми. Такий різновид нейроцитів відповідає гіперхромним клітинам на світлооптичному рівні. Характерним для таких нейроцитів є велика насиченість органелами нейроплазми. Органел багато і вони щільно розташовані (рис.3.7), тому такі нейроцити виглядають „темними”. Таке явище пов’язано з різним функціональним станом нервових клітин.

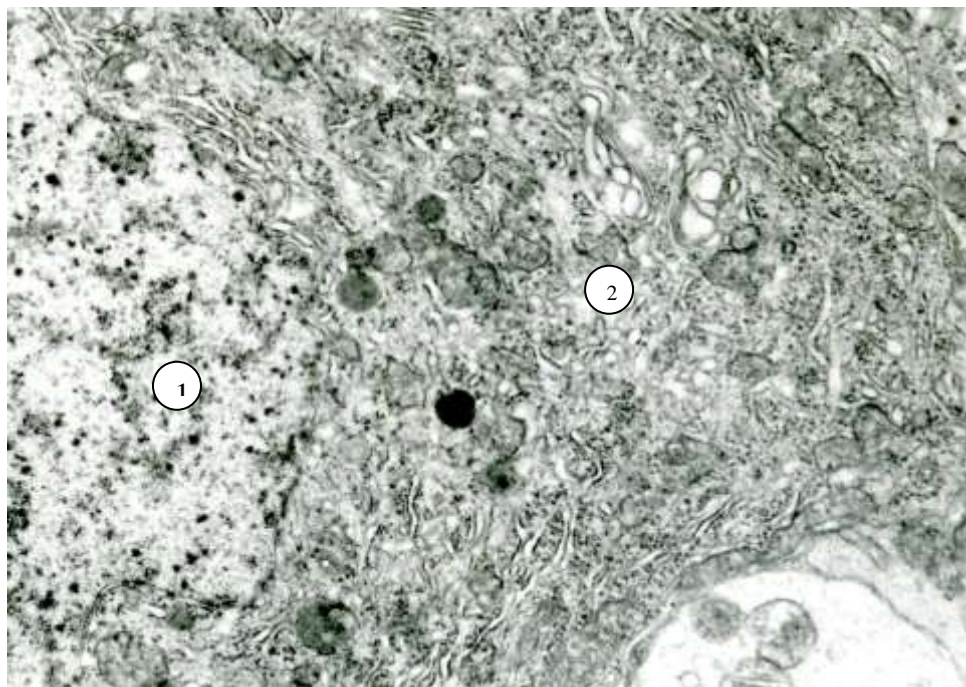


Рис.3.7. Фрагмент ядра і цитоплазми „темного” нейроцита гангліонарного шару кори великого мозку інтактної тварини. Помірно осміофільна каріоплазма ядра (1), висока насиченість органелами нейроплазми (2). X 9000.

Нейрофіламенти і нейротрубочки у нейронах краще виявляються у відростках нервових клітин, де насиченість органел менша. Це тоненькі ниточки або трубочки, які утворюють сітку у тілі нейронів, або розташовані паралельно по довжині відростка (рис.3.8).

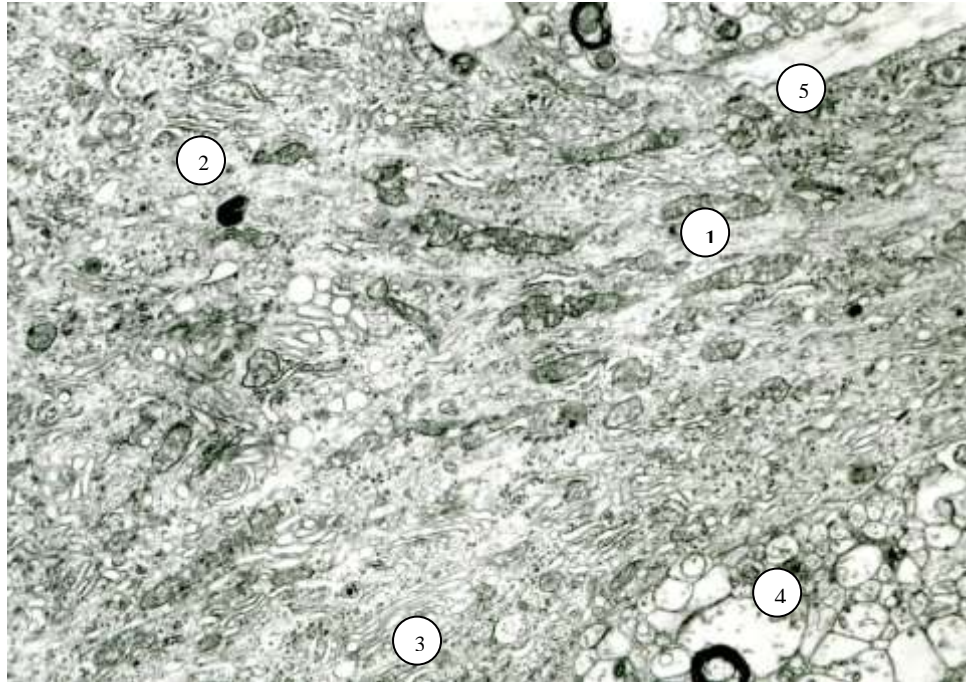


Рис.3.8. Фрагмент відростка пірамідального нейрона гангліонарного шару кори великого мозку інтактної тварини. Продовгуваті мітохондрії (1), каналці ГЕС (2), диктіосоми комплексу Гольджі (3), мікротрубочки та мікрофіламенти (4), нейропіль (5). X 6000.

Нейропіль у сірій речовині кори представлений чисельними відростками нервових і гліальних клітин, синапсами та окремими мієліновими нервовими волокнами (див.рис.3.8). Ці структури мають різну форму і розміри залежно від площини перерізу.

Встановлено, що в корі великого мозку інтактних тварин виявляються гемокапіляри соматичного типу з різним діаметром просвіту. Базальна мембрана цілісна по всій довжині капілярів і має рівномірну товщину. В нешироких просвітах капілярів спостерігаються окремі форменні елементи

крові. Ендотеліоцити мають округло-овальні ядра, вузьку цитоплазматичну ділянку з незначною щільністю органел, піноцитозними пухирцями і окремими вакуолями. Внутрішня поверхня ендотеліоцитів гладенька, а їх плазмолема утворює мікроворсинки та має неглибокі інвагінації (рис.3.9).

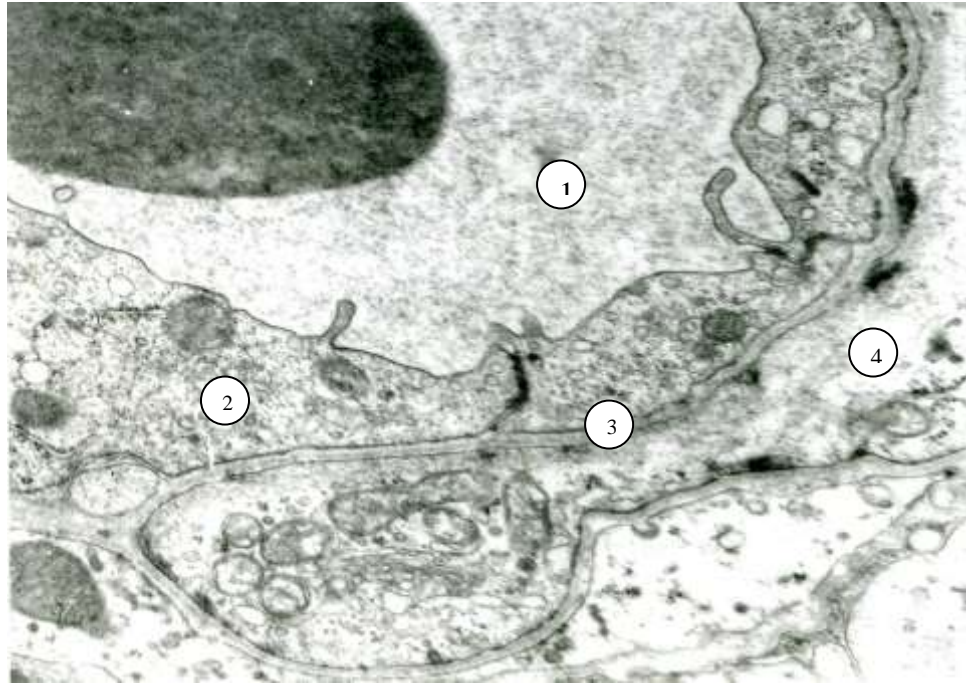


Рис.3.9. Фрагмент кровоносного капіляра кори великого мозку інтактної тварини. Просвіт капіляра (1), цитоплазма ендотеліоцита (2), базальна мембрана (3), відросток астроцита (4). X 17000.

З протилежної сторони ендотеліоцитів до базальної мембрани щільно прилягають відростки протоплазматичних астроцитів, які разом з ендотелієм і базальною мембраною гемокапіляра створюють гематоенцефалічний бар'єр – бар'єр між кровоносним руслом та нейроцитом. У електронно-світлій цитоплазмі відростків астроцитів мало органел, проте вони можуть утворювати невеликі скупчення у яких переважають мітохондрії. Наявні також мікрофібрилярні структури, що утворюють сіточку (див.рис.3.9).

Таким чином, оцінюючи отримані дані можна стверджувати, що всі досліджувальні показники інтактної групи тварин знаходяться в межах

фізіологічної норми. Зміна маси тіла інтактних кролів незначна, в межах нормального фізіологічного росту. Показники ліпідного обміну кролів коливаються мало: вміст ЗХ знаходяться в межах $0,85 \pm 0,06 - 0,88 \pm 0,09$ мМ/л; ЛПНЩ - $1,35 \pm 0,12 - 1,48 \pm 0,16$ г/л; ЛПВЩ – $6,08 \pm 0,90 - 6,33 \pm 0,83$ мМ/л; ТГ – $0,51 \pm 0,20 - 1,00 \pm 0,25$ мкМ/л; ФЛ – $0,97 \pm 0,15 - 1,08 \pm 0,21$ г/л; ІА – $0,82 \pm 0,17 - 0,91 \pm 0,18$. ОШМК знижується повільно з $17,56 \pm 0,29$ до $12,62 \pm 0,22$ % протягом 30 хв. дослідження. Артерії малого калібру м'якої мозкової оболонки інтактної групи мають такі показники: зовнішній діаметр - $42,89 \pm 1,66$ мкм, внутрішній – $23,99 \pm 0,51$ мкм, товщина стінки – $9,44 \pm 0,61$ мкм, площа поперечного перерізу - $472,67 \pm 36,86$ мкм², площа просвіту – $155,97 \pm 6,62$ мкм², площа стінки – $316,69 \pm 32,35$ мкм². В корі головного мозку, в пірамідному та гангліонарному шарах переважають нормохромні ($86,61 \pm 1,37$ %) і невеликий відсоток гіпо- та гіперхромних нейронів. Нормохромні пірамідні нейрони мають добре виражене клітинне тіло, об'єм якого складає в середньому $3270,11 \pm 165,36$ мкм³, об'єм цитоплазми - $1786,99 \pm 0,13$ мкм³, б'єм ядер становить - $1483,12 \pm 3,51$ мкм³, ядерець - $26,42 \pm 0,03$ мкм³. В стінці артерій м'якої мозкової оболонки та капілярах кори головного мозку ліпіди не виявляються. Наявність ліпідів спостерігається у вигляді дрібних крапель та наплення в клітинах кори головного мозку. Ультроструктурним дослідженням виявлено, що у корі великого мозку створений морфофункціональний комплекс: нейронит-нейроглія-гемокапіляр, який забезпечує нормальне функціонування нервових клітин.

Матеріали даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

[43, 44, 45, 46, 47, 48, 120, 122, 127, 129].

РОЗДІЛ 4

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДИСЛІПОПРОТЕЇДЕМІЇ (ЕДЛП)

В тварин з ЕДЛП без лікування відзначається зменшення волосяного покриву, особливо, в області живота, а в деяких і на спині. Спостерігається зниження рухової активності тварин, більшість тварин мляві і пригнічені, а деякі, навпаки, агресивні. На відміну від інтактних тварин, у яких *маса тіла* повільно збільшується протягом всіх чотирьох місяців, у кролів з ЕДЛП маса тіла різко збільшується до кінця 1,5 місяців експерименту, а потім прогресивно зменшується до кінця дослідження і становить $4,01 \pm 0,16$ кг, проти $4,87 \pm 0,41$ кг у тварин інтактної групи, що є статистично достовірним (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Маса тіла (кг) кролів в процесі відтворення ЕДЛП (M \pm δ).

Терміни зважування	Групи тварин	
	Інтактна	ЕДЛП
Вихідні дані	$4,14 \pm 0,37$	$3,90 \pm 1,80$
Дані через 1,5 місяці	$4,38 \pm 0,26$	$4,70 \pm 0,11$
Дані через 3 місяці	$4,69 \pm 0,28$	$4,47 \pm 0,15$
Дані через 4 місяці	$4,87 \pm 0,41$	$4,01 \pm 0,16$ */**

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна порівняно з даними 3-х місячного дослідження ($p \leq 0,01$).

Результати *біохімічних* досліджень показали, що через 1,5 місяці згодовування тваринам холестерину рівень загального холестерину (ЗХ) сироватки крові зростає до $6,22 \pm 0,43$ мМ/л, а через 3 місяці до $7,22 \pm 0,14$ мМ/л, проти $0,87 \pm 0,09$ мМ/л і $0,85 \pm 0,09$ мМ/л у інтактних тварин відповідно (табл.4.2, рис.4.1).

Результати дослідження вмісту ЗХ (мМ/л) в сироватці крові кролів у вихідному стані та в процесі відтворення ЕДЛП (M±δ).

Терміни визначення	Групи тварин	
	Інтактні	ЕДЛП
Вихідні дані	0,85 ± 0,06	0,88 ± 0,09
Дані через 1,5 місяці	0,87 ± 0,09	6,22 ± 0,43*
Дані через 3 місяці	0,85 ± 0,09	7,22 ± 0,14*
Дані через 4 місяці	0,88 ± 0,09	4,15 ± 0,46*/**

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна порівняно з даними 3-х місячного дослідження ($p \leq 0,01$).

Після відміни екзогенного холестерину вміст його до кінця четвертого місяця знижується до $4,15 \pm 0,46$ мМ/л, але залишається статистично достовірно збільшеним, порівняно з вихідними даними і даними інтактних тварин.

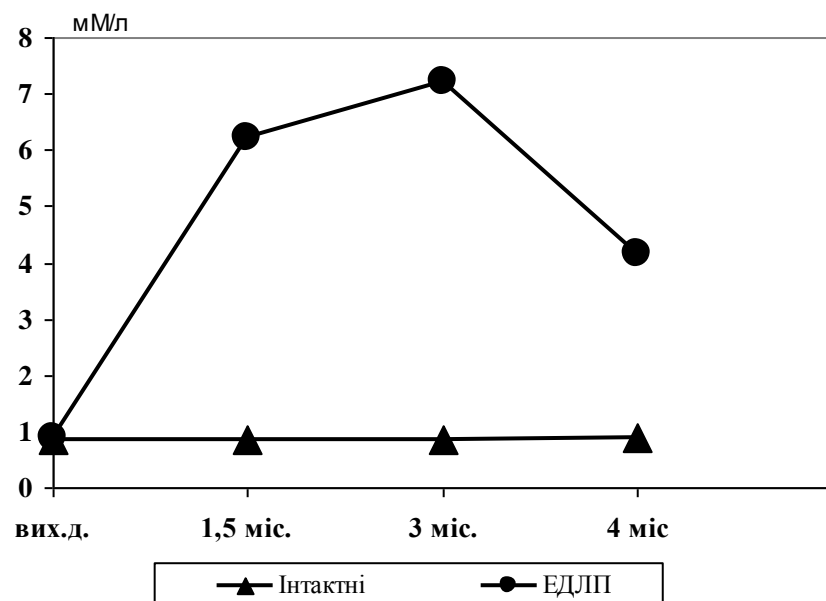


Рис.4.1. Динаміка змін вмісту ЗХ (мМ/л) в сироватці крові кролів з ЕДЛП.

В тварин з ЕДЛП без лікування змінюється також величина ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЦ). Так, через 1,5 місяці моделювання ЕДЛП рівень ЛПНЦ в сироватці крові кролів зростає до $5,50 \pm 0,69$ г/л, проти $1,35 \pm 0,12$ г/л у тварин інтактної групи (табл.4.3, рис.4.2). Через 3 місяці холестеринового навантаження рівень ЛПНЦ в тварин нелікованої групи підвищується до $8,06 \pm 1,17$ г/л, проти $1,48 \pm 0,16$ г/л у тварин інтактної групи (див.табл.4.3) , що є статистично достовірним. Відміна холестерину знижує концентрацію ЛПНЦ до $7,42 \pm 0,55$ г/л проти $8,06 \pm 1,17$ г/л до відміни холестерину, що не є статистично достовірним і лишає її достатньо високою порівняно з вихідними даними та даними інтактної групи.

Таблиця 4.3

Результати визначення вмісту ЛПНЦ (г/л) в сироватці крові кролів у вихідному стані та в процесі відтворення ЕДЛП (М \pm δ).

Терміни визначення	Групи тварин	
	Інтактні	ЕДЛП
Вихідні дані	$1,47 \pm 0,19$	$1,34 \pm 0,13$
Дані через 1,5 місяці	$1,35 \pm 0,12$	$5,50 \pm 0,69$ *
Дані через 3 місяці	$1,48 \pm 0,16$	$8,06 \pm 1,17$ *
Дані через 4 місяці	$1,40 \pm 0,03$	$7,42 \pm 0,55$ *

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$).

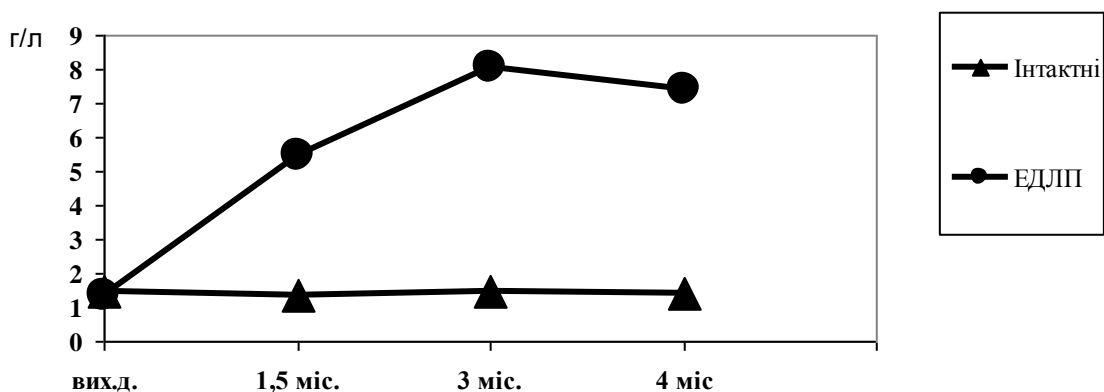


Рис.4.2. Динаміка змін вмісту ЛПНЦ (г/л) в сироватці крові кролів з ЕДЛП.

Антиатерогенні ліпопротеїди – ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) знижуються. Так, через 1,5 місяці від початку експерименту рівень ЛПВЩ в сироватці крові кролів нелікованої групи знижується до $5,21 \pm 1,76$ мМ/л, проти відповідного показника тварин інтактної групи (табл.4.4, рис.4.3), а через 3 місяці даний показник становить $2,84 \pm 0,46$ мМ/л (див.табл.4.4). Протягом четвертого місяця експерименту в групі з ЕДЛП без лікування концентрація ЛПВЩ продовжує знижуватись і досягає $0,45 \pm 0,17$ мМ/л, проти $6,12 \pm 0,93$ мМ/л у тварин інтактної групи (див.табл.4.4; див.рис.4.3).

Таблиця 4.4

Результати визначення вмісту ЛПВЩ (мМ/л) в сироватці крові кролів у вихідному стані, в процесі відтворення ЕДЛП ($M \pm \delta$).

Терміни визначення	Групи тварин	
	Інтактні	ЕДЛП
Вихідні дані	$6,27 \pm 1,59$	$6,79 \pm 1,33$
Дані через 1,5 місяці	$6,33 \pm 0,83$	$5,21 \pm 1,76$
Дані через 3 місяці	$6,08 \pm 0,90$	$2,84 \pm 0,46^*$
Дані через 4 місяці	$6,12 \pm 0,93$	$0,45 \pm 0,17^{**}/**$

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна порівняно з даними 3-х місячного дослідження ($p \leq 0,01$).

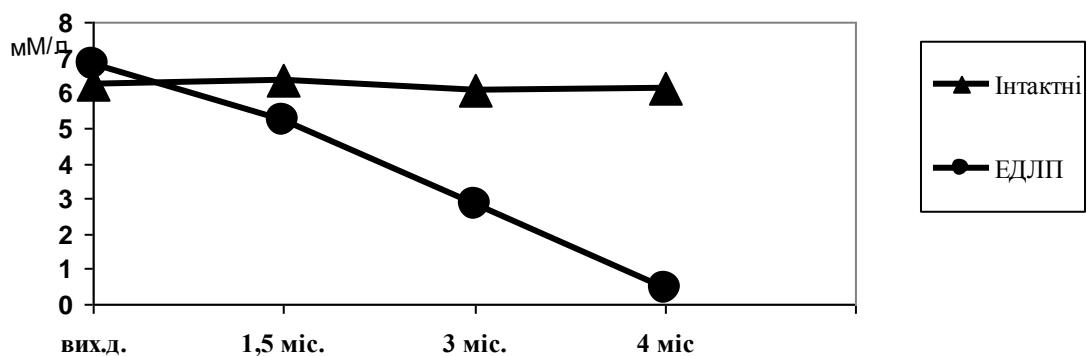


Рис.4.3. Динаміка змін ЛПВЩ в сироватці крові кролів з ЕДЛП.

Концентрація фосфоліпідів (ФЛ) в сироватці крові тварин з ЕДЛП через 1,5 місяці досягає $1,90 \pm 0,33$ г/л, проти $0,97 \pm 0,15$ г/л у тварин інтактної групи (табл.4.5, рис.4.4), а через 3 місяці моделювання патології даний показник становить $2,69 \pm 0,31$ г/л (див.табл.4.5). Після відміни холестеринового навантаження рівень ФЛ в групі з ЕДЛП продовжує зростати і досягає $2,72 \pm 0,48$ г/л, проти $1,02 \pm 0,11$ г/л у тварин інтактної групи (див.табл.4.5).

Таблиця 4.5

Результати визначення вмісту ФЛ (г/л) в сироватці крові кролів у вихідному стані, в процесі відтворення ЕДЛП ($M \pm \delta$).

Терміни визначення	Групи тварин	
	Інтактні	ЕДЛП
Вихідні дані	$1,08 \pm 0,21$	$1,09 \pm 0,18$
Дані через 1,5 місяці	$0,97 \pm 0,15$	$1,90 \pm 0,33$ *
Дані через 3 місяці	$0,98 \pm 0,15$	$2,69 \pm 0,31$ *
Дані через 4 місяці	$1,02 \pm 0,11$	$2,72 \pm 0,48$ *

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$).

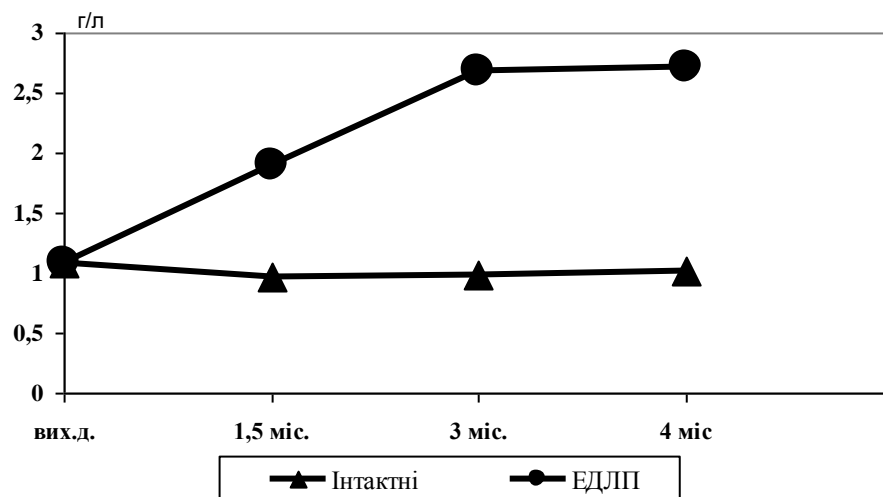


Рис.4.4. Динаміка змін вмісту ФЛ (г/л) в сироватці крові кролів з ЕДЛП.

Рівень тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові кролів через 1,5 місяці холестеринового навантаження досягає $2,23 \pm 0,56$ мкМ/л (табл.4.6, рис.4.5), а через 3 місяці моделювання патології становить $2,64 \pm 0,57$ мкМ/л, проти $1,00 \pm 0,25$ мкМ/л у тварин інтактної групи (див.табл.4.6).

Таблиця 4.6

Результати визначення вмісту ТГ (мкМ/л) в сироватці крові кролів у вихідному стані та в процесі відтворення ЕДЛП (М \pm δ).

Терміни визначення	Групи тварин	
	Інтактні	ЕДЛП
Вихідні дані	$0,51 \pm 0,20$	$0,76 \pm 0,22$
Дані через 1,5 місяці	$0,92 \pm 0,07$	$2,23 \pm 0,56^*$
Дані через 3 місяці	$1,00 \pm 0,25$	$2,64 \pm 0,57^*$
Дані через 4 місяці	$0,97 \pm 0,06$	$0,94 \pm 0,15^{**}$

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна порівняно з даними 3-х місячного дослідження ($p \leq 0,01$).

В результаті відміни холестеринового навантаження рівень ТГ в сироватці крові кролів з ЕДЛП знижується до $0,94 \pm 0,15$ мкМ/л, проти $0,97 \pm 0,06$ мкМ/л у тварин інтактної групи, що є статистично достовірним порівняно з даними 3-х місячного дослідження.

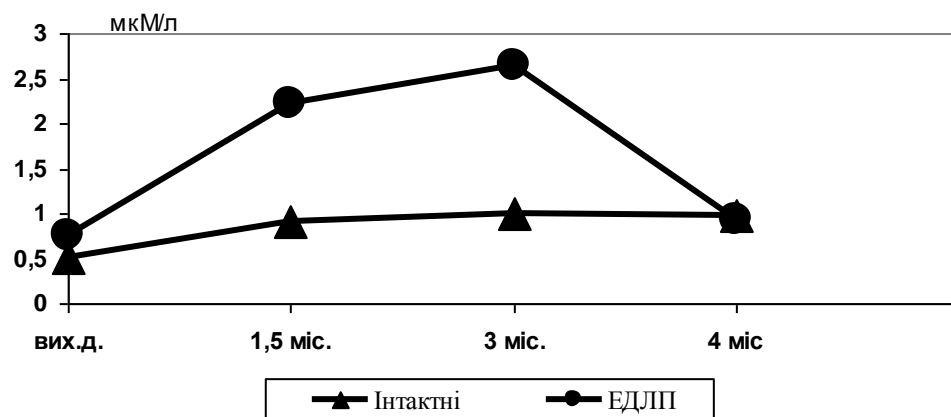


Рис.4.5. Динаміка змін вмісту ТГ (мкМ/л) в сироватці крові кролів з ЕДЛП.

Відомо, що найбільш інформативним показником порушень в обміні ліпідів є співвідношення в сироватці крові ЗХ і ФЛ, тобто індекс атерогенності (ІА), або холестерин-фосфоліпідний коефіцієнт. Найбільше значення ІА в тварин з ЕДЛП спостерігається через 1,5 місяці від початку експерименту і становить $3,36 \pm 0,61$, проти $0,91 \pm 0,18$ у тварин інтактної групи (табл.4.7, рис.4.6). Через 3 місяці від початку досліджу ІА знижується до $2,71 \pm 0,44$, проти $0,90 \pm 0,17$ у тварин інтактної групи (див.табл.4.7). Після відміни холестеринового навантаження ІА продовжує знижуватись у тварин з ЕДЛП і досягає $1,55 \pm 0,22$, проти $0,87 \pm 0,14$ у тварин інтактної групи (див.табл.4.7; див.рис.4.6).

Таблиця 4.7

Результати розрахунку ІА у вихідному стані та в процесі відтворення ЕДЛП ($M \pm \delta$).

Терміни визначення	Групи тварин	
	Інтактні	ЕДЛП
Вихідні дані	$0,82 \pm 0,17$	$0,83 \pm 0,21$
Дані через 1,5 місяці	$0,91 \pm 0,18$	$3,36 \pm 0,61^*$
Дані через 3 місяці	$0,90 \pm 0,17$	$2,71 \pm 0,44^*$
Дані через 4 місяці	$0,87 \pm 0,14$	$1,55 \pm 0,22^{**/**}$

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна порівняно з даними 3-х місячного досліджу ($p \leq 0,01$).

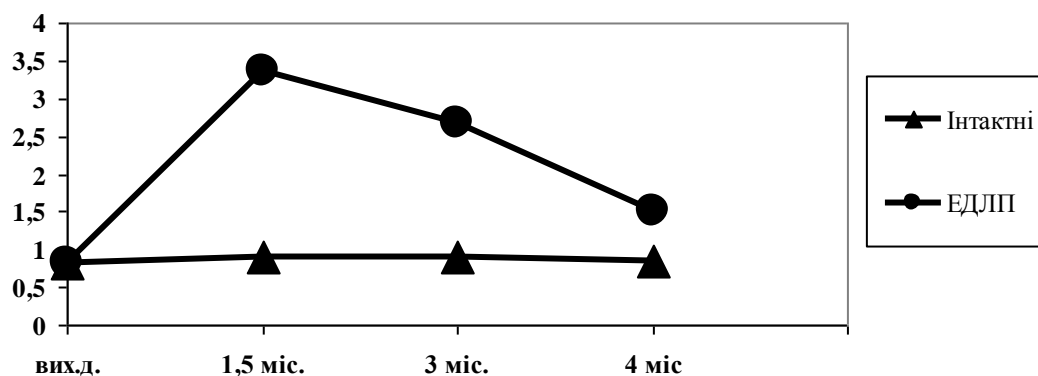


Рис.4.6. Динаміка змін ІА у кролів з ЕДЛП.

Результати проведених досліджень *об'ємної швидкості мозкового кровотоку* (ОШМК) показали, що у тварин з ЕДЛП через 5 хв. від початку визначення ОШМК знижується до $10,34 \pm 0,50$ % відносно фонового показника проти $17,56 \pm 0,29$ % в інтактної групи (табл. 4.8, рис 4.7). Через 10 хв. від початку визначення ОШМК також знижується у нелікованих тварин до $6,48 \pm 0,42$ %. Через 15 хв. після початку визначення спостерігали подальше зменшення ОШМК у тварин з ЕДЛП до $4,88 \pm 0,68$ %. Через 20 хв. у нелікованих тварин ОШМК має тенденцію до різкого зниження до $0,40 \pm 0,89$ % проти $12,62 \pm 0,40$ % у групи інтактних тварин. Через 25 хв. показник ОШМК у нелікованих тварин становить мінус $4,82 \pm 0,65$ %, а через 30 хв. – мінус $8,28 \pm 0,39$ %. Тобто протягом 30 хв. спостерігали різке зниження ОШМК в тварин нелікованої групи з $10,34 \pm 0,50$ % до $- 8,28 \pm 0,39$ %, що є статистично достовірним в порівнянні з тваринами інтактної групи (див. табл.4.8).

Таблиця 4.8

Динаміка зміни ОШМК (%) у кролів з ЕДЛП ($M \pm \delta$).

Час	Групи тварин	
	Інтактна	ЕДЛП
5 хвилин	$17,56 \pm 0,29$	$10,34 \pm 0,50$ *
10 хвилин	$15,14 \pm 0,19$	$6,48 \pm 0,42$ *
15 хвилин	$14,96 \pm 0,29$	$4,88 \pm 0,68$ *
20 хвилин	$12,62 \pm 0,40$	$0,40 \pm 0,89$ *
25 хвилин	$12,24 \pm 0,45$	$- 4,82 \pm 0,65$ *
30 хвилин	$10,10 \pm 0,22$	$- 8,28 \pm 0,39$ *

Примітка. * - різниця достовірна в порівнянні з інтактною групою ($p \leq 0,01$).

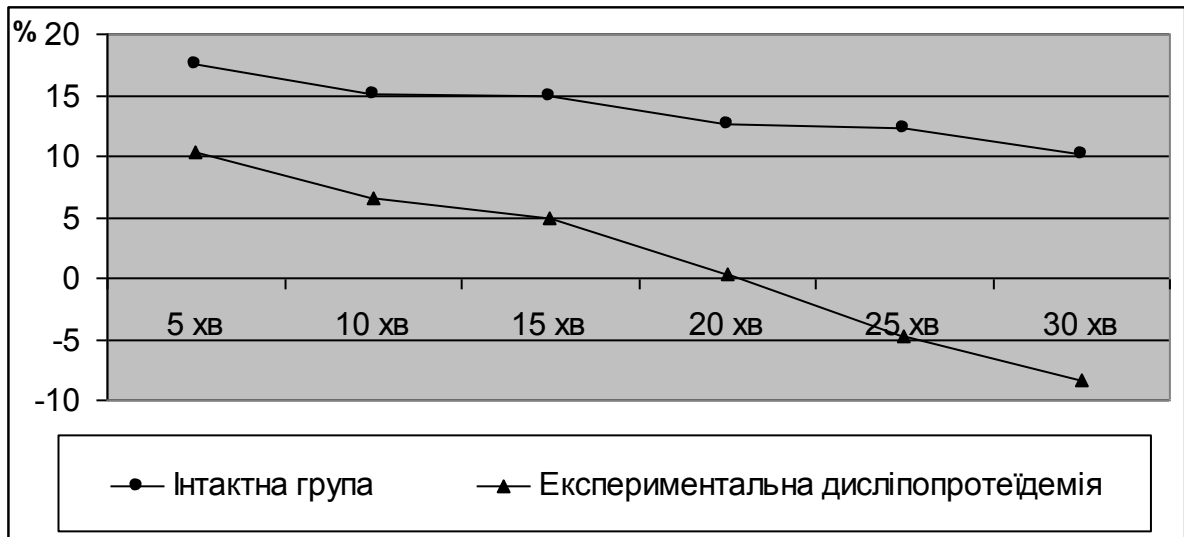


Рис.4.7. Динаміка зміни об'ємної швидкості мозкового кровотоку (%) у кролів з ЕДЛП.

Аналізом *макрорморфометричних* досліджень параметрів головного мозку встановлено, що маса головного мозку тварин з ЕДЛП становить $11,30 \pm 1,10$ г, проти $13,00 \pm 0,71$ г у інтактних тварин (табл.4.9, рис. 4.8).

Таблиця 4.9

Параметри головного мозку при дисліпопротеїдемії в експерименті ($M \pm \delta$).

Параметри головного мозку кролів	Групи тварин	
	Інтактна	ЕДЛП
Маса (г)	$13,00 \pm 0,71$	$11,30 \pm 1,10$
Об'єм (г/мг)	$12,50 \pm 0,71$	$10,89 \pm 1,04$
Довжина (мм)	$44,60 \pm 3,44$	$38,20 \pm 5,93$
Довжина півкуль (мм)	$30,00 \pm 0,71$	$24,80 \pm 4,82$
Висота (мм)	$17,00 \pm 1,22$	$15,00 \pm 1,00$
Ширина (мм)	$33,00 \pm 1,58$	$31,80 \pm 1,64$
Мозковий індекс	$0,00269 \pm 0,00034$	$0,00281 \pm 0,00023$

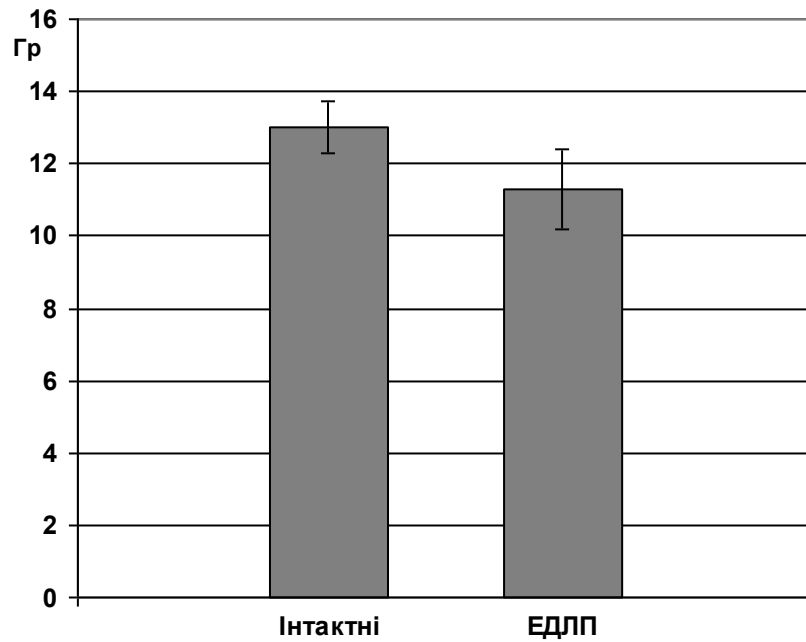


Рис.4.8. Маса головного мозку інтактних тварин та тварин з ЕДЛП.

При ЕДЛП спостерігали зменшення об'єму головного мозку до $10,89 \pm 1,04$ г/мг, проти $12,50 \pm 0,71$ г/мг у інтактної групи тварин (див.табл.4.9, рис. 4.9).

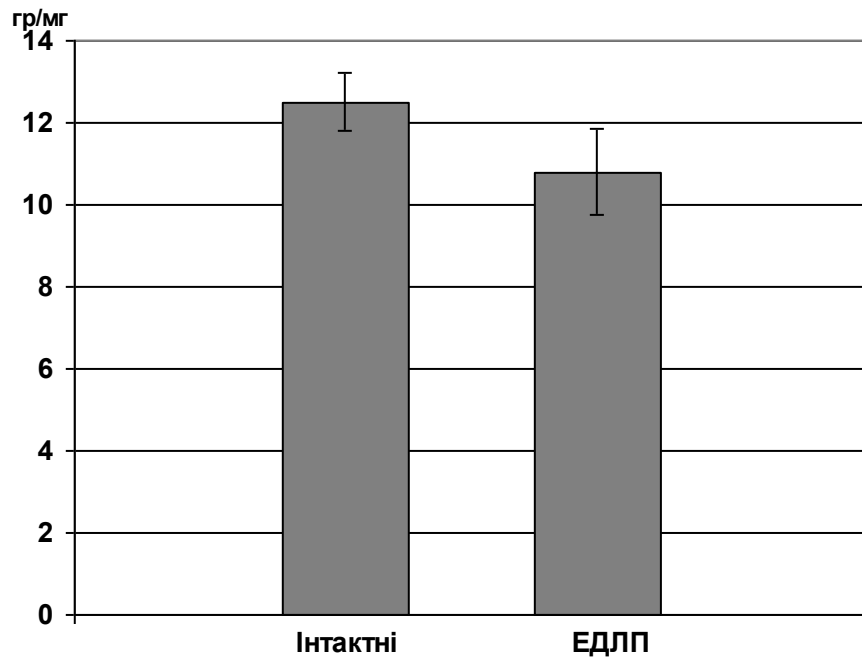


Рис.4.9. Об'єм головного мозку інтактних тварин та тварин з ЕДЛП.

Довжина головного мозку тварин з ЕДЛП становить $38,20 \pm 5,93$ мм, що в порівнянні з інтактними тваринами не є статистично достовірним (див.табл.4.9, рис. 4.10).

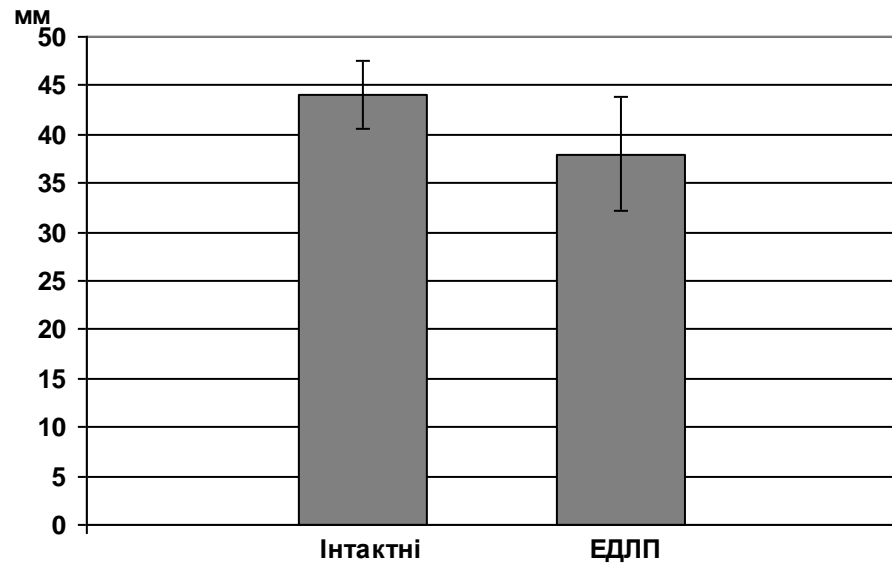


Рис.4.10. Довжина головного мозку інтактних тварин та тварин з ЕДЛП.

Результати вимірювань довжини півкуль головного мозку кролів показали що, в тварин з ЕДЛП цей показник становить $24,80 \pm 4,82$ мм, проти $30,00 \pm 0,71$ мм у інтактних тварин (див.табл.4.9, рис. 4.11).

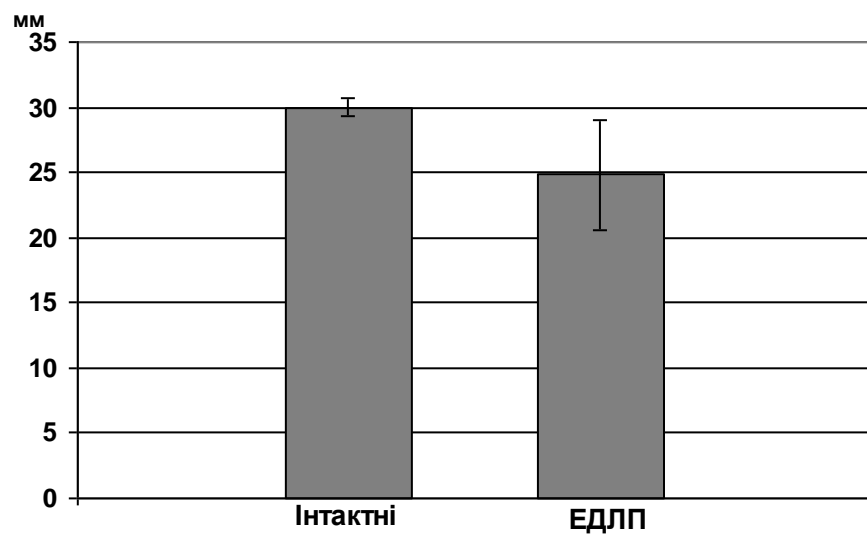


Рис.4.11. Довжина півкуль головного мозку інтактних тварин та тварин з ЕДЛП.

Висота головного мозку у тварини з ЕДЛП становить $15,00 \pm 1,00$ мм, проти $17,00 \pm 1,22$ мм у тварин інтактної групи (див.табл.4.9, рис. 4.12).

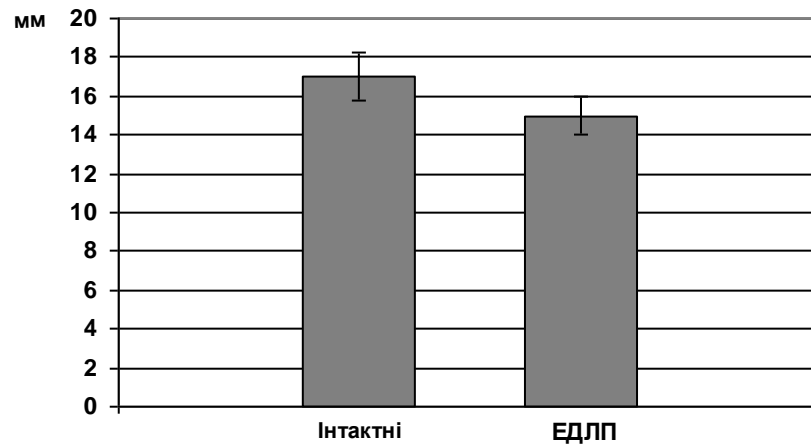


Рис.4.12. Висота головного мозку інтактних тварин та тварин з ЕДЛП.

Показник ширини головного мозку у тварини з моделюванням патології становить $31,80 \pm 1,64$ мм, проти $33,00 \pm 1,58$ у тварини інтактної групи (див.табл.4.9, рис. 4.13).

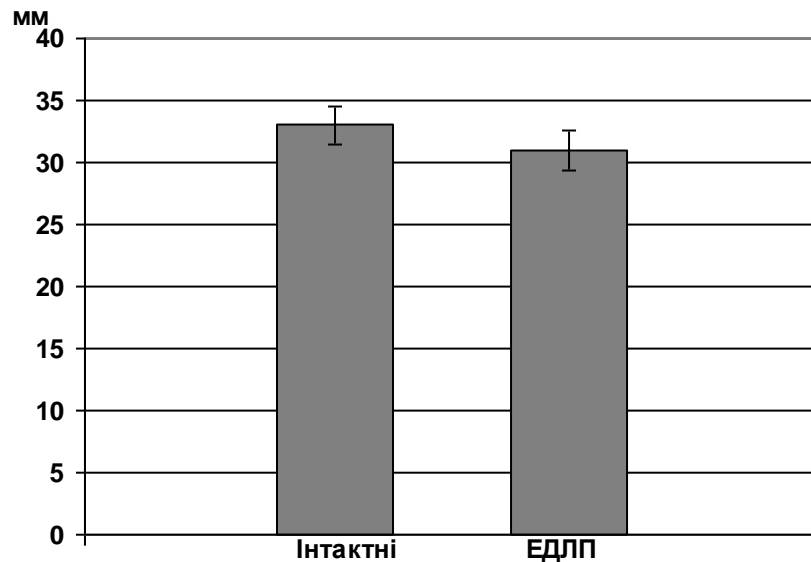


Рис.4.13. Ширина головного мозку інтактних тварин та тварин з ЕДЛП.

Мозковий індекс в тварин з ЕДЛП становить $0,00281 \pm 0,00023$, проти $0,00269 \pm 0,00034$ у інтактної групи тварин (рис 4.14).

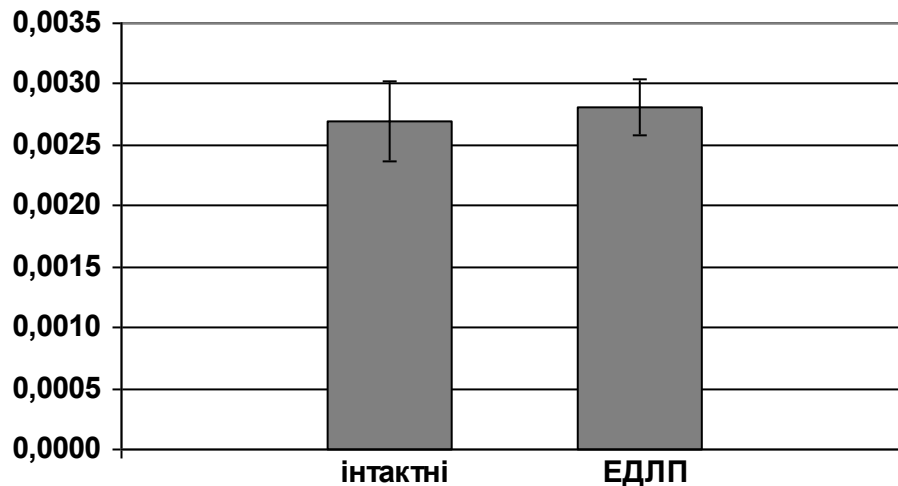


Рис.4.14. Результати розрахунку мозкового індексу в тварин інтактної групи та при ЕДЛП.

Мікроморфометричним дослідженням судин малого калібру м'якої мозкової оболонки головного мозку встановлено, що у тварин з ЕДЛП без лікування збільшується площа поперечного перерізу до $786,48 \pm 21,72$ мкм² проти $472,67 \pm 36,85$ мкм² у інтактних тварин, що є статистично достовірним (табл. 4.10, рис. 4.15).

Таблиця 4.10

Морфометричні параметри артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки при ЕДЛП (M±m).

Показники	Групи тварин	
	Інтактна	ЕДЛП
Площа перерізу (мкм ²)	472,67±36,85	786,48±21,72 *
Зовнішній діаметр (мкм)	42,89±1,66	47,05±0,53 *
Внутрішній діаметр (мкм)	23,99±0,51	16,04±0,95 *
Площа просвіту (мкм ²)	155,97±6,62	107,76±0,84 *
Площа стінки (мкм ²)	316,69±32,35	677,07±22,10 *
Товщина стінки (мкм)	9,44±0,61	15,50±0,54 *
Індекс Вогенворта (%)	206,57±20,75	628,93±17,81 *

Примітка. * - різниця достовірна в порівнянні з інтактною групою ($p \leq 0,01$)

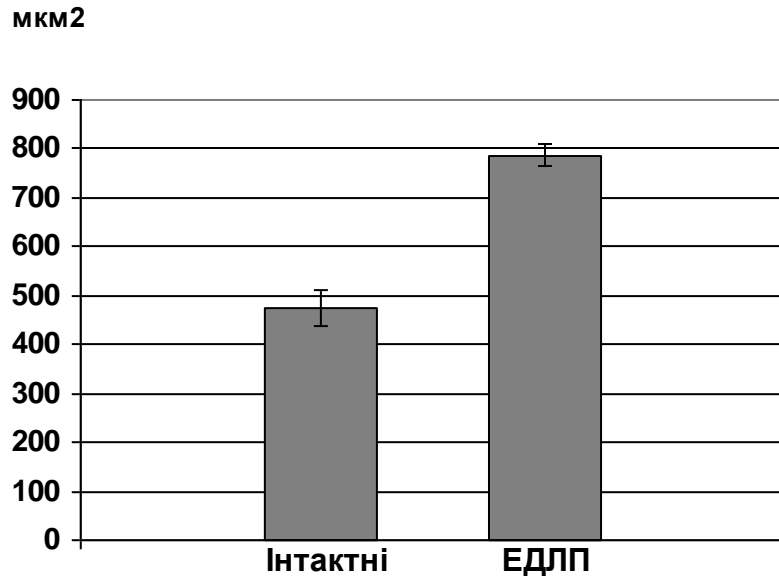


Рис.4.15. Площа поперечного перерізу артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у інтактних тварин та тварин з ЕДЛП.

Площа просвіту судин становить $107,76 \pm 0,84$ мкм² проти $155,97 \pm 6,62$ мкм² у інтактної групи (див.табл. 4.10, рис. 4.16).

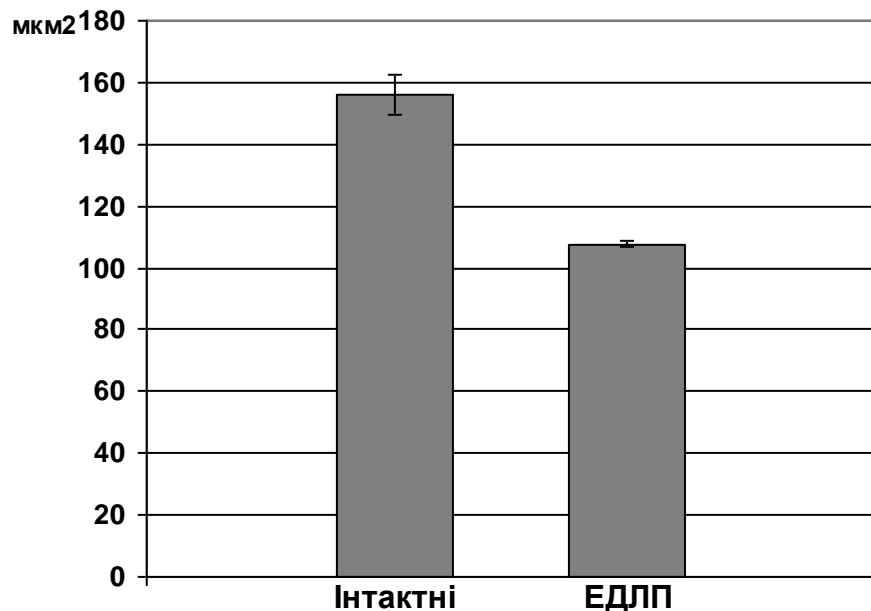


Рис.4.16. Площа просвіту артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у інтактних тварин та тварин з ЕДЛП.

Зовнішній діаметр артерій м'якої мозкової оболонки у тварин з ЕДЛП становить $47,05 \pm 0,53$ мкм, а внутрішній $16,04 \pm 0,95$ мкм проти $42,89 \pm 1,66$ і $23,99 \pm 0,51$ мкм у тварин інтактної групи відповідно (див.табл. 4.10, рис. 4.17).

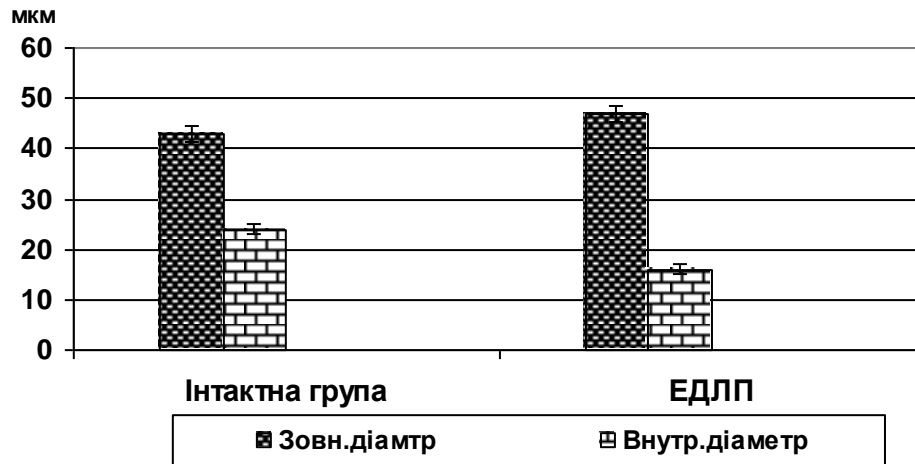


Рис.4.17. Зовнішній та внутрішній діаметр артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у інтактних тварин та тварин з ЕДЛП.

Товщина стінки артерій при змодельованій патології становить $15,50 \pm 0,54$ мкм, проти $9,44 \pm 0,61$ мкм² у тварин інтактної групи (див.табл. 4.10, рис. 4.18).

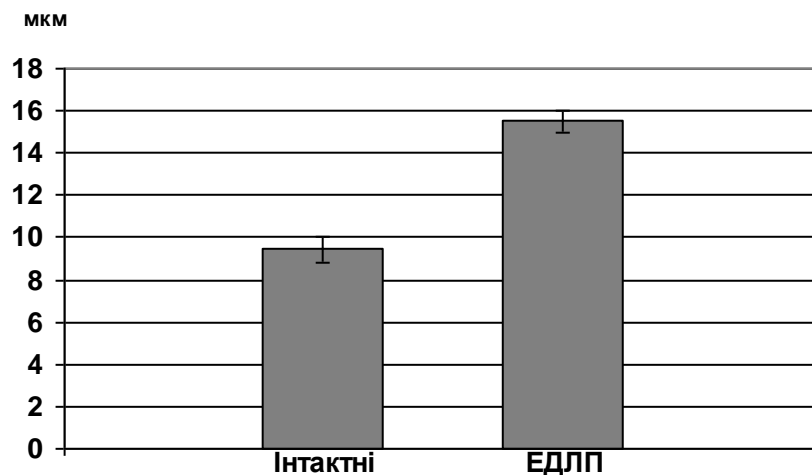


Рис.4.18. Товщина стінки артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у інтактних тварин та тварин з ЕДЛП.

Площа стінки артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у тварин з ЕДЛП складає $677,07 \pm 22,10$ мкм² проти $316,69$ мкм² у тварин інтактної, що є статистично достовірним (див.табл. 4.10, рис. 4.19).

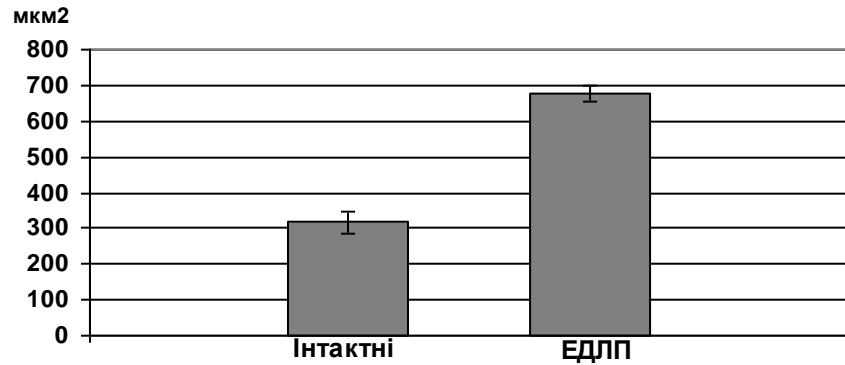


Рис.4.19. Площа стінки артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у інтактних тварин та тварин з ЕДЛП.

Індекс Вогенворта, який є функціональним показником тону судин становить $628,93 \pm 17,81$ %, проти $206,57 \pm 20,75$ % у тварин інтактної групи, (див.табл. 4.10, рис. 4.20).

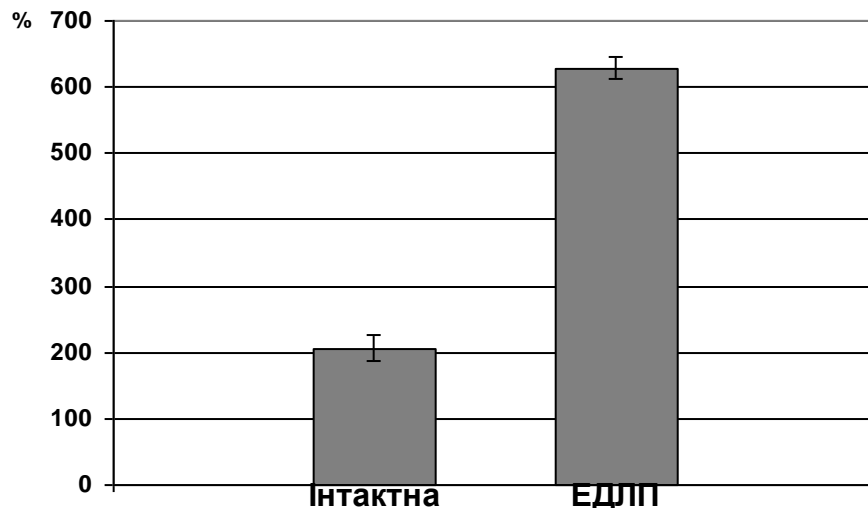


Рис.4.20. Індекс Вогенворта інтактних тварин та тварин з ЕДЛП.

При мікроскопічному світлооптичному дослідженні в м'якій мозковій оболонці та прилягаючому молекулярному шарі кори головного мозку спостерігали ділянки з макрофагальною інфільтрацією (рис.4.21).

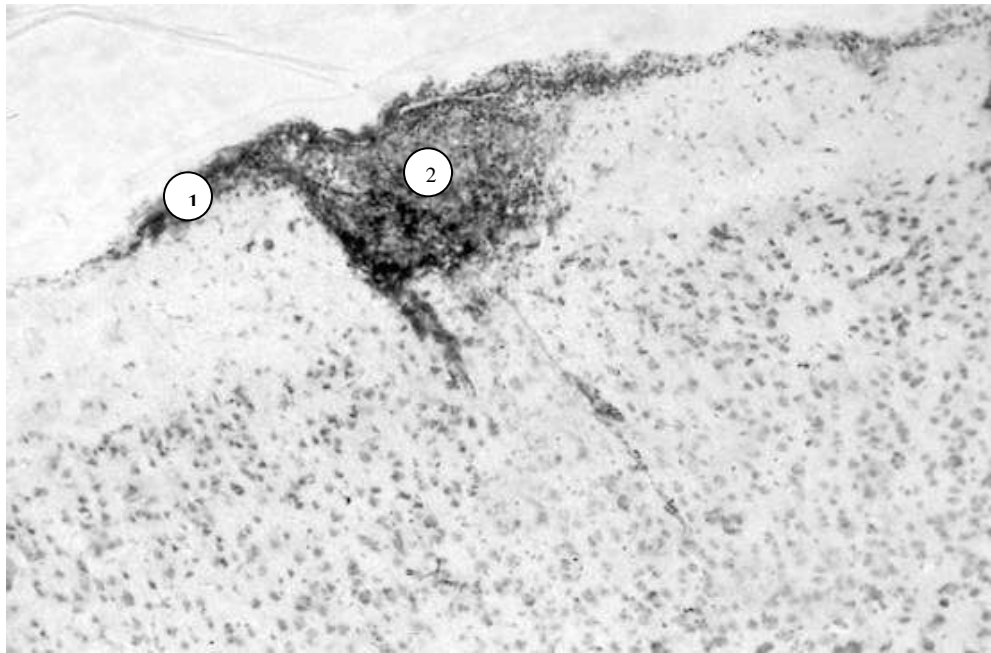


Рис.4.21. Інфільтрація м'якої мозкової оболонки (1) та молекулярного шару (2) кори головного мозку тварин з ЕДЛП. Забарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 10.

В мікроциркуляторному руслі в тварин з ЕДЛП зменшується кількість функціонуючих капілярів. Діаметр їх різний по довжині, капіляри звужуються та супроводжуються багаточисельними гліальними елементами (рис.4.22).

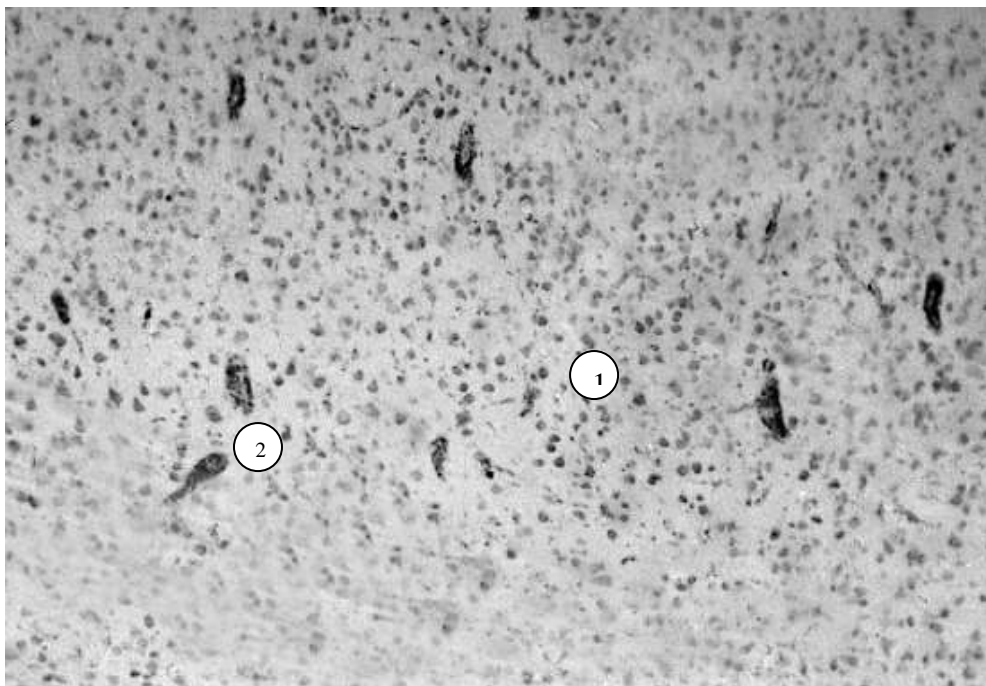


Рис.4.22. Кора головного мозку тварин з ЕДЛП: 1 – нейрони; 2 – капіляри в оточенні гліальних елементів. Забарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 10.

При ЕДЛП найбільш значні морфофункціональні зміни нейронів спостерігали в III і V шарах кори головного мозку. Тут переважають клітини з вираженими проявами ішемії. Так, ядро і цитоплазма багатьох нейронів вже не мають чіткої структурованості. Відзначали зменшення об'ємів тіл пірамідних нейроцитів до $1790,02 \pm 159,89 \text{ мкм}^3$, проти $3270,11 \pm 165,36 \text{ мкм}^3$ у тварин інтактної групи, що є статистично достовірним (табл. 4.11, рис.4.23).

Також зменшується об'єм цитоплазми до $1073,64 \pm 158,97 \text{ мкм}^3$, проти $1786,99 \pm 0,13 \text{ мкм}^3$ у тварин інтактної групи (див.табл. 4.11). Об'єм ядер пірамідних клітин у тварин з ЕДЛП становить $716,38 \pm 66,29 \text{ мкм}^3$, об'єм ядерець - $8,15 \pm 3,19 \text{ мкм}^3$, проти $1483,12 \pm 3,51$ та $26,42 \pm 0,03 \text{ мкм}^3$ відповідних показників інтактної групи.

Ядерно-цитоплазматичне співвідношення зменшується до $0,67 \pm 0,12$, проти $0,83 \pm 0,11$ у тварин інтактної групи (див.табл. 4.11, рис.4.23).

Таблиця 4.11

Характеристика нейронів III і V шарів кори головного мозку кролів (M±m).

Параметри	Групи тварин	
	Інтактні	ЕДЛП
Об'єм тіл, мкм^3	$3270,11 \pm 165,36$	$1790,02 \pm 159,89^*$
Об'єм цитоплазми, мкм^3	$1786,99 \pm 0,13$	$1073,64 \pm 158,97^*$
Об'єм ядер, мкм^3	$1483,12 \pm 3,51$	$716,38 \pm 66,29^*$
Об'єм ядерець, мкм^3	$26,42 \pm 0,03$	$8,15 \pm 3,19^*$
$V_{\text{я}}/V_{\text{ц}}$	$0,83 \pm 0,11$	$0,67 \pm 0,12$

Примітка. * - різниця достовірна в порівнянні з інтактною групою ($p \leq 0,01$).

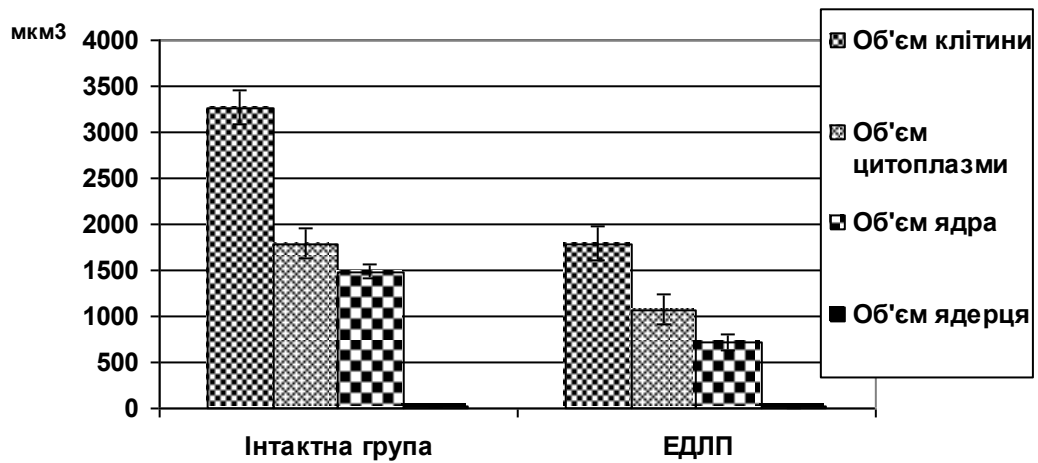


Рис.4.23. Морфометричні показники пірамідних клітин кори головного мозку при ЕДЛП.

При ЕДЛП в III і V шарах кори головного мозку відмічається зменшення кількості нормохромних нейронів з $86,61 \pm 1,37\%$ у тварин інтактної групи до $52,43 \pm 2,42\%$ у тварин нелікованої групи за рахунок збільшення кількості гіперхромних, різко гіпо - і гіперхромних нейронів та „клітин-тіней”, що є статистично достовірним (табл.4.12, рис.4.24).

Таблиця 4.12

Кількість різних типів нейронів (%) в III і V шарах сенсомоторної кори у інтактних тварин та тварин з ЕДЛП ($M \pm m$).

Типи клітин	Групи тварин	
	Інтактна	ЕДЛП
Нормохромні	$86,61 \pm 1,37$	$52,43 \pm 2,42^*$
Гіпохромні	$6,56 \pm 0,99$	$5,02 \pm 1,08$
Різко гіпохромні	$0,64 \pm 0,42$	$6,57 \pm 1,02^*$
Гіперхромні	$4,41 \pm 0,47$	$8,97 \pm 1,27^*$
Різко гіперхромні	$0,32 \pm 0,19$	$21,97 \pm 1,28^*$
Клітини-тіні	$0,97 \pm 0,36$	$5,28 \pm 0,70^*$

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$).

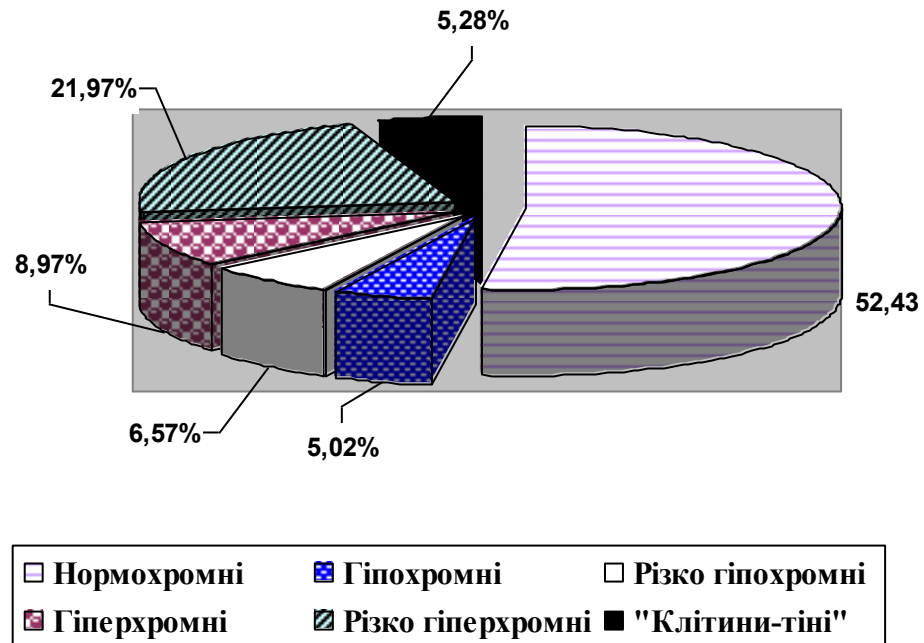


Рис.4.24. Розподіл кількості різних типів нейронів (%) в III і V шарах кори головного мозку тварин з ЕДЛП.

Гіперхромні нервові клітини мають темну базofilьну цитоплазму та каріоплазму, тому ядра і ядерця погано виявляються (рис.4.25). Різко гіпохромні нейрони бідні хроматофільною субстанцією, слабо зафарбовані, в основному з набряклими ядрами, ядерця майже не проглядаються. Різко гіперхромні (темні) нейрони (рис.4.26) ще інтенсивніше зафарбовані, зменшене ядро заповнено інтенсивно зафарбованим ядерним вмістом, в якому нечітко розрізняються темні ядерця. Верхівковий дендрит у цих клітин прослідковується на великій відстані. Чим чіткіше виражена стадія ішемії клітини, тим більше звужується і зменшується її тіло і ядро та збільшується дифузність тигроїду. Як правило ішемічні піраміди розміщуються групами. У частини таких клітин спостерігали каріолізис, деякі з них перетворюються на „клітини-тіні”. Регресивно змінені і клітини нейроглії (пikноз та інтенсивна базофілія ядер) (див. рис.4.26).

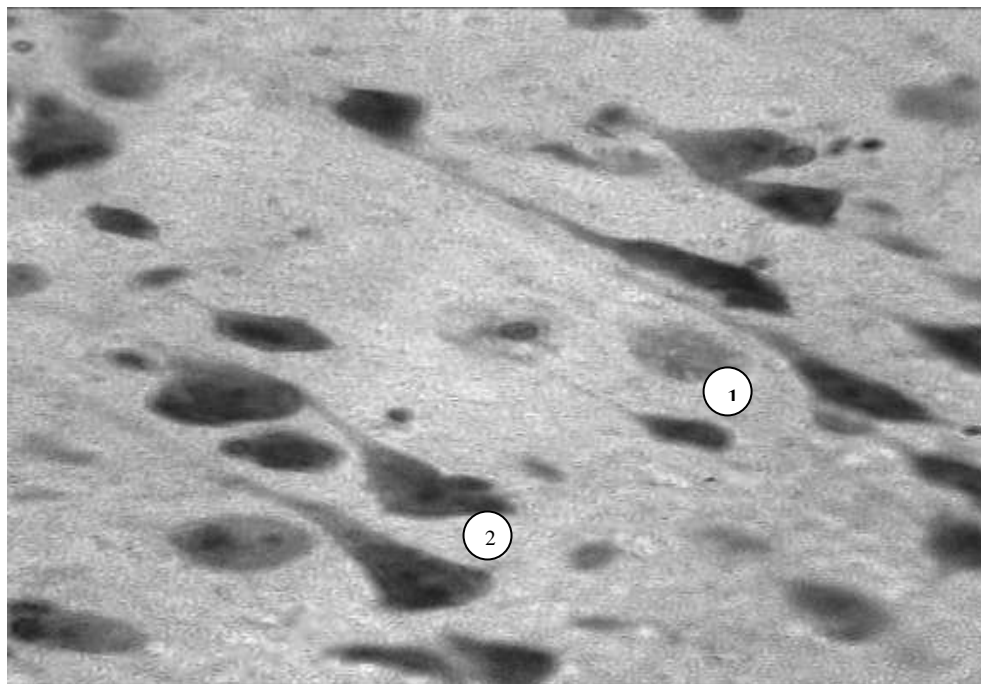


Рис.4.25. Кора головного мозку тварин з ЕДП: 1 – гіпохромні нейрони, 2 - гіперхромні нейрони. Збарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 40.

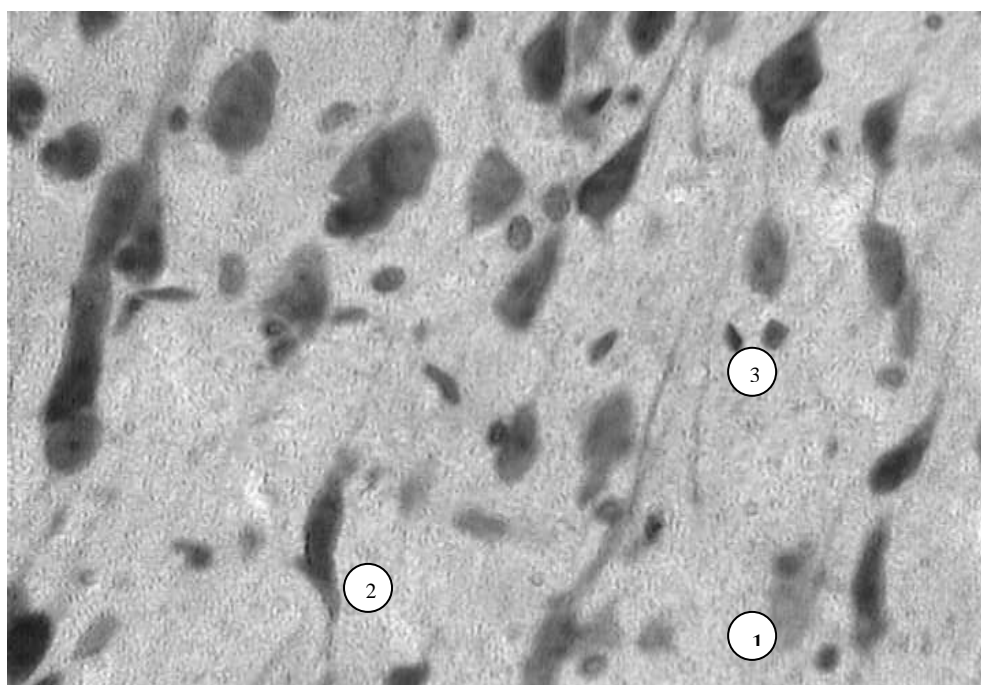


Рис.4.26. Кора головного мозку тварин з ЕДП: 1 - Різко гіпохромні; 2 - різко гіперхромні нейрони; 3 – клітини нейроглії. Збарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 40.

На місці загиблих нейронів виникають ділянки макрофагальної інфільтрації (рис.4.27).

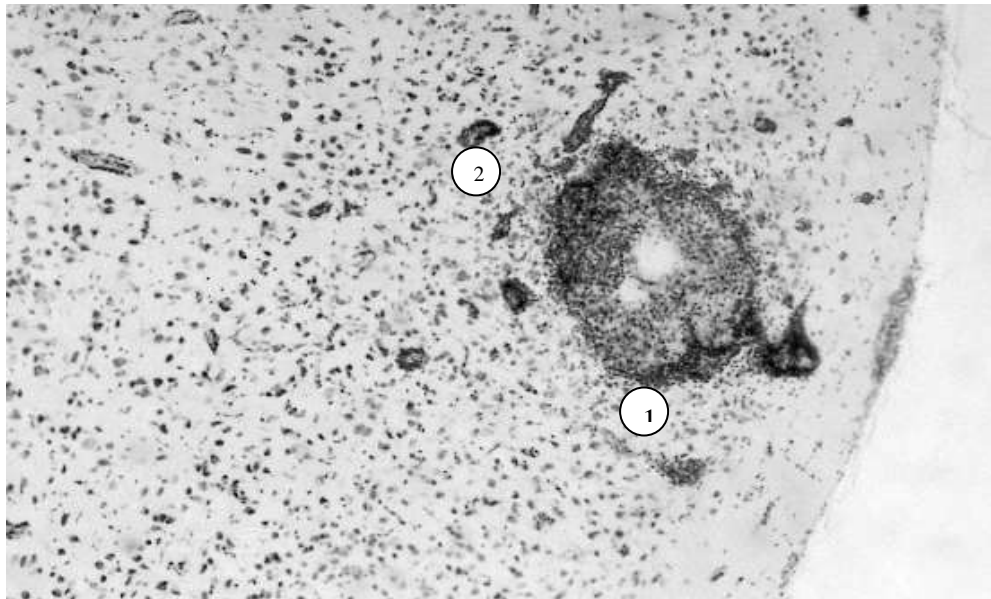


Рис.4.27. Кора головного мозку тварин з ЕДЛП: 1 - ділянка з макрофагальною інфільтрацією на місці загиблих нейронів, 2 – капіляри. Забарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 10.

При *гістохімічному* дослідженні спостерігається поява ліпідів в стінці артерій м'якої мозкової оболонки та капілярів кори головного мозку у вигляді дрібних крапель та наплення. Крім того, більш інтенсивніше, ніж у тварин інтактної групи, проявляється суданофілія в клітинах кори головного мозку.

Електронномікроскопічні дослідження III і V шарів кори великого мозку в умовах ЕДЛП показали, що значно зростає число змінених нейронів. Спостерігаються „світлі” нервові клітини (аналог гіпохромним і різко гіпохромним), а також „темні” (аналог гіперхромним і різко гіперхромним) нейрони в яких наявні значні зміни ядра і цитоплазматичних структур.

У світлих нейроцитах відзначали набряк тіл і відростків, просвітлення нейроплазми, зменшення щільності розташування і деструкцію органел. Розширення каналців ГЕС, їх часткова фрагментація, руйнування мембран і зменшення на їх поверхні числа рибосом, а також суттєве зменшення вільних рибосом і полісом, що підтверджує явище тигролізу, яке встановлене на світлооптичному рівні в умовах цього дослідження (рис.4.28).

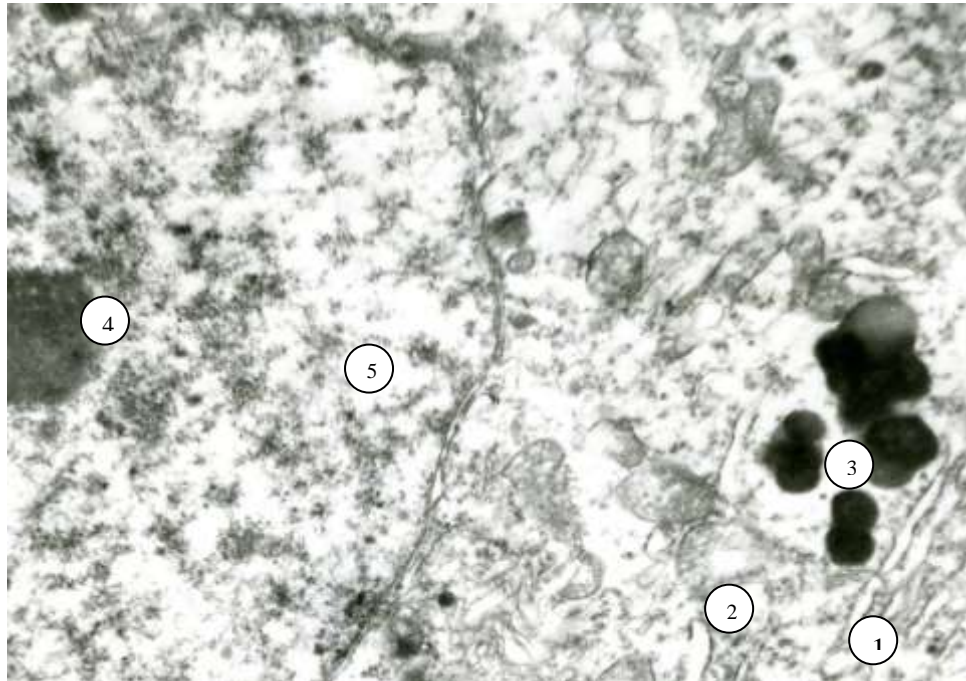


Рис.4.28. Фрагмент пірамідного нейроцита кори великого мозку тварини при ЕДЛП. Деструктивно змінені органели у світлій нейроплазмі: розширені, фрагментовані каналці ГЕС (1), пошкоджені мітохондрії (2), вторинні лізосоми – ліпідні включення (3), щільне ядро (4), світла каріоплазма (5). X 17000.

Цистерни КГ також розширені, частково фрагментовані, у складі диктіосом пластинчастого комплексу мало пухирців. Значно пошкодженні мітохондрії. У нейроплазмі наявні поодинокі первинні і зростає кількість вторинних лізосом з ліпідними включеннями (див. рис.4.28).

Для ядер характерним є світла каріоплазма, невеликі щільні, осміофільні ядерця із зменшенням рибосомальних гранул. Каріолема місцями нерівна, має випячування зовнішньої мембрани вбік нейроплазми, що вогнищево збільшує перинуклеарний простір. У ядерній оболонці мало ядерних пор, місцями втрачається чіткість її мембран (див.рис.4.28).

Подібні зміни встановлені також в нейроплазмі інтенсивно „світлих” (різко гіпохромних – світлова мікроскопія) нейроцитах. Спостерігається зменшення числа органел, вони значно пошкоджені, каналці ГЕС та цистерни КГ розширені і фрагментовані, наявна глибока деструкція мітохондрій. У нейроплазмі тіл і відростків мало нейрофібрил та нейротрубочок. Ядра таких нейроцитів мають кулясту форму, електронно світлу каріоплазму, рідко виявляються ядерця. У каріолемі мало ядерних пор, її мембрани стають нечіткими, частково пошкоджуються (рис.4.29).

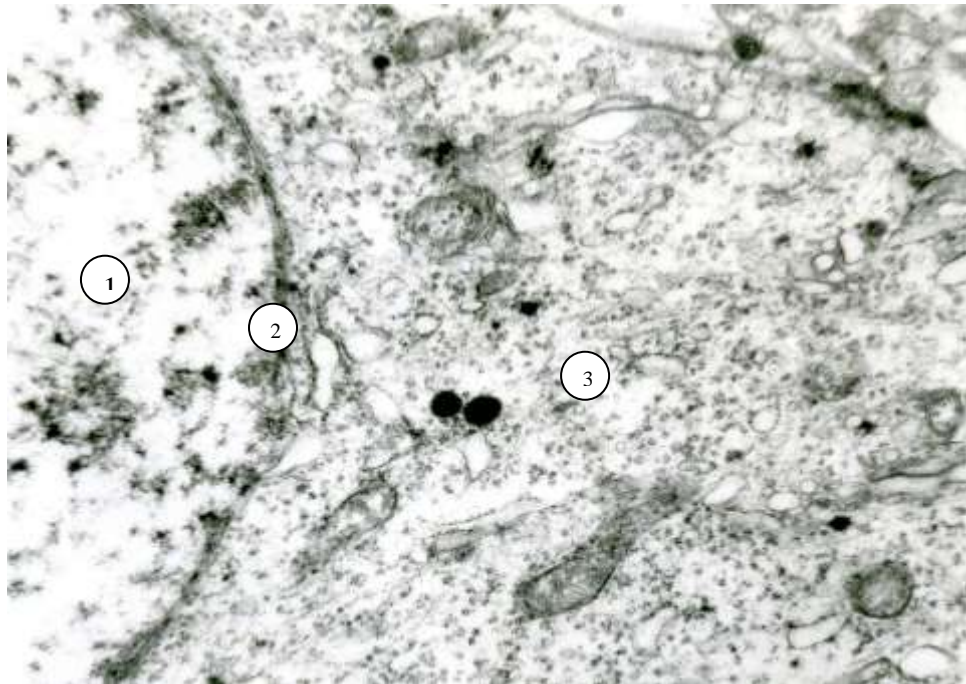


Рис.4.29. Фрагмент „світлого” пірамідного нейроцита в корі великого мозку тварини при ЕДЛП. Кругле із світлою каріоплазмою ядро (1), порушення цілісності каріолеми (2), поодинокі пошкоджені органели (3) у світлій нейроплазмі. X 14000.

Субмікроскопічно у „темних” нейроцитах значно зростає осміофілія карію - і нейроплазми. Електронна щільність ядра збільшена за рахунок грудочок гетерохроматину, осміофілії каріоплазми. Площа ядер зменшена, каріолема утворює глибокі інвагінації, що надає ядрам неправильну форму. Ядерна оболонка на багатьох ділянках втрачає чіткість, ядерні мембрани місцями зливаються або утворюють нерівномірно збільшений перинуклеарний простір (рис.4.30).

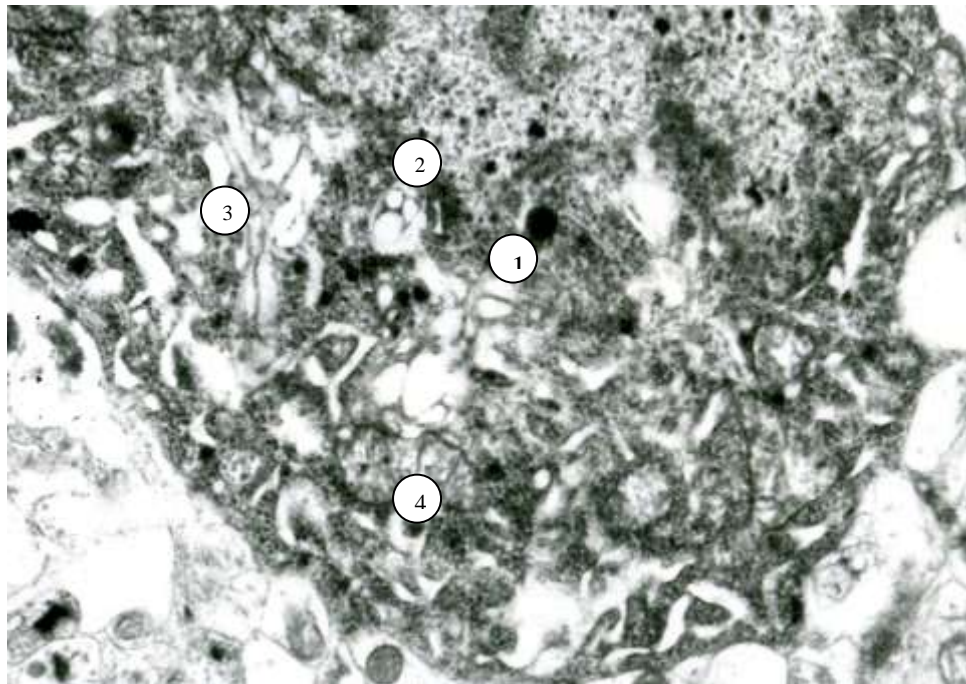


Рис.4.30. Фрагмент „темного” пірамідного нейроцита в корі великого мозку тварини при ЕДЛП. Осміофілія ядра і цитоплазми, нерівні контури ядерної оболонки (1), розширення каналців ГЕС (2), цистерн КГ (3), деструкція мітохондрій (4). X 14000.

Характерним для „темних” нейроцитів є осміофілія нейроплазми, різке вогнищеве розширення каналців ГЕС, їх фрагментація, порушення цілісності утворюючих мембран. Цистерни диктіосом КГ також значно розширені, стають вакуолеподібними і мають мало пухирців. Мітохондрії стають гіпертрофованими, їх матрикс частково просвітлений, а кристи редукуються (див.рис.4.30). Проте в нейроплазмі багато полірибосом, наявні

лізосоми як первинні так і вторинні. Нейрофібрили і нейротрубочки у такого різновиду нейроцитів не виявляються.

У частини „темних” нейроцитів деструктивні зміни ядра і цитоплазми стають ще більш виразними (різко гіперхромні нервові клітини). Каріопікноз і навіть каріорексис ядра проявляється значним їх зменшенням за розмірами і глибокими інвагінаціями каріолеми, що розділяють ядро на фрагменти. Осміофільна каріоплазма і переважання гетерохроматину надають ядру високої електронної щільності. Ядерна оболонка не чітко визначається, в ній погано контуруються ядерні мембрани, а ядерні пори не виявляються (рис.4.31).

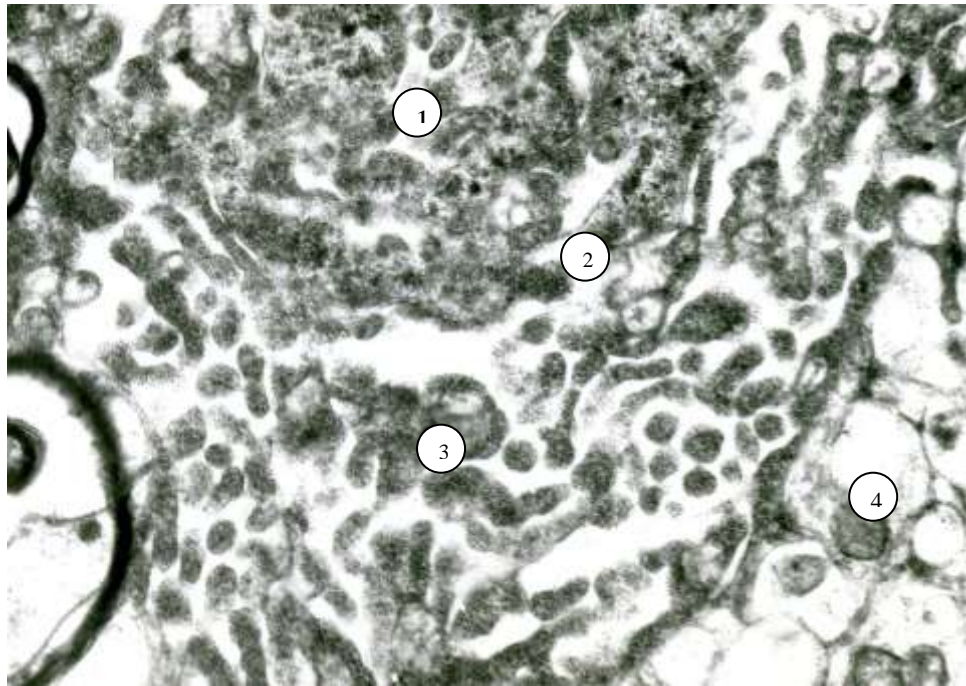


Рис.4.31. Фрагмент „темного” пірамідного нейроцита в корі великого мозку тварини при ЕДЛП. Фрагментація осміофільного ядра (1), різке розширення і фрагментація каналців ГЕС (2), руйнування мітохондрій (3), набряк і просвітлення структур нейропіля (4). X 14000.

У нейроплазмі таких нейроцитів значно розширені і фрагментовані каналці ГЕС та цистерни КГ. Глибока деструкція мітохондрій проявляється гомогенізацією і просвітленням матриксу, руйнуванням крист і зовнішніх

формуючих мембран (див.рис.4.31). Зміни нейропіля проявляються набряком, просвітленням і руйнуванням органел у відростках нейроцитів, гліальних клітин та нервових волокон (див.рис.4.31).

Гемокапіляри кори великого мозку тварин з ЕДЛП мають розширені просвіти, які заповнені форменними елементами крові. В просвітленій, вузькій смужці цитоплазми ендотеліоцитів мало органел і піноцитозних пухирців. Внутрішня поверхня ендотеліоцитів відносно рівна, плазмолема не має мікроворсинок. Базальна мембрана дещо потовщена, а з нею контактують широкі, просвітлені відростки астроцитів. У таких відростках мало органел, поодинокі пошкоджені мітохондрії, окремі вакуолі, фібрилярні структури не виявляються (рис.4.32).

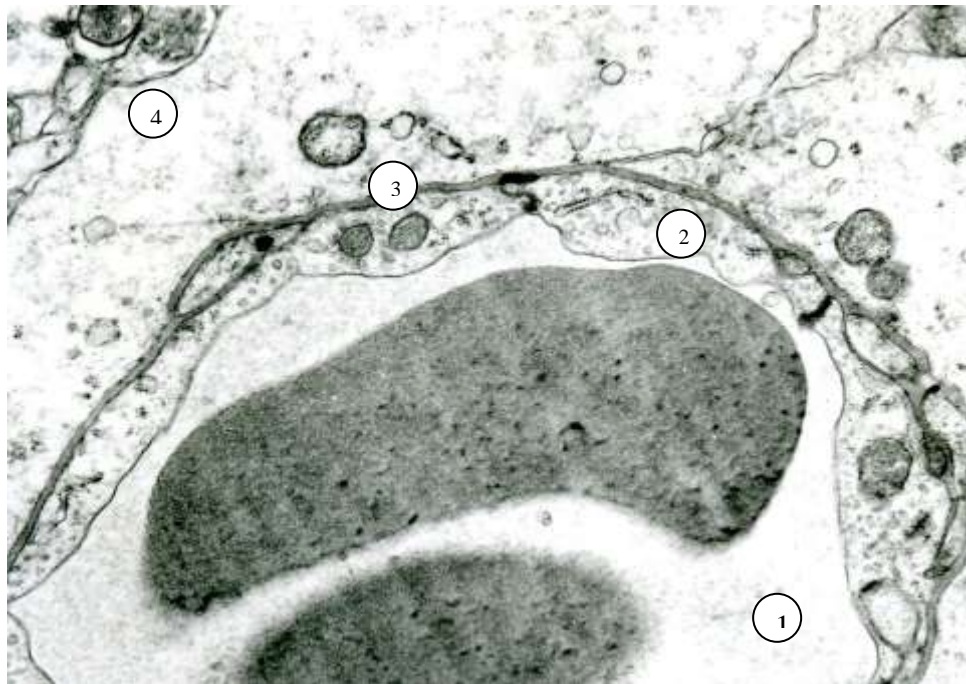


Рис. 4.32 Фрагмент гематоенцефалічного бар'єра в корі великого мозку тварини при ЕДЛП. Розширений просвіт капіляра (1), світла цитоплазма ендотеліоцита (2), тонка базальна мембрана (3), широкий відросток астроцита (4). X 12000.

Таким чином, результати проведених досліджень показують, що дисліпопротеїдемія призводить до морфофункціональних змін головного мозку, які виражаються в дистрофії та атрофії головного мозку; прогресивному зниженні об'ємної швидкості мозкового кровотоку; змінах кровоносних судин, які характеризуються збільшенням площі поперечного перерізу і площі стінки артерій, потовщенням стінки, зменшенням площі просвіту судин та зниженням їх пропускної здатності; морфофункціональних змін пірамідних нейронів кори головного мозку, які носять дистрофічний та деструктивний характер. Серйозні зміни виражаються в звуженні просвіту капілярів, зменшенні об'ємів клітин в пірамідному і гангліонарному шарах кори головного мозку, появі нейронів з різним ступенем хроматолізу та нервових „клітин – тіней”, а також ділянок вільних від нейронів. Порушується функція гематоенцефалічного бар'єру за рахунок розширеного перикапілярного простору, а також виникає деструкція та дистрофія органел нейронів.

Матеріали даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

[43, 44, 45, 47, 48, 120, 121, 122, 123, 126, 128, 129].

РОЗДІЛ 5
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ
КОРЕКЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ДИСЛІПОПРОТЕЇДЕМІЇ
ПРЕПАРАТАМИ ПОЛІТРОПНОЇ ДІЇ

Спостереження за тваринами з корекцією ЕДЛП препаратами політропної дії показало, що їх загальний стан був кращий, ніж у тварин з ЕДЛП без лікування. У тварин з корегуванням ЕДЛП з'явився апетит, підвищився тонус м'язів, вони були активними, відновлювався природній блиск шерсті. Протягом 4-го місяця досліді під дією препаратів *маса тварин* змінювалась по-різному. Так, під дією вінборону вона збільшилась до $4,87 \pm 0,45$ кг, пентоксифіліну до $3,98 \pm 0,56$, вінпоцетіну до $4,25 \pm 0,20$. (табл.5.1), але тільки в групі тварин, лікованих вінбороном, різниця між показником до і після лікування була статистично достовірною.

Таблиця 5.1

Маса тіла (в кг) кролів в процесі відтворення ЕДЛП та при її корекції
($M \pm \delta$).

Групи кролів	Термін зважування			
	Вихідні дані	Через 1,5 міс.	Через 3 міс. (до препаратів)	Через 4 міс. (після введення препаратів)
Інтактні	$4,14 \pm 0,37$	$4,38 \pm 0,26$	$4,69 \pm 0,28$	$4,87 \pm 0,41$
ЕДЛП	$3,90 \pm 0,18$	$4,70 \pm 0,11$	$4,47 \pm 0,15$	$4,01 \pm 0,16$ *
Вінборон	$4,14 \pm 0,42$	$5,06 \pm 0,40$ *	$4,10 \pm 0,28$ *	$4,87 \pm 0,45$ **/**
Пентоксифілін	$3,77 \pm 0,44$	$4,33 \pm 0,40$	$4,14 \pm 0,48$	$3,98 \pm 0,56$ *
Вінпоцетін	$3,94 \pm 0,19$	$4,52 \pm 0,25$	$4,38 \pm 0,20$	$4,25 \pm 0,20$ *

Примітка. * - різниця достовірна в порівнянні з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна в порівнянні з групою з ЕДЛП ($p \leq 0,01$); *** - різниця

достовірна в порівнянні з даними до введення препаратів ($p \leq 0,01$).

Біохімічне дослідження показало, що через 1,5 місяці згодовування кролям холестерину рівень ЗХ сироватки крові зростає в усіх піддослідних групах, порівняно з вихідними даними та групою інтактних кролів (табл.5.2). Через 3 місяці моделювання патології (перед корекцією ЕДЛП), вміст ЗХ досягає своїх максимальних значень – $6,53 \pm 1,84$ – $7,87 \pm 1,35$ мМ/л (див. табл.5.2, рис. 5.1).

Таблиця 5.2

Результати визначення вмісту ЗХ (мМ/л) в сироватці крові кролів у вихідному стані, в процесі відтворення ЕДЛП та при її фармакокорекції ($M \pm \delta$).

Групи кролів	Терміни визначення			
	Вихідні дані	Дані через 1,5 місяці	Дані через 3 місяці (до введення препаратів)	Дані через 4 місяці (після введення препаратів)
Інтактні	$0,85 \pm 0,06$	$0,87 \pm 0,09$	$0,85 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,09$
ЕДЛП	$0,88 \pm 0,09$	$6,22 \pm 0,43$ *	$7,22 \pm 1,14$ *	$4,15 \pm 0,46$ */***
Вінборон	$0,86 \pm 0,07$	$6,21 \pm 0,81$ *	$7,19 \pm 1,00$ *	$3,09 \pm 0,19$ ***/***
Пентоксифілін	$0,81 \pm 0,08$	$6,36 \pm 1,98$ *	$7,87 \pm 1,35$ *	$3,74 \pm 0,97$ */***
Вінпоцетін	$0,88 \pm 0,08$	$5,62 \pm 1,56$ *	$6,53 \pm 1,84$ *	$3,79 \pm 0,77$ */***

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна порівняно з групою ЕДЛП ($p \leq 0,01$);

*** - різниця достовірна порівняно з даними до лікування ($p \leq 0,01$).

Після відміни тваринам холестерину і введення препаратів кількість ЗХ зменшується в групі тварин з ЕДЛП, що корекції не підлягали до $4,15 \pm 0,46$

мМ/л, в групі тварин лікованих вінбороном до $3,09 \pm 0,19$ мМ/л, пентоксифіліном до $3,74 \pm 0,97$ мМ/л, вінпоцетіном до $3,79 \pm 0,77$ мМ/л, що є статистично достовірним в порівнянні з даними до лікування (див.рис.5.1).

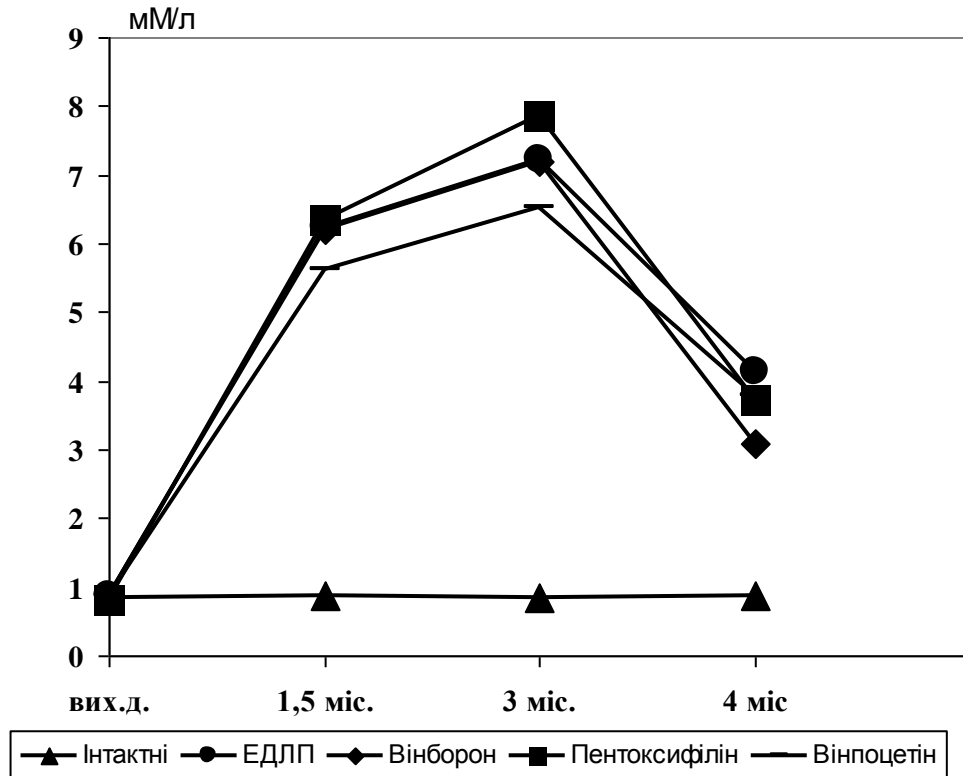


Рис.5.1. Динаміка змін вмісту ЗХ (мМ/л) в сироватці крові кролів з ЕДЛП та при її фармакокорекції.

Також змінюється величина атерогенних ліпопротеїнів - ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Так, через 1,5 місяця моделювання рівень ЛПНЩ в усіх групах із модельованою патологією становить $5,19 \pm 0,71$ – $5,59 \pm 0,75$ г/л, що свідчить про його зростання в порівнянні з вихідними даними (див.табл.5.3, рис.5.2).

В результаті трьохмісячного холестеринового навантаження рівень ЛПНЩ підвищується в порівнянні з вихідними даними і досягає $8,06 \pm 1,17$ г/л, $7,68 \pm 0,72$ г/л, $7,09 \pm 1,05$ г/л та $7,09 \pm 0,95$ г/л відповідно в 2, 3, 4 і 5 групах (див.табл.5.3, рис.5.2).

Результати визначення вмісту ЛПНЩ (г/л) в сироватці крові кролів у вихідному стані, в процесі відтворення ЕДЛП та при її фармакокорекції (М±δ).

Групи кролів	Терміни визначення			
	Вихідні дані	Дані через 1,5 місяці	Дані через 3 місяці (до введення препаратів)	Дані через 4 місяці (після введення препаратів)
Інтакtnі	1,47±0,19	1,35±0,12	1,48±0,16	1,40±0,03
ЕДЛП	1,34±0,13	5,50±0,69 *	8,06±1,17 *	7,42±0,55 *
Вінборон	1,24±0,25	5,59±0,75 *	7,68±0,72 *	5,72±0,22 **/**/**
Пентоксифілін	1,30±0,30	5,19±0,71 *	7,09±1,05 *	6,33±1,61 *
Вінпоцетін	1,30±0,12	5,59±0,79 *	7,09±0,95 *	6,43±0,29 **/**

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна порівняно з групою ЕДЛП ($p \leq 0,01$);

*** - різниця достовірна порівняно з даними до лікування ($p \leq 0,01$).

Відміна холестерину знижує концентрацію ЛПНЩ в групі тварин з ЕДЛП, без лікування до $7,42 \pm 0,55$ г/л, проти $8,06 \pm 1,17$ г/л в результаті трьохмісячного холестеринового навантаження. В той же час, при лікуванні вінбороном концентрація ЛПНЩ знижується до $5,72 \pm 0,22$, пентоксифіліном до $6,33 \pm 1,61$ і вінпоцетіном до $6,43 \pm 0,29$ г/л, проти $7,42 \pm 0,55$ г/л у нелікованих тварин, та проти $7,68 \pm 0,72$; $7,09 \pm 1,05$ та $7,09 \pm 0,95$ г/л до лікування відповідно (див.табл. 5.3, рис 5.2).

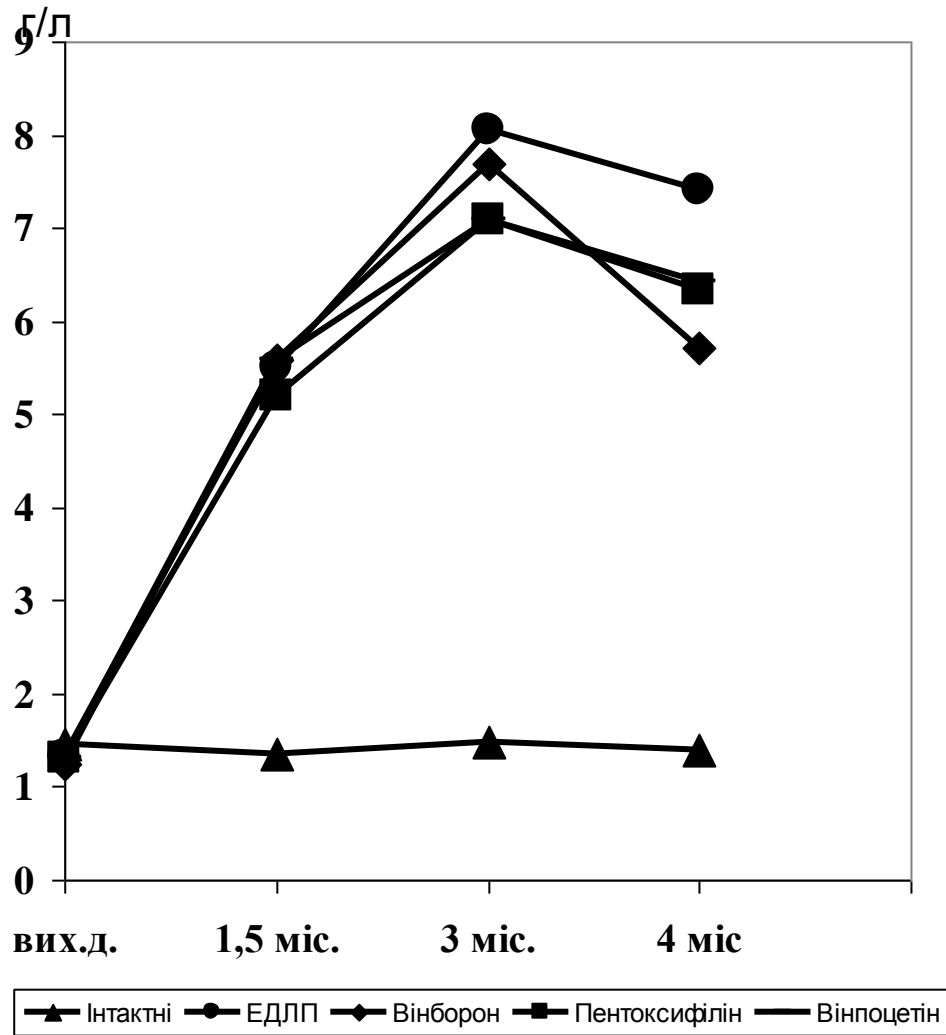


Рис.5.2. Динаміка змін вмісту ЛПНЩ (г/л) в сироватці крові кролів з ЕДЛП та при її фармакокорекції.

Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) знижуються в своїх величинах протягом трьох місяців створення патології (табл.5.4).

Протягом четвертого місяця експерименту концентрація ЛПВЩ продовжує знижуватись і в кінці дослідження її показники склали $0,45 \pm 0,17$ мМ/л в групі тварин з ЕДЛП без лікування; $0,59 \pm 0,17$ мМ/л в групі, лікованій вінбороном; $0,38 \pm 0,19$ мМ/л в групі, що отримувала пентоксифілін і $0,45 \pm 0,24$ мМ/л в групі, що отримувала вінпоцетін. (див.табл.5.4; рис.5.3).

Результати визначення вмісту ЛПВЩ (мМ/л) в сироватці крові кролів у вихідному стані, в процесі відтворення ЕДЛП та при її фармакокорекції (М±δ).

Групи кролів	Терміни визначення			
	Вихідні дані	Дані через 1,5 місяці	Дані через 3 місяці (до введення препаратів)	Дані через 4 місяці (після введення препаратів)
Інтактна	6,27±1,59	6,33±0,83	6,08±0,90	6,12±0,93
ЕДЛП	6,79±1,33	5,21±1,76	2,84±0,46*	0,45±0,17*/***
Вінборон	5,75±1,63	3,33±0,56*	1,13±0,71*/**	0,59±0,17*
Пентоксифілін	5,80±1,40	4,43±0,89*	1,89±0,98*	0,38±0,19*/***
Вінпоцетін	6,80±0,93	4,15±1,02*	1,83±0,48*/**	0,45±0,24*/***

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна порівняно з групою ЕДЛП ($p \leq 0,01$);

*** - різниця достовірна порівняно з даними до лікування ($p \leq 0,01$).

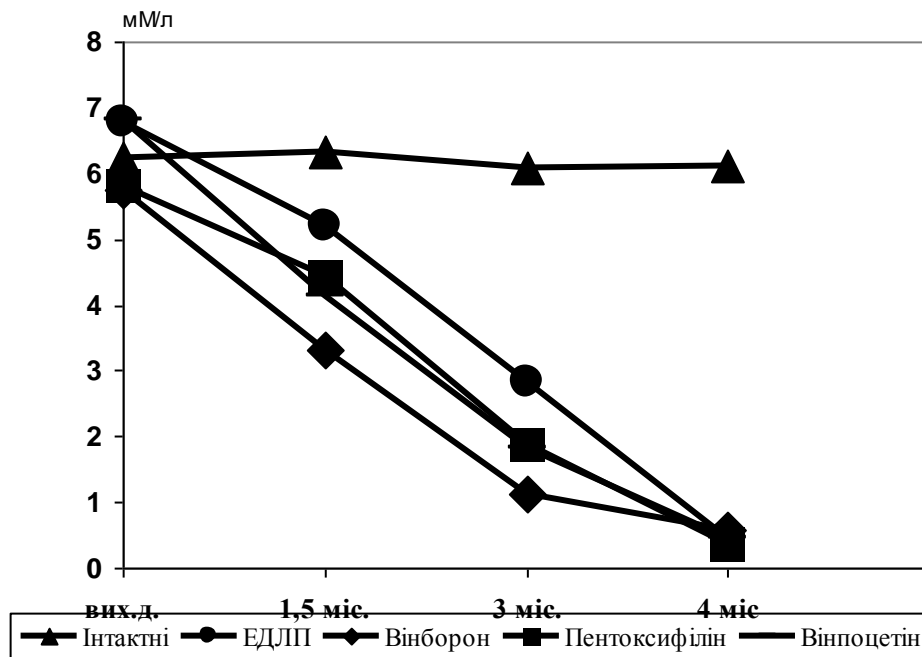


Рис.5.3. Динаміка змін ЛПВЩ в сироватці крові кролів з ЕДЛП та при її фармакокорекції.

Концентрація фосфоліпідів (ФЛ) із вихідних величин через 1,5 місяці у 2, 3, 4 та 5 групах кролів, збільшується порівняно з вихідними даними і становить становить в другій групі - $1,90 \pm 0,33$ г/л, третій групі - $1,93 \pm 0,61$ г/л, в четвертій - $1,54 \pm 0,25$ г/л, та в п'ятій - $1,67 \pm 0,56$ г/л (табл.5.5), а через 3 місяці моделювання даний показник ще більше зростає і становить - $2,69 \pm 0,31$; $2,85 \pm 0,44$; $2,63 \pm 0,44$ та $2,71 \pm 0,19$ г/л відповідно (див.табл.5.5.рис.5.4).

Таблиця 5.5

Результати визначення вмісту ФЛ (г/л) в сироватці крові кролів у вихідному стані, в процесі відтворення ЕДЛП та при її фармакокорекції (M \pm δ).

Групи кролів	Терміни визначення			
	Вихідні дані	Дані через 1,5 місяці	Дані через 3 місяці (до введення препаратів)	Дані через 4 місяці (після введення препаратів)
Інтактні	$1,08 \pm 0,21$	$0,97 \pm 0,15$	$0,98 \pm 0,15$	$1,02 \pm 0,11$
ЕДЛП	$1,09 \pm 0,18$	$1,90 \pm 0,33$ *	$2,69 \pm 0,31$ *	$2,72 \pm 0,48$ *
Вінборон	$0,96 \pm 0,21$	$1,93 \pm 0,61$ *	$2,85 \pm 0,44$ *	$2,56 \pm 0,60$ *
Пентоксифілін	$1,11 \pm 0,41$	$1,54 \pm 0,25$ *	$2,63 \pm 0,44$ *	$2,67 \pm 0,48$ *
Вінпоцетін	$0,94 \pm 0,37$	$1,67 \pm 0,56$ *	$2,71 \pm 0,19$ *	$2,63 \pm 0,32$ *

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

Після відміни холестеринового навантаження рівень ФЛ в групі тварин з ЕДЛП без лікування, та лікованій пентоксифіліном продовжує зростати і на кінець 4 місяця досягає $2,72 \pm 0,48$ г/л, та $2,67 \pm 0,48$ г/л відповідно, а корекція іншими препаратами приводить до зниження даного показника на

рівень $2,56 \pm 0,60$ г/л під впливом вінборону і $2,63 \pm 0,32$ г/л під впливом вінпоцетину (див.табл.5.5, рис.5.4).

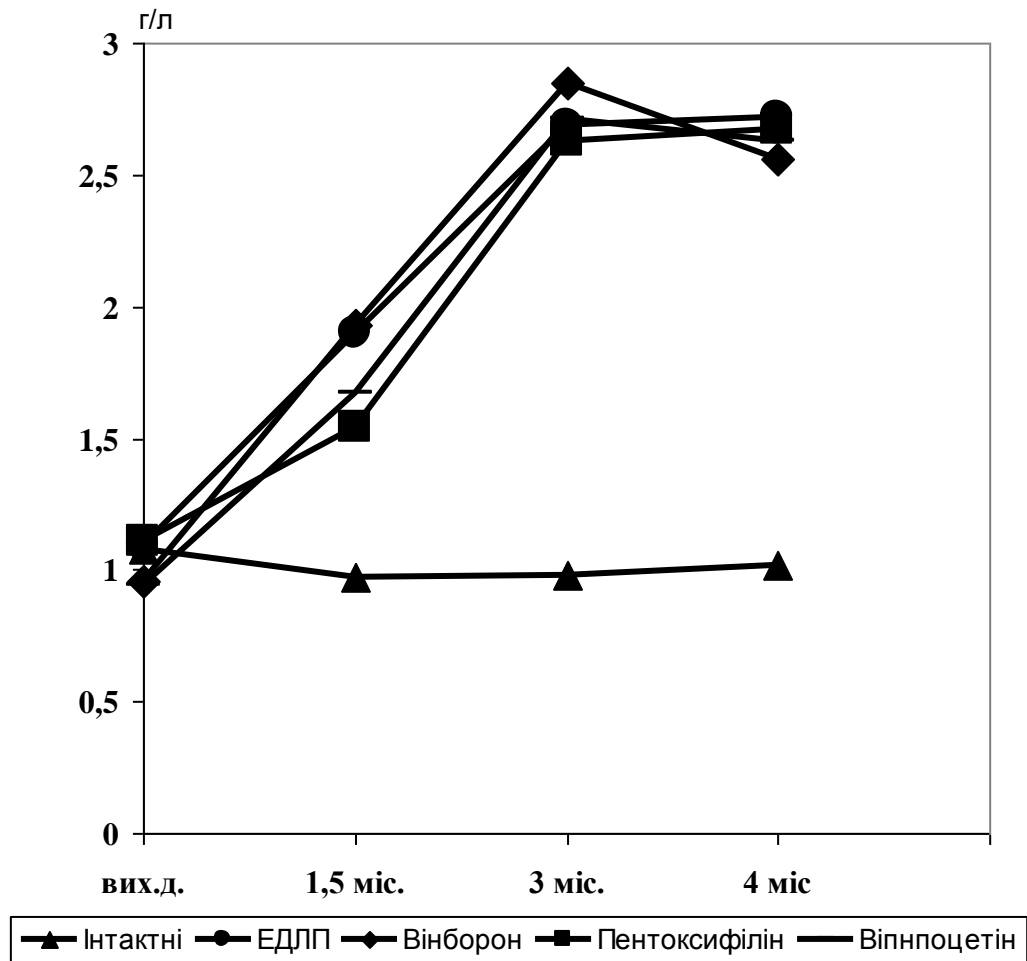


Рис.5.4 Динаміка змін вмісту ФЛ (г/л) в сироватці крові кролів з ЕДЛП та при її фармакокорекції.

Рівень тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові кролів через 1,5 місяці холестеринового навантаження зріс в другій групі до $2,23 \pm 0,56$ мкМ/л, третій групі до $1,76 \pm 0,58$ мкМ/л, четвертій до $1,24 \pm 0,50$ мкМ/л, п'ятій до $1,94 \pm 0,34$ мкМ/л, проти $0,92 \pm 0,07$ мкМ/л у тварин інтактної групи (табл.5.6).

Через 3 місяці моделювання дисліпопротеїдемії рівень ТГ в сироватці крові кролів продовжував зростати і досяг в другій групі $2,64 \pm 0,57$ мкМ/л, в

третій групі - $2,05 \pm 0,82$ мкМ/л, четвертій - $1,52 \pm 0,45$ мкМ/л, п'ятій - $2,74 \pm 0,85$ мкМ/л (див. табл.5.6, рис. 5.5).

Таблиця 5.6

Результати визначення вмісту ТГ (мкМ/л) в сироватці крові кролів у вихідному стані, в процесі відтворення ЕДЛП та при її фармакокорекції ($M \pm \delta$).

Групи кролів	Терміни визначення			
	Вихідні дані	Дані через 1,5 місяці	Дані через 3 місяці (до введення препаратів)	Дані через 4 місяці (після введення препаратів)
Інтактні	$0,51 \pm 0,20$	$0,92 \pm 0,07$	$1,00 \pm 0,25$	$0,97 \pm 0,06$
ЕДЛП	$0,76 \pm 0,22$	$2,23 \pm 0,56^*$	$2,64 \pm 0,57^*$	$0,94 \pm 0,15$ ***
Вінборон	$0,54 \pm 0,20$	$1,76 \pm 0,58^*$	$2,05 \pm 0,82$	$0,67 \pm 0,22$ */***
Пентоксифілін	$0,85 \pm 0,28$	$1,24 \pm 0,50$	$1,52 \pm 0,45$ **	$1,30 \pm 0,60$
Вінпоцетін	$0,85 \pm 0,17$	$1,94 \pm 0,34$ *	$2,74 \pm 0,85$ *	$1,38 \pm 0,46$ ***

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна порівняно з групою ЕДЛП ($p \leq 0,01$);

*** - різниця достовірна порівняно з даними до лікування ($p \leq 0,01$).

Застосування препаратів сприяло зниженню рівня ТГ до $1,30 \pm 0,60$ мкМ/л під дією пентоксифіліну, і до $1,38 \pm 0,46$ мкМ/л під дією вінпоцетіну (див.табл.5.6, рис.5.5). А в групі тварин, лікованих вінбороном, даний

показник знижується до $0,67 \pm 0,22$ мкМ/л, проти $0,94 \pm 0,15$ мкМ/л в групі тварин, що корекції не підлягали (див.рис.5.5).

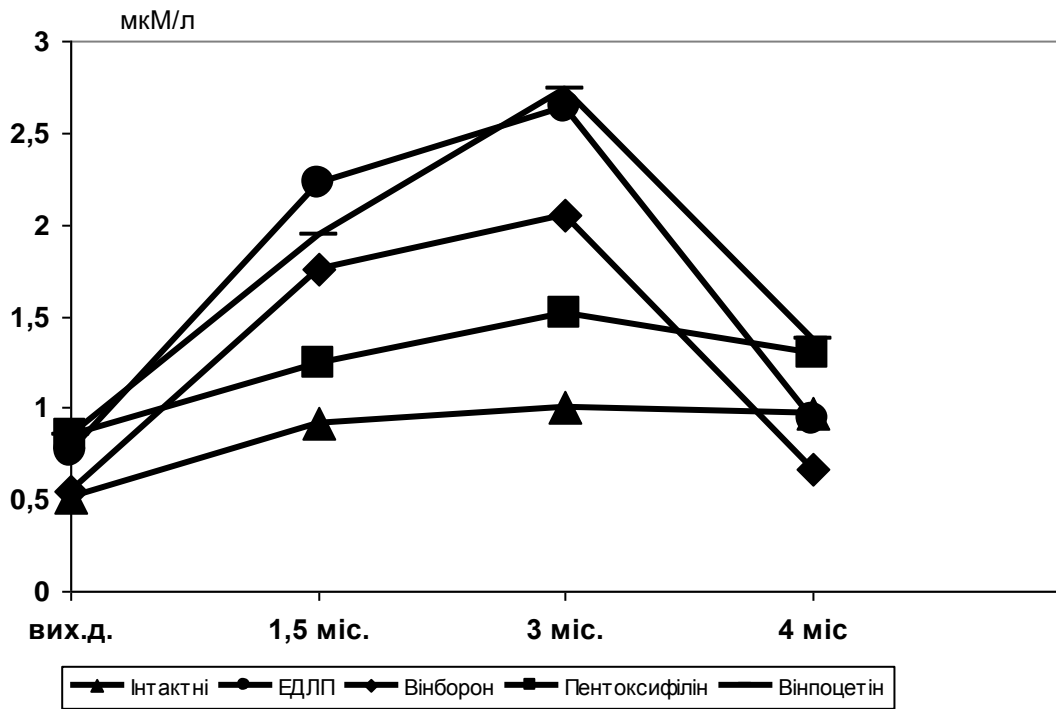


Рис.5.5. Динаміка змін вмісту ТГ (мкМ/л) в сироватці крові кролів з ЕДЛП та при її фармакокорекції.

Індекс атерогенності (ІА) через 1,5 місяці холестеринового навантаження збільшився у другій, третій, четвертій і п'ятій групах тварин до $3,36 \pm 0,61$; $3,54 \pm 0,28$; $4,35 \pm 0,72$ і $3,57 \pm 0,98$ відповідно (табл.5.7), через 3 місяці моделювання дисліпопротеїдемії ІА знижується і становить в другій групі - $2,71 \pm 0,44$, третій групі - $2,60 \pm 0,71$, четвертій - $3,09 \pm 0,38$, і п'ятій - $2,52 \pm 0,89$ (рис.5.6).

Після відміни холестеринового навантаження ІА продовжує знижуватись і досягає значень під дією вінборону $1,32 \pm 0,49$, пентоксифіліну $1,48 \pm 0,56$ і вінпоцетіну $1,47 \pm 0,38$, проти $1,55 \pm 0,22$ в групі нелікованих тварин (див.табл.5.7 див.рис.5.6).

**Результати розрахунку ІА у вихідному стані, в процесі відтворення
ЕДЛП та при її фармакокорекції (М±δ).**

Групи кролів	Терміни визначення			
	Вихідні дані	Дані через 1,5 місяці	Дані через 3 місяці (до введення препаратів)	Дані через 4 місяці (після введення препаратів)
Інтактні	0,82±0,17	0,91±0,18	0,90±0,17	0,87±0,14
ЕДЛП	0,83±0,21	3,36±0,61*	2,71±0,44*	1,55±0,22*/***
Вінборон	0,92±0,16	3,54±0,28*	2,60±0,71*	1,32±0,49***
Пентоксифілін	0,84±0,36	4,35±0,72*	3,09±0,38*	1,48±0,56***
Вінпоцетін	1,46±0,59	3,57±0,98*	2,52±0,89*	1,47±0,38*

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна порівняно з групою ЕДЛП ($p \leq 0,01$);

*** - різниця достовірна порівняно з даними 3-х місячного дослідження ($p \leq 0,01$).

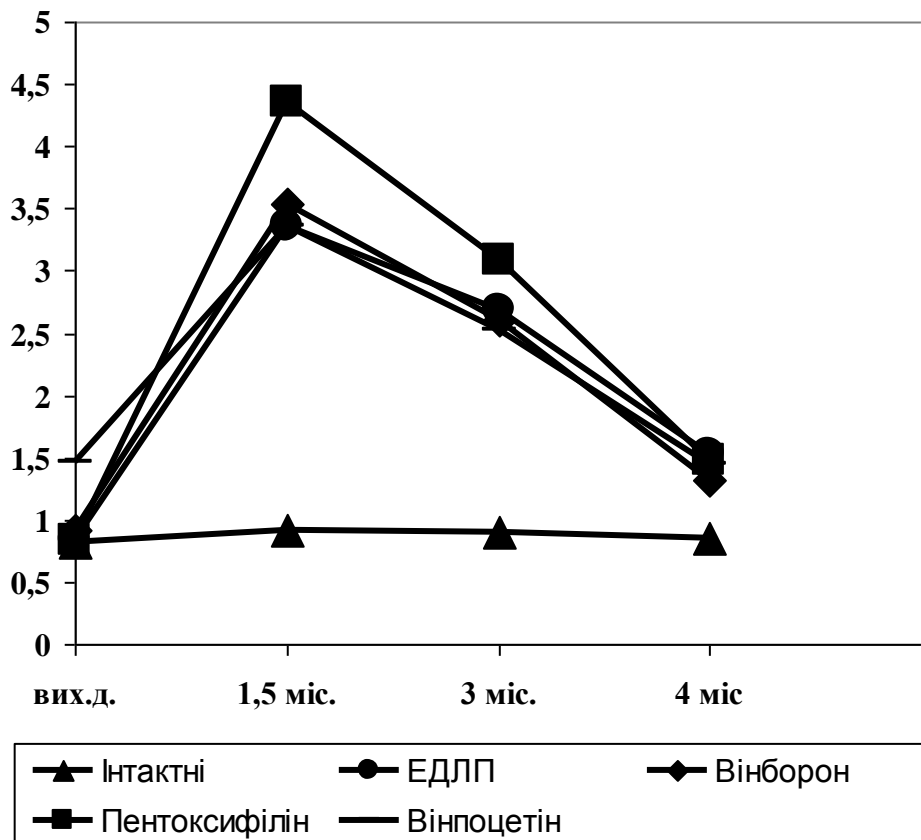


Рис.5.6. Динаміка змін ІА у кролів з ЕДЛП та при її фармакокорекції.

При визначенні *об'ємної швидкості мозкового кровотоку* (ОШМК) у групах, що отримували препарати встановлено, що не всі досліджувані препарати коригують порушення мозкового кровотоку в однаковій мірі (табл.5.8).

Таблиця 5.8

Динаміка зміни мозкового кровотоку (%) у кролів з ЕДЛП (М±δ).

Час	Групи тварин				
	Інтактна	ЕДЛП	Вінборон	Пентокси- філін	Вінпоцетін
5 хв.	17,56±0,29	10,34±0,50 *	17,42±0,28 **	15,82±0,28 */**	12,30±0,29 */**
10 хв.	15,14±0,19	6,48±0,42 *	15,90±0,24 */**	14,44±0,30 */**	9,80±0,19 */***
15 хв.	14,96±0,29	4,88±0,68*	12,60±0,21 */**	13,50±0,25 */**	8,96±0,18 */**
20 хв.	12,62±0,40	0,40±0,89 *	10,20±0,28 */**	12,78±0,25 **	6,98±0,29 */**
25 хв.	12,24±0,45	- 4,82±0,65 *	8,66±0,11 */**	12,36±0,23 **	3,18±0,19 */**
30 хв.	10,10±0,22	- 8,28±0,39 *	6,94±0,23 */**	11,44±0,21 */**	-3,16±0,11 */**

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна порівняно з групою ЕДЛП ($p \leq 0,01$).

Використання вінборону призвело до більш стабільного зменшення ОШМК з $17,42 \pm 0,28$ % через 5 хв. експерименту до $6,94 \pm 0,23$ % через 30 хв., пентоксифіліну з $15,82 \pm 0,28$ % до $11,44 \pm 0,21$ % , вінпоцетіну з $12,30 \pm 0,29$ % до мінус $3,16 \pm 0,11$ %, проти прогресивного зниження даного показника з $10,34 \pm 0,50$ % до мінус $8,28 \pm 0,39$ % за 30 хв. у тварин нелікованої групи (див.табл. 5.8, рис.5.7).

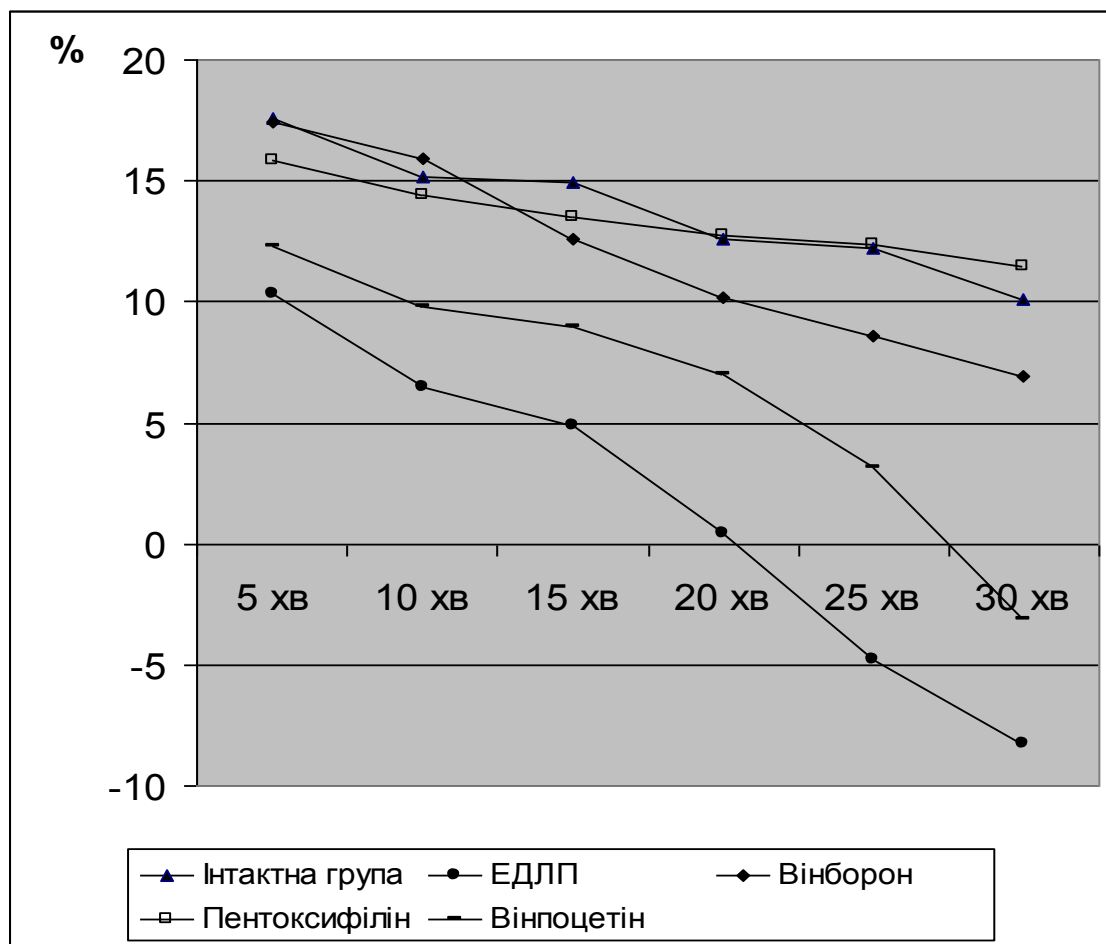


Рис.5.7. Динаміка об'ємної швидкості мозкового кровотоку при ЕДЛП та її фармакокорекції.

Вивчення *макроморфометричних* показників показало, що препарати вінборон, пентоксифілін та вінпоцетін сприяли збільшенню маси головного мозку до $12,20 \pm 1,30$ г, $11,50 \pm 1,12$ г та $11,60 \pm 1,55$ г відповідно, проти $11,30 \pm 1,10$ г у тварин нелікованої групи (табл.5.9, рис. 5.8.).

При застосуванні з лікувальною метою вінборону об'єм головного мозку тварин збільшується проти групи тварин з ЕДЛП без лікування і становить $11,72 \pm 1,26$ г/мг.

Пентоксифілін та вінпоцетін збільшують даний показник до $11,06 \pm 1,07$ і $11,14 \pm 0,49$ г/мг відповідно (табл.5.9, рис 5.9).

**Параметри головного мозку при ЕДЛП та при її фармакокорекції
($M \pm \delta$).**

Параметри головного мозку кролів	Групи тварин				
	Інтактна	ЕДЛП	Вінборон	Пентоксифі- лін	Вінпоцетін
Маса (г)	13,00±0,71	11,30±1,10	12,20±1,30	11,50±1,12	11,60±0,5*
Об'єм(г/мг)	12,50±0,71	10,89±1,04	11,72±1,26	11,06±1,07	11,14±0,49*
Довжина(мм)	44,60±3,44	38,20±5,93	44,60±1,14**	40,60±6,80	44,00±3,39
Довжина півкуль(мм)	30,00±0,71	24,80±4,82	29,00±2,35	28,00±1,22	29,00±1,87
Висота (мм)	17,00±1,22	15,00±1,00	15,40±0,89	15,40±1,52	15,60±2,88
Ширина (мм)	33,00±1,58	31,80±1,64	32,80±2,17	32,00±1,87	32,60±4,72
Мозковий індекс	0,00269± 0,00034	0,00281± 0,00023	0,00260± 0,00026	0,00269± 0,00026	0,00276± 0,00028

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою ($p \leq 0,01$);

** - різниця достовірна порівняно з групою ЕДЛП ($p \leq 0,01$).

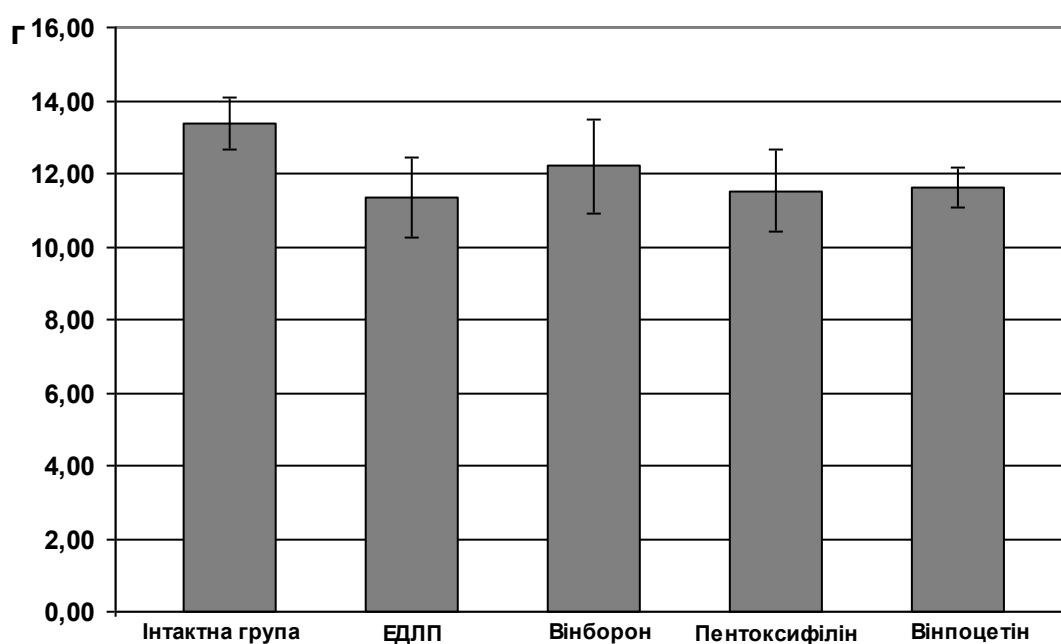


Рис.5.8. Маса головного мозку кролів при ЕДЛП та її фармакокорекції.

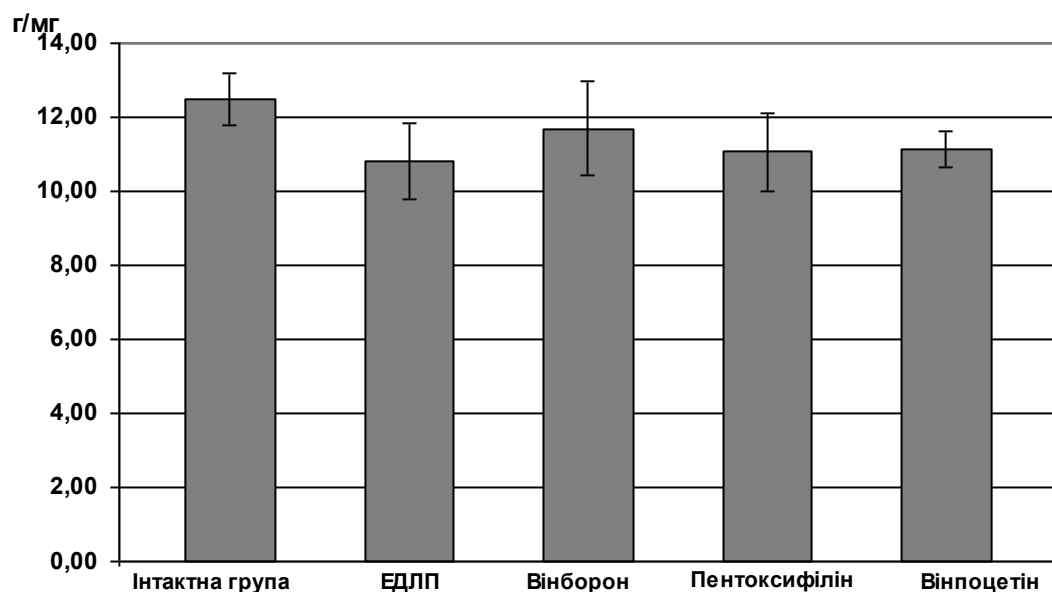


Рис.5.9.Об'єм головного мозку кролів при ЕДЛП та її фармакокорекції.

Вимірювання довжини головного мозку показало, що в тварин, які на тлі ЕДЛП з лікувальною метою отримували препарати політропної дії, цей показник зріс під дією вінборону до $44,60 \pm 1,14$ мм, пентоксифіліну до $40,60 \pm 6,80$ мм, та вінпоцетіну до $44,00 \pm 3,39$ мм, проти $38,20 \pm 5,93$ мм у тварин нелікованої групи (див.табл.5.9, рис.5.10).

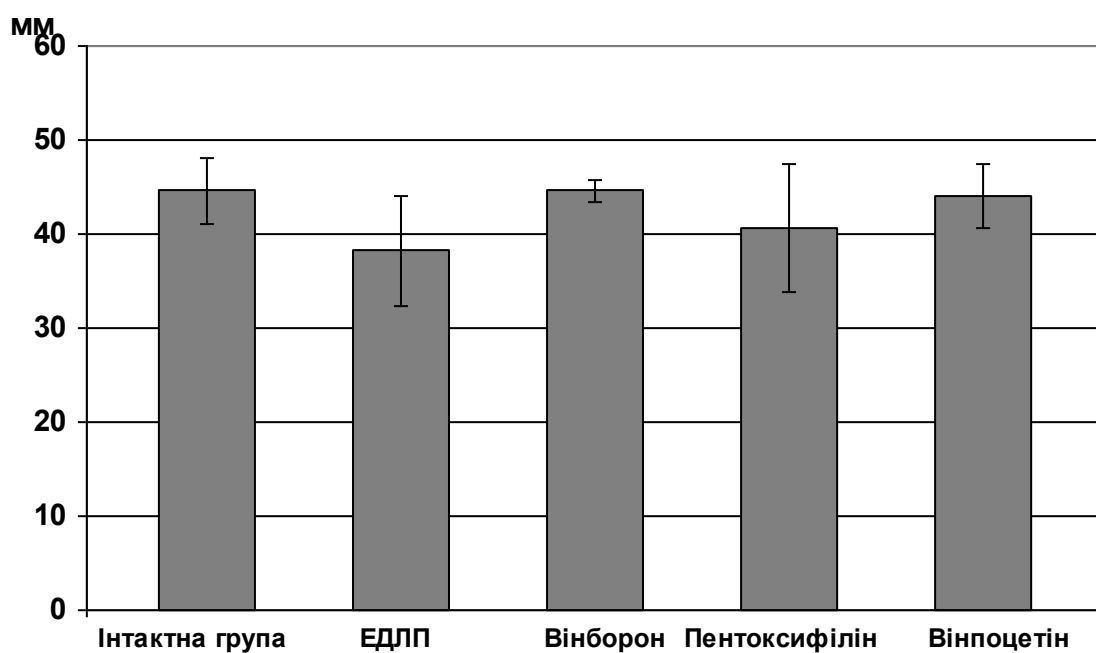


Рис.5.10. Довжина головного мозку кролів при ЕДЛП та її фармакокорекції.

Результати вимірювань довжини півкуль головного мозку кролів показали що, застосування вінборону сприяло збільшенню цього показника до $29,00 \pm 2,35$ мм, пентоксифіліну до $28,00 \pm 1,22$ мм та вінпоцетіну до $29,00 \pm 1,87$ мм, проти $24,80 \pm 4,82$ мм у групи з ЕДЛП без лікування (див.табл.5.9, рис.5.11).

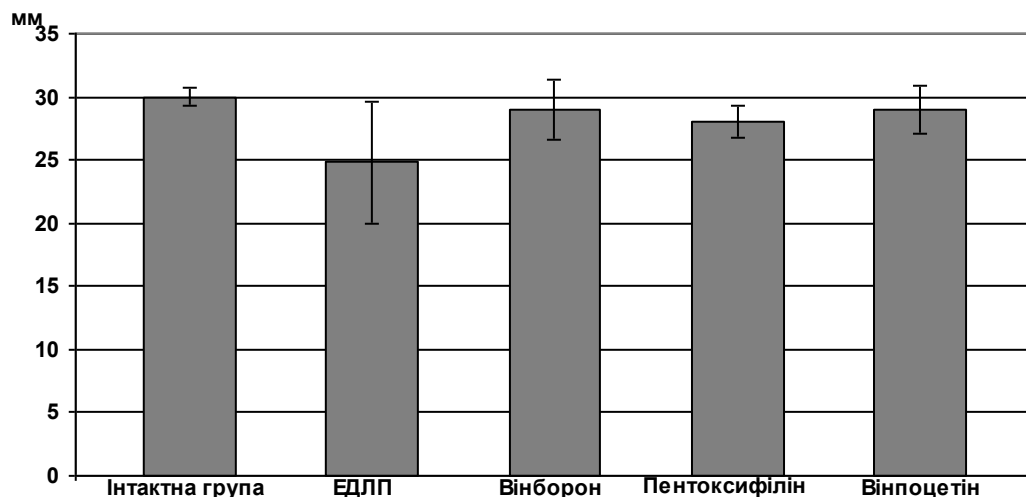


Рис.5.11. Довжина півкуль головного мозку кролів при ЕДЛП та її фармакокорекції.

Отримані дані по висоті головного мозку кролів свідчать, що застосування вінборону, пентоксифіліну та вінпоцетіну підвищує даний показник до $15,40 \pm 0,89$, $15,40 \pm 1,52$ і $15,60 \pm 2,88$ мм відповідно, проти $15,00 \pm 1,00$ у нелікованих тварин (див.табл.5.9, рис 5.12).

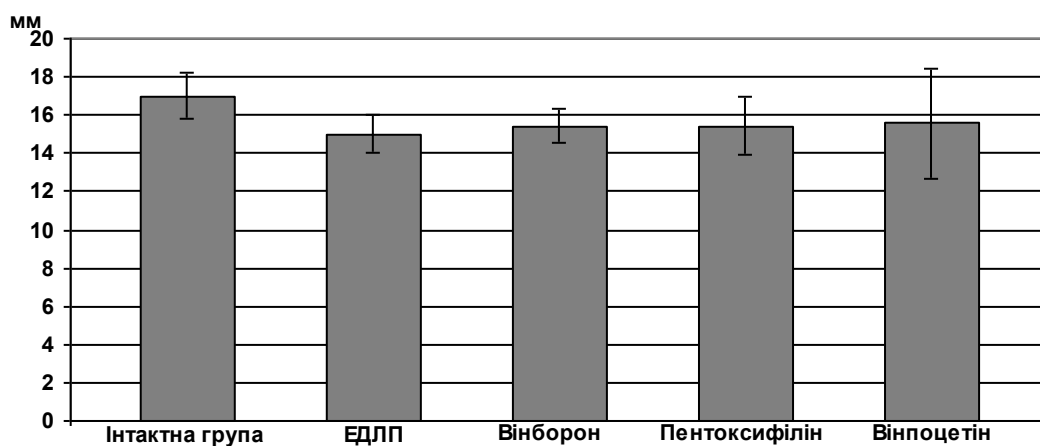


Рис.5.12. Висота головного мозку кролів при ЕДЛП та її фармакокорекції.

Вимірюванням ширини головного мозку кролів встановлено, що застосування з лікувальною метою вінборону, пентоксифіліну та вінпоцетіну сприяло збільшенню ширини головного мозку і відповідно становило $32,80 \pm 2,17$, $32,00 \pm 1,87$ та $32,60 \pm 4,72$ мм, проти $31,80 \pm 1,64$ мм у тварин з ЕДЛП без лікування (див.табл.5.9, рис.5.13).

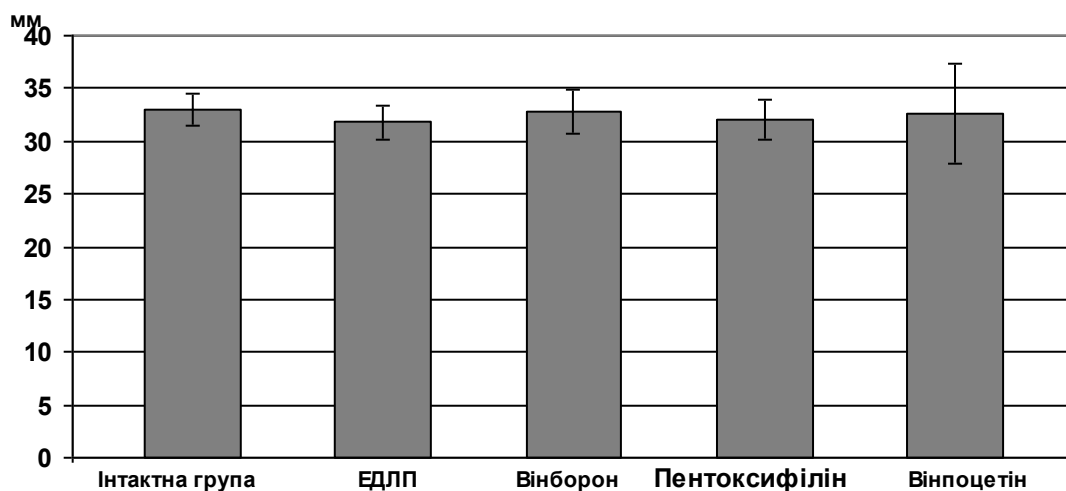


Рис.5.13. Ширина головного мозку кролів при ЕДЛП та її фармакокорекції.

Мозковий індекс в групах тварин, що на фоні ЕДЛП отримували вінборон, пентоксифілін, вінпоцетін знизився до $0,00260 \pm 0,00026$, $0,00269 \pm 0,00026$, $0,00276 \pm 0,00028$ відповідно, проти $0,00281 \pm 0,00023$ у тварин з ЕДЛП без лікування (див.табл.5.9, рис.5.14).

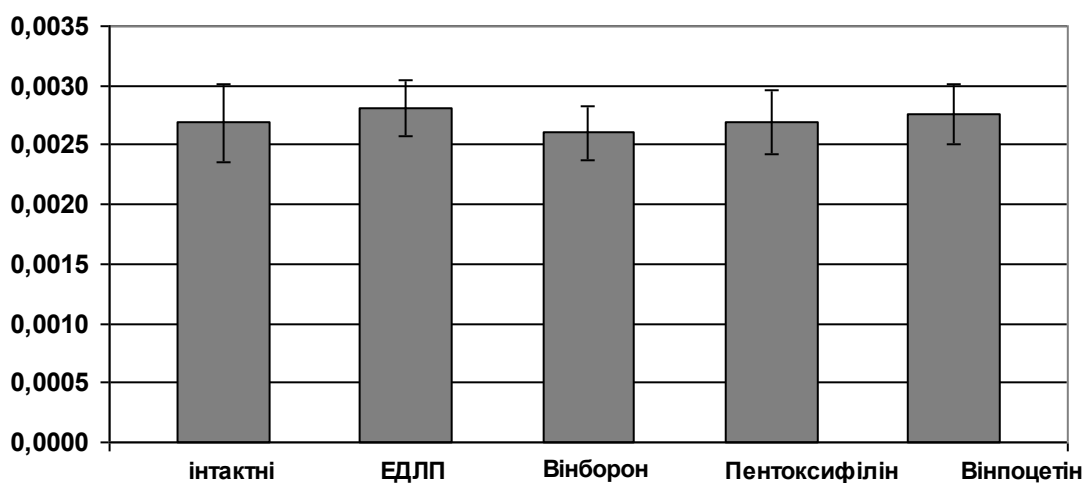


Рис.5.14. Результати розрахунку мозкового індексу при ЕДЛП та її фармакокорекції.

Мікроморфометричним дослідженням артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки в групах, що на фоні ЕДЛП отримували препарати політропної дії встановлено, що введення вінборону зменшує площу поперечного перерізу до $536,03 \pm 15,69$ мкм², пентоксифіліну до $650,97 \pm 32,08$ мкм², вінпоцетіну до $607,03 \pm 40,76$ мкм² проти $786,48 \pm 21,72$ мкм² у тварин нелікованої групи, що є статистично достовірним (табл.5.10 рис. 5.15).

Таблиця 5.10

Морфометричні параметри артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки при ЕДЛП та її фармакокорекції (M±m).

Показники	Групи тварин				
	Інтактна	ЕДЛП	Вінборон	Пентокси- філін	Вінпоцетін
Площа перерізу (мкм ²)	472,67± 36,85	786,48± 21,72 *	536,03± 15,69*/**	650,97 ±32,08*/**	607,03± 40,76*/**
Зовнішній діаметр (мкм)	42,89± 1,66	47,05± 0,53 *	43,86± 0,57*/**	45,58± 0,38*/**	43,38± 0,57*/**
Внутрішній діаметр (мкм)	23,99± 0,51	16,04± 0,95 *	22,71± 1,24*/**	18,07± 2,14*	19,93± 0,85*/**
Площа просвіту (мкм ²)	155,97± 6,62	107,76± 0,84 *	131,15± 1,59*/**	123,82± 2,28*/**	127,40± 1,26*/**
Площа стінки (мкм ²)	316,69± 32,35	677,07± 22,10 *	404,88± 16,54*/**	529,67± 30,25*/**	479,62± 39,54*/**
Товщина стінки (мкм)	9,44±0,61	15,50±0,54 *	10,57± 0,83*/**	13,24± 1,05*/**	11,72± 0,53*/**
Індекс Вогенворта (%)	206,57± 20,75	628,93± 17,81 *	317,53± 15,59*/**	427,67± 21,07*/**	371,62± 26,65*/**

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою (p≤0,01);

** - різниця достовірна порівняно з групою ЕДЛП (p≤0,01).

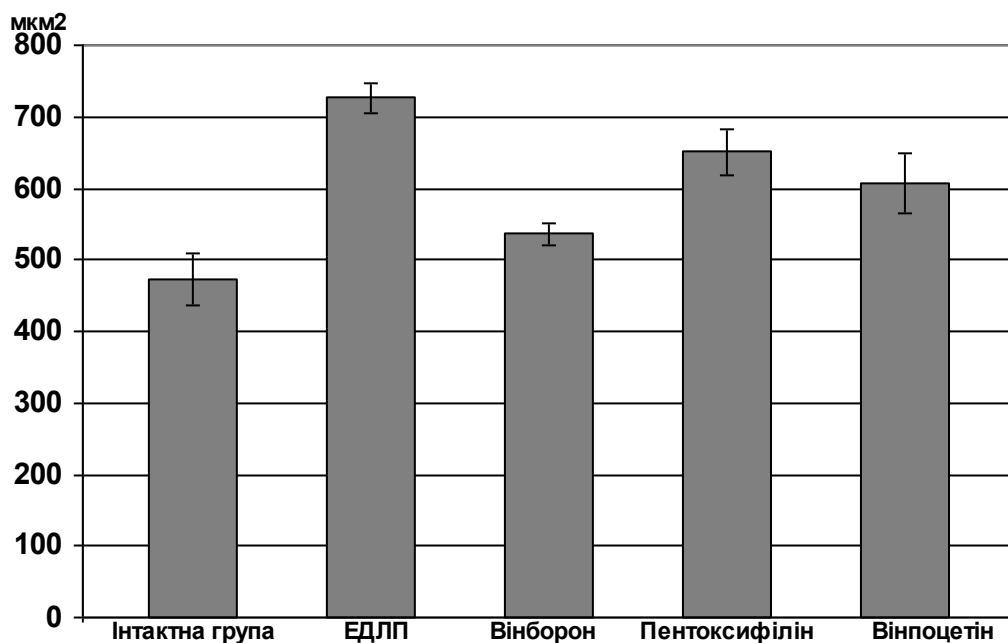


Рис.5.15. Площа поперечного перерізу артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у тварин з ЕДЛП та її фармакокорекцією

Площу просвіту артерій м'якої мозкової оболонки найкраще збільшує вінборон (до $131,15 \pm 1,59 \text{ мкм}^2$), далі вінпоцетін (до $127,40 \pm 1,26 \text{ мкм}^2$), та пентоксифілін (до $123,82 \pm 2,28 \text{ мкм}^2$) (див.табл. 5.10, рис.5.16).

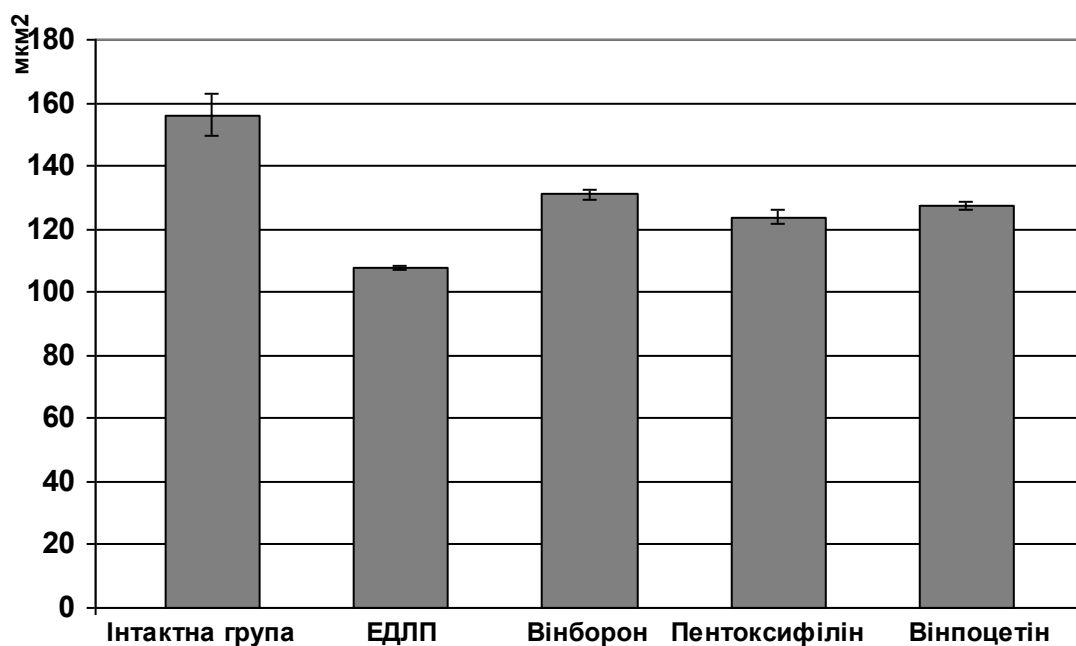


Рис.5.16. Площа просвіту артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у тварин з ЕДЛП та її фармакокорекцією

Зовнішній діаметр зменшується під дією вінборону до $43,86 \pm 0,57$ мкм, пентоксифіліну до $45,58 \pm 0,38$ мкм, вінпоцетіну до $43,38 \pm 0,57$ мкм, проти $47,05 \pm 0,53$ мкм у тварин з ЕДЛП без лікування, що є статистично достовірним (див.табл. 5.10, рис.5.17).

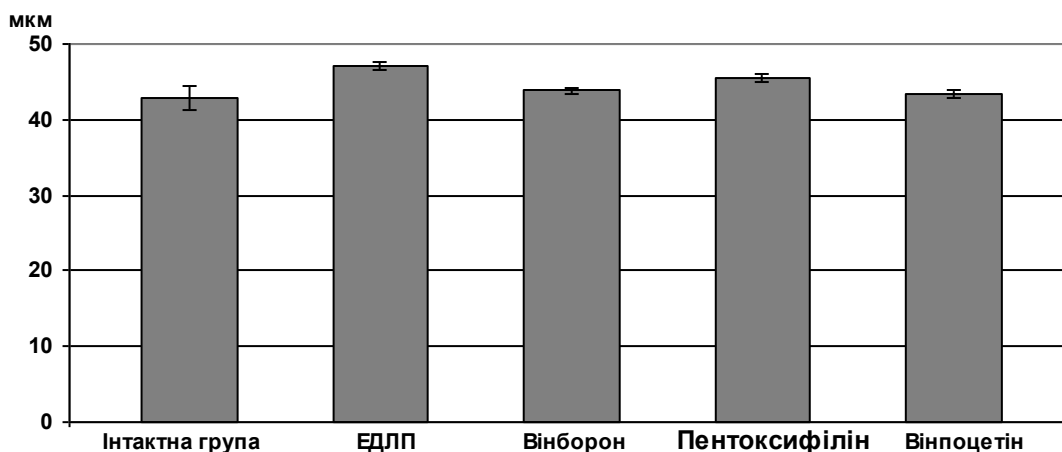


Рис. 5.17. Зовнішній діаметр артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у тварин з ЕДЛП та її фармакокорекцією

Застосування вінборону збільшує внутрішній діаметр артерій м'якої мозкової оболонки до $22,71 \pm 1,24$ мкм, пентоксифіліну до $18,07 \pm 2,14$ мкм, вінпоцетіну до $19,93 \pm 0,85$ мкм, проти $16,04 \pm 0,95$ мкм у тварин нелікованої групи (див.табл.5.10, рис.5.18).

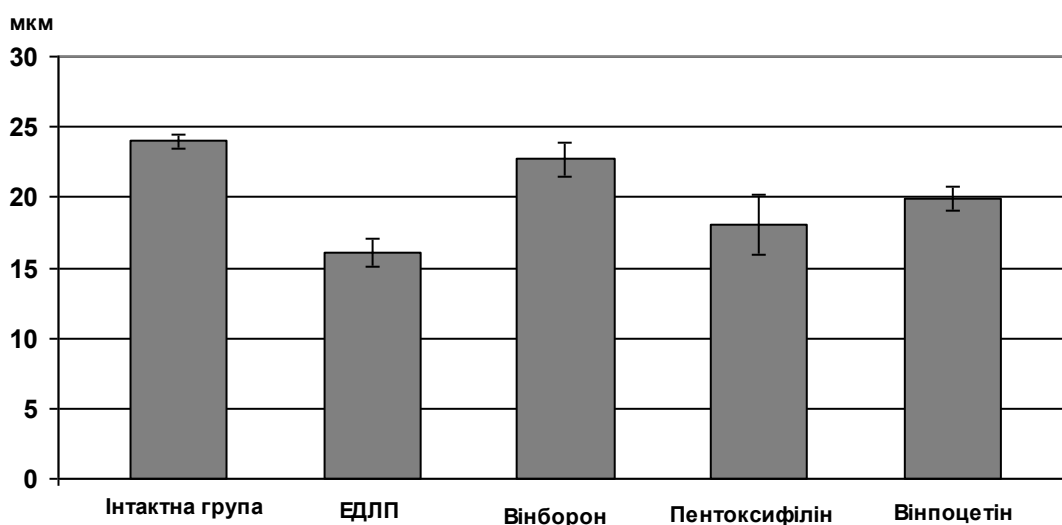


Рис.5.18. Внутрішній діаметр артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у тварин з ЕДЛП та її фармакокорекцією

Товщина стінки артерій м'якої мозкової оболонки під дією вінборону зменшується до $10,57 \pm 20,83$ мкм, пентоксифіліну до $13,24 \pm 1,05$ мкм, вінпоцетіну до $11,72 \pm 0,53$ мкм, проти $15,50 \pm 0,54$ мкм² у тварин з ЕДЛП без лікування (див.табл. 5.10, рис.5.19).

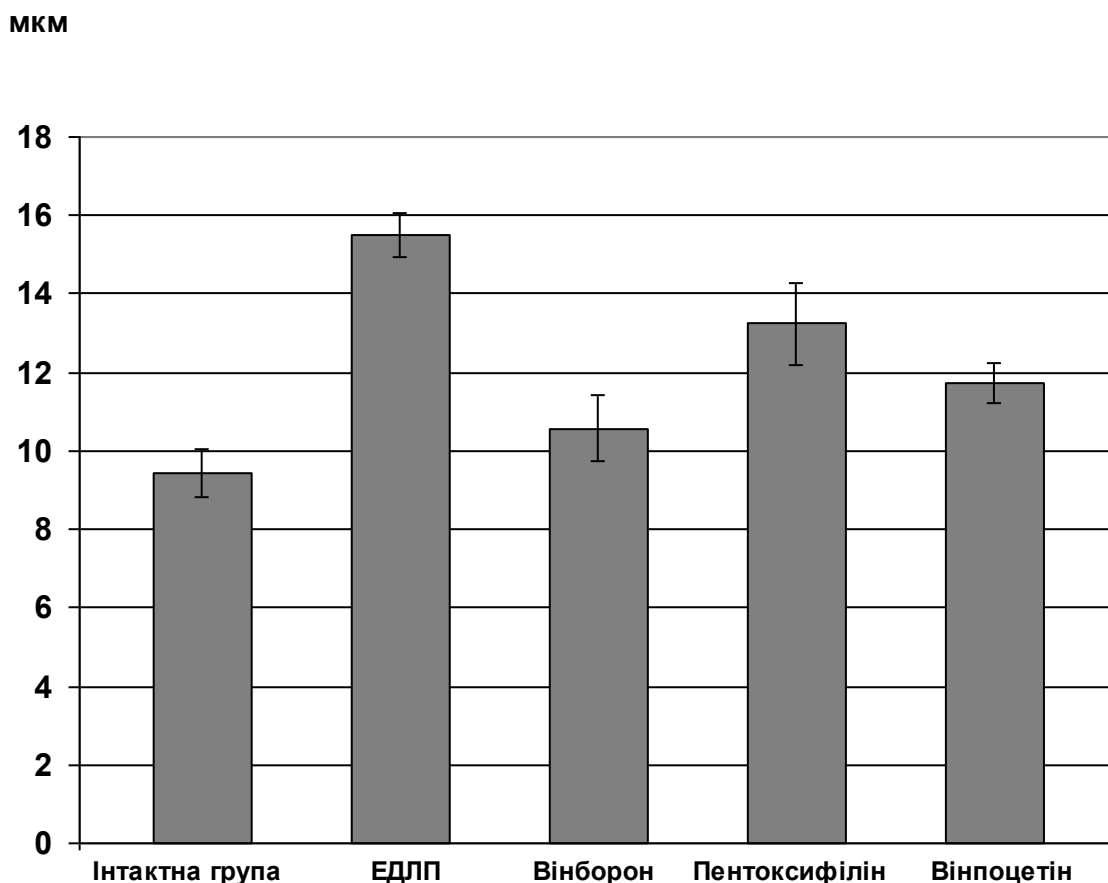


Рис.5.19. Товщина стінки артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у тварин з ЕДЛП та її фармакокорекцією

Площу стінки вінборон зменшує до $404,88 \pm 16,54$ мкм², пентоксифілін до $529,67 \pm 30,25$ мкм², вінпоцетін до $479,62 \pm 39,54$ мкм², проти $677,07 \pm 22,10$ мкм² у тварин з ЕДЛП без лікування, що є статистично достовірним (див.табл.5.10, рис.5.20).

Індекс Вогенворта знижується під дією вінборону до $317,53 \pm 15,59$ %, пентоксифіліну до $427,67 \pm 21,07$ %, вінпоцетіну до $371,62 \pm 26,65$ %, проти $628,93 \pm 17,81$ % у тварин з ЕДЛП без лікування (див. табл. 5.10 , рис.5.21).

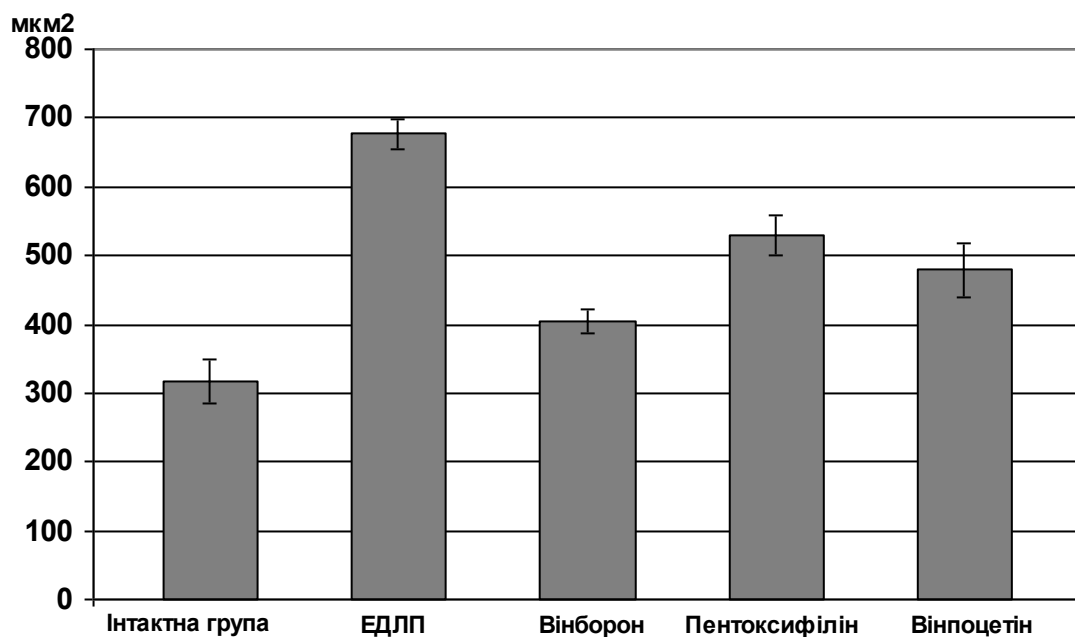


Рис.5.20. Площа стінки артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у тварин з ЕДЛП та її фармакокорекцією

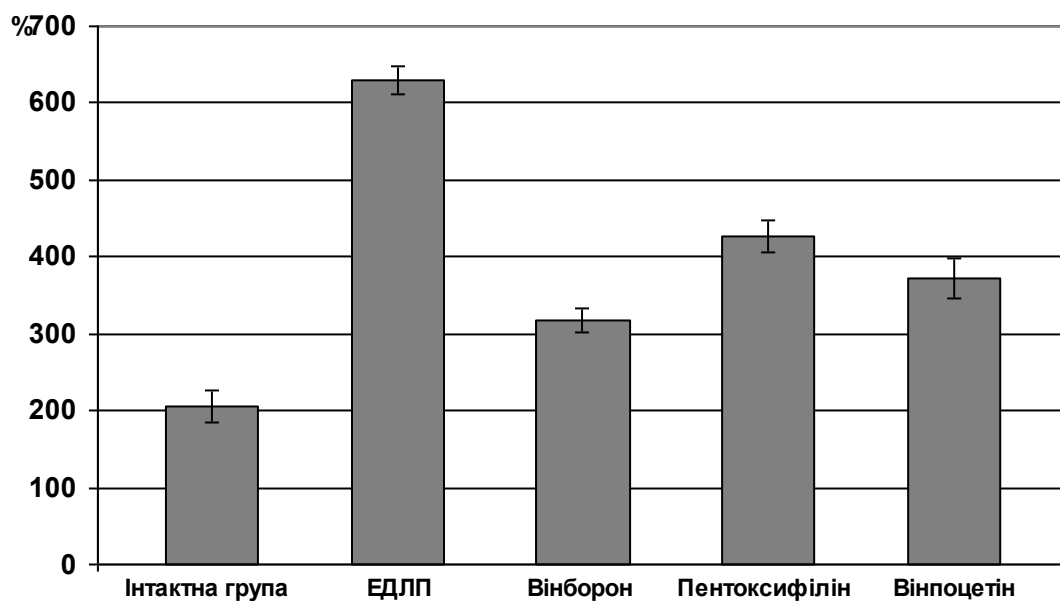


Рис.5.21. Індекс Вогенворта артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки у тварин з ЕДЛП та її фармакокорекцією

При мікроскопічному світлооптичному дослідженні в усіх групах тварин, що на фоні ЕДЛП отримували препарати з політропною дією,

відмічається зменшення дрібноклітинної інфільтрації м'якої мозкової оболонки.

В групі тварин, що на фоні ЕДЛП отримували вінборон в корі головного мозку збільшується кількість функціонуючих капілярів та спостерігається відсутність навколо них гліальних елементів в порівнянні з групою з ЕДЛП без лікування (рис.5.22).

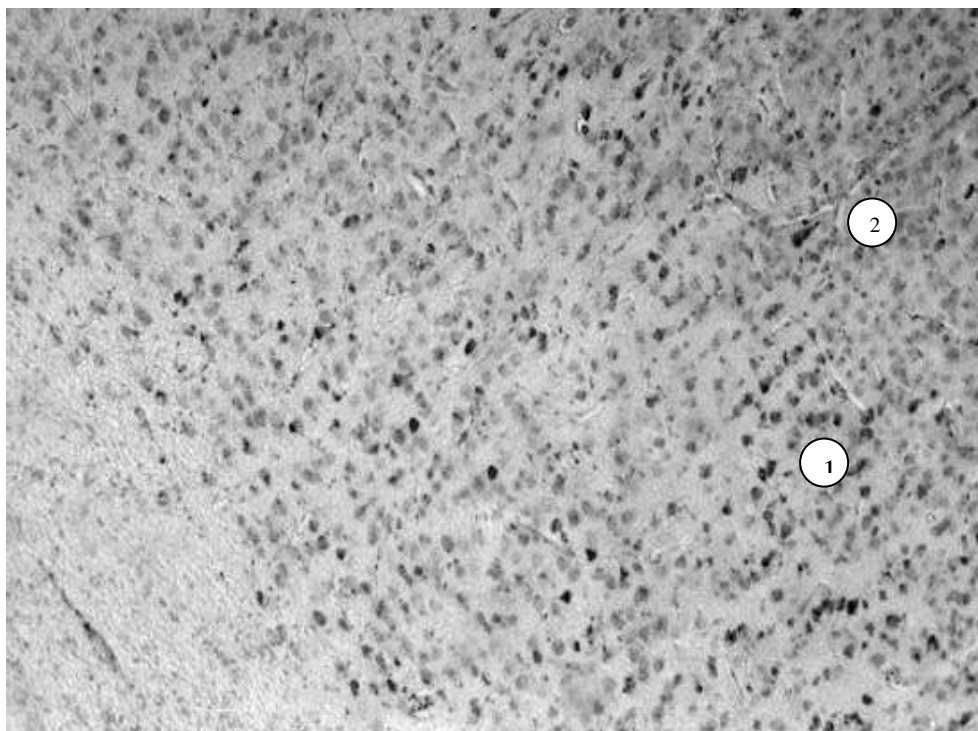


Рис. 5.22. Кора головного мозку кроля, що отримував вінборон: 1 - нейронцити; 2 - капіляри. Забарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 10.

В групі тварин, що на фоні ЕДЛП отримували пентоксифілін, також збільшується кількість функціонуючих капілярів в корі головного мозку, але ще спостерігається навколо них наявність гліальних елементів та зустрічаються ділянки з макрофагальною інфільтрацією (рис.5.23). В групі тварин, що отримували вінпоцетін, також покращується стан кори головного мозку, в порівнянні з групою з ЕДЛП без лікування. Тут збільшується кількість функціонуючих капілярів, ще спостерігаються навколо капілярів скупчення гліальних елементів (рис.5.24), але ділянки з макрофагальною інфільтрацією не зустрічаються.

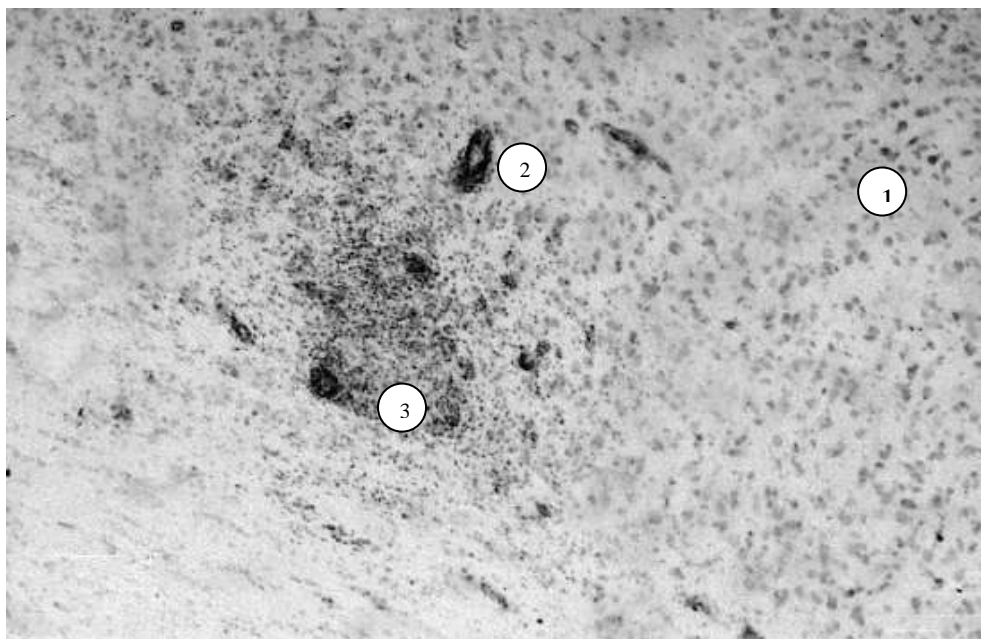


Рис. 5.23. Кора головного мозку кроля, що отримував пентоксифілін: 1 – нейротици; 2 – капіляри; 3 – ділянка з макрофагальною інфільтрацією. Збарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 10.

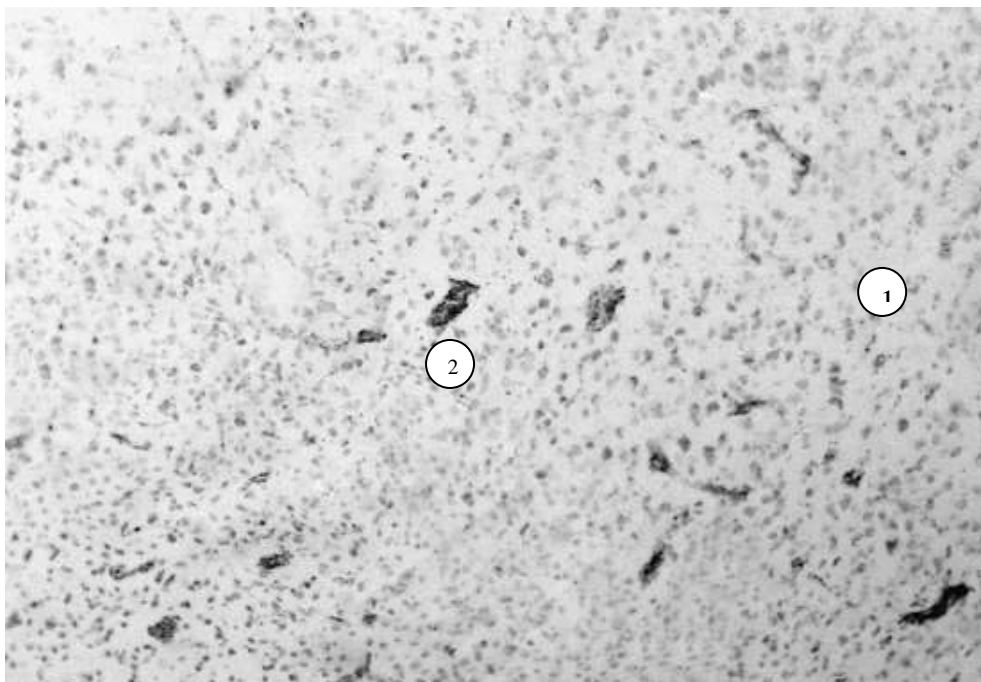


Рис.5.24. Кора головного мозку кроля, що отримував вінпоцетін: 1 – нейротици; 2 – капіляри. Збарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 10.

При застосуванні препаратів з політропними властивостями відмічається також збільшення розмірів і позитивна зміна будови клітин

пірамідного та гангліонарного шарів кори головного мозку, в порівнянні з тваринам з ЕДЛП без лікування (рис.5.25, рис.5.26, рис.5.27).

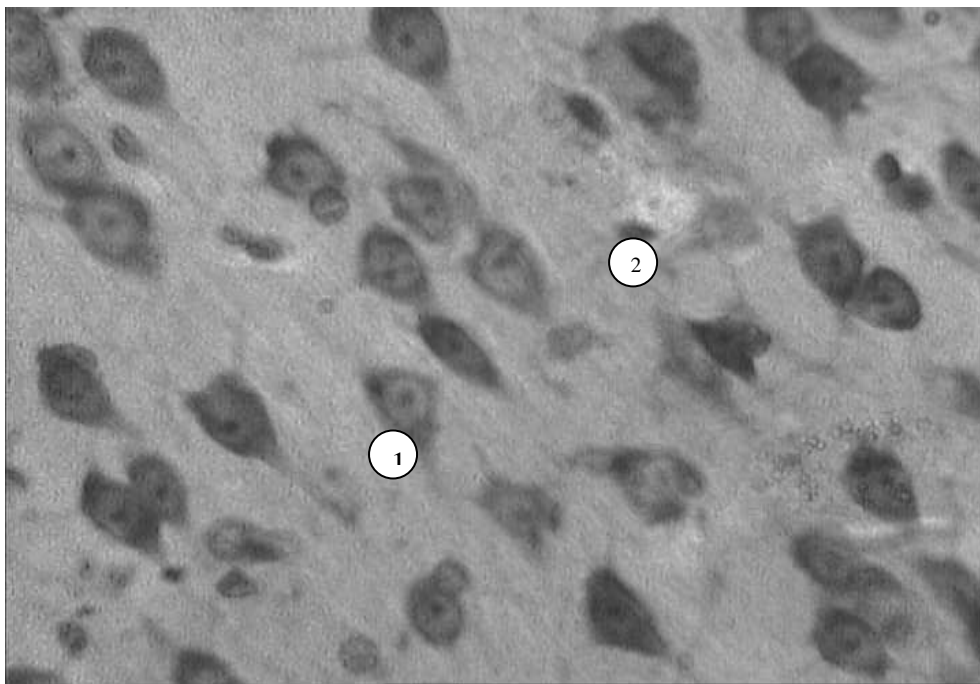


Рис.5.25. Кора головного мозку кроля, що отримував вінборон: 1 – нейрони; 2 – клітини нейроглії. Збарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 40.

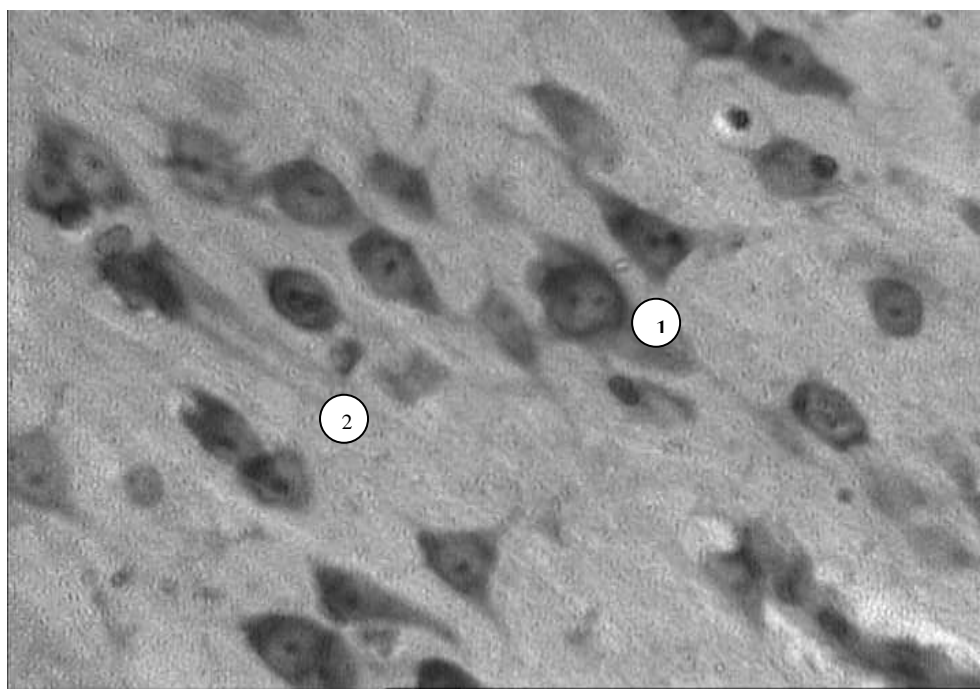


Рис.5.26. Кора головного мозку кроля, що отримував пентоксифілін: 1 – нейрони; 2 – клітини нейроглії. Збарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 40.

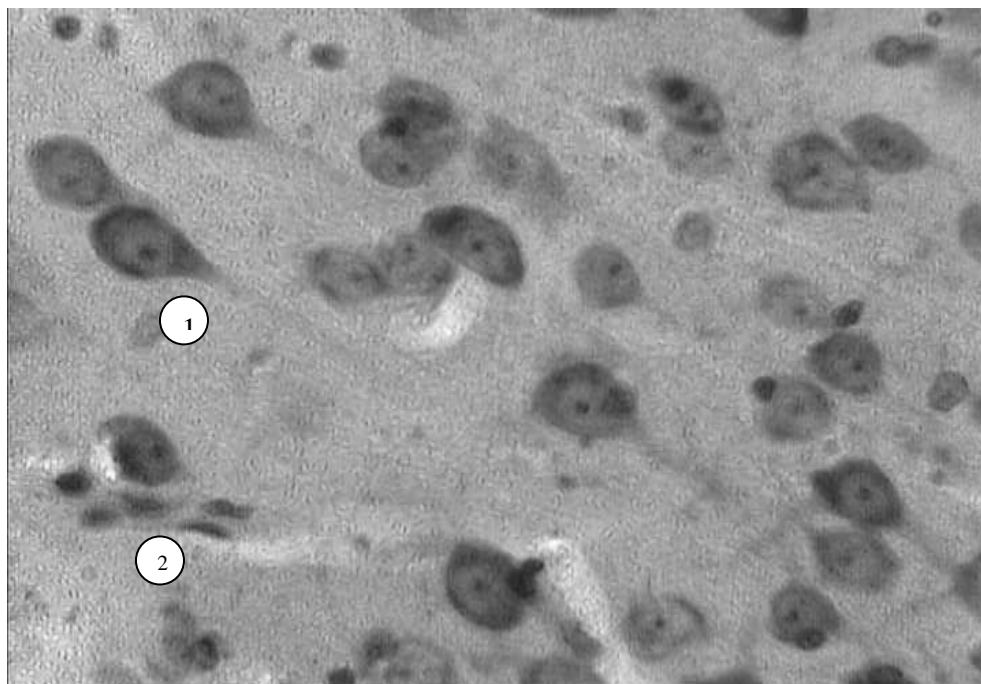


Рис.5.27. Кора головного мозку кроля, що отримував вінпоцетін: 1 – нейрони; 2 – клітини нейроглії. Забарвлення за Ніслем. Зб.: ок.10, об. 40.

Застосування лікарських препаратів збільшує об'ємні показники клітин пірамідного і гангліонарного шарів кори головного мозку.

Таблиця 5.11

Характеристика нейронів III і V шарів кори головного мозку кролів

Групи тварин	Об'єм тіла, мкм ³	Об'єм цитоплазми, мкм ³	Об'єм ядра, мкм ³	Об'єм ядерця, мкм ³	Vя/Vц
Інтакні	3270,11± 165,36	1786,99± 158,98	1483,12± 74,73	26,42± 0,03	0,83± 0,11
ЕДЛП	1790,02± 159,89 *	1073,64± 158,97*	716,38± 66,29*	11,77± 2,42*	0,67± 0,12
Вінборон	3023,15± 207,34**	1679,86± 192,81**	1343,29± 94,73**	19,90± 2,11*/**	0,80± 0,10
Пентоксифілін	2657,16± 197,44*/**	1527,06± 187,92**	1130,10± 73,96*/**	16,47± 3,72*	0,74± 0,10
Вінпоцетін	2774,70± 154,74*/**	1575,69± 164,58**	1199,01± 98,39*/**	17,29± 2,42*/**	0,76± 0,13

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою (p≤0,01);

** - різниця достовірна порівняно з групою ЕДЛП (p≤0,01).

Так, вінборон збільшує об'єм тіл нейроцитів до $3023,15 \pm 207,34$ мкм³, пентоксифілін до $2657,16 \pm 197,44$ мкм³ і вінпоцетін до $2774,70 \pm 154,74$ мкм³, проти $1790,02 \pm 159,89$ мкм³ в тварин нелікованої групи, що є статистично достовірним (табл.5.11).

Також при застосуванні всіх препаратів у цих клітин, в порівнянні з групою з ЕДЛП, збільшується об'єм цитоплазми, ядер, ядерця та ядерно-цитоплазматичне співвідношення (див.табл.5.11, рис.5.28).

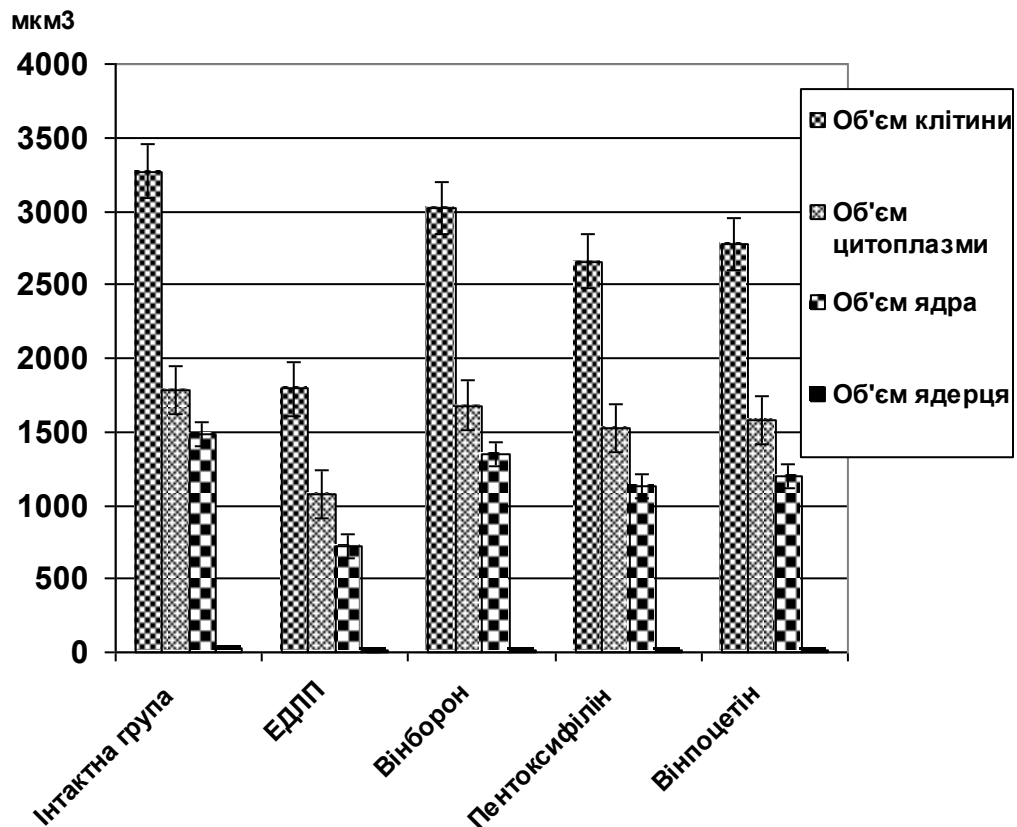


Рис.5.28. Морфометричні показники пірамідних клітин кори головного мозку при ЕДЛП та її фармакокорекції.

В групах тварин, що з лікувальною метою отримували препарати, збільшується також кількість нормохромних нейроцитів в пірамідному та гангліонарному шарах кори головного мозку. Так, застосування вінборону збільшує відсоток нормохромних нейроцитів до $81,03 \pm 1,92$ %, пентоксифіліну до $75,96 \pm 2,31$ %, та вінпоцетіну до $78,45 \pm 1,05$ %, проти

52,43±2,42 % у тварин з ЕДЛП (табл.5.12, рис.5.29, рис.5.30, рис.5.31). В цих групах спостерігається ще невеликий відсоток гіпо – та гіперхромних нейронів, але значно зменшується відсоток різко гіпохромних та різко гіперхромних клітин (див.табл.5.12).

Таблиця 5.12

Кількість різних типів нейронів (%) в III і V шарах сенсомоторної кори головного мозку при ЕДЛП та її фармакокорекції (M±m).

Групи тварин	Типи клітин (%)					
	Нормохромні	Гіпохромні	Гіперхромні	Різко гіпохромні	Різко гіперхромні	„Клітини-тіні”
Інтакні	86,61±1,37	6,56±0,98	4,41±0,46	0,64±0,41	0,32±0,19	0,97±0,36
ЕДЛП	52,43±2,42 *	5,02±1,08	8,97±1,27 *	6,57±1,02 *	21,97±1,28 *	5,28±0,70 *
Вінборон	81,03±1,92 */**	7,82±0,70 **	6,03±1,96	1,36±0,35 **	0,85±0,49 **	1,05±0,35 **
Пентоксифілін	75,96±2,31 */**	8,80±0,61 */**	7,88±1,75 *	3,05±0,24 */**	2,43±0,25 */**	1,76±0,24 */**
Вінпоцетін	78,45±1,05 */**	8,69±0,53 */**	6,32±0,51 *	3,27±0,62 */**	1,60±0,45 */**	1,34±0,22 **

Примітка. * - різниця достовірна порівняно з інтактною групою (p≤0,01);

** - різниця достовірна порівняно з групою ЕДЛП (p≤0,01).

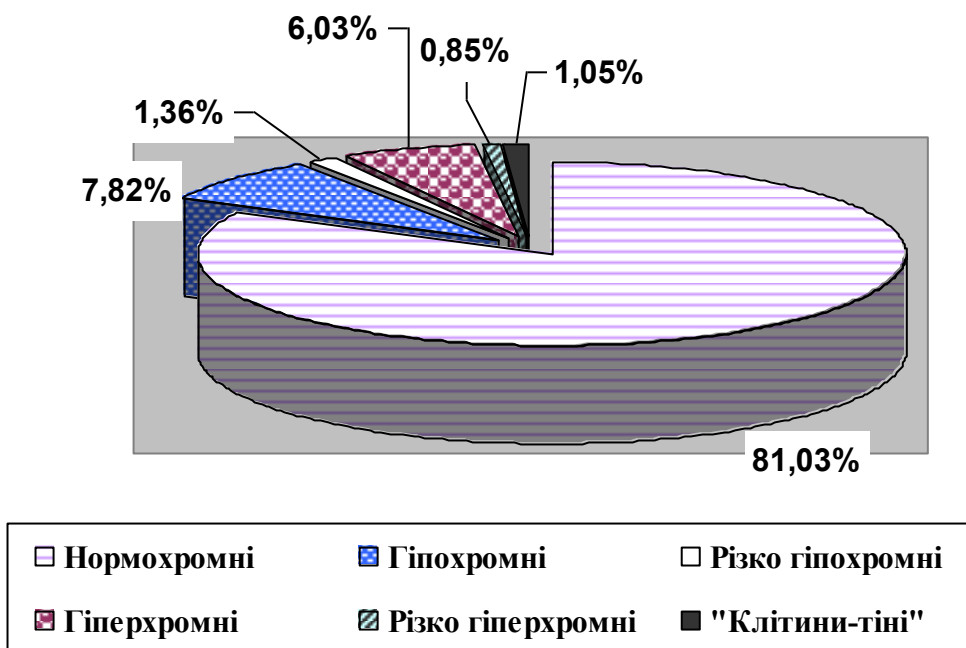


Рис.5.29. Розподіл кількості різних типів нейронів в III і V шарах кори головного мозку тварин в групі лікованій вінбороном

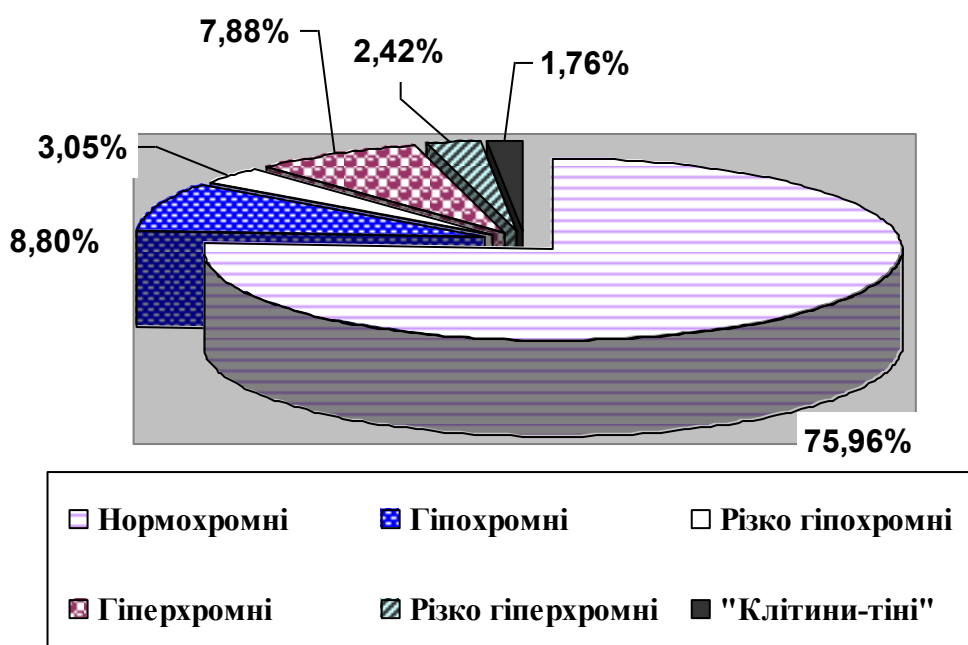


Рис.5.30. Розподіл кількості різних типів нейронів в III і V шарах кори головного мозку тварин в групі лікованій пентоксифіліном

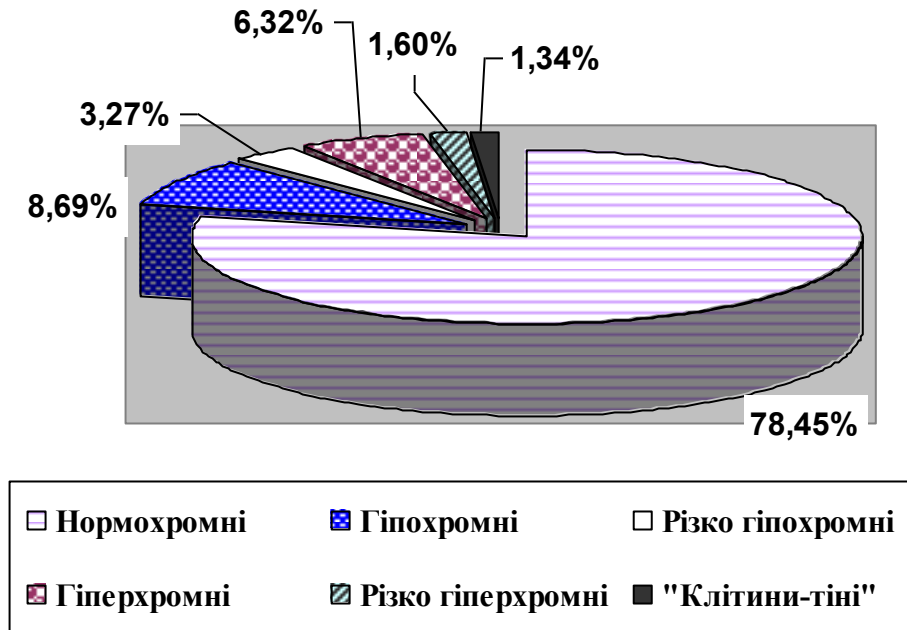


Рис.5.31. Розподіл кількості різних типів нейронів в III і V шарах кори головного мозку тварин в групі лікованої вінпоцетіном

При *гістохімічному дослідженні* в групах тварин, що з лікувальною метою отримували вінборон, пентоксифілін та вінпоцетін спостерігається зменшення ліпідів в стінці артерій м'якої мозкової оболонки та капілярах кори головного мозку, порівнянно з тварина з ЕДЛП без лікування. В клітинах кори головного мозку цих груп виявляються ліпіди в вигляді дрібного наплення.

Електронномікроскопічні дослідження III і V шарів кори великого мозку при застосуванні *вінборону* свідчать про позитивну дію препарату на структурні компоненти нервової тканини кори головного мозку. Спостерігаються активні гемокапіляри з помірними просвітами, ендотеліоцитами, що мають багато мікроворсинок та інвагінацій плазмолемі. В їх цитоплазмі значна кількість невеликих мітохондрій, полісом, зустрічаються окремі неширокі каналці ГЕС з рибосомами на поверхні їх

мембран. В ендотеліоцитах також наявні чисельні піноцитозні пухирці, особливо біля базальної мембрани, яка вузька і чітко контурована (рис.5.32).

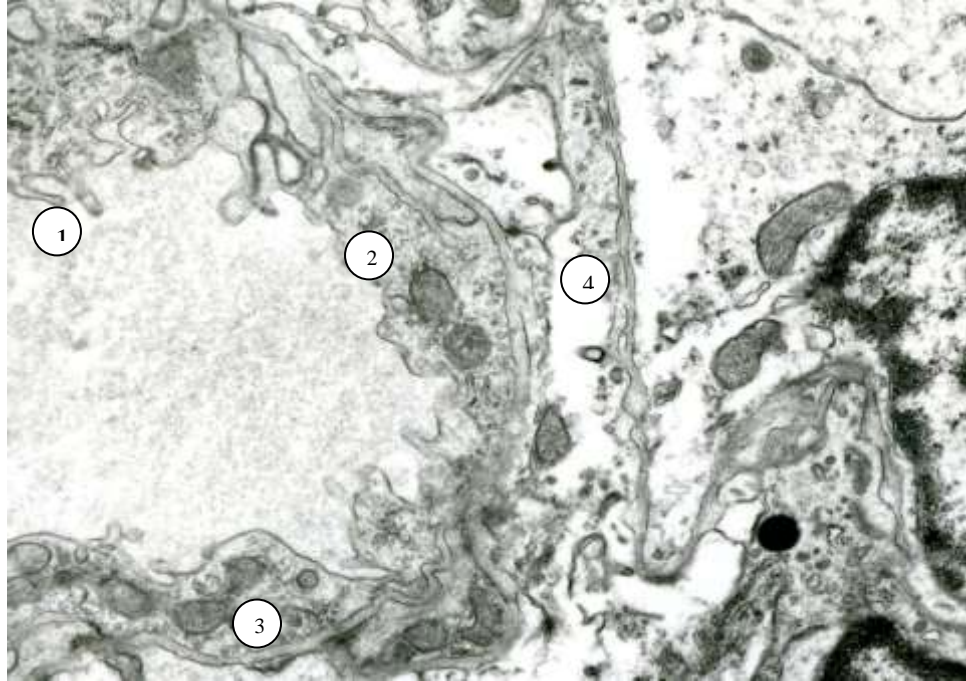


Рис.5.32. Фрагмент гемокапіляра та перикапілярного простору. Кора великого мозку тварин при застосуванні вінборону. Мікроворсинки (1), інвагінації (2) плазмолемі ендотеліоцитів, невеликі мітохондрії (3) в цитоплазмі, відростки астроцитів (4), що формують перикапілярний простір. X 7000.

З базальною мембраною контактують широкі, світлі, помірно потовщені відростки астроцитів в яких наявні гіпертрофовані мітохондрії з добре вираженими кристами (див.рис.5.32).

Субмікроскопічно встановлено, що в більшості нейроцитів, в умовах застосування вінборону, краще збережені ядерні і цитоплазматичні компоненти та наявні ознаки внутрішньоклітинних регенераторних процесів. Так, в ядрах спостерігаються великі ядерця біля яких є значні ділянки зі скупченнями рибосомальних гранул. Каріолема помірно осміофільна, наявні невеликі грудки гетерохроматину та скупчення рибосом. Каріолема нерівна,

має невеликі інвагінації, вузький перинуклеарний простір і добре виражені ядерні пори (рис.5.33).

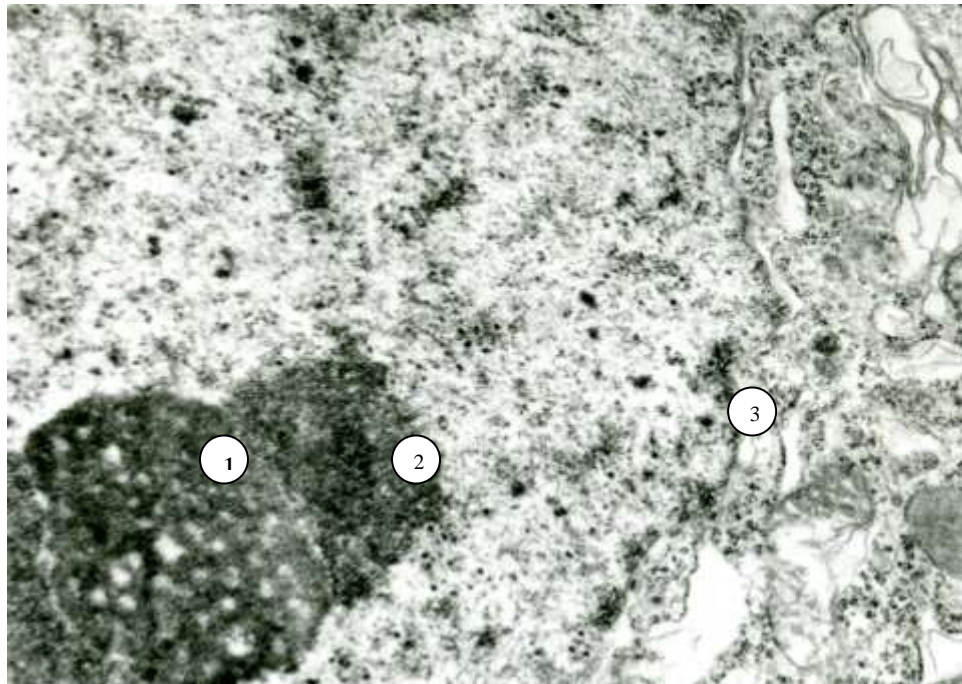


Рис.5.33. Фрагмент ядра і цитоплазми пірамідного нейрона кори великого мозку тварини при застосуванні вінборону. Велике ядро (1), ділянки з рибосомальними гранулами (2), інвагінації каріолеми (3). X 21000.

У нейроплазмі таких нейронів наявні протяжні, неширокі каналці ГЕС, на їх чітких мембранах багато рибосом. Гіпертрофованій КГ складається з щільно упакованих цистерн, біля яких багато пухирців та вакуолей. Полісоми утворюють скупчення переважно біля каналців ГЕС. Більшість мітохондрій гіпертрофовані з помірно просвітленим матриксом та добре контурованими кристами. Лізосоми невеликі, переважно первинні (рис.5.34).

„Світлі” (гіпохромні) нейрони поодинокі, проте спостерігаються помірно „темні”, насичені органелами і з підвищеною електронною щільністю каріоплазми ядра. Їх каріолема має чисельні інвагінації, що

збільшує площу взаємодії з нейроплазмою. В останній спостерігається висока щільність органел.

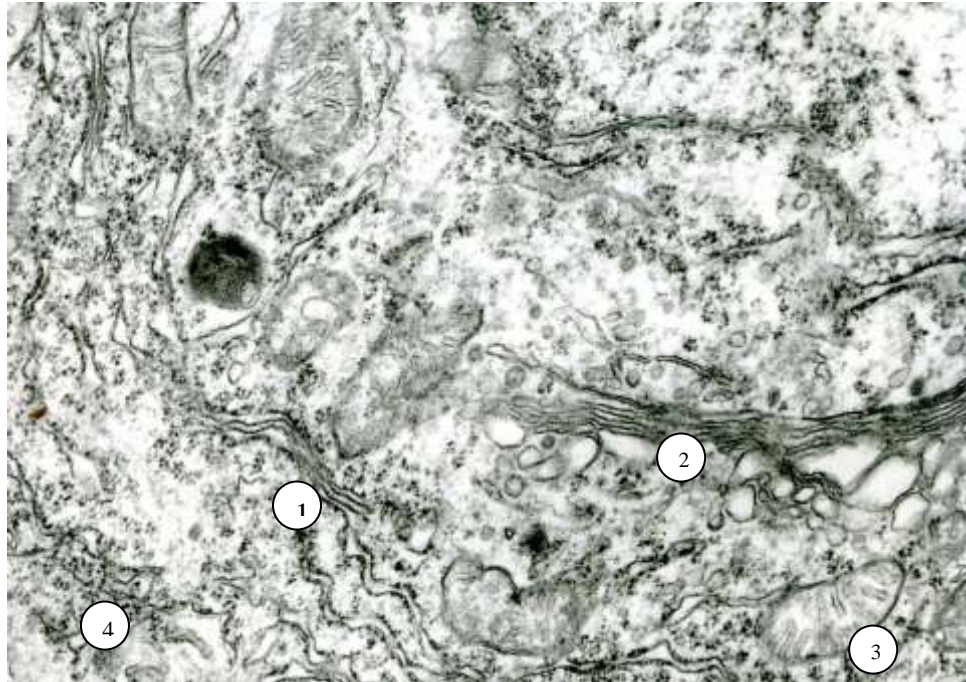


Рис.5.34. Фрагмент цитоплазми пірамідного нейрона кори великого мозку тварини при застосуванні вінборону. Добре структуровані каналці ГЕС (1), гіпертрофований КГ (2) і мітохондрії (3), скупчення полісом (4). Х 24000.

В „темних” нейронах каналці ГЕС частково розширені, добре контуровані, а на їх мембранах багато рибосом. Вузькі цистерни КГ розширені тільки в периферійних ділянках. В складі диктіосом наявні пухирці. У нейроплазмі багато полісом. Крім невеликих мітохондрій є гіпертрофовані, що мають локально просвітлений матрикс, частково редуковані кристи. Спостерігаються первинні і вторинні лізосоми, але їх кількість невелика. У нейропілі відсутні ознаки набряку і просвітлення цитоплазми відростків нейронів та гліальних клітин, а також незначна деструкція органел (рис.5.35).

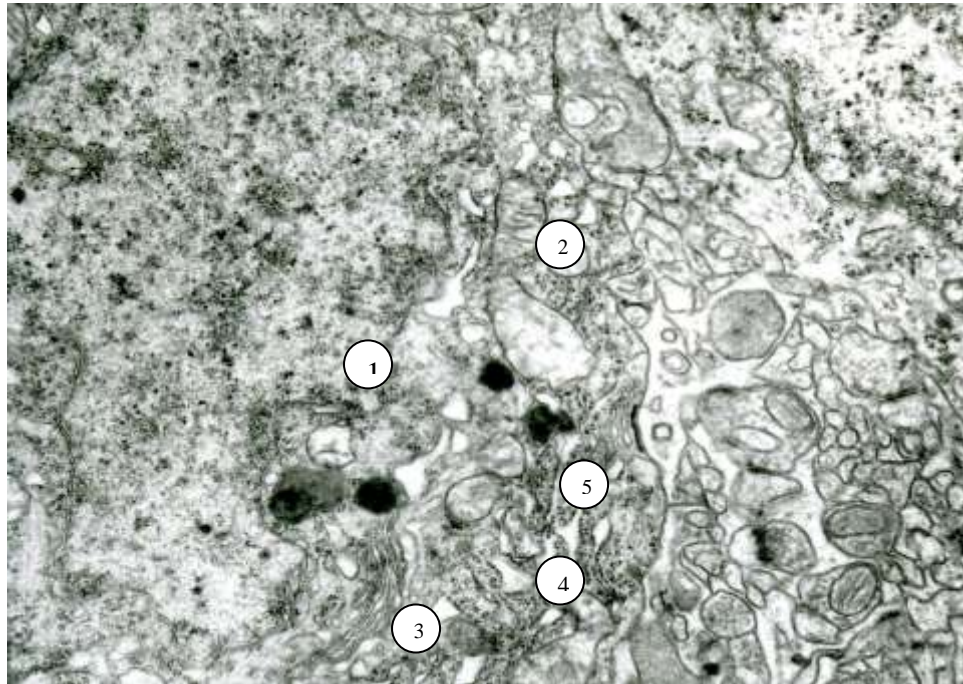


Рис.5.35. Фрагмент „темного” пірамідного нейрона і нейропіля кори великого мозку тварини при застосуванні вінборону. Значні інвагінації каріолеми (1), гіпертрофовані мітохондрії (2), добре структурований КГ (3), локально розширені каналці ГЕС (4), чисельні полісоми (5). X 19000.

Субмікроскопічні дослідження кори великого мозку тварин при застосуванні препарату *пентоксифіліну* показали, що позитивні зміни нейронів менш виразні. У III і V шарах кори спостерігається більше „світлих” (гіпохромних) нервових клітин, менше „темних” (гіперхромних) нейронів. У перших наявні великі, округлої форми ядра, що мають електронно світлу каріоплазму, поодинокі невеликі грудки гетерохроматину. Каріолема помірно хвиляста, має невеликі інвагінації, багато ядерних пор. Перинуклеарний простір вогнищево збільшений за рахунок випячувань зовнішньої ядерної мембрани (рис.5.36). У нейроплазмі таких „світлих” клітин тільки окремі каналці ГЕС частково фрагментовані і мають ділянки розширення, інші мають помірні просвіти. На їх мембранах мало рибосом, як і у складі полісом. Цистерни КГ мають периферійні потовщені зони та

невеликі пухирці. Частина мітохондрій гіпертрофована, має світлий матрикс і добре контуровані кристи. Проте у частини дрібніших мітохондрій спостерігається гомогенізація матриксу та деструкція крист. У нейроплазмі наявні первинні і вторинні лізосоми, нейрофіламенти і нейротрубочки виявляються не чітко, зустрічаються ліпідні включення (див. рис.5.36).

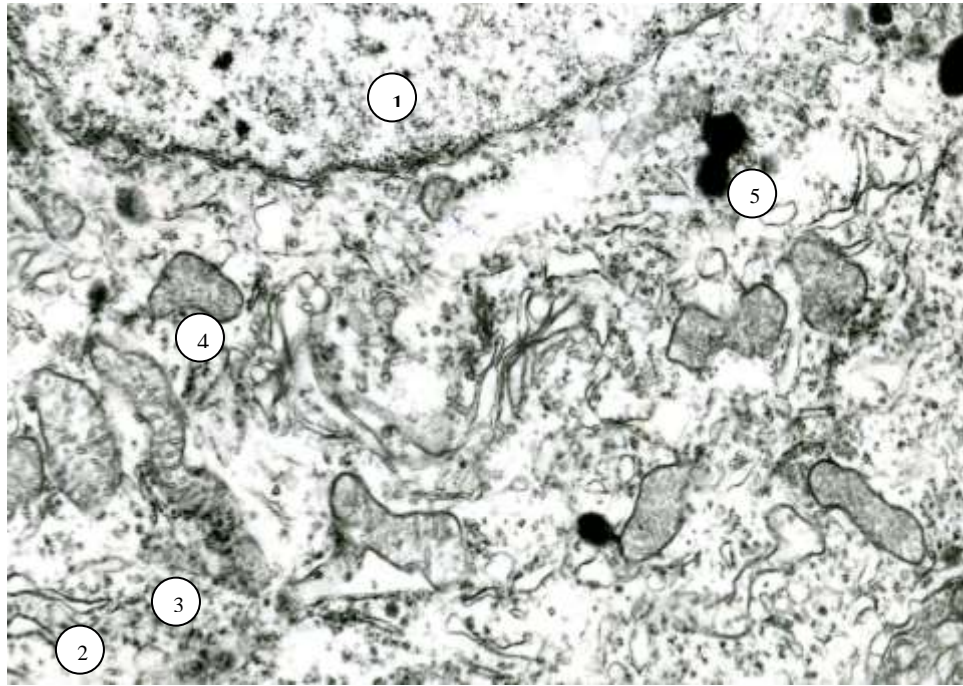


Рис.5.36. Фрагмент „світлого” пірамідного нейрона кори великого мозку тварини при застосуванні пентоксифіліну. Округле ядро (1) із електронно світлою каріоплазмою, помірно розширені каналці ГЕС (2), небагато рибосом на їх мембранах (3), гіпертрофія окремих мітохондрій (4), включення ліпідів (5). X 17000.

У „темних” (гіперхромних) нейронах спостерігаються зменшені за площею, з помірними інвагінаціями каріолеми ядра, що мають помірно електроннощільну каріоплазму та невеликі грудки гетерохроматину. Перинуклеарні простори нерівномірно збільшені, навні значні випячування зовнішньої ядерної мембрани. Біля внутрішнього листка ядерної оболонки, в окремих ділянках, біля ядерних пор багато рибосомальних гранул (рис.5.37).

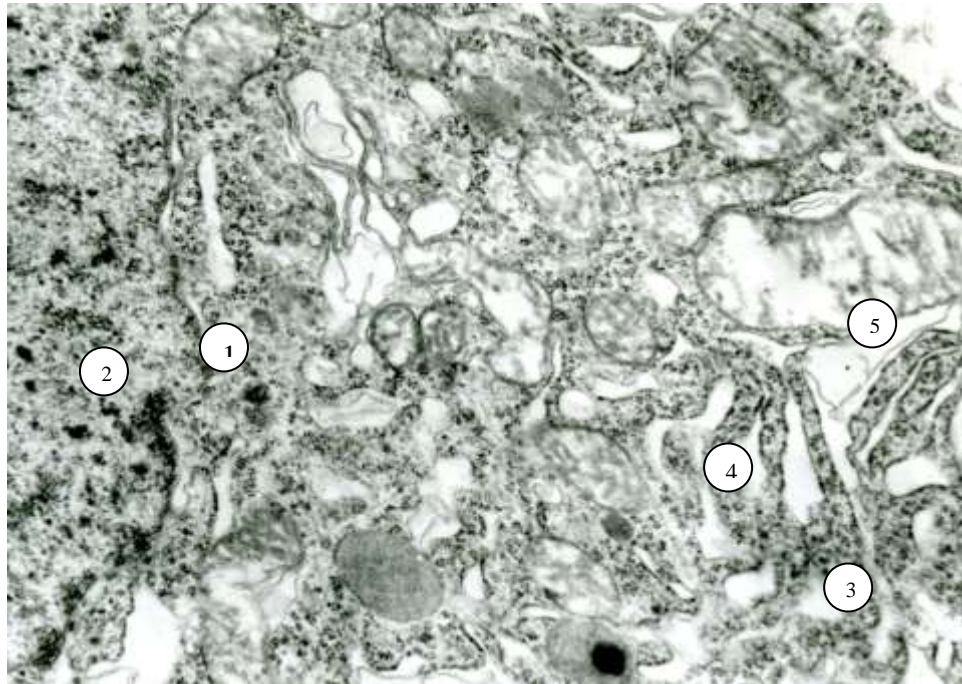


Рис. 5.37. Фрагмент „темного” пірамідного нейтроцита кори великого мозку тварини при застосуванні пентоксифіліну. Неглибокі інвагінації каріолеми (1), помірно електронощільна каріоплазма (2), багато полірибосом (3) у нейроплазмі, розширені канальці ГЕС (4) гіпертрофовані з частково просвітленими матриксом мітохондрії (5). X 19000.

Нейроплазма „темних” нейроцитів насичена органелами, тому виглядає електроннощільнішою ніж у нормохромних нейроцитах. У ній велика кількість полірибосом, що розташовані між розширеними канальцями ГЕС. Диктіосоми пластинчатого комплексу гіпертрофовані, у їх складі розширені цистерни та крупні вакуолі. Окремі мембрани, що утворюють ГЕС і КГ пошкоджені. У нейроплазмі наявні невеликі гіпертрофовані мітохондрії. Останні мають великі розміри, округло - овальну форму, просвітлений мітохондріальний матрикс, частково редуковані кристи (див. рис.5.37).

В окремих ділянках нейроплазми таких „темних” нейроцитів спостерігається значна гіпертрофія КГ, його протяжні цистерни щільно

розташовані, наявно багато вакуолей. У таких ділянках присутні невеликі осміофільні первинні лізосоми, та вторинні неоднорідні за щільністю лізосоми, що мають включення ліпофусцину (рис.5.38).

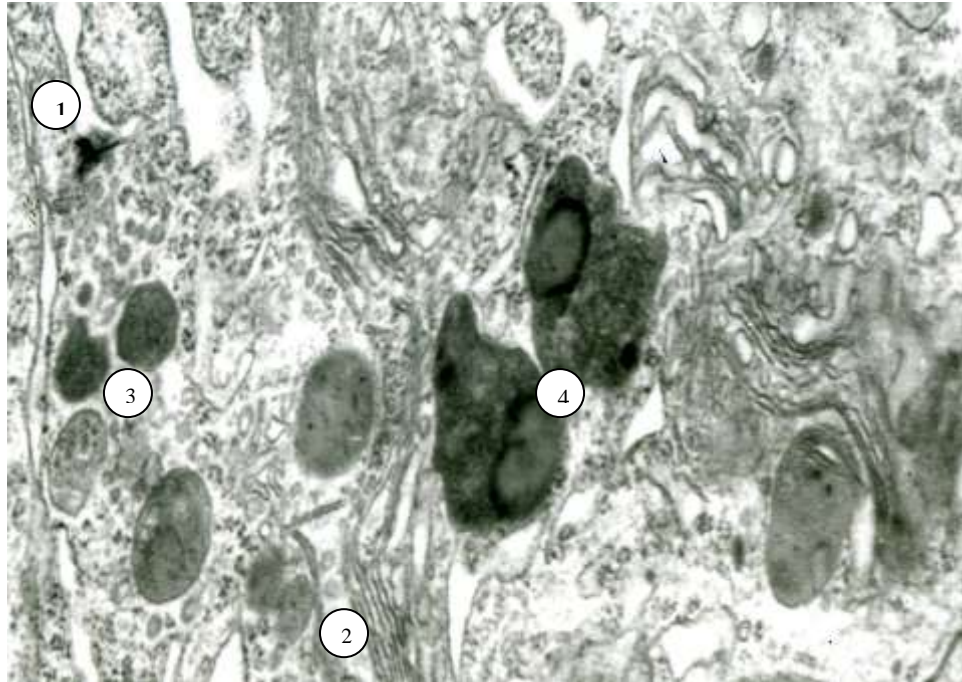


Рис.5.38. Фрагмент нейроплазми „темного” пірамідного нейтроцита кори великого мозку тварини при застосуванні пентоксифіліну. Високий вміст полірибосом (1), гіпертрофовані цистерни КГ (2), первинні (3) і вторинні (4) лізосоми. X 27000.

Кровоносні капіляри кори головного мозку мають округло-овальну або неправильну форму, за рахунок хвилястих контурів стінки. Цитоплазма ендотеліоцитів має неоднакову товщину, помірно осміофільна, наявні невеликі органели – окремі каналці ГЕС, полірибосоми, невеликі мітохондрії, поодинокі лізосоми, багато піноцитозних пухирців. На люмінальній поверхні ендотеліоцитів наявні мікроворсинки та інвагінації плазмолем. Базальна мембрана помірно потовщена, але рівномірна і має чіткі контури. Чисельні відростки астроцитів, що формують перикапілярний простір, світлі, в них мало органел і тільки окремі ділянки – потовщені (рис.5.39).

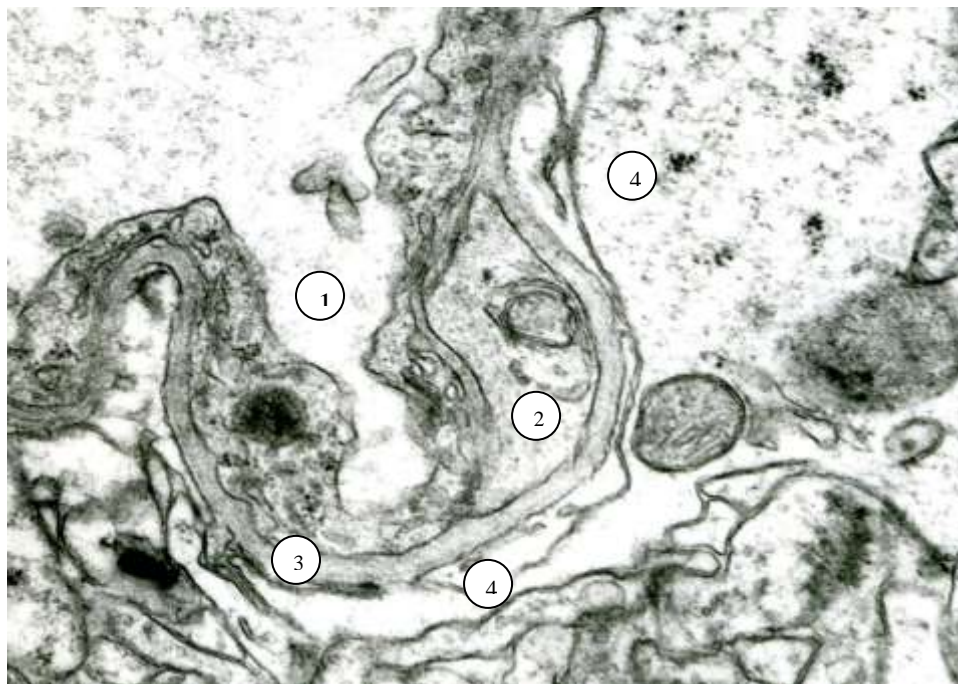


Рис.5.39. Фрагмент гемокапіляра та перикапілярного простору кори великого мозку тварини при застосуванні пентоксифіліну. Нерівні контури просвіту (1) та потовщення цитоплазми ендотелію (2), чітка базальна мембрана (3), вузькі (4) та розширені ділянки відростків астроцитів. X 19000.

Електронномікроскопічні дослідження кори головного мозку при корекції ЕДЛП *віпоцетином* показали, що зміни структурної організації нейронів III і V шарів подібні до змін під впливом попереднього препарату. У „світлих” клітинах на фоні електроннопрозорої гіалоплазми спостерігаються гіпертрофовані мітохондрії, окремі мають неправильну форму. У таких органелах мітохондріальний матрикс гомогенізований, мало крист. У дрібних мітохондріях кристи добре виражені і чітко контуровані. Канальців в ГЕС небагато, просвіти одних звичайні, інших розширені і мембрани не мають рибосом, полісом у таких нейронах також мало, наявні окремі їх скупчення біля незмінених канальців ГЕС. У диктіосомах КГ розширені периферійні ділянки цистерн та збільшені вакуолі (рис.5.40).

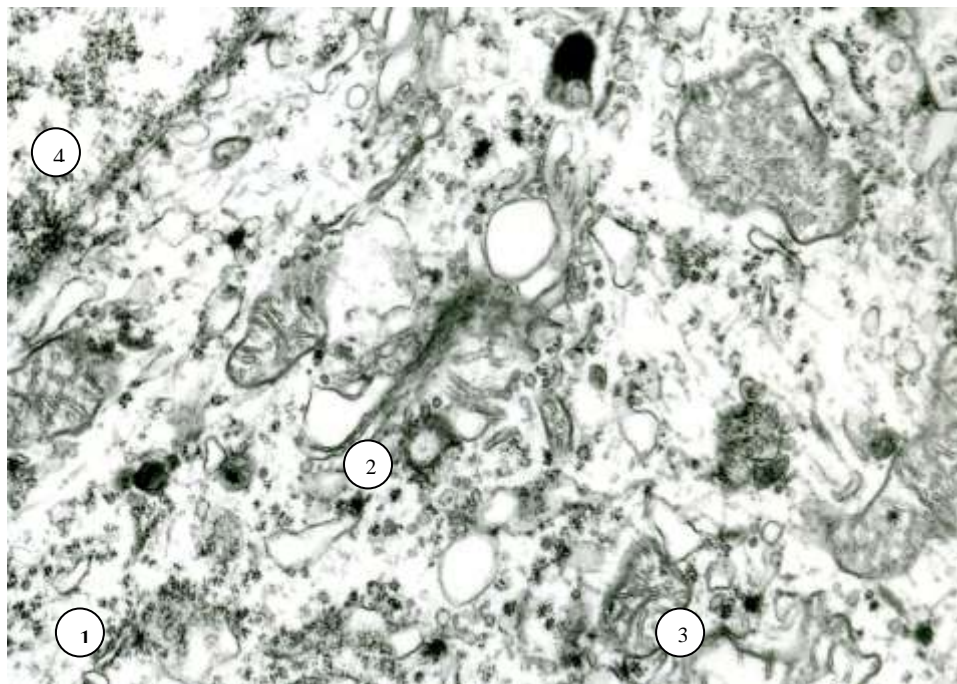


Рис.5.40. Фрагмент „світлого” пірамідного нейрона в корі великого мозку тварини при використанні вінпоцетину. Канальці ГЕС і полірибосоми (1), диктіосоми КГ (2), гіпертрофовані мітохондрії (3), електронно прозора каріоплазма ядра (4). X 27000.

Ядра у таких нейронах мають електроннопрозору каріоплазму, окремі грудки гетерохроматину, мало рибосомальних гранул. Зовнішня мембрана каріолеми за рахунок випячування збільшує перенуклеарний простір (див.рис.5.40).

У „темних” (гіперхромних) пірамідних нейронах наявні інвагінації каріолеми, що збільшує площу взаємодії з нейроплазмою. У каріолемі можуть бути крупні ядерця біля яких спостерігається скупчення рибосомальних гранул, вони є і біля каріолеми. Багато полірибосом у нейроплазмі, канальці ГЕС помірно розширені. Гіпертрофія КГ проявляється збільшенням розмірів диктіосом, у складі яких щільно розташовані цистерни, як вузькі так і розширені, особливо у периферійних ділянках, наявні вакуолі та пухирці. Гіпертрофовані мітохондрії мають просвітлений матрикс, частково, або в окремих органелах значно редуковані кристи. Збільшений вміст первинних і вторинних лізосом (рис.5.41).

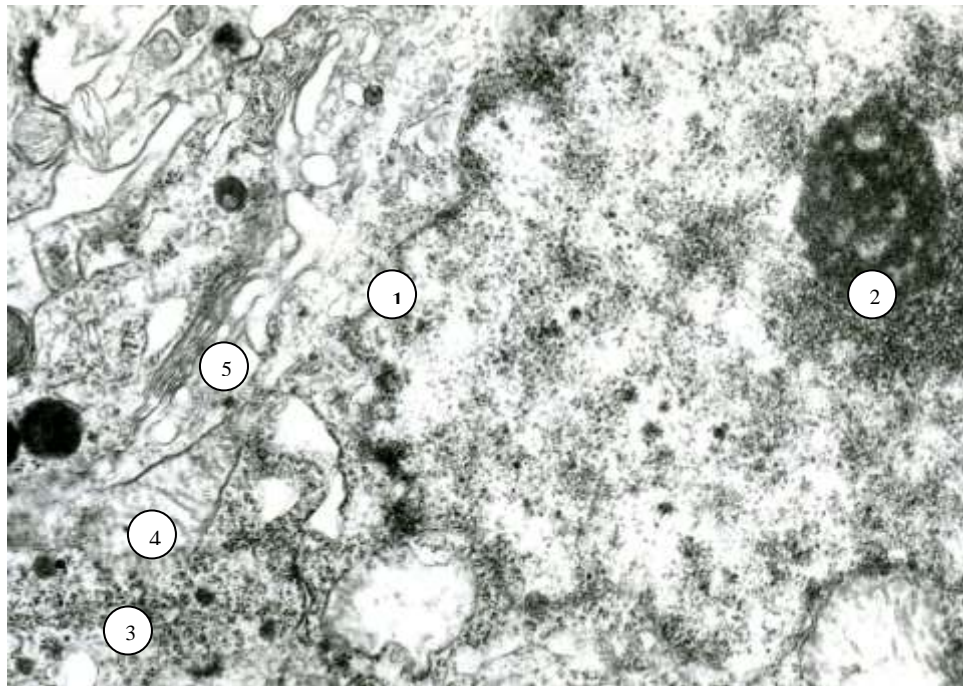


Рис.5.41. Фрагмент „темного” пірамідного нейрона в корі великого мозку тварини при застосуванні вінпоцетину. Інвагінація каріолеми (1), крупне ядрце (2), багато полірибосом (3), у нейроплазмі гіпертрофовані мітохондрії (4) і КГ (5). X 21000.

При застосуванні вінпоцетину рідко спостерігаються інтенсивно „темні” (різко гіперхромні) нейрони в корі великого мозку. Зменшені, з інвагінаціями каріолеми, ядра мають осміюфільну каріоплазму, збільшені перинуклеарні простори. У нейроплазмі спостерігаються значно розширені і фрагментовані каналці ГЕС, цистерни КГ. Глибока деструкція мітохондрій проявляється деструкцією крист, просвітленням матриксу, руйнуванням мембран (рис.5.42).

Субмікроскопічні дослідження кровоносних капілярів показали, що вони мають помірні просвіти, потовщення цитоплазматичних ділянок ендотеліоцитів, у яких наявні піноцитозні пухирці і мало органел. Люменальна поверхня ендотеліоцитів має багато мікрворсинок. Базальна мембрана капілярів рівномірної товщини, чітко контурована. Вирости астроцитів щільно контактують з базальною мембраною, ознаки їх набряку відсутні (рис.5.43).

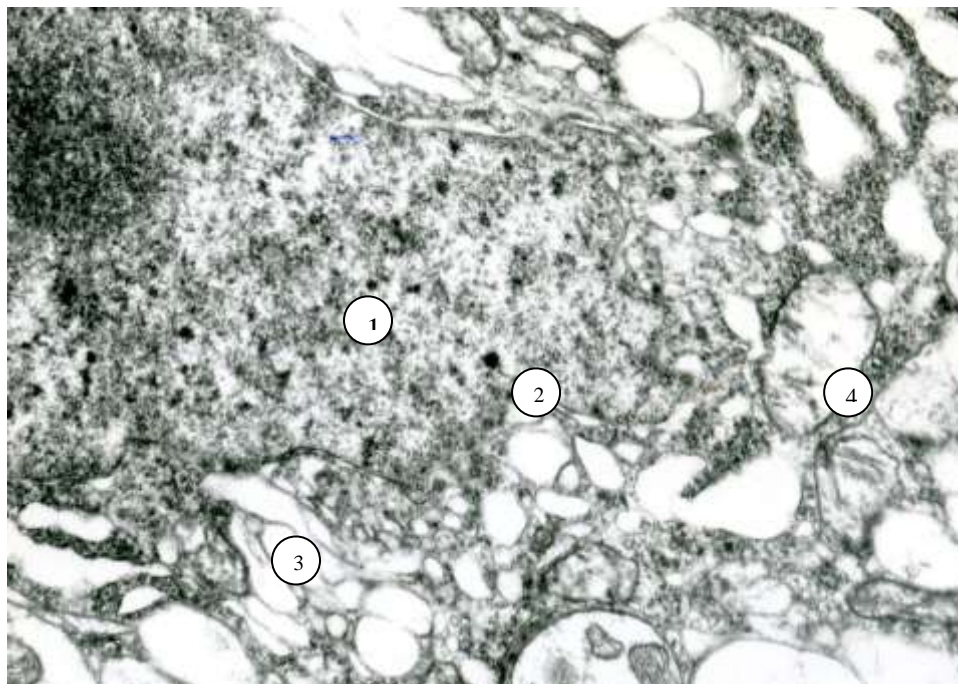


Рис.5.42. Фрагмент „темного” пірамідного нейрона в корі великого мозку тварини при застосуванні вінпоцетину. Осміофільна каріоплазма (1), інвагінації каріолеми (2), розширені каналці ГЕС (3), деструктивно змінені мітохондрії (4). X 24000.

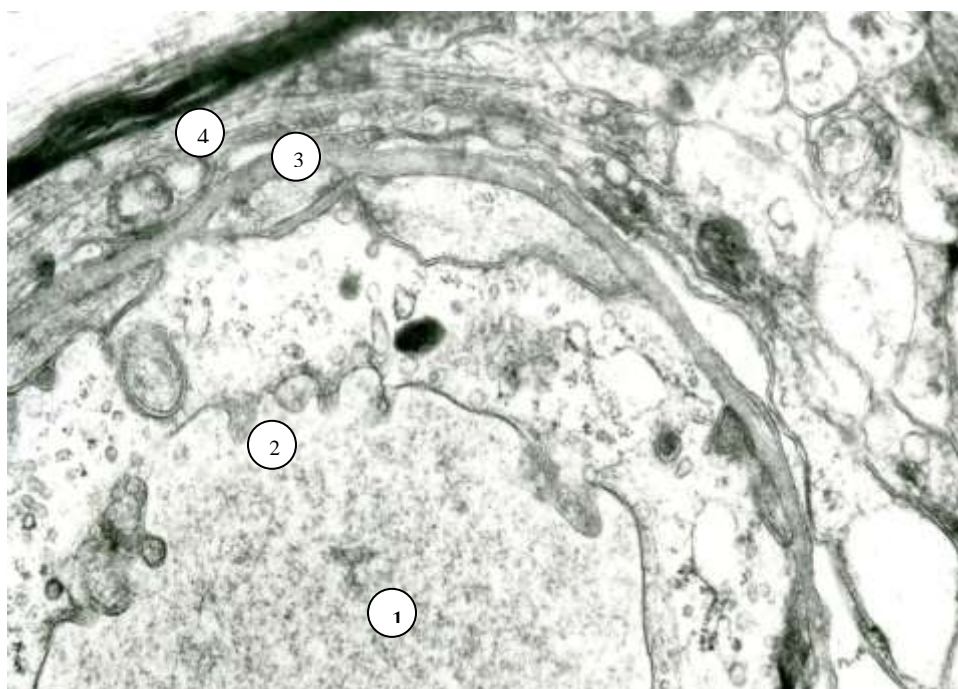


Рис.5.43. Фрагмент гемокапіляра кори великого мозку тварини при застосуванні вінпоцетину. Помірний просвіт (1), мікрворсинки (2) на поверхні ендотеліоцитів, чітка базальна мембрана (3), неширокі відростки астроцитів (4). X 19000.

Таким чином, використання з лікувальною метою вінборону, пентоксифіліну та вінпоцетіну проявляє позитивну ефективність, що сприяє покращенню показників ліпідного обміну в сироватці крові, стабілізації об'ємної швидкості мозкового кровотоку, збільшенню діаметра і площі просвіту судин, зменшенню товщини стінки, що призводить до внутрішньоклітинної регенерації структурних компонентів нервової тканини кори головного мозку (збільшується кількість нормохромних нейронів, відновлюються їх об'ємні показники та ультраструктура).

Матеріали даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

[43, 45, 46, 49, 117, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 280].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо багато описових досліджень по вивченню морфологічних змін артерій та гемокапілярів головного мозку при різних патологічних станах [96, 97, 107, 157], значно менше робіт по вивченню нервових клітин, та їх трофічного забезпечення [166, 222]. Відсутні роботи по вивченню структур головного мозку на фоні холестеринового навантаження, немає досліджень морфометричного характеру. Хворі з церебральним атеросклерозом, належать до категорії високого ризику розвитку гострих судинних епізодів, отже потребують особливого підходу до лікування [13, 25, 93]. Однак терапія церебральної патології досить рідко є адекватною щодо корекції дисліпопротеїдемії [63]. Тому метою нашого дослідження, важливим компонентом якого є комплексне (біохімічними, функціональними, гістологічними, морфометричними, електронномікроскопічними, гістохімічними математичними і статистичними методами), стало встановлення особливостей морфофункціональної характеристики головного мозку в нормі, за умов ЕДЛП, та під корегуючим впливом препаратів політропної дії.

Як відомо, атеросклероз – це поширене хронічне захворювання, що характеризується виникненням в стінках артерій вогнищ ліпідної інфільтрації і розростанням сполучної тканини з утворенням фіброзних бляшок, які звужують просвіт і порушують фізіологічні функції уражених артерій, що призводить до органних і загальних розладів кровообігу [23, 50, 72, 192]. З тих, пір як введено поняття атеросклерозу, і по сьогоднішній день питання про причини розвитку цього захворювання залишається багато в чому не з'ясованим і суперечливим, не дивлячись на його інтенсивне вивчення, особливо в останнє десятиріччя [16].

В практичній діяльності особливе значення надається дисліпопротеїдемії як основному патогенетичному фактору атеросклерозу [5,

59, 87, 92, 94]. Дисліпопротеїдемією вважають відхилення від норми ліпопротеїдного спектру крові, що зустрічається у людини і проявляється в зміні вмісту (збільшені, знижені, відсутності) одного або більше класів ліпопротеїдів [75, 95].

Так, як дисліпопротеїдемія - це найбільш важливий модифікуючий фактор ризику розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань, пов'язаних з атеросклеротичним ураженням судин, то *біохімічним* контролем розвитку дисліпопротеїдемії в нашому дослідженні слугували такі показники ліпідного спектру сироватки крові, як: ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ФЛ, ТГ, які ми визначали протягом створення моделі, а також до і після лікування. Отримані результати показали, що в тварин з ЕДЛП вже через 1,5 місяці від початку досліду відмічається зростання рівня ЗХ в 7 разів, ФЛ і ТГ – в 2 рази. ЛПНЩ – в 5 разів, а концентрація ЛПВЩ знижується в 1,5 рази в порівнянні з вихідними даними. Через 3 місяці від початку експерименту спостерігаються виражені зміни в ліпідному спектрі крові. Концентрація вказаних речовин зростає ще більш: ЗХ – в 8 разів, рівень ФЛ і ТГ підвищується в 3 рази. Збільшення кількості ТГ веде до збільшення кількості ЛПНЩ, які здатні проникати в артеріальну стінку і безпосередньо ушкоджувати ендотелій судин [86, 87]. В нашому дослідженні показники ЛПНЩ збільшуються в 7 разів, а ЛПВЩ прогресивно знижуються в 3-4 рази порівняно з вихідними даними. Аналогічні зміни ліпідного спектру крові при холестериновому навантаженні кролів спостерігали інші автори [119, 180, 249].

За даними літератури патологічні процеси в центральній нервовій системі ведуть до зміни структури, маси і розмірів головного мозку [2]. В нашому *макроморфометричному* дослідженні параметрів головного мозку встановлено, що тривале навантаження тварин холестерином призводить до явищ дистрофії та атрофії головного мозку. Так, у тварин з ЕДЛП маса головного мозку зменшується на 13,08 %, об'єм на 12,88 %, довжина головного мозку зменшується на 14,35 %, довжина півкуль зменшується на 17,33 %, висота на 11,76 %, ширина на 3,63 % в порівнянні з відповідними

даними інтактної групи тварин. Мозковий індекс у тварин з ЕДЛП збільшується до $0,00281 \pm 0,00023$ проти $0,00269 \pm 0,00034$ у тварин інтактної групи. Результатів подібних досліджень в доступній літературі ми не знайшли.

З літературних джерел відомо [23, 26], що морфологічні зміни судинної системи, обумовлені АС, доцільно позначати терміном „атеросклеретична ангіопатія”. Стосовно до головного мозку цим терміном варто позначати всі різноманітні процеси, що розвиваються в МАГ, артеріях поверхні мозку, інтрацеребральних артеріях і судинах МЦР. Таке різноманіття обумовлюється різноякісними процесами, а саме, з однієї сторони змінами судинної стінки в процесі атерогенезу і формування бляшки, з іншого боку - зменшенням або припиненням кровотоку в артерії і її галузях, мікросудинах і анастомозах у результаті стенозу, облітерації артерій атеросклеротичною бляшкою та емболії галузей артерії матеріалом бляшки, що розпалася. Усі ці процеси, що спостерігаються в перерахованих відділах судинної системи мозку, мають різні механізми розвитку, але загальну причину - АС [91]. Відомо, що при різних критичних станах гіпоксія, ішемія, порушення мікроциркуляції і метаболічні зміни найбільш агресивні по відношенню до головного мозку. А оскільки вищі кіркові і вегетативні центри регулюють важливі гомеостатичні функції в організмі, ступінь пошкодження головного мозку визначає і протікання патологічних процесів в всьому організмі [152].

Сполучення патологічних і адаптивних процесів, що розвиваються при АС у судинах, являє собою щось більше, ніж їхня сума: воно здобуває яскраво виражену нову якісну характеристику, що ускладнює загальну картину хвороби [16].

На різних структурно-функціональних рівнях єдиної артеріальної системи мозку прояву атеросклеротичної ангіопатії мають свої особливості. Так, екстракраніальні відділи МАГ, що визначають обсяг крові, що надходить у мозок, є тією ділянкою системи, де спостерігаються найбільш різноманітні атеросклеротичні зміни і їхні ускладнення. У цьому випадку,

очевидно, найбільше яскраво виявляється роль гемодинамічного фактора у виникненні і локалізації атеросклеротичних бляшок, а також тромбозів. На цьому ж рівні спостерігаються різноманітні деструктивні і репаративні процеси в бляшках. Це приводить до ще більшого порушення кровотоку в артеріях і нерідко до розвитку ішемічних порушень мозкового кровотоку [23]. Дані авторів підтверджуються і в нашому дослідженні. Так, в тварин з ЕДЛП в сонних артеріях спостерігається прогресивне зниження об'ємної швидкості мозкового кровотоку (ОШМК) з $10,34 \pm 0,50$ % через 5 хв до мінус $8,28 \pm 0,39$ % через 30 хв., проти більш стабільного зменшення ОШМК з $17,56 \pm 0,29$ % до $10,10 \pm 0,22$ % у кролів інтактної групи за цей самий проміжок часу.

Зниження кровотоку в МАГ приводить і до гемодинамічної перебудови більш дистальних відділів артеріальної системи мозку, що відносяться до двох інших структурно-функціональних рівнів.

Прояву атеросклеротической ангіопатії на другому структурно-функціональному рівні артеріальної системи мозку, тобто рівні, на якому кров розподіляється по основних судинних басейнах мозку, також досить різноманітні. Крім самої різної локалізації атеросклеротичних бляшок, у даному випадку виявляються ознаки гемодинамічної перебудови судин на скорочений і надлишковий кровотік, перебудови, обумовленою патологією як МАГ, так і артерій цього рівня. Це свідчить про те, що властива даному рівневі функція розподілу зберігається і навіть активується в умовах патології [60, 79, 203]. Описане вище підтверджують і наші *мікроморфометричні* дослідження. Так, встановлено, що у кролів з експериментальною дисліпопротеїдемією в корі головного мозку виявляються структурно-функціональні зміни. В першу чергу порушення виникають у артеріях малого калібру м'якої мозкової оболонки, що має суттєве значення, оскільки вони відіграють одну з основних ролей у кровопостачанні органів [173]. В результаті дослідження встановлено збільшення площі поперечного перерізу на 66,39 %, зовнішнього діаметру –

на 9,70 %, товщини стінки судин – на 64,19 %, площі стінки – в 2,14 раза, та індексу Вогенворта – в 3,04 раза, а також зменшення площі просвіту на 30,90 % та внутрішнього діаметру артерій – на 33,14 % в порівнянні з групою інтактних тварин. Звуження просвіту та суттєве зростання індексу Вогенворта, свідчить про істотне зменшення пропускної здатності артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки в умовах змодельованої патології.

Відомо, що судини МЦР, які відносяться до третього структурно-функціонального - метаболічного - рівня артеріальної системи мозку, також перетерплюють значні зміни. Останні складаються з редукції цього русла, обумовленої зменшенням або припиненням кровотоку в судинах внаслідок атеросклеротичної патології артерій перших двох структурно-функціональних рівнів. Це підкреслює взаємозв'язок і взаємозалежність усіх рівнів, тобто структурно-функціональна єдність усієї судинної системи мозку [23, 58].

В нашому дослідженні в мікроциркуляторному руслі кори головного мозку зменшується кількість функціонуючих капілярів. Діаметр їх різний по довжині, капіляри звужуються та супроводжуються багаточисельними гліальними елементами. Виникає хронічна ішемія [27]. Порушення постійного притоку крові до певних ділянок мозку викликає дистрофічні зміни і загибель клітин мозку з наступним порушенням функцій. В нашому *мікроморфометричному* дослідженні встановлено, що найбільш чутливими до ішемії є нейрони III та V шарів кори головного мозку, що співпадає з даними інших авторів [60, 146]. В цих шарах переважають клітини з вираженими проявами ішемії. Так, ядро і цитоплазма багатьох нейронів вже не має чіткої структурованості. Встановлено зменшення розмірів і зміна будови пірамідних нейроцитів у тварин з ЕДЛП. В порівнянні з інтактною групою об'єм тіл пірамідних клітин у цих тварин зменшується на 45,27 %, об'єм цитоплазми на 39,92 %, об'єм ядра на 51,69 %, об'єм ядерця на 55,46 % та ядерно-цитоплазматичне співвідношення у цих клітин зменшується на 19,27 %.

Відмічено також зменшення кількості нормохромних нейроцитів з $86,61 \pm 1,37$ % у тварин інтактної групи тварин до $52,43 \pm 2,42$ % у тварин з ЕДЛП без лікування, за рахунок збільшення кількості гіперхромних, гіпохромних, різко гіпо - і гіперхромних нейроцитів, а також „клітин-тіней”.

Зростання числа гіперхромних і різко гіперхромних нейроцитів свідчить про розвиток дистрофічних явищ, які є морфологічним відображенням порушень метаболізму в клітинах мозку. І, якщо гіперхроматоз слід, очевидно, розглядати як зворотній процес, то пікноз, як правило, є проявом некрозу клітин, що знаходить підтвердження і в інших дослідженнях [23]. Чим чіткіше виражена стадія ішемії клітини, тим більше звужується і зменшується її тіло і ядро та збільшується дифузність тигроїда. Ішемічні пірамідні клітини розміщуються групами. У частини таких нейроцитів в нашому дослідженні спостерігається каріолізис, деякі з них перетворюються на „клітини-тіні”. На місці загиблих нейроцитів зустрічаються вогнища макрофагальної інфільтрації. Регресивно змінюються також клітини макро - і мікроглії (пікноз і інтенсивна базофілія ядер). Збільшення числа клітин-тіней і заміщення загиблих нейронів клітинами мікроглії у тварин з ЕДЛП вказує на виснаження резервних можливостей нейронів сенсомоторної кори. Наявність у тварин з ЕДЛП достовірно більшої кількості, в порівнянні з інтактними тваринами, ішемічно змінених нейронів і є однією із ознак вираженої гіпоксії мозку [156].

При *гістохімічному* дослідженні кори головного мозку кролів з ЕДЛП спостерігається поява ліпідів в стінці артерій м'якої мозкової оболонки та капілярів кори головного мозку у вигляді дрібних крапель та наплення. З літературних джерел відомо [23], що навіть при дуже розповсюдженій і важкій атеросклеротичній ангіопатії з великою кількістю бляшок у дрібних артеріях поверхні мозку бляшки не зустрічаються в інтрацеребральних гілках цих артерій, тобто м'яка мозкова оболонка служить як би межею поширення атеросклеротичних змін артерій мозку [79].

Електронномікроскопічні дослідження III і V шарів кори великого мозку показали, що в умовах ЕДЛП значно зростає число змінених нейронів. Спостерігаються „світлі” нервові клітини (аналог гіпохромним і різко гіпохромних), а також „темні” (аналог гіперхромним і різко гіперхромним) нейрони, в яких наявні значні зміни ядра і цитоплазматичних структур. У „світлих” нейронах відмічається набряк тіл і відростків, просвітлення нейроплазми, зменшення щільності розташування і деструкція органел. Розширення каналців ГЕС, їх часткова фрагментація, руйнування мембран і зменшення на їх поверхні числа рибосом, а також суттєве зменшення вільних рибосом і полісом, що підтверджує явище тигролізу, яке встановлене на світлооптичному рівні в умовах цього дослідження. Цистерни КГ розширені, частково фрагментовані, у складі диктіосом пластинчастого комплексу мало пухирців. Значно пошкодженні мітохондрії, їх набряк і просвітлення матриксу поєднується з розташуванням крист та мітохондріальних мембран. У нейроплазмі наявні поодинокі первинні і зростає кількість вторинних лізосом. Для ядер характерним є світла каріоплазма, невеликі щільні, осміофільні ядерця із зменшенням рибосомальних гранул. Каріолема місцями нерівна, має випячування зовнішньої мембрани вбік нейроплазми, що вогнищево збільшує перинуклеарний простір. У ядерній оболонці мало ядерних пор, місцями втрачається чіткість її мембран. Подібні зміни також встановлені в нейроплазмі інтенсивно „світлих” (різко гіпохромних – світлова мікроскопія) нейронах. Спостерігається зменшення числа органел, вони значно пошкоджені, каналці ГЕС та цистерни КГ розширені і фрагментовані, наявна глибока деструкція мітохондрій. Ступінь деструкції мітохондрій є одним із суттєвих показників зворотніх пошкоджень нервових клітин [60, 90, 108]. У нейроплазмі тіл і відростків мало нейрофібрил та нейротрубочок. Ядра таких нейронів мають кулясту форму, електронно світлу каріоплазму, рідко виявляються ядерця. У каріолемі мало ядерних пор, її мембрани стають нечіткими, частково пошкоджуються. Субмікроскопічно у „темних”

нейроцитах значно зростає осміофілія каріо - і нейроплазми. Електронна щільність ядра збільшена за рахунок грудочок гетерохроматину, осміофілії каріоплазми. Площа ядер зменшена, каріолема утворює глибокі інвагінації, що надає ядрам неправильну форму. Ядерна оболонка на багатьох ділянках втрачає чіткість, ядерні мембрани місцями зливаються або утворюють нерівномірно збільшений перинуклеарний простір. Характерним для „темних” нейроцитів є осміофілія нейроплазми, різке вогнищеве розширення каналців ГЕС, їх фрагментація, порушення цілісності утворюючих мембран. Цистерни диктіосом КГ також значно розширені, стають вакуолеподібними і мають мало пухирців. Мітохондрії стають гіпертрофованими, їх матрикс частково просвітлений, а кристи редукуються. Проте в нейроплазмі багато полірибосом, наявні ліпідні включення. Деформація цистерн ГЕС і ніявність ліпідних включень – ще одне морфологічне підтвердження того, що деструктивні процеси при гіпоксії викликають взаємопов’язанні порушення структури білків і ліпідів. А велика кількість лізосом є одними із важливих критеріїв ступені пошкодження нервових клітин [23]. Нейрофібрили і нейротрубочки в такого різновиду нейроцитів не виявляються. У частини „темних” нейроцитів деструктивні зміни ядра і цитоплазми стають ще більш виразними (різко гіперхромні нервові клітини). Каріопікноз і навіть каріорексис ядра проявляється значним їх зменшенням за розмірами і глибокими інвагінаціями каріолеми, що розділяють ядро на фрагменти. Осміофільна каріоплазма і переважання гетерохроматину надають ядру високої електронної щільності. Ядерна оболонка не чітко визначається, в ній погано контуруються ядерні мембрани, а ядерні пори не виявляються. У нейроплазмі таких нейроцитів значно розширені і фрагментовані каналці ГЕС та цистерни КГ. Глибока деструкція мітохондрій проявляється гомогенізацією і просвітленням матриксу, руйнуванням крист і зовнішніх формуючих мембран. Зміни нейропіля проявляються набряком, просвітленням і руйнуванням органел у відростках нейроцитів, гліальних клітин та нервових волокон. Гемокапіляри кори великого мозку тварин з

ЕДЛП мають розширені просвіти, які заповнені форменими елементами крові. В просвітленій, вузькій смужці цитоплазми ендотеліоцитів мало органел і піноцитозних пухирців. Внутрішня поверхня ендотеліоцитів відносно рівна, плазмолема не має мікрворсинок. Базальна мембрана дещо потовщена, а з нею контактують широкі, просвітлені відростки астроцитів. У таких відростках мало органел, поодинокі пошкоджені мітохондрії, окремі вакуолі, фібрилярні структури не виявляються.

Таким чином, ми виявили каскад патогенетичних змін в динаміці дисліпопротеїдемії, що завершуються пошкодженням нервової тканини за механізмами некрозу або апоптозу [23, 60, 163]. Але на сьогоднішній день доведена зворотність змін нервової тканини [100, 166]. Це створює передумови для розробки методів корекції та захисту нервової тканини. Враховуючи, що в патогенезі склерозу судин головного мозку провідну роль відіграють ішемічні та гіпоксичні явища, які виникають в результаті порушення кровообігу, одним із способів корекції патологічних змін в нервовій тканині може бути покращення кровопостачання та кисневе забезпечення. В даному випадку доцільне використання нейрометаболічних церебропротекторів – препаратів які захищають та покращують адаптивні структури головного мозку при негативних впливах [100]. До числа таких препаратів, з політропними фармакологічними властивостями, спроможними одночасно впливати на різні ланки патогенезу захворювання і, які б сприяли регресу склеротичних змін в органах, відносяться вінборон, пентоксифілін та вінпоцетін.

Вінборон (гідрохлорид 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану) – новий вітчизняний лікарський препарат, ресинтезований за новою технологією на НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ [118]. Препарат з широким спектром фармакологічних ефектів: спазмолітичним, протизапальним, імуностимулюючим, антиоксидантним, антиагрегантним, стимулюючим впливом на мікроциркуляторні та репаративні процеси. Також вінборон виявляє ноотропну та антигіпоксичну дії, спроможний

стимулювати мозковий кровотік [28, 113, 158]. Результати нашого біохімічного дослідження сироватки крові тварин, що на фоні ЕДЛП отримували з лікувальною метою *вінборон*, показали позитивний вплив препарату, що проявляється в зниженні концентрації ЗХ і ЛПНЩ сироватки крові кролів (відповідно в 1,34 і в 1,29 раза) в порівнянні з нелікованою групою тварин. Зниження рівня ЗХ і ЛПНЩ статистично достовірне в порівнянні з нелікованою групою тварин. На рівень ТГ і ФЛ препарат практично не впливає. ІА в 1,26 раза зменшує, а концентрацію ЛПВЩ в 1,31 раза збільшує, порівняно з групою без лікування.

Застосування вінборону призводить і до більш стабільного зниження ОШМК з $17,42 \pm 0,28$ % через 5 хв від початку визначення до $6,94 \pm 0,23$ % через 30 хв. проти $10,34 \pm 0,50$ через 5 хв. до мінус $8,28 \pm 0,39$ % у тварин нелікованої групи.

Позитивна ефективність вінборону відмічається і при оцінці результатів макроморфометрії. Так, відзначається збільшення маси головного мозку, порівняно з нелікованими тваринами на 7,96 % та об'єму на 7,62 %, довжини головного мозку на 16,76 %, довжини півкуль на 16,94 %, висоти головного мозку на 2,67 %, ширини головного мозку кролів на 3,14 %. Мозковий індекс зменшується до $0,00260 \pm 0,00026$ проти $0,00281 \pm 0,00023$ і тварин нелікованої групи і наближається до показника інтактної групи ($0,00269 \pm 0,00034$).

Відмічений і позитивний вплив вінборону на мікрморфометричні показники артерій малого калібру мозкової оболонки. В результаті дослідження встановлено зменшення площі поперечного перерізу на 31,84 %, зовнішнього діаметру – на 6,78 %, товщини стінки судин – на 31,81 %, площі стінки в 1,67 раза, та індексу Вогенворта в 1,98 раза, а також збільшення площі просвіту на 21,70 % та внутрішнього діаметру артерій – на 41,49 % в порівнянні з групою з ЕДЛП без лікування.

Під дією вінборону в мікроциркуляторному руслі кори головного мозку збільшується кількість функціонуючих капілярів та спостерігається

зменшення навколо них гліальних елементів. Позитивні зміни виявляються і з боку клітин кори головного мозку. При застосуванні препарату відмічається збільшення розмірів і зміна будови пірамідних клітин III і V шарів кори головного мозку. В порівнянні з групою з ЕДЛП об'єм тіл цих клітин в середньому збільшується на 68,89 %, цитоплазма на 56,46 %, ядер на 87,51 %, ядерець на 69,07 % та ядерно-цитоплазматичне співвідношення у цих клітин збільшується на 19,40 %.

Також в пірамідному та гангліонарному шарах кори головного мозку збільшується відсоток нормохромних нейрокитів до $81,03 \pm 1,92$ % проти $52,43 \pm 2,42$ % у тварин нелікованої групи. Спостерігається ще невеликий відсоток гіпо – та гіперхромних нейронів, але значно зменшується відсоток різко гіпо - і гіперхромних нейрокитів.

При гістохімічному дослідженні під дією вінборону спостерігається менше ліпідів в стінці артерій м'якої мозкової оболонки та капілярах кори головного мозку, а також в клітинах кори головного мозку.

Електронномікроскопічні дослідження кори великого мозку при застосуванні вінборону свідчать про позитивну дію препарату на структурні компоненти нервової тканини. Спостерігаються активні гемокапіляри з помірними просвітами, ендотеліоцитами, що мають багато мікроворсинок та інвагінацій плазмолемі. В їх цитоплазмі значна кількість невеликих мітохондрій, полісом, окремі неширокі каналці ГЕС з рибосомами на поверхні їх мембран. В ендотеліоцитах також наявні чисельні піноцитозні пухирці, особливо біля базальної мембрани, яка вузька і чітко контурована. З базальною мембраною контактують широкі, світлі, помірно потовщені відростки астроцитів в яких наявні гіпертрофовані мітохондрії з добре вираженими кристами. Такий стан структурних компонентів гематоенцефалітичного бар'єру свідчить про підвищену їх функціональну активність і високі метаболічні процеси з забезпеченням трофіки нервових клітин [23]. Встановлено, що в більшості нейрокитів, в умовах застосування вінборону, краще збережені ядерні і цитоплазматичні компоненти та наявні

ознаки внутрішньоклітинних регенераторних процесів. Так, в ядрах спостерігаються великі ядерця, біля яких є значні ділянки зі скупченнями рибосом. Каріолема нерівна, має невеликі інвагінації, вузький перинуклеарний простір і добре виражені ядерні пори. Вона помірно осміофільна, наявні невеликі грудки гетерохроматину та скупчення рибосомальних гранул. У нейроплазмі таких нейроцитів наявні протяжні, неширокі каналці ГЕС, на їх чітких мембранах багато рибосом. Гіпертрофованій КГ складається з щільно упакованих цистерн, біля яких багато пухирців та вакуолей. Полісоми утворюють скупчення переважно біля каналців ГЕС. Більшість мітохондрій гіпертрофовані з помірно просвітленим матриксом та добре контурованими кристами. Лізосоми невеликі, переважно первинні. „Світлі” (гіпохромні) нейроцити поодинокі, проте спостерігаються помірно „темні”, насичені органелами і з підвищеною електронною щільністю каріоплазми ядра. Їх каріолема має чисельні інвагінації, що збільшує площу взаємодії з нейроплазмою. В останній спостерігається висока щільність органел. В „темних” нейроцитах каналці ГЕС частково розширені, добре контуровані, а на їх мембранах багато рибосом. Вузькі цистерни КГ розширені тільки в периферійних ділянках. В складі диктіосом наявні пухирці. У нейроплазмі багато полісом. Крім невеликих мітохондрій є гіпертрофовані, що мають локально просвітлений матрикс, частково редуковані кристи. Спостерігаються первинні і вторинні лізосоми, але їх кількість невелика. У нейропілі відсутні ознаки набряку і просвітлення цитоплазми відростків нейроцитів та гліальних клітин, а також незначна деструкція органел.

Пентоксифілін – похідний ксантину. Основні фармакологічні ефекти препарату обумовлені механізмом дії, який полягає в інгібуванні фосфодіестерази і накопиченням циклічної аденозин-монофосфорної кислоти з зниженням концентрації внутрішньоклітинного кальцію в гладеньких м'язах судин і в формених елементах крові. Пентоксифілін гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх еластичність, зменшує рівень

фібриногену в плазмі і прискорює фібриноліз, покращує реологічні властивості крові; покращує мікроциркуляцію та доставку кисню до тканин, особливо в кінцівках та в центральній нервовій системі [61, 78, 102, 142, 150].

В групі тварин, що отримувала пентоксифілін на тлі експериментальної дисліппротеїдемії, показники ліпідного спектру крові змінюються. Так, рівень ЗХ знижується в 1,10 раза, ЛПНЩ – в 1,17 раза, ІА– в 1,08 раза, а концентрація ТГ зростає в 1,34 раза порівняно з групою ЕДЛП. Вміст ЛПВЩ в 1,18 раза менший, ніж в нелікованій групі.

Пентоксифілін найкраще із досліджувальних препаратів сприяє більш стабільному зниженні ОШМК з $15,82 \pm 0,28$ % через 5 хв від початку визначення до $11,44 \pm 0,21$ % через 30 хв., проти $10,34 \pm 0,50$ через 5 хв. до мінус $8,28 \pm 0,39$ % через 30 хв. у тварин нелікованої групи.

На макрометричному рівні спостерігається збільшення маси головного мозку на 1,77 %, об'єму на 1,56 %, довжини головного мозку на 6,28 %, довжини півкуль на 12,90 %, висоти головного мозку на 2,67 %, ширини головного мозку кролів на 0,63 %, та зменшення мозкового індексу до $0,00269 \pm 0,00026$ проти $0,00281 \pm 0,00023$ у нелікованих тваринах, і співпадає з показником інтактної групи.

При мікроморфометричному дослідженні при корекції ЕДЛП пентоксифіліном встановлено, що площа поперечного перерізу артерій м'якої мозкової оболонки зменшується на 17,23 %, зовнішній діаметр на 3,12 %, товщина стінки на 14,58 % порівняно з нелікованою групою. Також зменшується площа стінки в 1,28 рази та індекс Вогенворта в 1,47 рази, та збільшується площа просвіту судин на 14,89 %, внутрішній діаметр – на 12,65 %.

Під дією пентоксифіліну в мікроциркуляторному руслі кори головного мозку збільшується кількість функціонуючих капілярів, але ще спостерігається навколо них наявність гліальних елементів. Позитивні зміни виявляються в III і V шарах кори головного мозку. В порівнянні з групою з ЕДЛП спостерігається збільшення об'єму тіл пірамідних клітин на 48,44 %,

об'єму цитоплазми на 42,23 %, об'єму ядер на 57,75 %, об'єму ядерця на 39,93 %, а ядерно-цитоплазматичне співвідношення у цих клітин збільшується на 10,45 %. Також збільшується відсоток нормохромних нейрокитів до $75,96 \pm 2,31$ % проти $52,43 \pm 2,42$ % у тварин нелікованої групи. Спостерігається невеликий відсоток гіпо – та гіперхромних нейрокитів, і значно зменшується відсоток різко гіпо - і гіперхромних клітин.

При гістохімічному дослідженні під дією пентоксифіліну спостерігається менше ліпідів в стінці артерій м'якої мозкової оболонки та капілярах, а також в клітинах кори головного мозку.

Субмікроскопічні дослідження кори великого мозку тварин при застосуванні препарату пентоксифіліну показали, що патологічні зміни нейрокитів менш виразні. У III і V шарах кори спостерігається більше „світлих” (гіпохромних) нервових клітин, менше „темних” (гіперхромних) нейрокитів. У перших наявні великі, округлої форми ядра, що мають електронно світлу каріоплазму, поодинокі невеликі грудки гетерохроматину. Каріолема помірно хвиляста, має невеликі інвагінації, багато ядерних пор. Перинуклеарний простір вогнищево збільшений за рахунок випячувань зовнішньої ядерної мембрани. У світлій нейроплазмі таких „світлих” клітин тільки окремі каналці ГЕС частково фрагментовані і мають ділянки розширення, інші мають помірні просвіти. Проте на їх мембранах мало рибосом, як і у складі полісом. Цистерни КГ мають периферійні потовщені зони та наявні невеликі пухирці. Частина мітохондрій гіпертрофована, має світлий матрикс і добре контуровані кристи. У частини дрібніших мітохондрій спостерігається ще гомогенізація матриксу та деструкція крист. У нейроплазмі наявні первинні і вторинні лізосоми, зустрічаються ліпідні включення, нейрофіламенти і нейротрубочки виявляються не чітко. У „темних” (гіперхромних) нейрокитів спостерігаються зменшені за площею, з помірними інвагінаціями каріолеми ядра, що мають помірно електроннощільну каріоплазму та невеликі грудки гетерохроматину. Перинуклеарні простори нерівномірно збільшені, наявні значні випячування

зовнішньої ядерної мембрани. Біля внутрішнього листка ядерної оболонки, в окремих ділянках, біля ядерних пор багато рибосомальних гранул. Нейроплазма „темних” нейрокитів насичена органелами, тому виглядає електроннощільнішою ніж у нормохромних нейрокитах. У ній велика кількість полірибосом, що розташовані між розширеними каналцями ГЕС. Диктіосоми пластинчатого комплексу гіпертрофовані, у їх складі розширені цистерни та крупні вакуолі. Проте окремі мембрани, що утворюють ГЕС і КГ пошкоджені. У нейроплазмі наявні невеликі гіпертрофовані мітохондрії. Останні мають великі розміри, округло - овальну форму, просвітлений мітохондріальний матрикс, частково редуковані кристи. В окремих ділянках нейроплазми таких „темних” нейрокитів спостерігається значна гіпертрофія КГ, його протяжні цистерни щільно розташовані, наявно багато вакуолей. У таких ділянках присутні невеликі осміофільні первинні лізосоми, та вторинні неоднорідні за щільністю лізосоми, що мають включення ліпофусцину. Кровоносні капіляри кори головного мозку мають округло-овальну або неправильну форму, за рахунок хвилястих контурів стінки. Цитоплазма ендотеліоцитів має неоднакову товщину, помірно осміофільна, наявні невеликі органели – окремі каналці ГЕС, полірибосоми, невеликі мітохондрії, поодинокі лізосоми, багато піноцитозних пухирців. На люмінальній поверхні ендотеліоцитів наявні мікроворсинки та інвагінації плазмолемі. Базальна мембрана помірно потовщена, але рівномірна і має чіткі контури. Чисельні відростки астроцитів, що формують перикапілярний простір, світлі, в них мало органел і тільки окремі ділянки – потовщені. Такий стан стінки гемокapіляра та перикапілярного простору в складі гематоенцефалічного бар'єру свідчить про хороший транскapілярний обмін [23].

Вінпоцетин – напівсинтетичний похідний алкалоїда девінкана, який міститься в рослині – барвінку (*Vinca minor L.* і *Vinca erecta Rgl. Et Schmalth.*). Екстракти барвінку мають судинорозширюючу, гіпотензивну, седативну дії. Судинорозширююча дія вінпоцетину пов'язана з прямою релаксуючою дією

на гладеньку мускулатуру шляхом інгібування фосфодіестерази з наступним накопиченням циклічного аденозинмонофосфату і гальмуванням з'єднання актину і міозину. Також він має вазоактивну, нейротропну, антиоксидантну дію, покращує церебральний кровотік та впливає на основні елементи каскаду ішемічних реакцій, забезпечуючи прямий захист нервової тканини [53, 167, 189, 198, 211, 237, 252, 259, 278, 281, 290, 291].

Результати біохімічного дослідження показників ліпідного обміну в сироватці крові кролів, лікованих вінпоцетіном, показали, що концентрація ЗХ знижується в 1,09 раза, ЛПНЩ – в 1,15 раза, ФЛ – в 1,03 раза, ІА – 1,05 раза, а вміст ТГ зростає в 1,46 раза порівняно з даними нелікованої групи. Концентрація ЛПВЩ співпадає з аналогічним показником групи з ЕДЛП. За всіма показниками ліпідного обміну (крім ЛПНЩ) достовірних відмінностей між групою кролів, лікованих вінпоцетіном, і нелікованими тваринами немає.

Вінпоцетін гірше сприяв зниженню ОШМК: з $12,30 \pm 0,29$ % через 5 хв. від початку визначення до мінус $3,16 \pm 0,11$ % через 30 хв. проти $10,34 \pm 0,50$ % через 5 хв. до мінус $8,28 \pm 0,39$ % у тварин нелікованої групи. Таку дію вінпоцетіну можна пояснити тим, що він викликає підвищення рівня кровотоку саме в зоні ішемії без помітних змін показників геодинаміки в непошкоджених зонах, та значно збільшує швидкість кровотоку в інтеркраніальних артеріях, особливо в кіркових гілках, тобто здійснює вибірково-цереброваскулярний вплив [102, 143, 166, 185, 196].

При макрометричному дослідженні встановлено збільшення маси головного мозку на 2,65 %, об'єму на 2,30 %, довжини головного мозку на 15,18 %, довжини півкуль на 16,94 %, висоти головного мозку на 4,00 %, ширини головного мозку кролів на 2,51 % та зменшення мозкового індексу до $0,00276 \pm 0,00028$ проти $0,00281 \pm 0,00023$ у нелікованих тваринах.

При мікроморфометричному дослідженні встановлений позитивний вплив вінпоцетіну на показники артерій м'якої мозкової оболонки. Так площа поперечного перерізу зменшується на 22,82 %, зовнішній діаметр на 7,80 %, товщина стінки на 24,38 % порівняно з нелікованою групою. Площа

стінки зменшується в 1,41 рази, та індекс Вогенворта зменшується в 1,69 рази. Площу просвіту судин вінпоцетін збільшує на 18,21 %, внутрішній діаметр на 24,23 %.

Під дією вінпоцетіну в мікроциркуляторному руслі кори головного мозку збільшується кількість функціонуючих капілярів та спостерігається зменшення навколо них гліальних елементів. Позитивні зміни виявляються і в III та V шарах кори головного мозку. При застосуванні вінпоцетіну об'єм тіл цих клітин збільшується на 55,01 %, об'єм цитоплазми на 46,76 %, об'єм ядер на 67,37 %, об'єм ядерець на 46,89 % та ядерно-цитоплазматичне співвідношення збільшується на 13,43 % в порівнянні з групою з нелакованими тваринами. Також збільшується і відсоток нормохромних нейрокитів до $78,45 \pm 1,05$ % проти $52,43 \pm 2,42$ % у тварин нелікованої групи. Спостерігається ще невеликий відсоток гіпо – та гіперхромних нейронів, і значно зменшується відсоток різко гіпо - і гіперхромних клітин.

При гістохімічному дослідженні під дією вінпоцетіну спостерігається менше ліпідів в стінці артерій м'якої мозкової оболонки, капілярах, а також в клітинах кори головного мозку.

Електронномікроскопічні дослідження кори головного мозку при корекції ЕДЛП віпоцетіном показали, що зміни структурної організації нейрокитів III і V шарів подібні до змін при застосуванні пентоксифіліном. У „світлих” клітинах на фоні електроннопрозорої гіалоплазми спостерігаються гіпертрофовані мітохондрії, окремі мають неправильну форму. У таких органелах мітохондріальний матрикс гомогенізований, мало крист. У дрібних мітохондріях кристи добре виражені і чітко контуровані. Канальців в ГЕС небагато, просвіти одних звичайні, інших розширені і мембрани не мають рибосом, полісом у таких нейрокитах також мало, наявні окремі їх скупчення біля незмінених канальців ГЕС. У диктіосомах КГ розширені периферійні ділянки цистерн та збільшені вакуолі. Ядра у таких нейрокитах мають електроннопрозору каріоплазму, окремі грудки гетерохроматину, мало рибосомальних гранул. Зовнішня мембрана каріолеми

за рахунок випячування збільшує перенуклеарний простір. У „темних” (гіперхромних) нейроцитах наявні інвагінації каріолеми, що збільшує площу взаємодії з нейроплазмою. У каріолемі можуть бути крупні ядрця біля яких спостерігається скупчення рибосомальних гранул, вони є і біля каріолеми. Багато полірибосом у нейроплазмі, каналці ГЕС помірно розширені. Гіпертрофія КГ проявляється збільшенням розмірів диктіосом, у складі яких щільно розташовані цистерни, як вузькі так і розширені, особливо у периферійних ділянках, наявні вакуолі та пухирці. Гіпертрофовані мітохондрії мають просвітлений матрикс, частково, або в окремих органелах значно редуковані кристи. Збільшений вміст первинних і вторинних лізосом. При застосуванні вінпоцетіну рідко спостерігаються інтенсивно „темні” (різко гіперхромні) нейроцити в корі великого мозку. Зменшені з інвагінаціями каріолеми ядра мають осміофільну каріоплазму, збільшені перинуклеарні простори. У нейроплазмі спостерігаються значно розширені і фрагментовані каналці ГЕС, цистерни КГ. Глибока деструкція мітохондрій проявляється деструкцією крист, просвітленням матриксу, руйнуванням мембран. Дослідження кровоносних капілярів показали, що вони мають помірні просвіти, потовщення цитоплазматичних ділянок ендотеліоцитів, у яких наявні піноцитозні пухирці і мало органел. Люменальна поверхня ендотеліоцитів має багато мікрворсинок. Базальна мембрана капілярів рівномірної товщини, чітко контурована. Вирости астроцитів щільно контактують з базальною мембраною, ознаки їх набряку відсутні.

Таким чином, досліджуючи морфофункціональні особливості головного мозку при ЕДЛП та за умов її корекції препаратами політропної дії - вінбороном, пентоксифіліном і вінпоцетіном, ми виявили переваги і недоліки дії вказаних лікарських засобів на головний мозок і його компоненти на різних структурно-функціональних рівнях організації. Так, менша ефективність даних препаратів виявляється при корекції порушень ліпідного обміну, хоча на рівень ЗХ і ЛПНЩ вплив помітний, особливо при застосуванні вінборону. При вивченні ОШМК відмічається покращення

кровотоку при застосуванні всіма препаратами. В різній мірі препарати сприяють покращенню макроморфометричних показників головного мозку. Але всі досліджувані препарати сприяють збільшенню діаметра і площі просвіту судин, зменшенню товщини стінки, що призводить до внутрішньоклітинної регенерації структурних компонентів кори головного мозку (збільшується кількість нормохромних нейронів, відновлюються їх об'ємні показники та ультраструктура). Як показали наші дослідження, по ефективності на першому місці стоїть препарат – вінборон, на другому – вінпоцетін, на третьому – пентоксифілін.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі за допомогою комплексу методів (біохімічних, функціональних, морфометричних, гістологічних, гістохімічних та електронномікроскопічних) вирішена актуальна наукова задача щодо вивчення морфофункціонального стану головного мозку тварин в нормі, при експериментальній дисліпопротеїдемії та її фармакокорекції. Результати проведених досліджень експериментально обґрунтовують доцільність використання для корекції патологічного стану препаратів політропної дії.

1. Експериментальна дисліпопротеїдемія призводить до зміни макроморфометричних параметрів головного мозку. Відмічається зменшення маси головного мозку на 13,08 %, об'єму - на 12,88 %, довжини головного мозку - на 14,35 %, довжини півкуль - на 17,33 %, висоти - на 11,76 %, ширини - на 3,63 % порівняно з аналогічними показниками інтактної групи, що є ознаками дистрофії та атрофії головного мозку.

2. В кровоносних судинах головного мозку кролів з експериментальною дисліпопротеїдемією виникають атеросклеротичні зміни: збільшення площі поперечного перерізу на 66,39 %, зовнішнього діаметру – на 9,70 %, товщини стінки судин – на 64,19 %, площі стінки – в 2,14 раза, та індексу Вогенворта – в 3,04 раза, а також зменшення площі просвіту на 30,90 % та внутрішнього діаметру артерій – на 33,14 % в порівнянні з групою інтактних тварин.

3. В корі головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії встановлено зменшення кількості нормохромних нейронів з $86,61 \pm 1,37$ % у тварин інтактної групи до $52,43 \pm 2,42$ %, за рахунок збільшення кількості гіперхромних, гіпохромних, різко гіпо - і гіперхромних нейронів, а також „клітин-тіней”; зменшення об'єму тіл клітин третього та п'ятого шарів кори головного мозку на 45,27 %, об'єму цитоплазми - на 39,92 %, об'єму ядра - на

51,69 %, об'єму ядрця - на 55,46 % та ядерно-цитоплазматичного співвідношення - на 19,27 %. Порушується структура гематоенцефалічного бар'єру за рахунок розширеного перикапілярного простору, виникає деструкція та дистрофія органел нейроцитів.

4. Холестеринове навантаження призводить до порушення ліпідного спектру сироватки крові кролів, що проявляється зростанням рівнів загального холестерину майже в 5 разів, ліпопротеїдів низької щільності – в 5,31 раза, фосфоліпідів – в 2,66 раза і індексу атерогенності – в 1,76 раза, а також зниженням концентрації ліпопротеїдів високої щільності в 13,6 раза порівняно з даними інтактних тварин.

5. При експериментальній дисліпопротеїдемії спостерігається прогресивне зниження об'ємної швидкості мозкового кровотоку в внутрішніх сонних артеріях з $10,34 \pm 0,50$ % через 5 хв до мінус $8,28 \pm 0,39$ % через 30 хв., проти більш стабільного зменшення ОШМК з $17,56 \pm 0,29$ % до $10,10 \pm 0,22$ % у кролів інтактною групи за цей самий проміжок часу.

6. Лікарські засоби, використані для корекції патологічних змін головного мозку в умовах дисліпопротеїдемії, виявляють позитивну ефективність, що сприяє покращенню показників ліпідного обміну в сироватці крові, стабілізації об'ємної швидкості мозкового кровотоку, збільшенню діаметра і площі просвіту судин, зменшенню товщини стінки, що призводить до внутрішньоклітиної регенерації структурних компонентів кори головного мозку (збільшується кількість нормохромних нейроцитів, відновлюються їх об'ємні показники та ультраструктура).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдулаходжаева Д.Г., Хужманов У.М., Дауреханов А.М. Биохимическая и морфологическая характеристика атеросклероза различных магистральных артерий в мужской популяции Ташкента // Кардиология. - 2002. - Т.42, №1. - С. 37 - 40.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. - М.: Медицина, 1990 - 384 с.
3. Алар Ейяд М. С. Возрастные особенности атеросклеротического поражения магистральных артерий головы у больных ишемическим инсультом // Проблемы старения и долголетия. - 2003. - Т.12, № 3. - С. 259 - 264.
4. Алар Ейяд М.С., Шульженко Д.В. Корреляция уровня атерогенных и антиатерогенных факторов с мозговым кровотоком при церебральном атеросклерозе у пожилых больных ишемическим инсультом // Проблемы старения и долголетия. -2003. - Т.12, № 4. - С. 388 - 394.
5. Амосова Е.Н. Актуальные вопросы лечения больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом // Український медичний часопис. - 2001. - №3. - С.5 - 13.
6. Анестиади В., Зота Е. Начинаящийся атеросклероз. - М.: Медицина, - 1991. - 331 с.
7. Астанина И.А., Дудко В.А, Ворожцова И.Н. Нарушения цереброваскулярной реактивности у больных с асимптомным атеросклеротическим поражением сонных артерий // Клиническая медицина. - 2003. - № 9. - С. 21 - 25.
8. Безруков В.В. Здоровье пожилых в Украине // Doctor. - 2002. - №5. - С. 5 - 8.
9. Бехтерева Н.П. О мозге человека. Ст.- Петербург: Нота Бене. 1994. -250 с.

10. Блинков С.А. Атлас мозга кролика. - М.: Медицина, 1973. - 28 с.
11. Блинков С.М., Глезер И.И. Мозг человека в цифрах и таблицах. - Л.: Медицина, 1964. - 471 с.
12. Богданова И. В. Особенности профилактики паркинсонизма на современном этапе // Український вісник психоневрології. - 2005. - Т. 13, № 1 (24). - С. 87 - 92.
13. Бурчинский С. Г. Новые подходы к нейрометаболической и вазотропной фармакотерапии патологии центральной нервной системы // Журнал практичного лікаря. - 2005. - № 5. - С.41 - 44.
14. Бурчинський С.Г. Сучасні підходи до фармакотерапії судинних деменцій // Ліки України. – 2005. - № 3. - С.116 - 117.
15. Бурчинский С. Г. Фармакопрофилактика в неврологии и психиатрии: новые возможности выбора // Журнал практичного лікаря. - 2004. - № 5 - 6. - С.90 - 93.
16. Бут Г. Еще раз об атеросклерозе // Ліки України. - 2004. - № 11 - С. 9 - 11.
17. Васильева Е.Ю., Касьянова О.В., Шпектор А.В. Уровень С-реактивного белка и эффективность терапии аспирином у больных с ИБС // Кардиология. - 2006. - №2. - С.66 - 67.
18. Ватутин Н.Т. Роль воспаления в атерогенезе // Журнал АМН України. - 2000. - Т. 6, №3.- С.520 - 533.
19. Ватутин Н.Т., Ельский В.Н., Чупина В.А. Инфекция и атеросклероз (обзор литературы и собственных исследований) // Журнал Академії мед.наук України. - 2002. - Т.8, №1. - С. 107 - 120.
20. Ватутин Н.Т., Чупина В.А. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений // Кардиология. - 2000. - № 2. - С. 67 - 71.
21. Ватутин Н.Т., Чупина В.А. С-реактивный белок и атеросклероз. Часть 1 // Український кардіологічний журнал. - 2005. - №1. - С. 110 - 115.
22. Ватутин Н.Т., Чупина В.А. С-реактивный белок и атеросклероз. Часть

- II //Український кардіологічний журнал. - 2005. - №2. - С. 80 - 84.
23. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина, 1997. - 288 с.
 24. Верхратський С.А., Заблудовський П.Ю. Історія медицини: нав. посібник. – 4-е вид., випр. і допов. - К.: Вища шкoл., 1991. - 431 с.
 25. Виберс Д., Фрейгин В., Браун Р. Инсульт. Клиническое руководство / Пер. с англ. – 2-е изд., исп. и дополн. - М.: БИНОМ, 2005. - 608 с.
 26. Виберс Д.О., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. М.: БИНОМ, 1999. - 671 с.
 27. Виленский Б.С. Инсульт. - СПб: Медицинское информационное агенство, 1995. - 228 с.
 28. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними властивостями / Г.І. Степанюк, І.Л. Черешнюк, Н.Г. Степанюк та співав. // Вісник Вінницького державного медичного університету.- 2002. - №1. - С.111 - 114.
 29. Влияние ряда атерогенных факторов риска на состояние комплекса интима-медия сонной артерии / Ф.И. Тодуа, Д.Г. Гачечиладзе, М.Б. Балавадзе, М.В. Ахвледиани // Кардиология. - 2003. - № 3. - С. 50 - 53.
 30. Волков В.И. Фармакотерапия атеросклероза: решенные и нерешенные вопросы // Український кардіологічний журнал. - 2003. - № 4. - С. 125 - 134.
 31. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. – М.: Медицина, 1982. - 304 с.
 32. Волошин П.В., Крутько И.И., Дьяченко Л.И. Психоневрологическое здоровье населения Украины и задачи психоневрологической науки и службы // Журнал психиатрии и медицинской психологии. - 2004. -№2 (12). - С.3 - 8.
 33. Волошин П.В., Міщенко Т.С., Дмитрієва О.В. Судинна деменція // Мистецтво лікування. - 2004. - № 5 (11). - С. 36 - 39.

34. Волошин П.В., Тайцилин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. К.: Здоров'я, 1991. - 406 с.
35. Волощук Н.І., Добровольський В.В., Степанюк А.Г. Вплив деяких вазотропних препаратів на електричну стабільність міокарду // Матеріали науково-практичної конференції "Фенікаберан (Вінборон) і бензофуурокаїн: нові підходи до фармакотерапії запальних та ішемічних процесів". - Вінниця.- 2000.- С.25 - 27.
36. Воробьев А.А., Абакумова Ю.В. Роль вирусно-герпетической инфекции в развитии атеросклероза: клинические, вирусологические, иммунологические доказательства // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2003. - №1. - С.3 - 10.
37. Гаевой В.П. О лечении церебральных ангиодисциркуляторных нарушений феникабераном и бензофуурокаином // Коррекция сердечно-сосудистых нарушений в клинике и в эксперименте: Тез. докл. симпозиума-совещания. – Винница - 1991.- С.16 - 17.
38. Ганджа І.М. Вірусна інфекція, атеросклероз та ішемічна хвороба серця // Лікарська справа. - 2001. - № 1. - С. 65 - 67.
39. Генетические предикторы неблагоприятного течения заболевания у больных ишемической болезнью сердца высокого риска по данным 2-летнего наблюдения / Д.А. Затейщиков, О.С. Чумакова, А.А. Затейщикова, А.В. Комаров // Кардиология. - 2004. - №12. - С.16 - 22.
40. Глушко Л.В. Продукція прозапальних цитокінів моноцитами периферійної крові хворих на атеросклероз за умови наявності цитомегаловірусної інфекції // Галицький лікарський вісник. - 2001. - Т. 8, №1. - С. 30 - 31.
41. Глушко Л.В., Федоров С.В. Система цитокінів та атерогенез // Галицький лікарський вісник. - 2000. - №. 3. - С.161 - 162.
42. Головченко Ю.И., Адаменко Р.Я. Лечение ишемических инсультов в вертебро-базиллярном бассейне // Журнал практичного лікаря. – 2004, № 2. – С.7-11.

43. Горбатюк С.М. Морфометричні показники клітин Беца при атеросклерозі в експерименті та його фармакокорекції // Матеріали XII Університетської (XXXXII вузівської) науково-практичної конференції молодих вчених та фахівців. - Вінниця, 2006. - С.13 - 14.
44. Горбатюк С.М. Морфофункціональна характеристика нейронів кори головного мозку при дисліпопротеїдемії в експерименті // Матеріали III Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених "Молодь та медична наука на початку XXI століття" - Вінниця, 2006. - С.48 - 49.
45. Горбатюк С.М. Характеристика швидкості мозкового кровотоку при дисліпопротеїдемії в експерименті // Матеріали II Міжвузівської конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю. - Вінниця, 2005. - С.22-24.
46. Горбатюк С.М., Піскун Р.П., Степанюк Г.І. Морфометричні зміни артерій малого калібру м'якої мозкової оболонки при фармакокорекції атеросклерозу в експерименті // Матеріали III Національного з'їзду фармакологів України „Фармакологія 2006 - крок у майбутнє”. - Одеса, 2006. - С.43 - 44.
47. Горбатюк С.М. Ультраструктура капілярів кори головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії // Матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених „Новітні підходи до лікування в сучасній медицині”. – Ужгород, 2007. - С.170-171.
48. Горбатюк С.М. Ультраструктура кори головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії // Матеріали III Міжнародної наукової конференції студентів та аспірантів „Молодь та поступ біології. - Львів, 2007. - С.461 - 462.
49. Горбатюк С.М., Шевчук Т.И. Экспериментально-морфологическое обоснование применения винборона при ишемических нарушениях кровообращения // Тезисы докладов XX Пуцинской школы-

- конференции молодых ученых "Биология – наука XXI века". - Пушино, 2006. - С.134.
50. Горбачев В.В., Мрочек А.Г. Атеросклероз: Учеб.пособие - М.: Книжный дом, 2005. - 608 с.
 51. Дем'янець С.В. Роль протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 у патогенезі атеросклерозу // Український кардіологічний журнал. -2002. - № 6. - С. 100 - 105.
 52. Дзяк Г.В. Запалення та імунопатологічні зміни при гострих коронарних синдромах: чи необхідна зміна стандартів терапії? // Нова медицина. - 2003. - №4 (9). - С.26 - 31.
 53. Дзяк Л.А., Голик В.А. Эффективность применения кавинтона в лечении церебральных ишемий, обусловленных патологией магистральных артерий головы // Український медичний часопис. - 2002. - №6. - С. 39 - 45.
 54. Дисфункция эндотелия как интегральный фактор риска атеросклероза и возможности ее коррекции / В.И. Бувальцев, Т.В. Камышова, М.Б. Спасская, Д.В. Небиеридзе // Клиническая фармакология и терапия. - 2002. - № 5. - С. 30 - 32.
 55. Доборджгинидзе Л.М. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе // Русский медицинский журнал. - 2000. - Т. 8, №7.- С. 269 - 275.
 56. Добровольський А.Б., Панченко Е.П., Карпов Ю.А. Роль компонентов системы фибринолиза в атеротромбогенезе // Кардиология - 1996. - №5. - С. 68 - 71.
 57. Доклиническая диагностика семейной гиперхолестеринемии с помощью анализа ДНК / С.Р. Крапивнер, П.П. Малышев, А.Б. Полтараус, А.Н. Мешков // Кардиология. - 2000.- №2. - С.4 - 6.
 58. Електронномікроскопічні зміни в судинах експериментальної пухлини Герена / Лисенко С.А., Болюх Б.А., Волков К.С., Пушкар М.С. //Вісник наукових досліджень – 2007. - № 1. - С. 117-119.

59. Ермакович И.И., Чернышов В.А. Немедикаментозная коррекция дислиппротеидемии // Здоров'я України. - 2004. - № 21. - С.14.
60. Жулев Н.М., Пустоверов В.Г., Жулев С.Н. Цереброваскулярные заболевания. – М.: VINOM, 2002. – 384 с.
61. Западнюк Б.В. Дифференциальная диагностика и лечение мозговых инсультов // Doctor. - 2003. - №3. - С. 16 - 20.
62. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. К.: Вища школа, 1983. - 383 с.
63. Значення дисліпідемій при церебральних захворюваннях / Є. Мачерет О. Попов, І. Паламарчук, А. Паламарчук // Ліки України. - 2004, - № 12. - С.126-128.
64. Зозуля І.С., Поліщук М.Є. Синицький С.І. Продовження і перегини каротид як причина церебральних ішемій // Український вісник психоневрології. - 1996. - Т. 4, № 3. - С.153 - 154.
65. Ибрагимова Л.А. Динамика некоторых показателей агрегации и реологических свойств эритроцитов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне лечения тренталом и кливаринном // Лікарська справа. - 2001. - № 2. - С. 67 - 71.
66. Иванив А.П. Система диагностики и лечения сосудистых энцефалопатий // Межд. Мед. Журн. - 2001 - Т.7, №2. - С. 87 - 91.
67. Иваницкий А.М. Мозговая основа субъективных переживаний: гипотеза информационного синтеза // Журн. высш. нерв. деят. -1996. - №2. - С. 241 - 252.
68. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных / Ч.П. Ворлоу, М.С. Деннис, Ж. ван Гейн и соавт.; Пер. с англ. А.В. Борисова, Л.В. Бульбы, Ю.И. Бульбы и др.; Под ред. А.А. Скоромца и В.А. Сорокоумова. – СПб: Политехника. - 1998. - 629 с.
69. Инфекция вирусами гриппа при прогрессирующем атеросклерозе / В.С.Гуревич, В.М.Плесков, М.В.Левая, Л.А. Пономаренко //

- Кардиология. - 2002. - №7. - С. 21 - 24.
70. Инфекция *Helicobacter pylori*, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца / А.В. Фарбер, И.Г. Зарубина, О.В. Андропова, О.Б. Цветков // Российский кардиологический журнал. -2003. - № 3. - С. 69 - 71.
71. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / З.А. Суслина, М.М. Танащян, В.Г. Ионова, О.М. Ткач // Український медичний часопис. - 2003. - № 6. - С. 85.
72. Карпов Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. - Томск. ТТ, 1998 - 656 с.
73. Карпов Р.С., Канская Н.В., Осипов С.Г. Роль иммунной системы в развитии гиперлипидемий. – Томск: Изд-во Томск.гос.ун-та, 1990.-168 с.
74. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Интенсивное медикаментозное лечение больных атеросклерозом // Кардиология. - 2005.- №8. - С.4 - 7.
75. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб: Питер Пресс, 1995. - 304 с.
76. Ковалев И.А. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью // Кардиология. -2004. -Т. 44, №1. - С. 39 - 42.
77. Коваленко В.М., Дорогой А.П. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та серцево-мозкових захворювань - проблеми сучасності // Укр. кардіол. журн.- 2003. - №6. - С.9 - 13.
78. Козлова Л.В., Бекезин В.В. Эффективность лечения ксантинола никотинатом и тренталом новорожденных с нарушениями мозгового кровообращения гипоксического генеза // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2000. - №3. - С. 17 - 20.
79. Конкина Е.А., Бурцев Е.М., Смирнов С.А. Патоморфология артерий головного мозга при сочетанном церебральном и коронарном атеросклерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2000. - № 7.- С.41 - 44.

80. Кононский А.И. Гистохимия. К.: Вища школа, 1976. - 280 с.
81. Кравчун Н.О., Козаков О.В., Пилипенко І.І. Сучасні підходи до лікування дисліпопротеїдемій у хворих на цукровий діабет. Методичні рекомендації. Київ-Харків. - 2005. - 24 с.
82. Кузнецова С.М. Этиопатогенез инсульта. Клинические варианты // Doctor. - 2003. - №3. - С. 13 - 16 .
83. Кузнецова С.М. Національно-етнічні особливості цереброваскулярної патології в Україні // Практичний лікар. - 2004. - № 2. - С. 31 - 34.
84. Кульчицкий О.К., Новикова С.М. Диагностика дислипидемий и проблема атерогенеза // Журнал практичного лікаря: спеціалізоване інформаційне видання. - 2003. - №5. - С. 24 - 28.
85. Кухарчук В. Современные подходы к терапии и профилактике атеросклероза // Врач. - 2005. -№ 4. - С. 15 - 17.
86. Лабораторное измерение липидов, липопротеинов и аполипопротеинов: Пер. с англ.: / Под ред. Н. Рифан, Г. Варника. – М.: Фармарус-принт, 1997 - 440 с.
87. Лесков В.П., Затевахин И.И. Роль иммунной системы в патогенезе атеросклероза // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2005.- №2.- С. 9 - 13.
88. Либов И.А., Бабаев Э.К., Гулькикова О.С. Новые аспекты развития нарушений липидного обмена и перспективы их коррекции // Лечащий врач. - 2001, № 7. - С.4 - 12.
89. Либов И.А., Иткин Д.А., Черкесова С.В. Нарушение липидного обмена и атеросклероз: актуальность проблемы и диагностика // Лечащий врач. - 2001. -№ 3. - С. 72 - 75.
90. Локай Б.А., Волков К.С. Патоморфологія отруень блідою поганкою. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія “Медицина”.- 2006.- № 28. - С. 12-15.
91. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардіологічний журнал. - 2004. - №1. - С. 22 – 34.

92. Лутай М.И. Нарушения липидного спектра: клиническое значение // Doctor. - 2004. - №1. - С. 54 - 58.
93. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. Дислипидемии: клиническое значение // Мистецтво лікування. - 2003. - № 1. - С. 12 - 16.
94. Лутай М.І. До питання про клінічну класифікацію дисліпопротеїдемії // Здоров'я України. - 2004.- №17.- С.8 - 9.
95. Лутай М.І., Мітченко О.І., Смирнова І.П. Визначення ступеня ризику та сучасні підходи до профілактики і лікування пацієнтів з дисліпідеміями // Нова медицина. - 2003.- №4 (9). - С.50 - 59.
96. Людковская И.Г., Моргунов В.А. Атеросклеротическая ангиопатия. – В сб.: Очерки по патологии нервной системы. / Под ред. Ю.А. Медведева, Д.Е. Мацко. - Санкт-Петербург. - 1996. - С. 145 - 159.
97. Мазур С.Г., Рогожин В.А., Глазовська І.І. Порівняльний аналіз структури атеросклеротичного ураження магістральних артерій голови у хворих з різними формами церебральної судинної патології // Український радіологічний журнал. - 2001. -№1. - С. 38 - 41.
98. Макеева Т.И. О рациональном применении гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2001. - №3. - С. 11 - 16.
99. Малышев П.П., Шаклунова О.А., Кухарчук В.В. Клинические проявления гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии // Кардиология. - 2002. - №8.- С.30 - 33.
100. Мамчур В., Дронов С. Фармакологія фезама – комплексного церебропротектора // Новости медицины и фармации. - 2005. - №9 (169). - С. 4 - 5.
101. Марцевич С.Ю. Атеросклероз. Клиническая значимость и возможность предупреждения // Лечащий врач. - 2004. - №2. - С. 38 -42.
102. Машковський М.Д. Лекарственные средства. Т 1. – Харьков: Торсинг. - 1998. - 241 с.

103. Меншиков В.В., Делекторская Л.Н. Лабораторные исследования в клинике: справочник / Под ред. В.В. Меншикова. - М.: Медицина, 1987. 368.
104. Меркулов Г.А. Паталого-гистологическая техника. - Л.: Медгиз, - 1951. - 233 с.
105. Мищенко Т.С. Вторичная профилактика ишемического мозгового инсульта // Укр. мед. часопис. - 2001. - №5 (25). - С.9 - 18.
106. Мищенко Т.С. Придупредить инсульт? – Кавинтон форте! // ЗДОРОВЬЕ-Украина. -2004. - № 1-2. -С. 73.
107. Морфологічні зміни в тканинах головного мозку, підшлункової залози та тонкої кишки в умовах дії на організм солей важких металів / А.М. Романюк, Н.Б. Гринцова, Л.І. Карпенко та співав. // Вісник проблем біології і медицини. - 2006. -№ 2. - С. 287 - 289.
108. Морфологічні зміни периферійного нерва щура за умов його пошкодження та застосування омега-3-полінасичених жирних кислот / Корсак А.В., Стеченко Л.О, Куфтирева Т.П. та ін. // Вісник наукових досліджень.- 2006. - № 3. – С. 133-135.
109. Нагорнев В.А., Мальцева С.В., Васканьянц А.Н. Эволюция взглядов на роль макрофагов в атерогенезе: от Н.Н. Аничкова до наших дней // Архив патологии. - 2003.- №2. - С.8 - 11.
110. Нагорнев В.А., Пигаревский П.В., Восканьянц А.Н. Современные взгляды на проблему патогенеза атеросклероза с позиции инфекционной патологии // Вестник Рос.Академии мед.наук. - 2002. - №12. - С. 9 -15
111. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Терапевтический архив. - 2002. - № 5. - С. 80 - 85.
112. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок - маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) // Кардиология. - 2002. - №7. - С. 53 - 62.

113. Нейротропні властивості вінборону / Г.І Степанюк., О.Л. Побережець, Н.Г Степанюк., О.А. Ходаківський // Ліки. -2004. - № 3-4. - С.17 -19.
114. Нетяженко В. Роль інфекційного чинника у розвитку та прогресуванні атеросклерозу і його ускладнень // Ліки України. - 2003. - №12. - С. 4 - 9.
115. Ноотропная терапия: прошлое, настоящее, будущее / И.Ф. Беленичев, И.А. Мазур, В.Р. Стец, И.В. Сидорова // Новости медицины и фармации. - 2004. - № 15 (155). - С. 10 - 13.
116. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиология, терапия и профилактика. – 2002. - № 1. - С. 5 - 9.
117. Патент 16408 Україна, МКВГ09В 23/28 А61К 49/10. Спосіб лікування експериментального склерозу судин головного мозку / Столярчук О.О., Піскун Р.П., Степанюк Г.І., Горбатюк С.М., U 200600224; Заявл. 10.01.2006; Опубл. 15.08.2006, Бюл. № 8/1.- С. 176.
118. Патент 25260А Україна, МКИ С08F. Спосіб отримання 2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-гідроксибензофурану гідрохлориду: Патент 25260А Україна, МКИ С08F. Безпалько Л.В., Шаламай А.С., Фрасинюк М.С. Україна; №3769-ХІІ; Заявл. 26.06.97; Опубл. 30.10.98, НКИ 122/12. – С. 3.
119. Пискун Р.П., Полеся Т.Л., Савицкая Е.А. Биохимическое исследование при атеросклерозе и его коррекции препаратами разного механизма действия // Вісник Вінницького державного медичного університету. - 1998. - №1. – С.206 - 207.
120. Піскун Р.П., Горбатюк С.М. Зміни макроморфометричних параметрів головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2004. - Т.3, № 3. - С.55.
121. Піскун Р.П., Горбатюк С.М. Морфологічний стан головного мозку при експериментальному атеросклерозі та його фармакокорекції // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю з

- „Морфологічний стан тканин і органів у нормі та моделюванні патологічних процесів” - Тернопіль, 2006. - С.30 - 31.
122. Піскун Р.П., Горбатюк С.М. Стан судинного русла головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2005. - №2. - С.360 - 361.
123. Піскун Р.П., Горбатюк С.М. Структурні особливості головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії // Вісник проблем біології і медицини.- 2006.- № 2. -С. 60 - 64.
124. Піскун Р.П., Горбатюк С.М. Ультраструктура кори головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії та її фармакокорекції // Biomedical and Biosocial Anthropology.- 2007.- № 9. - С. 274 - 275.
125. Піскун Р.П., Горбатюк С.М. Функціональна морфологія головного мозку при атеросклерозі в експерименті та під впливом вінпоцетину. // Таврический медико-биологический вестник. - 2006. - Т.9, №3. - С.100 - 113.
126. Піскун Р.П., Горбатюк С.М. Функціональна морфологія кори головного мозку при експериментальному атеросклерозі та його фармакокорекції // Вісник морфології. - 2006. - № (12)2. - С.235 - 239.
127. Піскун Р.П., Шевчук Т.І., Горбатюк С.М. Динаміка показників ліпідного спектру сироватки крові при експериментальній дисліпопротеїдемії і її корекції. // Матеріали IV Української науково-практичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології "Актуальні питання клінічної фармакології". – Вінниця, 2004. - С.108 - 109.
128. Піскун Р.П., Шевчук Т.І., Горбатюк С.М. Результати біохімічних і функціональних досліджень при холестеринівому навантаженні в експерименті // Матеріали IV Національного конгресу геронтологів і геріатрів України "Проблеми старения и долголетия". - Київ, 2005. - Т.14. - С.46.

129. Піскун Р.П., Шевчук Т.І., Горбатюк С.М. Холестеринова гіпотеза старіння в експериментально-морфологічному дослідженні // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2006. - Т.5, №2 - С.50 - 51.
130. Полищук Н.Е., Гуляев Д.В. Что делать? Или необходимость организационных изменений в борьбе с инсультом в Украине // Doctor. - 2003. - №3. - С. 7 - 9.
131. Преферанская Н. Г. Антиатеросклеротические лекарственные средства // Российский медицинский журнал. – 2002. - №5. - С. 25 - 27.
132. Применение аутологичных стволовых клеток костного мозга для регенерационной терапии ИБС / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Маикешилишвили, М.В. Бокерия // Бюллетень НЦССХ „Сердечно-сосудистые заболевания”. - 2004.- №9. - С.1 - 23.
133. Прокопчук В.С. Унитарная теория атеросклероза // Український медичний часопис. -2001. - № 3. - С. 84 - 88.
134. Рагино Ю.И. Мелкие плотные субфракции липопротеинов низкой плотности и атерогенез // Российский кардиологический журнал. - 2004. - № 4. - С. 84 - 90.
135. Развитие нейральных стволовых/прогениторных клеток мозга человека при трансплантации в мозг взрослых крыс / М.А. Александрова, Р.А. Полтавцеві, А.В. Ревещин и соавт. // Морфология. - 2003. - №3. - С.17 - 20.
136. Распределение инфицированных цитомегаловирусов эндотелиальных клеток в аорте человека в норме и при атеросклерозе / С.Ю. Пампу, Е.Е. Балашова, Т.М. Виноградова, С.М. Коваленко // Международный медицинский журнал. - 2000. - № 3.- С.18 - 24.
137. Ребров А.П., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза // Терапевтический архив. - 2004. - №1. - С. 78 - 82.
138. Роль общего холестерина плазмы крови и холестерина липопротеидов высокой плотности в прогнозе ишемической болезни сердца / С.И

- Плавинская., Д.Б. Пестов, С.Л. Плавинский, В.П. Хоптяр // Кардиология. - 1997.- №2.- С.55 - 58.
139. Рубан Н.В. Системный запальный процес як етіологічний фактор підвищення атерогенного потенціалу плазми // Фізіологічний журнал. - 2004. - Т.50, № 2. - С. 64 - 74.
140. Рудык Ю.С. Инфекция как фактор развития ишемической болезни сердца // Врачебная практика. - 2001. - № 4. - С. 35 - 41.
141. Самохіна Л.М., Бондар Т.М., Оксененко С.В. Вплив пентоксифіліну на показники перекисного окислення ліпідів та вміст нітрату за умов інтоксикації хлоридом кобальту // Современные проблемы токсикологии. - 2003. - №4. - С. 50 - 53.
142. Самура Б.В. Применение ретардного пентоксифиллина у больных с вторичной гипертензией // Лікарська справа. -2001. - № 1. - С. 141 -142.
143. Сверххранний антиген цитомегаловируса в клетках различных слоев аорты человека / С.Ю. Пампу, В.Б. Быстревская, В.Н.Смирнов, М.П. Пампу // Кардиология. - 2000. - № 7. - С. 27 - 35.
144. Связь уровня липемии после жировой нагрузки с выраженностью атеросклероза коронарных артерий / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, Н.В. Перова, В.П. Мазаев // Терапевтический архив. -2004. - Т.76, №6. - С. 62 - 67.
145. Сергеев С.В. Фармакотерапевтична ефективність вінборону при експериментальних гепатитах // Автореф. дис.... канд. мед. наук. - К., 2002.-19 с.
146. Серева В.В., Пальцев М.А. Патологічна анатомія. Курс лекцій. М.: Медицина, - 1998.- 634 с.
147. Симбирцев А.С. Интерлейкин-8 и другие хемокины // Иммунология.- 1998. - № 4. - С.9 - 14.
148. Смірнова І.П. Дисліпопротеїдемії: методи діагностики та епідеміологія // Нова медицина.- 2003. - № 4(9). - С.22 - 28.

149. Смолянинов А.Б., Козлов В.А. Стволовые клетки и стратегия клеточной терапии больных инфарктом миокарда // Вестник Рос. воен-мед.академии. - 2003. - № 2. - С.127 - 134.
150. Сова С.Г. Дисциркулярная энцефалопатия // Doctor. -2003. -№ 3. - С. 36 - 40.
151. Сравнения влияния длительной гиполипидемической медикаментозной терапии и ее комбинации с аферезом липидов плазмы крови на состояние коронарного русла у больных с высокой гиперхолестеринемией и ишемической болезнью сердца / П.П. Малишев, Н.А. Павлов, И.В. Левицкий и соавтор. // Кардиология - 1997. - №3.- С.26 - 36.
152. Старенькая И. Новые аспекты лечения дисциркуляторных энцефалопатий и отека головного мозга // Здоров'я України. - 2005. - № 13-14. - С. 22 - 24.
153. Старцева А.И. Факторы риска атеросклероза // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. -2005. - № 3. - С.93 - 95.
154. Стойка Р.С., Фільченков О.О. Біфункціональна дія трансформуючого фактору росту β в регуляції проліферації та апоптозу клітин імунної системи // Імунологія та алергологія. - 2001.- №3. - С.5 - 16.
155. Структура клеточных кластеров, формирующихся в культурах диссоциированного эмбрионального мозга человека / А.В. Ревущин, Р.А. Полтавцеві, М.В. Марей и соавт. // Бюл. exper. биол.- 2001. - Т. 132, № 9. - С. 285 - 289.
156. Структурно-функциональная организация нейронов коры большого мозга у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу при воздействии пептида, вызывающего дельта-сон / Н.Н. Боголепов, Э.Н. Попова, Е.В. Козлик та ін. // Морфология. - 2003. - № 3. - С. 15-19.
157. Суслина З.А., Варакин Ю.Я, Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: эпидемиология. Основы профилактики. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 256 с.

158. Терапевтична ефективність вінборону при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / Г.І. Степанюк, О.В. Дякова, Н.І. Волощук та ін. // Ліки. - 2002. - № 5-6. - С.59 - 62.
159. Тертышный С.И., Дарий В.И. Выраженность сосудистых осложнений при мозговом инсульте у лиц разного возраста // Проблемы старения и долголетия. - 2002. - № 2.- С. 140 - 144.
160. Тертышный С.И. Морфологический анализ отека-набухания в стволе головного мозга при осложненных инсультах // Вісник проблем біології і медицини. – 2006 - №2. – С.149 – 151.
161. Титов В.Н. Атеросклероз - патология полиеновых жирных кислот (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. - 2001. - № 1. - С. 3 - 9.
162. Титов В.Н., Кухарчук В.В. Дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот как основа патогенеза атеросклероза // Международный медицинский журнал. - 2001. - № 2. - С. 19 - 28.
163. Ультраструктурні зміни нейронів кори головного мозку в динаміці розвитку гіпотиреозу / Лапіна Л.М., Куфтирева Т.П., Стеченко Л.О, та ін. // Вісник морфології.- 2007. - № 13 (2). – С. 143-148.
164. Федоров С.В., Глушко Л. В., Скрипник Л.М. Зміни в імунному статусі хворих на атеросклероз вінцевих судин // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8, № 4. – С.109-111.
165. Фільченков О.О., Стойка Р.С., Залеський В.М. Трансформуючий фактор росту β у патогенезі атеросклерозу // Український кардіологічний журнал. - 2003. - № 1. - С. 120 - 125.
166. Ходжиев Д. Нейропротекторная терапия при латентных формах недостаточности мозгового кровообращения как первичная профилактика ишемического инсульта // Український медичний часопис. -2004. - Т. IX/X, №5 (43).- С.47 - 53.

167. Хорват Ш. Кавинтон в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения // Украинський медичний часопис. - 2004. - Т. XI/XII, № 6 (44) - С.5 - 12.
168. Целуйко В.Й., Кравченко Н.О., Почепцова О.Г. Генетичні аспекти дисліпопротеїдемії та атеросклерозу // Нова медицина.- 2003. - № 4 (9). - С.35 - 37.
169. Цереброваскулярные заболевания: подход к лечению / А.Н. Комисаренко., Л.А. Чайка., Л.И. Белостоцкая., О.Н. Гомон // Здоров'я України. - 2006. - № 17 - С. 67.
170. Чайковський Ю.Б., Шобат Л.Б., Сокурєнко Л.М. Морфометричне дослідження мотонейронів спинного мозку при алонейропластиці сідничного нерва // Вісник морфології. - 2003. - № 2. - С. 309-311.
171. Шахов В.П., Афанасьев С.А., Попов С.В. Возможная роль циркулирующих мультипотентных стволовых клеток в развитии атеросклероза // Кардиология. - 2005. -Т. 45, № 8. - С. 51 - 52.
172. Шмырев В., Артамонов А. Переходящие нарушения мозгового кровообращения у лиц пожилого и старческого возраста на фоне атеросклероза церебральных и коронарных артерий // Врач. - 2003. -№ 3. - С. 17 - 19.
173. Шорманов С.В. Морфологические изменения коронарных артерий при экспериментальной коарктации аорты и после ее устранения // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1982. - № 1. - С.98 - 107.
174. Юров И.В. Особенности клиники, церебральной гемодинамики у лиц с высоким риском развития мозгового инсульта // Врачебная практика. - 2001. - № 6. - С. 94 - 97.
175. Ярош О.К., Дудко О.Т., Громов Л.О. Клініко-експериментальна оцінка церебропротективної дії олатропілу // Клінічна фармація. – 2005. - Т.9, № 1. - С. 12-15.
176. Abdullaev Y.G., Posner M.I. Time Course of Activating drain areas in generating verbal association // J Psychological Science. - 1997. - Vol. 8, №

1. - P. 56 -59.
177. Akishita M. Artherosclerosis and hyperlipidemia // JMAJ: Jap. Med. Assoc. J. - 2004. - Vol. 47, № 4. - P. 175 - 178.
178. Alpha-Tocopherol Supplementation in Healthy Individuals Reduces Low-Density Lipoprotein Oxidation but Not Atherosclerosis / H. Hodis, W. Mack, L. LaBree et. al. // Circulation. - 2002. - Vol.17, № 12. - P. 1453 - 1459.
179. Alvarez-Buylla A., Herrera D., Wichterle H. The subventricular zone: source of neuronal precursors for brain repair // Brain Res. - 2000. - Vol. 127, № 1. - P. 1-11.
180. Atorvastatin Inhibits Hypercholesterolemia-Induced Cellular Proliferation and Bone Matrix Production in the Rabbit Aortic Valve / N. Rajamannan, M. Subramaniam, M. Springett et al. // Circulation. - 2002. - Vol.105, № 10. - P. 2660 – 2665.
181. Ballar R., Secknus M., Mahta R. Cardiac outcomes in coronary patients with submaximum Dobutamine stress echocardiography // Amer. J. Cardiol. - 1997. - Vol.80 - №13. - P. 725 - 730.
182. Barker F.G., Ogilvy C.S. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage. A metaanalysis // Neurosurg. – 1996. - Vol.84. - P. 405 - 414.
183. Behavior of human neural progenitor cells transplanted to rat brain / M.A. Aleksandrova, I.N. Saburina, R.A. Poltavtseva et. al. // Brain Res. - 2002. - Vol.134, № 1 - 2. - P. 143 - 148.
184. Benditt E. P., Benditt J.M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1974. - Vol. 70, № 1. - P. 1753 - 1756.
185. Bioavailability of Vinpocetine and interference of the time of application with food intake / A. Lohmann, E. Dingier, W. Sommer et al. // Arzneim-Forsch. (Drug Res.). - 1992. - Vol. 42, № 11. - P. 914 - 917.

186. Bjorklund A., Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders // *Nat. Neurosci.* - 2000. - Vol. 3, № 6. - P. 537 - 544.
187. Blakemore W.F., Franklin R.J. Transplantation options for therapeutic central nervous system remyelination // *Cell Transplant.* - 2000, - Vol. 9, № 2. - P. 289 - 294.
188. Blum A., Miller H. Patophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Annual Review of Medicine: Selected Topics in the Clinical Sciences.* - 2001. - Vol. 52, № 4 - P. 15 - 27.
189. Bonocz P., Gulyas B., Adam-Vizi V. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine // *Brain Res.Bull.* - 2000. - Vol. 53, № 3 - P. 245 - 254.
190. Bruggeman C., Does A. Cytomegalovirus Play a Role in Atherosclerosis // *Herpes.* - 2000. - Vol. 7, № 4 - P. 51 - 54.
191. Cai H., Harrison D. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress // *Circulation.* - 2000. - Vol.87, №10. - P. 840 -844.
192. Cai J., Hatsukami T., Farguson M. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with sn vitro multicontrast magnetic resonance imaging // *Circulation.* - 2002. – Vol. - P. 1368 -1373.
193. Calante A., Pieroiusti A., Vellini M. C-Reactive protein is increase in patients with degenerative aortic valvular stenosis// *Am. Coll Cardiol.* - 2001. - Vol.34. - P. 1078 - 1081.
194. Calatile G.W., Chalmers P.M. Reduced apoptosis after nerve growth factor and serum withdrawal: conversion of tetrameric glyceraldehydc-3-phosphate dehydrogenase to a dimmer // *Mol. Pharmacol.* - 2000.- Vol.57, № 1. - P.2 - 12 .
195. Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis / A. Zanchetti, M. Gene Bond, M. Henni et al. // *Circulation.* - 2002. - Vol.106, № 7. - P. 2422 - 2427.
196. Calcium, phosphorus and aluminium concentrations in the central nervous system, liver and kidney of rabbits with experimental atherosclerosis:

- preventive effects of vinpocetine on the deposition of these elements / M. Yasui, I. Yano, K. Ota, A. Oshima // *The Journal of International Medical Research*. - 1990. – Vol. 18, № 4. - P. 142 - 152.
197. Capogrossi M. Cardiac stem cells fail with aging. // *Circ. Res.* - 2004. - Vol. 94, № 4. - P. 411-413.
198. Cavinton metaanalizis / Z. Nagy, P. Varga, L. Kovacs et al. // *Praxis* – 1998. – Vol. 7, № 2. - P. 63 - 68.
199. Characterization of Human Atherosclerosis by Optical Coherence Tomography / H. Yabushita, L. Houser, T. Ares et al. // *Circulation*. - 2002. - Vol.106, № 13. - P.1640 - 1645.
200. Chronic Chlamydia pneumoniae infection in patients with coronary disease. Relation with increased fibrinogen values / M. Fernandez., M. Paz, L. Aranda et al. // *Med. Clin. (Barc)*. - 2002- Vol.119, № 7 - P. 561-564.
201. Chui H.C. Vascular dementias with a focus on small artery ischemia. Dementia Update American Academy of Neurology // Annual meeting. - 1994. - Vol. 10, №17. - P. 37 - 39.
202. Clinical evidence of the effectiveness of vinpocetine in the treatment of organic psychosyndrome / L. Blaha, H. Erzigkeit, A. Adamczyk et al. // *Human Psychopharmacology*. - 1999.- Vol. 4, №1. - P. 103 - 111.
203. Comparative study of voltage-sensitive sodium channel blockers in focal ischemia and electric convulsions in rodents / J. Rataud, E. Debarnot, V. Pratt // *Neuroscience Letters*. - 1994. - Vol.172, 36 - P. 19 - 23.
204. Computer-assisted carotid plaque characterization / N. Barghauty, G. Geroubaco, A. Nicolaidis et al. // *Eur. J. Endovasc. Surg.* - 1996. - Vol.9.- № 12 - P.389 - 393.
205. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P. Ridker, C. Hennekens, J. Billing, N. Rifai // *N.Med.* - 2000. - Vol.342., №7 - P. 836 - 843.
206. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NF- κ B in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary

- syndromes? (Abstr.) / G. Liuzzo, C. Colussi, E. Ginnetti et al. // *Eur. Heart.* - 2001. - Vol. 22, № 6. - P. 372.
207. Criev D. J., MacCarthy P. A. Divergen biological actions of coronary endothelial nitric oxide during progression of cardiac hyperthrophy // *Hypertension.* - 2001. - Vol.38, № 2. - P.267 - 273.
208. Davies M.J. Coronary disease. The pathophysiology of acute coronary syndromes // *Heart.* - 2000. Vol. 83, №27 - P. 361 - 366.
209. Dorner T., Rieder A. Praventives risikomanagement der koronaren herzerkrankung // *Wien. Med. Wochenschr.* - 2004. - Vol. 154, №11 - 12. - P. 257 - 265.
210. Effect of an Aggressive Lipid- Lowering Strategy on Progression of Atherosclerosis in the Left Main Coronary Artery From Patients in the Post Coronary Artery Bypass Graft Trial / C. White, F. Gobel, L. Campeau et al. // *Circulation.* - 2001. - Vol.104, № 6. - P. 2660 - 2665.
211. Effect of vinpocetine on oxygen release of hemoglobin and erythrocyte organic polyphosphate concentration in patients with vascular dementia of the Binwanger type / H. Tohgi, K. Sasaki, K. Chiba, Y. Nozaki // *Arzneimittelforschung.* – 1990. – Vol. 40, № 1. - P.640 - 643.
212. Effects of several cerebroprotective drugs on NMDA channels function: evaluation using *Xenopus* oocytes and [3H] MK-801 binding / S. Kaneko, M. Sugimura, T. Inoue, M. Satoh // *European Journal of Pharmacology.* – 1991.- Vol. 207, № 1. - P. 119 - 128.
213. Efficacy and Safety of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin or Simvastatin in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia / C. Gagne, D. Gaudet, E. Bruckert et al. // *Circulation.* - 2002. - Vol.105, № 3. - P. 2469 - 2475.
214. Espiola-Klein C., Rupprecht H. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis // *Circulation.* - 2002. - Vol.105, № 1. - P. 15 - 21.

215. Evaluation of progenitor cell cultures from human embryos for neurotransplantation / R.A. Poltavtseva, M.V. Marey, M.A Aleksandrova et al. // *Dev. Brain Res.* - 2002. - Vol.134, № 1 - 2. - P. 149 - 154.
216. Expression of Toll-Like Receptors in Human Atherosclerotic Lesions / K. Edfeldt, J. Swedenborg, G. Hansson, Z. Yan. // *Circulation.* - 2002. - Vol.105, № 10. - P. 1158 - 1161.
217. Feinberg M.W., Jain M.K. Transforming growth factor-beta 1 inhibits cytokine-mediated induction of human metalloelastase in macrophages // *Biol. Chem.* - 2000. - Vol. 275, № 2. - P. 25766 - 25773.
218. Functional Inhibition of Ras by S-trans, trans-Farnesyl TtiosalicylicAcid Attenuates Atherosclerosis in Apolipoprotein E Knockout Mice / J. George, A. Aflek, P. Keren et al. // *Circulation.* - 2002. - Vol. 105, №10. - P. 2416 - 2422.
219. Functional neurogenesis in the adult hippocampus / H. Praag, A. Schinder, B. Christie et al. // *Nature* - 2002. - Vol. 415, №6875. - P. 1030 - 1034.
220. Gage F.H. Mammalian neural stem cells // *Science.* - 2000. - Vol. 287, № 54. - P. 1433 - 1438.
221. Garcia-Moll N. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina // *Cardiol.* - 2000. - Vol. 35, № 3. - P. 956 - 962.
222. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis: the road ahead // *Cell.* - 2001. - Vol. 101, № 3. - P. 503 - 516.
223. Goldstein L. B., Matchar D.B. Clinical assessment of stroke // *JAMA.* - 1994. - Vol. 27, № 3. - P. 1114 - 1120.
224. Gori A. M. Increased cytokine production in ischemic heart disease patients // *Eur. Heart. J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 506.
225. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association / H. Adams, T. Brott, R. Crowell et al. // *Stroke.* - 1994. - Vol. 25, № 5. - P. 1901 - 1914.

226. Guyton J.R. Clinical Assessment of Atherosclerotic Lesions // *Circulation*. - 2002. - Vol.106, № 12. - P. 1308 - 1309.
227. Haller H. Endotelial function. General consideration // *Drugs*. - 1999. - Vol. 53, № 4. - P. 1 - 10.
228. Hartidge H. Acoustic control in the flight of Bats // *Nature*. - 1945. - Vol. 156, № 3965. - P. 490 - 494.
229. Hayakawa M. Effect of vinpocetine on red blood cell deformability in stroke patients // *Arzneim Forschung*. -1992. - Vol. 42, №4. - P. 425 - 427.
230. Hemisch W. Blood Flow during Cardiovascular Surgery:Methodological, Technical and Practical Considerations. – *Gefäßchirurgie*, Springer-Verlag, 1996. - 564 p.
231. Hindmarch I., Fuchs H., Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndromes // *Clin Psychopharmacol*. - 1991. - №6. - P.31 - 43.
232. Hobbs H.H., Brown M.S., Goldstein J.L. Molecular genetics of LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia // *Hum Mutat*. - 1992. - Vol. 1, № 2. - P. 445 - 466.
233. Immunoreactive macrophage colony-stimulating factor is increased in atherosclerotic lesions of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits after recombinant human macrophage colony-stimulating factor therapy / L.H. Donnelly, M.P. Bree, S.E. Hunter et al. // *Mol Reprod Dev*. - 1997 - Vol. 46, № 3. - P. 92 - 95.
234. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, Piracetam, and vinpocetine / B. Horvath, Z. Marton., R. Halmosi et. al. // *Clin. Neuropharmacol* - 2002. - Vol. 25, № 1 - P. 37 - 42.
235. Influence of C3 Deficiency on Atherosclerosis / C. Buono, C. Come, J. Witztum et al. // *Circulation*. - 2002. - Vol.105, № 15. - P. 3025 – 3031.
236. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes / R.N. Guzder, M.A. Mullee, C.D. Byrne // *Diabetologia*. - 2006. - Vol.49, № 7. - P. 49 - 55.

237. Ischenko M.M., Korolkov O.S. The effect of cavinton (vinpocetine) and corglycon on the central and cerebral hemodynamics of patients with an ischemic stroke in stenoses and occlusions of major cerebral arteries // *Lik Sprava*. - 1998 . - Vol. 6, №8. - P. 120 - 124.
238. Isolation and intracerebral grafting of nontransformed multipotential embryonic human CNS stem cells / A.Vescovi, A. Gritti, R. Galli, E. Parati // *Neurotrauma*. - 1999. - Vol. 16, № 8. - P. 689 - 693.
239. Isolation of multipotent neural precursors residing in the cortex of the adult human brain / Y. Arsenijevic, G. Villemure , F. Brunet et al. // *Exp. Neurol.*- 2001. - Vol.170, № 1. - P. 48 - 62.
240. Jackson R., Gotto A. Hypothesis concerning membrane structure cholesterol and atherosclerosis // *Atherosclerosis Rev.* - 1976. - Vol.1, № 1. - P. 1 - 22.
241. Kanda T., Hirao Y., Oschima S. Interleukin-8 as a sensitivemarker of unstable coronary artery disease // *Am. J. Cardiol.* - 1996.- Vol.77. - P. 304 - 307.
242. Kim I, Moon S., Kim S. VEGE stimulates expression of ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin through nuclear factor activation in endothelial cells // *Biol Chem.* - 2001. - Vol. 276. - P.7614 - 7620.
243. Kiss B., Karpati E. Mechanism of vinpocetine. // *Acta Pharm. Hung.* -1996. - Vol. 66, № 5. - P. 213 - 224.
244. Krieglstein J., Rischke R. Vinpocetine increases the neuroprotective effect of adenosine in vitro // *European Journal of Pharmacology.* - 1991. – Vol.205. - № 4 - P. 7 - 10.
245. Kugigyama K., Doi H., Takazol K. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99, № 12. - P.2858 - 2860.
246. Lee Won-Ha, Kim Se-Hwa. A novel chemokine leukotachin-1 induces chemotaxis, pro-atherogenic cytokines, and tissue factor expression in atherosclerosis // *Atherosclerosis.* - 2002. - Vol. 161, №2. - P. 255 - 260.

247. Lipid lowering by Simvastatin Induces Regression of Human Atherosclerotic Lesions / R. Corti, V. Fuster, Z. Fayad et al. // *Circulation*. - 2002. - Vol.106, № 7. - P. 2884 - 2887.
248. Menashe P. Therapie cellulaire de l'insuffisance cardiaque // *Acad. Roy. Med. Belg.* - 2003. - Vol. 158, № 10 - 12. - P. 409 - 423.
249. Mineralocorticoid Receptor Antagonism in Experimental Atherosclerosis / S. Rajagopalan, D. Duquaine, S. King et al. // *Circulation*. - 2002. - Vol.105, № 10. - P. 2660 - 2665.
250. Miyazaki M. The effect of cerebral vasodilator, vinpocetine, on cerebral vascular resistance evaluated by the Doppler ultrasonic technique in patients with cerebrovascular diseases // *Angiol.* - 1995. – Vol. 46, № 5. - P. 53 - 58.
251. Mocosal Administration of Heat Shock Protein-65 Decreases Atherosclerosis and Inflammation in Aortic Arch of Low-Density Lipoprotein Receptor – Deficient Mice / R. Maron, G. Sukhova, A. Faria et al. // *Circulation*. - 2002. - Vol.106, № 13. - P. 1708 - 1715.
252. Molnar P., Erdo S. Vinpocetine is as potent as phenytoin to block voltage-gated Na⁺ channels in rat cortical neurons // *European Journal of Pharmacology*. - 2001. – Vol. 285, № 2. - P. 2487 - 2497.
253. Morishima I. Plasma C-reactive protein predicts left ventricular remodeling and function after a first acute anterior wall myocardial infarction treated with coronary angioplasty // *Clin. Cardiol.* - 2002. - Vol.25, № 3. - P. 112 - 116.
254. Multipotent stem/progenitor cells with similar properties arise from two neurogenic regions of adult human brain / V. Kukekov, E. Laywell, O. Suslov et al. // *Exp. Neurol.* - 1999. - Vol.156, №2. - P. 333 - 344.
255. Olanov C.W. Selegiline: Current perspective on issues related to neuroprotection and mortality // *Neurology*. - 1996. - Vol. 47, № 13 - P. 210- 216.

256. Overexpression of Soluble Fas Attenuates Transplant Atherosclerosis in Rat Aortic Allografts / T. Wang, C. Dong, C. Susan et al. // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106, № 12. - P. 1536 - 1542.
257. Pellicano R. Helicobacter pylory seropositivity in patients with unstable angina // *Cardiovasc. Surg.* - 2003. - Vol. 44, № 5. - P.605 - 609.
258. Peltonen M., Rosen M., Lundberg V. Social patterning of myocardial infarction and stroke in Sweden: incident and survival // *Am. J. Epidemiol.* - 2000. Vol. 151, № 3. - P. 283 - 292.
259. Pereira C., Agostinho P., Oliveira C. Vinpocetine attenuates the metabolic dysfunction induced by amyloid beta-peptides in PC 12 cells // *Free Radic.* - 2000. Vol. 33, № 5. - P. 497 - 506.
260. Pharmacokinetics of vinpocetine and its main metabolite apovincamine acid before and after the chronic oral administration of vinpocetine to humans / P. Miskolezi, K. Kozma, M. Polrarr, L. Vereczkey // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* - 1990. - Vol. 23, №15. - P. 15.
261. Platelets and atherosclerosis / J. Mustard, E.Murphy, H. Rowsell, H. Downie // *J. Atheroscler. Res.* – 1964. - № 4 - P. 1-28.
262. Predictors of one-year mortality in diabetic and nondiabetic patients with ischemic stroke / W. Turaj, A. Slowik, J. Strojny, A. Szczudlik // *Pol. Merkuriusz. Lek.* - 2004. - Vol. 16, № 94. - P. 316 - 319.
263. Protective Functional of Transcription Factor TR3 Orphan Receptor in Atherosclerosis / K. Arkenbout, V. Waard, M. Bragt et al. // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106, № 4. - P.1530-1535.
264. Rachael D., Hazel H. Interleukin-1 receptor antagonist expression in human endothelial cells and atherosclerosis // *Artherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biol.* - 2000. - Vol. 20, № 11. - P.2394 - 2400.
265. Reduced Progression of Early Carotid Atherosclerosis After Antibiotic Treatment and Chlamydia pneumoniae Seropositivity / D. Sander, K. Winbeck, J. Klingelhofer et al. // *Circulation*. - 2002. - Vol.106, № 14. - P. 2428 - 2433.

266. Repeated Three-Dimensional Magnetic Resonance Imaging of Atherosclerosis Development in Innominate Arterias of Low-Density Lipoprotein Receptor-Knockout Mice / P. Hockings, T. Roberts, B. Hons et al. // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106, № 13. - P. 1716 - 1721.
267. Risk factor for stroke in subjects with normal blood pressure: a prospective cohort study / G. Engstrom, B. Hedblad, G. Berglund, L. Janzon // *Stroke*. - 2001. - Vol. 36, № 2. - P. 234 - 238.
268. Scrum neoptin in acute coronary syndrome / S. Gupta, S. Fredericks, R. Schwartzman et al. // *Lancet*. -1997. – Vol. 394, №. 2. - P. 1252 - 1253.
269. Siesjo B.K. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia // *Neurosurg* - 1992. - Vol. 77, № 3 - P.169 - 184.
270. Site-specific migration and neuronal differentiation of human neural progenitor cells after transplantation in the adult rat brain / A. Fricker, K. Carpenter, C. Winkler et al. // *Neurosci*. - 1999. - Vol. 19, № 14. - P. 5990 - 6005.
271. Stable stroke occurrence despite incidence reduction in an aging population / P. Thorvaldsen, M. Davidsen, H. Bronnum-Hansen, M. Schroll // *Stroke*. - 1999. - Vol. 30, № 12. - P. 2529 - 2534.
272. Stefanec T. How the endothelium and its bone marrow - derived progenitors influence development of disease // *Med. Hypotheses*. - 2004. - Vol. 62, № 2. - P. 247 - 251.
273. Stegmayr B., Asplund R. Stroke in Northern Sweden. *Scand // Public Health Supple*. - 2003. - Vol. 61, № 7. - P. 60 - 69.
274. Stephan H., Nelson J. Brain of Australian chiroptera. Encephalisation and macromorphology // *Zool*. - 1981. - Vol. 29, № 5. - P. 653 - 670.
275. Stole S. Indole derivatives as neuroprotectants // *Life Sci*. - 1999. - Vol. 65, № 1819. - P. 1943 - 1950.
276. Svendsen C.N., Caldwell M.A. Neural stem cells in the developing central nervous system: implications for cell therapy through transplantation // *Prog. Brain Res*. – 2000. - Vol. 127, № 1. - P. 13 - 21.

277. Synaptosomal response to oxidative stress: effect of vinpocetine / M.S. Santos, A.I. Duarte, P.I. Moreira, C.R. Oliveira // *Free Radic.* - 2000. - Vol. 32, № 1. - P. 57 - 66.
278. Szakall Sz., Boros I., Balkay L. Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study // *Neuroimaging.* - 1998. - Vol. 23. - № 8. - P.197 - 204.
279. Takeshita S., Zheng L., Brogi E. Therapeutic angiogenesis: a single intraarterial bolus of vascular endotheli growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model // *Clin Invest.* – 1994. - Vol. 93. – P. 662 - 670.
280. The dynamics of lipid exchange indexes of blood serum in experimental atherosclerosis and its correction / R. Piskoon, T. Shevchuck, S. Horbatyuk, T. Polesya, H. Savitska // *Annales.* - 2006. - Vol.19, № 1. - P. 163 - 165.
281. The nootropic drug vinpocetine inhibits veratridine-induced (Ca^{2+})I increase in rat hippocampal CA1 pyramidal cells / T. Zelles, L. Franklin, I. Koncz et al. // *Neurochem.* - 2000. Vol. 26, № 2. - P. 1095 - 1100.
282. The relationship between human cytomegalovirus infection and atherosclerosis development / R. Chen, S. Xiong, Y. Yang et al. // *Mol. Cell. Biochem.* - 2003. - Vol. 249, № 2. - P. 91 - 96.
283. Thompson G. Ahandbook of hyperlipidaemia-2-nd. ed. – London, 1994. – 200 p.
284. Transplantation of human neural progenitor cells into the neonatal rat brain: extensive migration and differentiation with long-distance axonal projections / U. Englund, R. Fricker, C. Lundberg et al. // *Exp. Neurol.* - 2002 - Vol.173, №1. - P. 1 - 21.
285. Truelsen G., Bonita R. Surveillance of Stroke: a global perspective Int. // *Epid.* - 2001. - Vol. 30, №. 6. - P. 11 - 16.
286. Vanderheyden M., Kerssehot E., Pauluc W. Pro-inflammatoru cutokines and endothelium dependent vasodilatation in the forearm. // *Eur. Heart J.* – 1998- Vol. 19. - P. 747 - 752.

287. Vascular Endothelial Growth Factor Enhances Cardiac Allograft Atherosclerosis / K. Lemstrom, R. Krebs, A. Nykanen et al. // *Circulation*. - 2002. - Vol.105, № 12. - P. 2524 - 2530.
288. Van der Ven A., Diest R., Hamulyak K. Herpes viruses, cytokines, and altered hemostasis in vital exhaustion // *Psychosom. Med.* - 2003. - Vol. 65, № 3. - P. 194 - 200.
289. Vincamine and vincanol are potent blockers of voltage-gated Na⁺ channels / S. Erdo, P. Molnar, V. Lakics et al. // *Pharmacol.* -1996 - Vol. 314, № 3. - P.69 - 73.
290. Vinpocetine pharmacokinetics in elderly subjects / R. Grandt, H. Beitinger, R. Schaltenbrand, W. Braun // *Arzneim Forschung*. - 1989, № 39. - P. 1591 - 1602.
291. Vinpocetine protects against excitotoxic cell death in primary cultures of rat cerebral cortex / S. Erdo, C. Ningsheng, B. Kiss et al // *European Journal of Pharmacology*. - 1990. – Vol. 187, № 2. - P. 551 - 553.
292. Vliegen I., Duijvesijn A. Cytomegalovirus infection aggravates atherogenesis in apo E knockout mice by both local and systemic immune activation // *Microbes Infect* . - 2004. - Vol. 6, № 1. - P. 17 - 24.
293. Wade D. T. Stroke: rehabilitation and longterm care // *Lancet*. - 1992.- Vol. 339. - P. 791 – 793.
294. Walter R. J., Choi C. J. Histologic Validation of in vivo characterization of plaque components by intravascular MRI: Annual Scientific Sessions / EURO CMR 2004 Meeting of the Society for Cardiovascular Magnetic Reconance // *Cardiovascular* - 2004. - Vol. 6, №1. - P. 95 - 96.
295. Wendland G., Klever D., Kosten G. Effektivitat der KHK-Pravension // *Kardiol*. - 2002. – Vol. 91, № 14. - P. 49 - 60.
296. Yukihiro H., Uichi I., Masafumi T. Increased levels of monocyte related cytokines in patients with unstable angina // *Atherosclerosis*. - 2002. - Vol. 161, №. 2. - P.403 - 408.

297. Zhang Xiang-yu, Zao Shui-Ping Endothelium-dependent-independent functions are impaired in patients with coronary heart disease // Atherosclerosis. - 2000. - Vol. 149, № 4. - P. 19 - 24.

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Проректор з наукової роботи
Вінницького національного
медичного університету**

ім. М. І. Пирогова

проф. І.В. Сергета

"15" квітня 2007



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1.Препозиції для впровадження:** „Морфофункціональні особливості головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії“.
- 2.Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, аспірант кафедри медичної біології Горбатюк С.М.
- 3.Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
- 4.Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра гістології.
- 5.Терміни впровадження:** квітень-червень 2007 року .
- 6.Форма впровадження:** в навчальний процес - в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри гістології

Вінницького національного

медичного університету ім. М.І. Пирогова,

доктор медичних наук, професор

М.С. Пушкар

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Вінницького національного
медичного університету

ім. М. І. Пирогова

проф. І.В. Сергета



" травня 2007

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Пропозиції для впровадження: „Морфофункціональні особливості головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії”.

2.Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, аспірант кафедри медичної біології Горбатюк С.М.

3.Джерело інформації: матеріали кандидатської дисертації.

4.Базова установа, яка проводить впровадження: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра оперативної хірургії та топографічної анатомії.

5.Терміни впровадження: квітень-червень 2007 року .

6.Форма впровадження: в навчальний процес — в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри оперативної хірургії

та топографічної анатомії

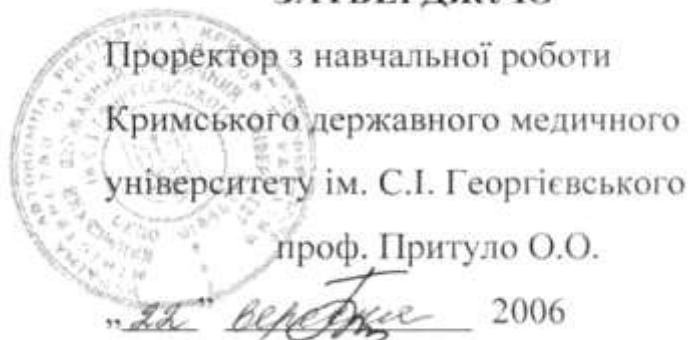
Вінницького національного

медичного університету ім. М.І. Пирогова,

доктор медичних наук, професор

Г.Я. Костюк

ЗАТВЕРДЖУЮ

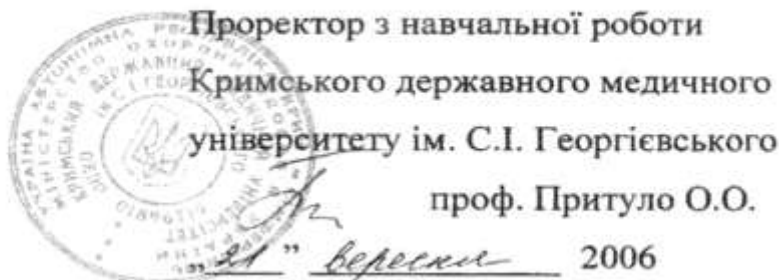


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиції для впровадження:** „Морфофункціональні особливості головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії”.
- 2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, аспірант кафедри медичної біології Горбатюк С.М.
- 3. Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, кафедра нормальної анатомії людини.
- 5. Терміни впровадження:** вересень - листопад 2006 року .
- 6. Форма впровадження:** в навчальний процес - в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри нормальної анатомії людини
Кримського державного медичного
університету ім. С.І. Георгієвського
доктор медичних наук, професор

В.С. Пикалюк

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з навчальної роботи
Кримського державного медичного
університету ім. С.І. Георгієвського
проф. Притуло О.О.

21 " вересня " 2006

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиції для впровадження:** „Морфофункціональні особливості головного мозку при експериментальній диеліпопротеїдемії”.
- 2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, аспірант кафедри медичної біології Горбатюк С.М.
- 3. Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, кафедра медичної біології, Паразитології і генетики.
- 5. Терміни впровадження:** вересень - листопад 2006 року .
- 6. Форма впровадження:** в навчальний процес - в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри медичної біології,
паразитології і генетики
Кримського державного медичного
університету ім. С.І. Георгієвського
доктор медичних наук, професор

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'K.L. Lazarev'.

К.Л. Лазарєв

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з навчальної роботи
Харківського державного медичного
університету



В.В.М'ясоєдов
„25” листопада 2006

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** „Морфофункціональні особливості головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії”.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, аспірант кафедри медичної біології Горбатюк С.М.
3. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Харківський державний медичний університет, кафедра гістології, цитології та ембріології.
5. **Терміни впровадження:** вересень - листопад 2006 року .
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес - в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри гістології,
цитології та ембріології
Харківського державного медичного
університету
доктор медичних наук, професор



С.М. Масловський

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з навчальної роботи
Харківського державного медичного
університету
проф. В.В.М'ясоєдов
"24" листопада 2006



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. **Пропозиції для впровадження:** „Морфофункціональні особливості головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії”.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, аспірант кафедри медичної біології Горбатюк С.М.
3. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Харківський державний медичний університет, кафедра анатомії людини.
5. **Терміни впровадження:** вересень - листопад 2006 року .
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес - в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри анатомії людини
Харківського державного медичного
університету
доктор медичних наук, професор

С.М. Калашникова С.М. Калашникова

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з навчальної роботи
Харківського державного медичного
університету
проф. В.В.М'ясоєдов
11 жовтня 2006



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиції для впровадження:** „Морфофункціональні особливості головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії”.
- 2. Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ІМ.М.І. Пирогова, аспірант кафедри медичної біології Горбатюк С.М.
- 3. Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Харківський державний медичний університет, кафедра медичної біології.
- 5. Терміни впровадження:** вересень - листопад 2006 року .
- 6. Форма впровадження:** в навчальний процес - в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

В.о. завідувача кафедри медичної
біології, доц.



Б.В.Кулаченко

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

Української медичної

стоматологічної академії

проф. Грицай Н.М.



2006

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** „Морфофункціональні особливості головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії“.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, аспірант кафедри медичної біології Горбатюк С.М.
3. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра медичної біології, паразитології і генетики Української медичної стоматологічної академії.
5. **Терміни впровадження:** вересень - листопад 2006 року .
6. **Форма впровадження:** в навчальний процес - в матеріали лекцій та практичних занять, в наукову роботу кафедри.

Завідувач кафедри медичної біології

Української медичної стоматологічної

академії д. м. н., професор

С.І.Дубінін

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Проректор з наукової роботи
 Буковинського державного
 медичного університету
 д.мед.н., професор *Сидорчук І.Й.*
 вересня 2006 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** „Морфофункціональні особливості головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії”.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова.
3. **Автор** - аспірант кафедри медичної біології Горбатюк С.М.
4. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет.
6. **Форма впровадження:** науковий і навчальний процес - у матеріали лекцій і практичних занять.
7. **Терміни впровадження:** вересень - листопад 2006 року.

Акт підписано:

„*15*” *вересня* 2006 р.

**Зав. кафедри анатомії людини
 Буковинського державного
 медичного університету
 доктор медичних наук, професор**



Б.Г.Макар

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Буковинського державного
медичного університету
д.мед.н., професор *Сидорчук І.Й.*
13 вересня 2006 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** „Морфофункціональні особливості головного мозку при експериментальній дисліпопротеїдемії”.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова.
3. **Автор** - аспірант кафедри медичної біології Горбатюк С.М.
4. **Джерело інформації:** матеріали кандидатської дисертації.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Буковинський державний медичний університет.
6. **Форма впровадження:** науковий і навчальний процес - у матеріали лекцій і практичних занять.
7. **Терміни впровадження:** вересень 2006 року.

Акт підписано:

13 вересня 2006 р.

Професор кафедри загальної та
оперативної хірургії з топографічною анатомією
Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук



Ю.Т.Ахтеміїчук