

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
"ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ"

Головатюк Людмила Михайлівна

УДК: 616.36-002-009-06: 612.335

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ТОВСТОЇ
КИШКИ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ**

14.03.01 – нормальна анатомія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Тернопіль – 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у державному вищому навчальному закладі "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України".

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Пришляк Антоніна Михайлівна**, державний вищий навчальний заклад "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", професор кафедри анатомії людини.

Офіційні опоненти:

доктор біологічних наук, професор **Котляренко Лідія Теодорівна**, Національна академія внутрішніх справ, професор кафедри криміналістичних експертиз;

доктор медичних наук, професор **Макар Богдан Григорович**, Буковинський медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри анатомії людини.

Захист відбудеться 21 вересня 2012 р. о 13 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці державного вищого навчального закладу "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 20 вересня 2012 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор біологічних наук, професор

І.М. Кліщ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними Всесвітньої Організації охорони здоров'я хвороби органів травлення є одними з найбільш поширених у світі, займають третє місце після захворювань серцево-судинної системи та онкологічних патологій (Міщук В.Г. і співавт., 2008; Андреева І.В. і співавт., 2011; Ткач С.М., 2011; Gaspers L.D., Thomas A.P., 2005). Поширенню гастроентерологічних захворювань сприяють такі чинники: нераціональне харчування, забруднення довкілля, неконтрольоване вживання медикаментів, зростання наркоманії, алкоголізму, стреси, хімізація усіх сфер життєдіяльності людини (Пауков В.С., Ерохин Ю.А., 2004; Котляренко Л.Т., 2006; Жукова В.Б., Просоленко К.А., 2008; Волошин О.І. та співавт., 2009; Ellis H., 2007).

Всі органи шлунково-кишкового тракту являють собою єдину функціональну систему, ланки якої тісно пов'язані між собою нейрогуморальною, імунною та ендокринною регуляцією (Кімакович В.Й. і співавт., 2004; Лісничук Н.Є., 2006; Логинов А.С., 2006). Складні багатогранні і не до кінця вивчені зв'язки існують між печінкою і кишками (Белоусова Е.А., 2002; Шульгай А.Г., 2005; Валуйских Е.Ю. і співавт., 2008; Губергриц Н.Б., Клочков А.Е., 2011; Longstreth G.E. et.al., 2006).

На сьогоднішній день спостерігається зростання уражень товстої кишки. За розповсюдженістю пошкодження даного органа травної системи можна віднести до хвороб цивілізації. Причиною такого росту захворюваності є, в першу чергу, хімізація всіх галузей життєдіяльності людини, зокрема, широке використання не тільки в промисловості та сільському господарстві, а й в побуті хімічних речовин (особливо хлорованих вуглеводнів), що призводить до виникнення складних патологічних процесів в організмі та у товстій кишці зокрема (Звенигородская Л.А., Шашкова И.А., 2004; Маер К.А., 2007; Степанов Ю.М., Федорова Н.С., 2010; De Olivera Neto I.P., 2004). Серед вуглеводнів особливо небезпечним є тетрахлорметан. Це широко розповсюджена сполука, яка входить до складу миючих засобів, лаків, фарб, розчинників. Цей ксенобіотик потрапляє в організм людини переважно через дихальні шляхи та шлунково-кишковий тракт і спричиняє розвиток патологічних змін в різних органах та системах. Слід відмітити, що тісний анатомічний і функціональний зв'язок органів травлення обумовлюють розвиток поєднаних патологій (Андрейчин С.М., 2002; Крыжановский Г.М., 2002; Корнійчук І.Ю. і співавт., 2011; Nijhow H.W. et al. 2006). В першу чергу уражається печінка, яка виконує бар'єрну функцію. Розвиток патологічних змін в печінці призводить до порушення структури та функціонування кишок. Причому, більш виражені деструктивні процеси виникають в товстій кишці (Гайворонский И.В. и др., 2004; Pallis E., 2006). Варто зазначити, що до сьогоднішнього дня товста кишка є предметом вивчення анатомів, топографоанатомів, гістологів, патологоанатомів, ембріологів, імунологів, ендокринологів, мікробіологів, гастроентерологів, хірургів (Ногаллер

А.М., 2001; Гаїна Н.І., Макар Б.Г., 2004; Козлов В.А. і співавт., 2006; Собковська Х.О., 2008; Ахтемійчук Ю.Т., 2009, Гнатюк М.С. і співавт., 2009; Cantor M.Y., 2005). Клініцисти також не завжди задоволені результатами діагностики, лікування, профілактики ушкоджень товстої кишки (Мосієнко Г.П., 2006; Георгіяну М.А., Корсунов В.А., 2008; Головенко О.В. і співавт., 2011).

Хронічні запальні захворювання товстої кишки частіше спостерігаються у великих промисловорозвинутих країнах, причому, значно вищою є захворюваність міського населення (Мацукатова Б.О. і співавт., 2009). Не дивлячись на значні успіхи гастроентерології, досягнуті втіленням в клінічну практику нових методів діагностики, лікування та профілактики патологій шлунково-кишкового тракту, до цього часу в патогенезі токсичних колітів залишається ще багато суперечливих і навіть не вивчених питань, а діагностика, профілактика і лікування цих захворювань є одним із важливих завдань сучасної клінічної гастроентерології (Григорьев П.Я. і співавт., 2000; Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В., 2009; Незгода І.І., Науменко О.М., 2011; Broome U. et al., 2008). Особливо багато нез'ясованих запитань виникає при вивченні поєднаних ушкоджень органів травлення. Все це визначає актуальність та важливість вивчення патологій товстої кишки токсичного генезу та необхідність їх детального і об'єктивного дослідження.

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

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

Завдання дослідження:

1. Вивчити за допомогою методів якісної та кількісної морфології особливості структурних змін стінки товстої кишки при токсичному ураженні печінки.
2. Дослідити структурні зміни судинного русла товстої кишки в умовах експериментального токсичного ураження печінки.
3. З'ясувати особливості біохімічних змін та імунореактивності організму при токсичному пошкодженні печінки та товстої кишки.
4. Уточнити особливості локальних імунних реакцій у товстій кишці при токсичному ураженні печінки тетрахлорметаном.
5. З'ясувати наявність кореляційних взаємозв'язків між деякими біохімічними показниками

та морфометричними параметрами товстої кишки при токсичному гепатиті.

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

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

Методи дослідження: гістологічні, гістохімічні – для з'ясування структурних змін в оболонках товстої кишки при токсичному гепатиті; ін'єкційний – для встановлення змін ангіоархітектоніки мікрогемоциркуляторного русла оболонок досліджуваного органа при змодельованій патології; імуногістохімічний – для визначення особливостей локальних імунних реакцій у слизовій оболонці ушкодженої товстої кишки; морфометричні – для вивчення кількісної морфологічної оцінки закономірностей ремоделювання структур досліджуваного органа при тетрахлорметановому гепатиті; біохімічні – для оцінки активності систем про- та антиоксидантів організму; імунологічні – для визначення стану імунної системи організму за умов токсичного гепатиту; математичний і статистичний – для об'єктивізації та інформативності отриманих кількісних даних.

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

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

Виявлено істотні порушення в імунологічному статусі: зміни клітинного і гуморального

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

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

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

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

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

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

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

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднено на: XI Ювілейному міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених, присвячений 50-річчю заснування ТДМУ (Тернопіль, 2007), міжобласній науково-практичній конференції „Діагностика і терапія поєднаних хвороб органів травлення” (Тернопіль, 2007), Міжнародній науково-практичній конференції „Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі і при патології” (Тернопіль, 2009), науково-практичній конференції присвяченій дню науки в

Україні «Вклад молодих спеціалістів в розвиток науки і практики» (Харків, 2010), науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб» (Вінниця, 2010), науково-практичній конференції «Человек – природа – общество: теория и практика безопасности жизнедеятельности, экологии и валеологии» (Сімферополь, 2010), XV Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2011).

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

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 166 сторінках (основний обсяг становить 136 сторінок), ілюстрована 15 таблицями, 37 рисунками. Робота складається зі вступу, 4 розділів, списку використаних джерел, який налічує 210 найменувань вітчизняної та зарубіжної літератури, додатків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Всестороннім комплексом морфологічних методів досліджена товста кишка 82 білих статевозрілих щурів-самців, які були розділені на 4-и групи. 1-а група (контрольна) нараховувала 20 дослідних практично здорових тварин, які знаходилися у звичайних умовах віварію; 2-а – 22 білих щурів із змодельованим токсичним гепатитом, евтаназію яких здійснювали через 1 добу від початку експерименту; 3-я – 19 дослідних тварин із токсичним гепатитом, товсту кишку яких вивчали через 7 діб від початку досліду; 4-а – 21 білого щура з токсичним гепатитом, евтаназію яких виконували через 14 діб від початку досліду.

Досліди на експериментальних білих щурах проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та узгоджених з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose) (Страсбург, 1986).

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

Токсичний гепатит моделювали шляхом внутрішньошлункового введення 50,0 % розчину чотирихлористого вуглецю на оливковій олії у добовій дозі 0,2 мл чистої речовини на 100 г маси тіла тварини. Евтаназію дослідних тварин здійснювали за допомогою крововипускання в умовах тіопентал-натрієвого наркозу.

Вирізані шматочки товстої кишки фіксували в 10,0 % розчині нейтрального формаліну.

Через 14 діб забраний матеріал проводили через етилові спирти зростаючої концентрації і поміщали в парафін. Мікротомні зрізи товщиною 5-8 мкм після депарафінізації забарвлювали гематоксилін-еозином за ван-Гізон, Маллорі, Вейгертом. Імуноморфологічно виявляли плазматичні клітини з Ig A, Ig M, Ig G, Ig E. При цьому мікротомні зрізи товстої кишки обробляли моноспецифічними антисироватками проти вказаних класів імуноглобулінів, кон'югованими із ізотіоціанатом флюоресцеїну, застосовуючи прямий метод Кунса з відповідними контролюями. Оброблені мікропрепарати вивчали за допомогою люмінесцентного мікроскопа «Люмам Р-8». У люмінесцентному світлі підраховували плазматичні клітини, що давали специфічне світіння на 1 мм² слизової оболонки досліджуваного органа. Визначення секреторного Ig A у слизовій оболонці товстої кишки проводили методом роздільної імунодифузії в агарі з специфічною сироваткою проти SIg A.

Дослідження гістологічних препаратів товстої кишки здійснювали за допомогою мікроскопів МБД-6, МБД-11, «Люмам Р-8». При морфометричному вивченні даного органа визначали товщини слизової та м'язової оболонок, а також підслизової основи. Вираховували також підслизово-м'язовий та слизово-м'язовий індекси. Визначали на гістологічних препаратах товстої кишки товщину серозної оболонки, відносний об'єм епітеліоцитів, капілярів, капілярно-епітеліальні відношення, висоту покривних епітеліоцитів, діаметр ядер епітеліоцитів, ядерно-цитоплазматичні відношення в епітеліоцитах, глибину та ширину крипт, відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів. Проводили також морфометрію артерій товстої кишки середнього (зовнішній діаметр 51-125 мкм) й дрібного (зовнішній діаметр 26-50 мкм) калібрів. При цьому вимірювали зовнішні та внутрішні діаметри артерій, товщину медії, індекс Керногана, висоту ендотеліоцитів, діаметр ядер ендотеліоцитів, ядерно-цитоплазматичні відношення в ендотеліоцитах, відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів.

У частини тварин вивчали мікрогемоциркуляторне русло за допомогою ін'єкції судин туш-желатиною сумішшю з наступним просвітленням мікропрепаратів, а також забарвленням гематоксилін-еозином. На отриманих препаратах проводили морфометрію судин мікрогемоциркуляторного русла в слизовій, м'язовій оболонках і підслизовій основі товстої кишки. При цьому визначали діаметр просвіту артеріол, прекапілярів, капілярів посткапілярів, венул, а також щільність судинного русла на 1 мм² тканини.

Інтенсивність вільнорадикальних процесів оцінювали за вмістом у сироватці крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду (Стальная И.Д., Гавришвили Т.Г., 1977). Стан антиоксидантного захисту оцінювали за активністю каталази (Королук М.А. і співавт., 1988), вмістом церулоплазміну в сироватці крові (Владимиров Ю.А., 1998), рівень ендогенної інтоксикації організму оцінювали шляхом визначення еритроцитарного індексу інтоксикації (Гаврилов В.Б. і співавт., 1999).

У крові досліджуваних тварин визначали концентрацію основних класів імуноглобулінів (Ig A, M, G), фагоцитарне число (ФЧ), відсоток фагоцитуючих лейкоцитів (% ФЛ) і рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦК).

Визначали також взаємозв'язки між морфометричними та біохімічними показниками. При цьому використовувався кореляційний аналіз з вираховуванням коефіцієнта (r) парної кореляції (Автандилов Г.Г., 2002). Силу зв'язку оцінювали за 4-а ступенями: сильний ($r=0,7-0,9$), значний ($r=0,5-0,7$), помірний ($r=0,3-0,5$), слабкий ($r<0,3$). Отримані кількісні показники обробляли статистично. Достовірність різниці між порівнювальними цифровими величинами визначали за допомогою критерію Стюдента. Статистичну обробку здійснювали методом варіаційної статистики з використанням програми "Microsoft Excel".

Результати досліджень та їх обговорення. При гістологічному вивченні товстої кишки інтактних тварин чітко відрізнялися всі оболонки даного органа (слизова, м'язова та серозна оболонки і підслизова основа). Структура стінки неураженої товстої кишки була звичайною, відмічався незначний набряк в оболонках досліджуваного органа, що можна пов'язати з евтаназією дослідних тварин.

На 2-у добу досліду у товстій кишці світлооптично спостерігалися виражений набряк строми у слизовій, м'язовій оболонках та підслизовій основі, повнокрів'я судин, крововиливи, дистрофічні та некротичні зміни епітеліоцитів, клітинні інфільтрати. На 7 добу експерименту альтеративні процеси прогресували: спостерігалися виражені стромальний та перивазальний набряки, дистрофічні та некробіотичні зміни епітеліоцитів, гладких міоцитів, ендотеліоцитів, дифузна клітинна інфільтрація строми розволокнення та дезорганізація тканин. На 14-у добу експерименту відмічалось зменшення дистрофії та некрозу тканин і клітин порівняно із сьомою добою, суттєво зменшилася також клітинна інфільтрація строми в оболонках досліджуваного органа. Встановлено, що патологічні зміни у стінці досліджуваного органа найбільш вираженими були на 7-у добу досліду.

Морфометрично виявлено, що товщина слизової оболонки товстої кишки на 2-у добу проведеного експерименту збільшилася на 4,28 %, на 7-у – на 12,5 %, на 14-у – на 8,0 %. Товщина підслизової основи відповідно зросла – на 6,4 %; 15,5 %; 11,3 %. Товщина м'язової оболонки в даних експериментальних умовах збільшилася на 2,5 %; 5,6 %; 5,5 %, а аналогічний параметр серозної оболонки товстої кишки відповідно зріс на 3,97 %; 15,1 %; 11,9 %. Виявлені зміни морфометричних параметрів обумовлені в основному набряком, розволокненням, дезорганізацією тканин, дистрофічними та некробіотичними змінами клітин та тканин.

Висота покривних епітеліоцитів слизової оболонки досліджуваного органа на 2-у добу досліду збільшилася на 4,6 %; на 7-у – на 13,3 %; на 14-у – на 8,7 %. Діаметри ядер вказаних клітин відповідно зросли на 5,4 %; 15,4 %; 9,6 %. Глибина крипт при змодельованій патології у

вказані вище строки експерименту збільшилася на 3,27 %; 11,9 %; 8,07%, ширина крипт – на 6,4 %; 15,9 %; 11,0%. Нерівномірні, диспропорційні зміни просторових характеристик епітеліоцитів та їх ядер призводили до порушень ядерно-цитоплазматичних відношень в цих клітинах. Найвираженіші зміни досліджуваного морфометричного параметра виявлені через 7 діб від початку досліду. При цьому ядерно-цитоплазматичні відношення статистично достовірно ($p < 0,05$) збільшилися на 3,5 %. Виявлені зміни досліджуваного морфометричного показника свідчили про істотні порушення структурного клітинного гомеостазу (Саркисов Д.С., 1997; Черкасов В.В., 2003).

В досліджуваних умовах експерименту зміненими виявилися також інші відносні морфометричні параметри товстої кишки. Нерівномірні, диспропорційні зміни просторових характеристик слизової оболонки, підслизової основи, м'язової оболонки товстої кишки на 7-у добу токсичного гепатиту призводили до істотних порушень співвідношень між морфометричними параметрами названих структур, які адекватно відображали підслизово-м'язовий та слизово-м'язовий індекси. Так, підслизово-м'язовий індекс через 7 діб від початку досліду статистично достовірно ($p < 0,05$) зріс з $0,330 \pm 0,009$ до $0,351 \pm 0,006$, тобто на 6,36 %, що свідчило про порушення органного клітинного гомеостазу. Порушення тканинного структурного гомеостазу в товстій кишці адекватно підтверджувалося капілярно-епітеліальними відношеннями у слизовій оболонці досліджуваного органа. Вказаний морфометричний параметр у контрольних спостереженнях дорівнював $0,230 \pm 0,005$, на другу добу експерименту – $0,227 \pm 0,004$, через 7 діб – $0,210 \pm 0,003$ на 14-у – $0,220 \pm 0,006$. Варто зазначити, що на другу та сьому доби експерименту наведений морфометричний параметр знижувався відповідно на 1,3 % і 8,7 %. Це свідчило про погіршення кровопостачання структур слизової оболонки ураженої товстої кишки. На 14-у добу цей показник виявився меншим на 4,3 % за аналогічний контрольний.

В даних умовах експерименту нерівномірно, диспропорційно змінювалися відносні об'єми епітеліоцитів і капілярів, що призводило до порушень капілярно-епітеліальних відношень, які статистично достовірно ($p < 0,05$) зменшилися на 8,7 %, що свідчило про погіршення кровопостачання вказаних структур товстої кишки. Глибина крипт слизової оболонки товстої кишки та їх ширина найвираженіше зміненими виявилися через 7 діб від початку досліду і статистично достовірно зросли ($p < 0,01$) на 11,9 і 15,9 %. Варто зазначити, що відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів слизової оболонки товстої кишки через 7 діб токсичного гепатиту збільшився майже у 40 разів.

В змодельованих патологічних умовах структурної перебудови зазнавали також артерії середнього та дрібного калібрів товстої кишки. Більш виражені зміни були у останніх. Так, на 2-у добу досліду зовнішній діаметр артерій дрібного калібру зріс на 3,1 %, через 7 діб – на 6,2 %, а на 14-у добу – на 3,96 %. Товщина медії в даному експерименті відповідно збільшилася на 5,8 %; 14,5

% та 8,7 %. Просвіт досліджуваних судин зменшився. Варто зазначити, що найбільш звуженими артерії дрібного калібру досліджуваного органа виявилися через 7 діб токсичного гепатиту. При цьому внутрішній діаметр вказаних судин з високим ступенем достовірності ($p < 0,001$) знизився на 16,96 %. Індекс Керногана артерій дрібного калібру товстої кишки при токсичному гепатиті зменшувався. Так, на 2-у добу експерименту вказаний параметр знизився на 23,58 %, через 7 діб – на 41,5 %, а на 14-у добу – на 30,2 %. Потовщення стінки артерій дрібного калібру товстої кишки, звуження їх просвіту, суттєві зміни індексу Керногана свідчили про істотне зниження пропускної здатності цих судин досліджуваного органа при токсичному гепатиті і погіршення кровопостачання досліджуваного органа. Висота ендотеліоцитів артерій дрібного калібру товстої кишки в умовах змодельованої патології зростала. Так, на 2-у добу даного експерименту вказаний морфометричний показник збільшився на 3,38 %, через 7 діб – на 15,2 %, на 14-у добу – на 8,47 %. Діаметр ядер цих клітин відповідно збільшився на 3,8; 19,6 та 9,0 %. Ядерно-цитоплазматичні відношення в цих клітинах змінювалися. При цьому вони відповідно зросли на 1,1; 8,36 і 1,8 %. Відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів досліджуваних судин при перебігу токсичного гепатиту збільшувався. Так, у контрольних спостереженнях вказаний морфометричний параметр дорівнював ($2,50 \pm 0,04$) %, що деякі дослідники пов'язують з апоптозом клітин, на 2-у добу експерименту наведений показник статистично достовірно ($p < 0,001$) зріс у 4,68 раза, через 7 діб – у 10,9 раза, а на 14-у добу – у 6,68 раза. Наведені та проаналізовані дані свідчать, що найбільше ушкоджених ендотеліоцитів у артеріях дрібного калібру товстої кишки виявилось через 7 діб від початку досліджу.

Істотно змінювалися також структура і ангіоархітектоніка судин мікрогемоциркуляторного русла товстої кишки при токсичному гепатиті. Світлооптичними та морфометричними методами встановлено, що найбільш вираженою структурна перебудова судин мікрогемоциркуляторного русла товстої кишки була через 7 діб від початку токсичного ураження печінки. При цьому відмічалася виражена звивистість судин, нерівномірність їх діаметру, наявність безсудинних зон, переважали явища спазму, тобто звуження артеріальних ланок мікрогемоциркуляторного русла (артеріол, прекапілярів) і обмінної частини (капілярів) та розширення виносних ланок – його венозної частини (посткапілярів та венул). Це свідчило про домінування венозного застою в судинах мікрогемоциркуляторного русла. Структурна перебудова цих судин у найбільшому ступені відмічалася у підслизовій основі товстої кишки. Так, у слизовій оболонці товстої кишки через 7 діб від початку досліджу діаметр артеріол зменшився на 12,6 %, прекапілярів – на 11,3 %, капілярів – на 8,6 %, а діаметри посткапілярів і венул відповідно збільшилися на 13,4 і 15,1 %. У підслизовій основі товстої кишки наведені морфометричні параметри судин мікрогемоциркуляторного русла в даних умовах експерименту відповідно статистично достовірно ($p < 0,001$) змінилися на 16,2 %; 12,56 %; 11,1 %; 17,3 % і 19,0 %, а у м'язовій оболонці

досліджуваного органа – на 8,9 %; 8,8 %; 8,2 %; 8,7 % та 9,96 %. Найвираженіші зміни структури та ангіоархітекτονіки судин мікрогемоциркуляторного русла у підслизовій основі ураженої товстої кишки, можливо, пов'язані з особливостями складових та структури вказаної оболонки досліджуваного органа.

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

Проведеними дослідженнями встановлено, що в мікрогемоциркуляторному руслі в змодельованих патологічних умовах переважали явища спазму, тобто звуження артеріальних ланок мікроциркуляторного русла та розширення венозних ланок – його венозної частини. Це призводило до венозного повнокрів'я. Варто вказати, що тривале венозне повнокрів'я обумовлює розвиток набряку в судинній стінці та перивазальних тканинах і підтримує стан гіпоксії (Куприянов В.В., 1990). Остання сприяє посиленню набряку, а також веде до дистрофічних та некробіотичних змін тканин. Це призводило до виникнення запального процесу всіх ланок мікрогемоциркуляторного русла та перивазальної тканини, що могло призводити до блоку капілярів і виключення їх з системи кровотоку. Необхідно зазначити, що вказані явища виявлялися вже при світлооптичному дослідженні гістологічних препаратів ураженої товстої кишки.

У процесі виконання роботи вивчено також локальні імунні реакції у слизовій оболонці товстої кишки при змодельованому токсичному гепатиті. Отримані при цьому показники свідчать, що в усі строки змодельованої патології вони суттєво змінювалися. Так, на 2-у добу токсичного гепатиту число плазматичних клітин з Ig A на 1 мм² слизової оболонки ушкодженої товстої кишки статистично достовірно ($p < 0,05$) зросло з $310,4 \pm 9,3$ до $341,4 \pm 9,6$, тобто майже на 10,0 %, плазмоцитів з Ig M – на 20,3 %, з Ig G – на 15,0 %, з Ig E – на 18,5 %. При цьому рівень секреторного Ig A у слизовій оболонці досліджуваного органа збільшився на 9,7 %. Варто зазначити, що у більшому ступені наведені імуноморфологічні показники виявилися змінені на 7-у добу експерименту. В даних експериментальних умовах число плазматичних клітин з Ig A, M, G, E у слизовій оболонці ушкодженої товстої кишки суттєво зросло порівняно з контрольними спостереженнями. При цьому кількість плазмоцитів з Ig A в даних експериментальних умовах достовірно ($p < 0,01$) збільшилося на 25,5 %, з Ig M – на 80,5 %, з Ig G – на 65,0 %, а з Ig E – на 30,0 %. Рівень секреторного імуноглобуліну A у слизовій оболонці досліджуваного органа при цьому зріс на 33,3 % порівняно з аналогічним контрольним показником. На 14-у добу експерименту

досліджувані імуноморфологічні параметри змінювалися у меншому ступені порівняно з попередніми даними. Так, число плазматичних клітин з Ig A у слизовій оболонці товстої кишки в досліджуваних умовах експерименту статистично достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялося від аналогічної контрольної величини, число плазмоцитів з Ig M при цьому виявилось збільшеним на 55,0 %, з Ig G – на 45,8 %, а плазмоцитів з Ig E – на 20, 6 %. Рівень секреторного імуноглобуліну при цьому дорівнював ($0,810 \pm 0,021$) г/л і статистично достовірно ($p < 0,05$) перевищував аналогічну контрольну ($0,720 \pm 0,018$) г/л величину на 12,5 %. Наведене свідчить, що на 14-у добу токсичного гепатиту локальні імунні реакції у слизовій оболонці товстої кишки були менш зміненими порівняно з попередньою групою спостережень, але істотно відрізнялися від аналогічних у контрольних показників.

Динаміка змін досліджуваних імуноморфологічних показників слизової оболонки товстої кишки при токсичному гепатиті виявилася нерівномірною, диспропорційною, що свідчило, що вивчені місцеві імунні реакції напружені та нестабільні, тобто локальний імунний гомеостаз досліджуваного органа істотно порушується при змодельованій патології, що істотно знижує захист слизової оболонки від різних ушкоджуючих факторів. Все це свідчить, що місцевим імунним реакціям належить важлива роль у патоморфогенезі уражень товстої кишки. Важливою ланкою місцевого імунного гомеостазу кишки є SIgA, який забезпечує “першу лінію захисту” слизової оболонки від агресивної дії різних пошкоджуючих агентів. Зниження концентрації SIgA свідчить про суттєве порушення вказаного бар’єру захисту. Плазматичні клітини-продуценти IgG формують другу лінію захисту імунологічного бар’єру слизових оболонок.

Спостерігалися зміни біохімічних показників при токсичному гепатиті. Так, на 2-у добу досліді рівень малонового діальдегіду, концентрація дієнових кон’югатів у сироватці крові з високим ступенем достовірності ($p < 0,001$) відповідно зростали на 64,5 % та у 3,6 раза. В результаті проведених нами досліджень виявлено, що при експериментальному токсичному ураженні печінки активність каталази в сироватці крові статистично достовірно знизилася на 2-у добу спостереження на 26,5 %, на 7-у добу зростала на 39,6 % і на 14-у – на 42,7 %. Можливо, це є результатом мобілізації захисно-компенсаторних механізмів у відповідь на інтенсифікацію вільнорадикальних процесів. З іншого боку, у пізніші строки підвищення активності каталази за умов даного захворювання є наслідком деструктивної дії гепатотоксину на мембрани гепатоцитів та виходу ферменту в позаклітинний простір.

Варто зазначити, що в ураженому організмі внаслідок змін в антиоксидантній системі порушуються механізми утилізації та інактивації пероксидних продуктів, що сприяє надмірному накопиченню метаболітів ПОЛ у крові. У змодельованих патологічних умовах концентрація церулоплазміну у сироватці крові на 2-у добу токсичного гепатиту достовірно ($p < 0,001$) зменшилася на 38,6 %, на 7-у – на 23,4 %, на 14-у – на 26,5 %. Еритроцитарний індекс інтоксикації

в даних умовах експерименту зростав відповідно у 2,15: 2,3 та 2,1 раза. Істотне збільшення у сироватці крові рівнів малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, зниження вмісту церулоплазміну свідчило про посилення пероксидного окиснення ліпідів та істотне зменшення антиоксидного захисту.

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

Проведені дослідження виявили також суттєві зміни в імунологічному статусі експериментальних тварин. У змодельованих патологічних умовах істотно зростав вміст циркулюючих імунних комплексів на 2-у добу у 2,3 раза, на 7-у – у 3,0 раза і на 14-у – у 2,0 раза порівняно з інтактною групою тварин. За даного ураження у дослідних тварин суттєво змінювалася фагоцитарна активність лейкоцитів. Так, нами відмічено зниження двох основних параметрів фагоцитуючої системи: фагоцитарного числа (ФЧ) та кількості фагоцитуючих лейкоцитів (% ФЛ). При цьому фагоцитарне число на 2-у добу експерименту зменшилося на 18,1 %, на 7-у – на 26,9 %, а на 14-у – на 28,1 %. Відсоток фагоцитуючих лейкоцитів змінювався майже аналогічно. Так, на 2-у добу досліду вказаний показник статистично достовірно ($p < 0,001$) зменшився з $(33,6 \pm 1,8)$ до $(24,4 \pm 1,2)$ %, тобто на 27,38 %, на 7-у – на 36,9 %, а на 14-у – на 36,3 %. Наведене свідчило, що в умовах експерименту функціональна здатність фагоцитів істотно погіршувалася у всі терміни спостереження. Описана динаміка змін функціонування фагоцитуючої системи стверджує істотне пригнічення її активності та зниження неспецифічного клітинного імунітету організму дослідних тварин.

Варто зазначити, що імуноглобуліни виконують важливу захисну функцію, зменшуючи антигенну активність чужорідних речовин, антигенів, мікробів, які проникли в кишку. При виражених деструктивних процесах у стінці кишки (у стромі та слизовій оболонці) появлялися імунні комплекси та дегранульовані мастоцити. Імунні комплекси, а також Ig M і Ig G появляються в стінці кровоносних судин, капілярів та переваскулярній стромі. Вміст Ig A зростає на 2-у добу – у 2,1 раза, на 7-у – у 2,0 раза, і на 14-у – у 1,3 раза порівняно з контролем ($p < 0,01$), що свідчить про активізацію так званого „первинного бар'єрного механізму” імунологічного захисту слизової оболонки травного тракту в цілому та товстої кишки зокрема. Виявлена динаміка концентрації Ig A вказує на виснаження першого ешелону імунного захисту слизової оболонки товстої кишки та на компенсаторну активацію В-лімфоцитів до синтезу Ig M та Ig G. Рівень сироваткового Ig M зазнавав найбільшого зростання на 2-у та 7-у доби досліду, коли його концентрація складала відповідно $(1,111 \pm 0,122)$ г/л та $(0,894 \pm 0,501)$ г/л, що було на 56,0 та 25,6 % більше, порівняно з інтактними тваринами. Хронізація патологічного процесу в товстій кишці, що розвинувся на фоні первинного токсичного ураження печінки, посилення у ній деструктивних та

запальних процесів, супроводжувалися статистично значимим ($p < 0,001$) зростанням концентрації сироваткового Ig G у всі терміни спостереження. Так, цей показник перевищував аналогічний у здорових тварин на 2-у добу експерименту на 39,8 %; на 7-у добу спостереження – у 2,0 рази та на 14-у добу розвитку патологічного процесу – у 2,4 рази.

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

Нерівномірне диспропорційне зростання просторових характеристик слизової оболонки, підслизової основи та м'язової оболонки товстої кишки, призводило до істотних порушень співвідношень між ними, що адекватно відображали відносні морфометричні параметри: підслизово-м'язовий та слизово-м'язовий індекси. При цьому підслизово-м'язовий індекс збільшився майже на 6,4 %, а слизово-м'язовий індекс знизився на 3,8 %. Знайдена зміна співвідношень між морфометричними параметрами оболонок стінки товстої кишки при токсичному гепатиті свідчить про виникнення порушень в організмі структурного гомеостазу (Саркисов Д.С., 1997). В змодельованих умовах патології зміненним виявився також тканинний структурний гомеостаз, що адекватно підтверджувалось суттєвими змінами відносних об'ємів капілярів, епітеліоцитів, порушенням капілярно-епітеліальних відношень. Останні на 7-у добу токсичного гепатиту знизилися на 8,7 %, що свідчило про погіршення кровопостачання досліджуваних структур. Необхідно також зазначити, що у змодельованих патологічних умовах істотно зміненним виявився клітинний структурний гомеостаз, що підтверджувалося динамікою ядерно-цитоплазматичних відношень в покривних епітеліоцитах. При аналізі отриманого великого об'єму кількісного морфологічного матеріалу було встановлено, що важливе місце в патоморфогенезі товстої кишки при токсичному гепатиті належить структурним змінам артерій товстої кишки, тобто їхньому remodelюванню та судинам мікрогемодинамічного русла даного органа.

Найвираженіші структурні зміни стінки артерій товстої кишки при змодельованій патології виявлені через 7 діб токсичного гепатиту. Найбільшої структурної перебудови зазнавали артерії дрібного калібру ушкодженої товстої кишки. При цьому спостерігалось виражене збільшення товщини медії, звуження просвіту досліджуваних судин та зниження індексу Керногана. Описана структурна перебудова артеріальних судин товстої кишки в умовах змодельованої патології і особливо виявлені зміни останнього параметра (індексу Керногана) свідчать про зниження їхньої пропускної здатності та погіршення кровопостачання досліджуваного органа (Шорманов С.В., 2010).

У змодельованих патологічних умовах зазнають структурної перебудови ендотеліоцити досліджуваних судин товстої кишки та їхні ядра. При цьому просторові характеристики цитоплазми ендотеліоцитів та їхніх ядер були змінені неоднаково, що призводило до порушення ядерно-цитоплазматичних відношень в досліджуваних клітинах. Суттєві зміни ядерно-цитоплазматичних відношень в клітинах деякі автори трактують (Автанділов Г.Г., 2002; Гнатюк М.С., 2010; Саркісов Д.С., 1997) як істотні порушення клітинного структурного гомеостазу.

Знайдене та описане ремоделювання артерій товстої кишки призводило до погіршення її кровопостачання, гіпоксії яка ускладнювалась дистрофічними, некробіотичними та інфільтративними процесами, що мали місце в стінці досліджуваного органа при змодельованій патології. Підтвердженням описаного є зростання відносного об'єму пошкоджених ендотеліоцитів в досліджуваних судинах товстої кишки. Більш виражені структурні зміни виявлені в артеріях дрібного калібру.

Виявлене в наших дослідженнях ремоделювання судин призводить до звуження їхнього просвіту, зниження пропускної здатності, зменшення кровопостачання органа та гіпоксії. Про погіршення кровопостачання досліджуваного органа при токсичному гепатиті свідчили також капілярно-епітеліальні відношення. Цей морфометричний параметр найбільше змінився з $(0,230 \pm 0,005)$ до $(0,210 \pm 0,003)$ на сьому добу експерименту. Виявлене зниження цього показника склало 8,7 %.

Морфометричні параметри, що відображають співвідношення між просторовими характеристиками ядра та цитоплазми клітин, залежать від багатьох факторів: функціонального стану клітин, ступеня їхнього диференціювання, особливостей патологічних змін. Одержані дані проведеного дослідження свідчать, що вони є неоднаковими в епітеліоцитах слизової оболонки та ендотеліоцитах артерій неушкодженої товстої кишки. В змодельованих патологічних умовах кількісні просторові характеристики ендотеліоцитів досліджуваних артерій товстої кишки та її епітеліоцитів змінювалися нерівномірно та диспропорційно. Виявлена особливість структурної перебудови цитоплазми і ядер ендотеліоцитів та епітеліоцитів призводила до суттєвих змін ядерно-цитоплазматичних відношень у досліджуваних клітинах, вказуючи на порушення клітинно-структурного гомеостазу. Ступінь порушення даного морфометричного параметра при цьому домінував в ендотеліоцитах, що перевищував контрольний показник на 8,36 %.

Застосуванням кореляційного аналізу виявлено, що сильний взаємозв'язок існував між відносним об'ємом пошкоджених епітеліоцитів товстої кишки та концентрацією малонowego діальдегіду в сироватці крові ($r=+0,90 \pm 0,03$). Відмічено також сильний кореляційний зв'язок ($r=+0,872 \pm 0,021$) між названим вище морфометричним параметром та рівнем дієнових кон'югатів у крові. Майже аналогічні кореляційні взаємозв'язки виявлені між некробіотичними процесами в епітеліоцитах, гладких міоцитах, ендотеліоцитах, стромальних елементах, морфологічними

змiнами в стiнках судин та гемомiкроциркуляторного русла i бiльшiстю бiохiмiчних показникiв. Сильний кореляцiйний зв'язок ($r=+0,786\pm 0,018$) виявлений мiж концентрацiєю циркулюючих iмунних комплексiв у кровi та мiж вiдносним об'ємом пошкоджених покривних епiтелiоцитiв товстої кишки. Мiж вiдносним об'ємом пошкоджених ендотелiоцитiв дрiбних артерiй товстої кишки та концентрацiєю циркулюючих iмунних комплексiв у кровi коефiцiєнт парної кореляцiї дорiвнював ($r=+0,830\pm 0,027$). У структурних змiнах товстої кишки при змодельованiй патологiї не слiд iгнорувати також кисневі радикали, кiлькiсть яких при змодельованiй патологiї зростає. Пiдтверджує сказане також наявнiсть сильного кореляцiйного зв'язку мiж ступенями уражень епiтелiоцитiв слизової оболонки i ендотелiоцитiв судин товстої кишки при токсичному гепатитi ($r=+0,864\pm 0,021$) та концентрацiями малонового дiальдегiду i дiєвих кон'югатiв у кровi ($r=+0,875\pm 0,027$).

ВИСНОВКИ

У дисертацiйнiй роботi наведено теоретичне узагальнення i нове вирiшення актуального наукового завдання, що полягає у встановленнi закономірностей структурних i функцiональних змiн товстої кишки при експериментальному токсичному гепатитi.

1. Токсичне ураження печiнки чотирхлористим вуглецем призводить до значної структурної перебудови слизової оболонки, пiдслизової основи, м'язової та серозної оболонок товстої кишки, що супроводжується вираженими судинними розладами, альтеративними, iнфiльтративними процесами та змiнами морфометричних параметрiв структур досліджуваного органу.

2. В умовах змодельованого токсичного гепатиту найбiльш вираженi структурнi змiни товстої кишки виявляються на 7-у добу. При цьому товщина слизової оболонки досліджуваного органу зростає на 12,5 %, пiдслизової основи – на 15,5 %, м'язової оболонки – на 5,6 %, серозної оболонки – на 15,1 %, що призводить до iстотних змiн пiдслизово-м'язового та слизово-м'язового iндексiв i свiдчить про вираженi порушення структурного органного гомеостазу.

3. При токсичному гепатитi порушення структурного гомеостазу спостерiгаються також на тканинному та клiтинному рiвнях структурної органiзацiї товстої кишки. На 7-у добу дослiду капiлярно-епiтелiальнi вiдношення у слизовiй оболонцi досліджуваного органу зменшуються на 8,7 %, ядерно-цитоплазматичнi вiдношення в епiтелiоцитах досліджуваного органу зростають – на 3,5 %, а в ендотелiоцитах дрiбних артерiй – на 8,4 %, вiдносний об'єм пошкоджених епiтелiоцитiв при цьому досягає ($40,50\pm 1,80$) %.

4. Токсичне ушкодження печiнки супроводжується вираженою структурною перебудовою переважно артерiй дрiбного калiбру товстої кишки, яка характеризується потовщенням стiнки, зростанням товщини медiї, звуженням iх просвiту, вираженим ураженням ендотелiоцитiв, що

ускладнюється ендотеліальною дисфункцією та посиленням гіпоксії. На 7-у добу досліду відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів цих судин дорівнює $(27,30 \pm 1,20)$ %, а індекс Керногана, що відображає пропускну здатність вказаних артерій досліджуваного органа, знижується у 1,6 рази.

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

6. У слизовій оболонці товстої кишки при токсичному ураженні печінки спостерігаються напруженість та нестабільність локальних імунних реакцій, які на 7-у добу експерименту характеризуються незбалансованим, диспропорційним збільшенням плазматичних клітин з Ig A – на 25,5 %, з Ig M – на 80,5 %, з Ig G – на 65,0 %, з Ig E – на 30,0 %, рівня Sig A – на 33,3 %. Ступінь локальних імунних змін корелює з глибиною та поширеністю гістологічних ушкоджень досліджуваного органа.

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

2. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка особливостей ремоделювання артерій товстої кишки при токсичному гепатиті / М. С. Гнатюк, Л. М. Головатюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 12, № 4 (48). – С. 31–34. (Здобувачем зроблено аналіз літератури, виконано експериментальні дослідження, проведено аналіз отриманих даних, підготовлено матеріали до друку).

3. Головатюк Л. М. Морфометрична оцінка судин мікрогемодинамічного русла товстої

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

4. Головатюк Л. М. Морфометрична характеристика стінки товстої кишки при токсичному гепатиті / Л. М. Головатюк, А. М. Пришляк // Вісник морфології. – 2011. – № 3 (Т. 17). – С. 471–473. (Здобувачем проаналізовано літературу, виконано експериментальні дослідження, проведено аналіз отриманих даних, підготовлено матеріали до друку).

5. Вікові особливості змін ядерно-цитоплазматичних відношень в ендотеліоцитах артерій товстої кишки / М. С. Гнатюк, А. М. Пришляк, Л. М. Головатюк, Л. В. Татарчук // Вісник наукових досліджень. – 2010. – № 4 (61). – С. 119–121. (Здобувачем зроблено аналіз літератури, виконано експериментальні дослідження, проведено аналіз отриманих даних, підготовлено матеріали до друку).

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

7. Гнатюк М. С. Морфометрична оцінка особливостей ремоделювання артерій товстої кишки при токсичному гепатиті / М. С. Гнатюк, Л. М. Головатюк // Діагностика і терапія поєднаних хвороб органів травлення : міжобласна науково-практична конференція, 22-23 листопада 2007 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 17–18. (Здобувачем зроблено аналіз літератури, виконано експериментальні дослідження, проведено аналіз отриманих даних, підготовлено тези до друку).

8. Головатюк Л. М. Морфометрична оцінка судин мікрогемоциркуляторного русла товстої кишки при токсичному гепатиті / Л. М. Головатюк, М. С. Гнатюк // Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології : науково-практична конференція, 10-11 червня 2009 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 38–39. (Здобувачем зроблено аналіз літератури, виконано експериментальні дослідження, проведено аналіз отриманих даних, підготовлено матеріали до друку).

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

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

С. 26–27.

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

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

АНОТАЦІЯ

Головатюк Л.М. Структурно-функціональні зміни товстої кишки за умов токсичного гепатиту. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Державний вищий навчальний заклад "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", Тернопіль, 2012.

Дисертація присвячена вивченню структурно-функціональних змін товстої кишки за умов токсичного гепатиту.

Встановлено, що токсичне ураження печінки чотирихлористим вуглецем призводить до вираженої структурної перебудови стінки товстої кишки: нерівномірно, диспропорційно збільшуються товщини слизової оболонки, підслизової основи, м'язової та серозної оболонок, виражених судинних розладів, дистрофічних, некробіотичних, інфільтративних процесів. Структурні зміни артерій товстої кишки при токсичному гепатиті характеризувалися потовщенням стінки, звуженням просвіту, зниженням індексу Керногана, вираженим ушкодженням ендотеліоцитів, ендотеліальною дисфункцією, посиленням гіпоксії та домінували у судинах дрібного калібру. В змодельованих патологічних умовах зменшувалися просвіти артеріол, прекапілярів, капілярів, розширювалися посткапіляри, венули, що ускладнювалося венозним повнокров'ям, гіпоксією. Погіршення кровопостачання досліджуваного органа при токсичному гепатиті підтверджувалося динамікою капілярно-епітеліальних відношень. Структурні зміни товстої кишки найбільш зміненими виявилися на сьому добу експерименту.

Змодельоване ураження печінки супроводжувалося посиленням процесів вільнорадикального окиснення, дисфункцією факторів системи антиоксидного захисту, а також вираженим порушенням клітинної та гуморальної ланок імунітету. Встановлено сильні кореляційні зв'язки між відносним об'ємом пошкоджених ендотеліоцитів артерій дрібного

калібру, уражених епітеліоцитів досліджуваного органа та концентраціями у крові малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів і циркулюючих імунних комплексів, що свідчило про їх важливу роль в морфогенезі уражень товстої кишки при токсичному гепатиті.

Ключові слова: токсичний гепатит, товста кишка, морфометричні параметри, судинне русло, клітинний та гуморальний імунітет, біохімічні показники.

АННОТАЦІЯ

Головатюк Л.М. Структурно-функциональные изменения толстой кишки в условиях токсического гепатита. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. – Государственное высшее учебное заведение "Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины", Тернополь, 2012.

Диссертация посвящена изучению структурно-функциональных изменений толстой кишки в условиях токсического гепатита.

Комплексом биохимических, иммунологических, морфологических, иммуногистохимических, инъекционных, морфометрических, статистических методов изучена толстая кишка 82 белых половозрелых крыс-самцов, которые были разделены на 4-е группы: 1-я группа (контрольная) насчитывала 20 лабораторных животных, которые находились у обычных условиях вивария, 2-я – 22 крысы со смоделированным токсическим гепатитом, толстую кишку которых исследовали на 2-е сутки от начала эксперимента, 3-я – 19 исследуемых животных с токсическим гепатитом, эвтаназию которых осуществляли через 7 суток от начала исследования, 4-я – 21 крысу с токсическим гепатитом, толстую кишку которых исследовали через 14 суток от начала эксперимента. Токсический гепатит моделировали путем внутрижелудочного введения 50,0 % раствора четыреххлористого углерода на оливковом масле в суточной дозе 0,2 мл чистого вещества на 100 г массы тела животного.

Установлено, что токсическое поражение печени четыреххлористым углеродом приводит к существенной структурной перестройке слизистой оболочки, подслизистого основания, мышечной и серозной оболочек толстой кишки, сопровождается выраженными сосудистыми расстройствами, дистрофией, некробиозом клеток и тканей, инфильтративными процессами и изменениями морфометрических параметров структур исследуемого органа.

Изучаемая экспериментальная патология осложняется выраженной структурной перестройкой артерий среднего и мелкого калибров толстой кишки, которая характеризуется утолщением стенки, сужением их просвета, поражением эндотелиоцитов, что приводит к эндотелиальной дисфункции и усилению гипоксии. Доминировали указанные изменения в

артериях мелкого калибра исследуемого органа. Наблюдались выраженные структурные изменения микрогемодициркуляторного русла, которые наиболее измененными оказались в подслизистом основании стенки толстой кишки. Проведенными исследованиями установлено, что в микрогемодициркуляторном русле в смоделированных патологических условиях преобладали явления спазма, то есть сужение артериальных и обменных звеньев микрогемодициркуляторного русла и расширение выносных звеньев – его венозной части. Это приводило к венозному полнокровию и усилению гипоксии. Об ухудшении кровоснабжения исследуемого органа при токсическом гепатите свидетельствовали также капиллярно-эпителиальные отношения. Структурные изменения толстой кишки наиболее измененными оказались на седьмые сутки эксперимента.

При остром токсическом поражении печени в организме исследуемых животных развиваются патологические процессы, основной характеристикой которых есть усиление процессов свободнорадикального окисления, дисфункция факторов системы антиоксидантной защиты, а также выраженные изменения двух основных защитных систем организма – клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Комплексным морфометрическим изучением стенки толстой кишки и ее сосудистого русла получена комплексная количественная морфологическая характеристика структурных изменений в исследуемом органе при токсическом гепатите, адекватно определена распространенность и направленность патологических процессов, что существенно расширило современные представления о патоморфогенезе повреждений толстой кишки при данной патологии.

Ключевые слова: токсический гепатит, толстая кишка, морфометрические параметры, сосудистое русло, клеточный и гуморальный иммунитет, биохимические показатели.

SUMMARY

Holovatyuk L.M. Structural and functional changes large intestine at toxic hepatitis. – Manuscript.

Dissertation is given for reception of scientific degree of candidate of biological sciences according to speciality 14.03.01 – normal anatomy. – State Higher Educational Institution "Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky, Ministry of Public Health of Ukraine", Ternopil, 2012.

Dissertation is devoted to the study of structural and functional changes large intestine at toxic hepatitis.

It was established that toxic liver damage carbon tetrachloride leads to severe adjustment wall large intestine: unevenly, disproportionately increasing the thickness of the mucosa, submucosa base, muscular and serous membranes, expressed vascular disorders, dystrophic, necrobiotic, infiltrative processes. Structural changes in the arteries large intestine with toxic hepatitis characterized by thickening of the

wall, narrowing of the lumen, reduced index Kernohana, expressed by endothelial cells damage, endothelial dysfunction, increased hypoxia and dominated in vessels of small caliber. In the simulated pathological conditions decreased of aperture arteriolar precapillary, capillary, expanded postcapillary, venules, which was complicated by venous povnokrivyam, hypoxia. Worsening perfusion of study organ with toxic hepatitis confirmed by the dynamics of capillary-epithelial relationships. Structural changes large intestine were most modified on the seventh day of the experiment.

Simulated liver damage accompanied by increased free radical oxidation processes, dysfunction factors of antioxidant system, and severe disorders of cellular and humoral immunity links. Strong correlations between the relative volume of damaged endothelial cells of small caliber arteries affected epithelial cells studied organ and blood concentrations of malonic dialdehyd, diene conjugates and circulating immune complexes was established, that indicating to their important role in pathomorphogenesis lesions large intestine with toxic hepatitis.

Key words: toxic hepatitis, large intestine, morphometric parameters, vasculature, cellular and humoral immunity, biochemical indicators.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК – активні форми кисню

КТ – каталаза

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

CCl₄ – тетрахлорметан

Ig – імуноглобулін

SIgA – секреторний імуноглобулін А

r – коефіцієнт парної кореляції