

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

На правах рукопису

ШУТУРМА ОЛЕНА ЯРОСЛАВІВНА

УДК 616.342–018–02:616.37–002–001.19]–092.9

СТРУКТУРНО–ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ КРІОГЕННОМУ ПАНКРЕАТИТІ ТА ЇХ
КОРЕКЦІЯ

14.03.01 – нормальна анатомія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Науковий керівник:
Лісничук Наталія Євгенівна
кандидат біологічних наук,
доцент

Тернопіль – 2008

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних позначень	4
Вступ	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	11
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ТА ЇХ МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ	
1.1. Дванадцятипала кишка як „гіпофіз” шлунково–кишкового тракту	11
1.2. Особливості структурної організації перебігу місцевих імунних реакцій в тонкій кишці	21
1.3. Структурно–функціональні зміни дванадцятипалої кишки за умов супутнього ураження органів панкреатогепатобіліарної зони	29
1.4. Медикаментозна корекція реактивних ентеритів за допомогою антиоксидантів та ентеросорбентів	31
РОЗДІЛ 2 ОБ’ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	40
2.1. Постановка досліду і об’єкт досліджень	40
2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування	41
РОЗДІЛ 3 СТРУКТУРНО–ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ БІЛИХ ЩУРІВ В НОРМІ	46
3.1. Морфологічні показники стінки дванадцятипалої кишки інтактних білих щурів	46
3.2. Біохімічні параметри крові та показники імунологічної резистентності у інтактних білих щурів	53
РОЗДІЛ 4 СТРУКТУРНО – ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ	56
4.1. Структурні зміни стінки дванадцятипалої кишки за умов експериментального панкреатиту різної тривалості	56

4.2. Зміни імунного статусу і біохімічні параметри крові білих щурів за умов експериментального панкреатиту різної тривалості	74
РОЗДІЛ 5 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ СОРБЕНТУ ГСГД ТА АНТИОКСИДАНТУ ЛІВОЛІН ФОРТЕ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ СТРУКТУРНИХ ПОРУШЕНЬ ДВАНADЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТУ	80
5.1. Вплив вуглецевого сорбенту ГСГД і препарату Ліволін форте на структурні зміни дванадцятипалої кишки білих щурів при експериментальному панкреатиті	80
5.2. Вплив вуглецевого сорбенту ГСГД і антиоксидно-вітамінного комплексу Ліволін форте на перебіг імунних процесів та показники крові білих щурів при експериментальному панкреатиті	103
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	116
ВИСНОВКИ	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	144
ДОДАТКИ	177

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АОС	– антиоксидна система
ГСГД	– гемосорбент гранульований дилігандизуючий
ДК	– дієновий кон'югат
ДПК	– дванадцятипала кишка
ЕІ	– ендогенна інтоксикація
ЕІі	– еритроцитарний індекс інтоксикації
ІС	– імунна система
ІК	– імунні комплекси
МДА	– малоновий діальдегід
КТ	– каталаза
К смп	– коефіцієнт середньо молекулярних пептидів
ПЗ	– підшлункова залоза
ПАК	– пероксидазна активність крові
ПОЛ	–перекисне окислення ліпідів
СОД	– супероксиддисмутаза
СМП	– середньо молекулярні пептиди
ФАЛ	– фагоцитарна активність лейкоцитів
% ФЛ	– відсоток фагоцитуючих лейкоцитів
ЦК	– циркулюючі імунні комплекси
ЦП	– церулоплазмін
ШКТ	– шлунково–кишковий тракт
Ig A	– імуноглобулін А
Ig M	– імуноглобулін М
Ig G	– імуноглобулін G
S Ig A	– секреторний імуноглобулін А

ВСТУП

Актуальність теми. Актуальність проблем, які пов'язані з сучасним станом гастроентерології, обумовлена значним зростанням поширеності захворювань органів панкреатогепатобіліарної системи [1, 2, 3, 4]. На жаль, власне ці патології характеризуються тяжким та прогресуючим перебігом, що спричиняє передчасну інвалідизацію і смерть хворих працездатного віку. В етіології і патогенезі ураження органів травного тракту першочергове місце відводиться вживанню неякісних та забруднених продуктів харчування і води, хімізація всіх галузей життєдіяльності людини, складна екологічна ситуація в цілому, безконтрольне вживання медикаментів, які зумовлюють стрес, метаболічні та мікроциркуляторні порушення [5, 6, 7]. Патогенез уражень печінки, жовчовивідних шляхів, підшлункової залози і ефективність їхньої корекції залежить не тільки від структурно–функціональних змін в цих органах, але й від порушень функції та структури дванадцятипалої кишки (ДПК), що зумовлено її вагомою роллю в регуляції роботи травної системи [8, 9, 10, 11]. Анатомічний і фізіологічний зв'язок органів системи травлення зумовлює розвиток системних уражень [12, 13, 14, 15]. В цьому плані не є виключенням і захворювання підшлункової залози (ПЗ), при яких спостерігається втягнення в патологічний процес інших органів травної системи. Невдалі результати хірургічного, а часто і консервативного лікування давно наводять медиків на думку про те, що вагому роль у виникненні уражень ПЗ відіграють патологічні процеси у ДПК [16, 17, 18]. На сьогоднішній день відсутнє чітке уявлення як про першопричину, так і про віддалені наслідки поєднаних патологій органів панкреатогепатобіліарної зони. При цьому слід зауважити, що ДПК є важливою складовою частиною єдиної біліарної системи і до сьогоднішнього дня становить предмет детальних і всесторонніх досліджень

морфологів, ендокринологів, гастроентерологів, імунологів та ін.

Зростаючі показники захворюваності на гострий панкреатит, висока летальність та інвалідизація хворих вимагають глибокого розуміння патогенетичних механізмів розвитку захворювання та пошуку нових методів комплексного лікування. Діагностика ураження ДПК при хронічному панкреатиті має важливе практичне значення, проте цьому питанню приділяється мало уваги. Також необхідно відмітити, що в даний час відсутні прямі морфологічні показники, які б відображали функціональний стан ДПК, а судити про гістофізіологію органа лише на основі вибірково проведених гістологічних і гістохімічних досліджень є справою важкою і досить суперечливою. [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25].

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

Дисертація виконана відповідно до планів наукових досліджень Центральної науково–дослідної лабораторії та є частиною науково–дослідної роботи на тему “Структурно–функціональні особливості тонкої та товстої кишок при поєднаних патологіях органів панкреатогепатобіліарної зони”, № держреєстрації 0105U002719. Автор є співвиконавцем розділу “Морфофункціональна характеристика уражень тонкої кишки при експериментальному панкреатиті”.

Тема дисертаційної роботи затверджена проблемною комісією “Морфологія людини” (протокол № 60 від 4 червня 2004 р.).

Мета і задачі дослідження. Встановити закономірності структурно–функціональних змін дванадцятипалої кишки при експериментальному кріогенному панкреатиті та обґрунтувати доцільність застосування сорбційних та антиоксидних середників.

1. Провести поглиблений морфологічний та морфометричний аналіз структурних компонентів стінки дванадцятипалої кишки інтактних тварин, дослідити біохімічні та імунологічні показники їх крові.

2. Встановити характер морфометричних, гістологічних та електронномікроскопічних змін структурних компонентів стінки дванадцятипалої кишки тварин в процесі розвитку експериментального кріогенного панкреатиту.
3. Дослідити біохімічні показники крові, стан антиоксидної та імунної систем в динаміці при експериментальному кріогенному панкреатиті та його корекції.
4. Дослідити вплив сорбційного та антиоксидного середників на динаміку морфологічних і морфометричних змін стінки дванадцятипалої кишки, а також біохімічні та імунологічні показники крові піддослідних тварин.

Об'єкт дослідження. Експериментальний кріогенний панкреатит.

Предмет дослідження. Морфологічні зміни дванадцятипалої кишки піддослідних тварин при експериментальному кріогенному панкреатиті та після застосування коригуючих чинників.

Методи дослідження: Морфологічні: гістологічні (світлооптичні та електронномікроскопічні) – для вивчення закономірностей структурної організації стінки дванадцятипалої кишки, а також її змін при кріогенному панкреатиті; морфометричні – для дослідження кількісних характеристик шарів стінки дванадцятипалої кишки, біохімічні та імунологічні – для оцінки стану антиоксидної та імунної систем організму, статистичні – для об'єктивізації отриманих кількісних даних використовували методи варіаційної статистики з визначенням критерію Стьюдента.

Наукова новизна одержаних результатів.

У роботі вперше за допомогою комплексу методів дослідження – мікроскопічних, електронномікроскопічних, морфометричних, біохімічних та імунологічних вивчено особливості і динаміку морфофункціональних змін стінки дванадцятипалої кишки, зміни стану антиоксидної системи та

імунологічної реактивності організму дослідних тварин при експериментальному кріогенному панкреатиті у різні терміни досліду, а також запропоновані адекватні методи корекції даної патології.

Уперше виявлено особливості деструктивних змін усіх структур слизової оболонки дванадцятипалої кишки при експериментальному панкреатиті. Доведено, що на фоні значних розладів судинної системи органу порушується структура як слизової оболонки, так і її підслизової основи, суттєво змінюються їх морфометричні параметри, виявляються істотні мікроциркуляторні розлади.

Уперше показано, що суттєва активізація процесів вільнорадикального окиснення, підвищене накопичення в крові токсичних продуктів перекисного окиснення ліпідів, ослаблення ферментативних і неферментативних систем антиоксидного захисту призводять до прогресування патологічного процесу. Одночасно виявлено суттєве зниження активності клітинного імунного захисту та активація гуморальної ланки імунітету.

Уперше встановлено, що застосування вуглецевого сорбенту ГСГД та антиоксидного комплексу Ліволін форте призводить до нормалізації структури, морфометричних параметрів усіх компонентів слизової оболонки та підслизової основи дванадцятипалої кишки, біохімічних та імунологічних показників крові білих щурів за умови кріогенного ураження підшлункової залози.

Практичне значення одержаних результатів.

Запропоновано нові морфометричні параметри для діагностики патологічних змін стінки дванадцятипалої кишки, які об'єктивно оцінюють ступінь ураження даного органа, визначають стадії патологічного процесу. Результати проведеного дослідження мають істотне значення для обґрунтування адекватних методик корекції патологічних змін у стінці дванадцятипалої кишки при експериментальному кріогенному панкреатиті.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджені в навчальний

процес і науково–дослідну роботу на кафедрах анатомії людини, патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною, гістології та ембріології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедрах топографічної анатомії та оперативної хірургії, гістології, цитології та ембріології «Української медичної стоматологічної академії» (м. Полтава), кафедрах анатомії людини Одеського державного медичного університету, Харківського національного медичного університету, Луганського державного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрі анатомії людини та курсу гістології Буковинського державного медичного університету, кафедрі гістології, цитології та ембріології і Науково–дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача.

Автором самостійно здійснено інформаційний пошук, аналіз джерел літератури. На основі встановлення актуальності та ступеня вивчення проблеми сформульовано мету та задачі роботи, обґрунтовано вибір об'єкта і методів дослідження. Здобувачем особисто виконано експериментальне моделювання патології, статистичний аналіз результатів, розроблено основні теоретичні та практичні положення роботи.

Спільно з працівниками Центральної науково–дослідної лабораторії державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського” здійснено гістологічні, електронномікроскопічні, морфометричні, біохімічні та імунологічні дослідження на експериментальному матеріалі.

Здобувачем особисто написані всі розділи дисертації. Аналіз та узагальнення одержаних результатів, обґрунтування висновків проведено спільно з науковим керівником. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, використано фактичний матеріал, отриманий

дисертантом у процесі виконання досліджень.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, що включені до дисертації, оприлюднені на VIII-му і XII Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль, 2004, 2008), в Матеріалах першої і другої Всеукраїнських морфологічних наукових конференціях „Карповські читання” (Дніпропетровськ, 2004, 2005).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт (3 – самостійно), з них 5 статей у фахових наукових виданнях, які рекомендовані ВАК України.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ЗАПАЛЬНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ТА ЇХ
МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ

1.1. Дванадцятипала кишка як „гіпофіз” шлунково–кишкового тракту

ДПК є важливим органом єдиної панкреатогепатобіліарної зони. В ній „перехрещуються” травні шляхи шлунка, печінки і підшлункової залози, а тому дестабілізація одного веде до порушення фізіологічного ритму іншого [1, 11, 16, 19, 26].

ДПК є початковим відділом тонкої кишки, яка підковоподібно огинає головку ПЗ. Анатомічно ДПК знаходиться на рівні I–III поперекових хребців. Довжина її у дорослої людини становить 27–30 см. У ній розрізняють такі частини: верхню, низхідну, горизонтальну і висхідну. Верхня частина округлої форми, довжиною 3–4 см. Вона починається від пілоричного відділа шлунка, і йде праворуч і назад вздовж правої поверхні хребта. Низхідна частина має довжину 9–12 см. Вона починається від верхнього вигину кишки, іде вертикально і закінчується біля нижнього вигину ДПК. Саме в цей відділ кишки відкриваються протоки – загальна жовчна і протока ПЗ. В кінцевих відділах загального жовчного протоку і головного панкреатичного протоку, в ділянці їх злиття знаходиться складна гладком’язова структура, яка складається із багаточисельних тонких волокон, які розташовуються в різних напрямках по відношенню до осі протоків – в круговому, поздовжньому і косому. Ця структура має назву сфінктер Одді. При його спазмі порушується відтік жовчі і панкреатичного секрету, результатом чого являється внутрішньопротокова гіпертензія в підшлунковій залозі, що приводить до розвитку панкреатиту. Протоки відкриваються на

верхівці великого дуоденального сосочка. Його часто називають Фатерів. Фатерів сосочок являє собою конусоподібне вип'ячування слизової оболонки ДПК і в 90 % випадків знаходиться в середній або нижній третині низхідної частини кишки. В ампулі дуоденального сосочка знаходиться клапанний апарат, який представлений поздовжніми і поперечними складками слизової оболонки. Цей клапан відділяє безпосередню роль в попередженні рефлюксу панкреатичного соку і кишкового вмісту в жовчні протоки. В багатьох випадках вище великого дуоденального сосочка знаходиться малий сосочок, в який відкривається додаткова панкреатична протока. Горизонтальна частина знаходиться нижче брижі поперечної ободової кишки. Висхідна частина довжиною 6–13 см з'єднується з порожньою кишкою. Очервиною ДПК покрита екстраперитонеально [27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34].

Стінка дванадцятипалої кишки утворена 4 оболонками: слизова оболонка, підслизова основа, м'язова та серозна оболонки.

Рельєф слизової оболонки представлений циркулярними складками, ворсинками і криптами, які збільшують загальну площу внутрішньої поверхні тонкої кишки, що сприяє виконанню її основних функцій.

Циркулярні складки утворені слизовою оболонкою і підслизовою основою.

Ворсинки являють собою вирости слизової оболонки, які направлені в просвіт ДПК. Тут вони широкі і короткі.

Зовні кишкова ворсинка вистелена одношаровим циліндричним епітелієм. Його основна функція полягає в перетравленні і всмоктуванні необхідних для організму речовин. В здійсненні цієї функції велике значення має секреція. Більшість секретуючих клітин функціонують по типу екзокринних залоз (келихоподібні клітини і клітини Панета). Кишковий епітелій виконує і бар'єрну функцію, перешкоджаючи проникненню в кров шкідливих агентів: мікроорганізмів, гельмінтів і продуктів їх обміну. Він

також володіє здатністю виділяти деякі шкідливі для організму речовини, а саме солі важких металів, сечовину. Таким чином, епітелій виконує ще і видільну функцію [35, 36, 37, 38, 39].

У складі епітелію ворсинок розрізняють три види епітеліальних клітин: стовпчасті епітеліоцити з облямівкою, келихоподібні клітини та кишкові ендокриноцити. Також клітинні елементи представлені великою кількістю лімфоцитів і плазматичних клітин, тут зустрічаються фібробласти, макрофаги, ретикулярні клітини [40].

Переважну більшість в клітинній популяції ентероцитів слизової оболонки ДПК складають стовпчасті епітеліоцити із облямівкою. Це високі клітини із слабо оксифільною цитоплазмою, розташовані на базальній мембрані. Ядра їх інтенсивно базофільно забарвлюються, локалізовані в основному базально, мають округлу або овальну форму. На апікальній поверхні ентероцитів цього виду розташовані мікрворсинки, що створюють на світлооптичному рівні характерну картину облямівки, яка суттєво збільшує абсорбтивну поверхню клітин. В мікрворсинках є велика кількість ферментів (фосфатази, нуклеозидифосфатази, L-, D-глікозидази, амінопептидази і інші), які беруть участь в розщепленні, транспорті і всмоктуванні речовин. Вміст фосфатаз в епітелії тонкої кишки перевищує їх рівень в печінці майже в 700 разів, причому три чверті їх кількості знаходиться в облямівці. Розщеплення речовин і їх всмоктування найінтенсивніше відбувається на мікрворсинках. Цей процес має назву пристінкового травлення. Поверхня мікрворсинок виконує роль пористого адсорбента ферментів і поживних речовин. В цитоплазмі добре розвинуті лізосоми, гранулярна ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі знаходиться над ядром. В базальній частині стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою знаходиться велика кількість рибосом, полірибосом і мітохондрій [41, 42, 43].

Келихоподібні клітини являють собою одноклітинні залози. Розміщені вони поодинокі серед стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою. В ДПК

вказані клітини частіше зустрічаються в основі крипт, на ворсинках їх кількість невелика і секреторна активність зменшена. В келихоподібних клітинах спостерігаються циклічні зміни, які пов'язані з накопиченням і виділенням слизу. В фазі накопичення секрету ядра цих клітин є притиснуті до їх основи, і в цитоплазмі над ядром видні краплі слизу. Комплекс Гольджі і мітохондрії розміщені біля ядра. Утворення секрету відбувається в ділянці комплексу Гольджі. Мітохондрії в цій фазі є великими, світлими, з короткими кристами. Після виділення секрету келихоподібна клітина стає вузькою, ядро її зменшується, цитоплазма звільняється від гранул секрету [44].

Ендокриноцити, як і келихоподібні клітини, розкидані поодиноці серед стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою. Продуктами їхньої синтетичної діяльності є низка біологічно активних речовин, що здійснюють місцевий регуляторний вплив на секрецію, всмоктування і моторику кишки. Гормони, які продукують ендокриноцити тонкої кишки, потрапляють у гемокапіляри сполучнотканниної основи ворсинок і з кров'ю доносяться до своїх клітин-мішеней: стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою, келихоподібних клітин, гладких м'язів стінки судин, слизової та м'язової оболонок кишки [45, 46, 47].

Під епітелієм ворсинки знаходиться базальна мембрана, за якою іде волокниста сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки. В ній проходять кровоносні і лімфатичні судини, нерви, які орієнтовані вздовж ворсинки. В стромі ворсинки завжди присутні окремі гладкі м'язові клітини, скорочення яких просуває всмоктані продукти гідролізу їжі в кров і лімфу ворсинок кишки [48].

Кишкові крипт уявляють собою трубчасті вгинання епітелію у власну пластинку слизової оболонки кишки. Серед епітеліоцитів крипт окрім раніше зазначених клітин у складі ворсинок (стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою, келихоподібні клітини та ендокриноцити), є ще стовпчасти

епітеліоцити без облямівки та клітини Панета.

Основну масу епітеліальної вистилки крипт складають стовпчасті епітеліоцити з облямівкою. В порівнянні з аналогічними клітинами ворсинок вони є нижчими, мають тонку облямівку і базофільну цитоплазму. Стовпчасті епітеліоцити без облямівки вважають малодиференційованими клітинами, які служать джерелом фізіологічної регенерації епітелію крипт і ворсинок тонкої кишки. За будовою ці клітини нагадують стовпчасті епітеліоцити з облямівкою, однак на їхній апікальній поверхні немає мікрворсинок. Велика кількість фігур мітозу в криптах кишечника свідчить про постійне оновлення клітин кишкового епітелію. Епітеліоцити слизової оболонки ДПК інтенсивно відновлюються, їх життєвий цикл становить близько 5 діб. Встановлено, що час, затрачений для надходження клітин із крипти до верхівки ворсинки, в ДПК становить 1,6 доби. Швидкість оновлення клітин в ДПК найвища порівняно з іншими відділами кишки.

Слизова оболонка кишки являє собою високорозвинутий залозистий апарат [49, 50, 51, 52, 53].

Клітини Панета є в базальній частині крипт кишки людини та щурів, проте відсутні в криптах кишки собак, котів і свиней. Вони розташовані групами біля дна крипт. Це клітини призматичної форми, в апікальній частині яких містяться великі ацидофільні секреторні гранули. Секреторними продуктами цих клітин є дефензини – біологічно активні речовини, що захищають від інфекцій, а також лізоцим, що розчиняє захисну оболонку деяких видів бактерій. Антибактеріальна активність, а також здатність клітин Панета до фагоцитозу окремих видів бактерій і найпростіших свідчать, що ці клітини відіграють певну роль у регулюванні нормальної мікрофлори тонкої кишки [54, 55].

Для власної пластинки слизової оболонки характерний вміст великої кількості ретикулярних волокон. Вони утворюють густу сітку по всій власній пластинці, і підходячи до епітелію беруть участь в утворенні базальної

мембрани. У власній пластинці зустрічаються еозинофіли, лімфоцити, а також плазматичні клітини.

М'язова пластинка слизової оболонки складається з двох шарів: внутрішнього циркулярного і зовнішнього поздовжнього. Від внутрішнього циркулярного м'язового шару окремі м'язові клітини заходять в власну пластинку слизової оболонки і в підслизову основу.

Підслизова основа ДПК утворена пухкою сполучною тканиною, у якій є незначна кількість кровоносних і лімфатичних судин, нервових сплетень. Тут залягають кінцеві секреторні відділи дуоденальних залоз. За будовою це складні розгалужені трубчасті залози зі слизово-білковим типом секрету. Їх вивідні протоки відкриваються біля основи крипт або між сусідніми ворсинками. Секрет дуоденальних залоз вкриває поверхню слизової оболонки ДПК і захищає її від ушкоджувальної дії шлункового соку. Їх діяльність регулюється нервовими і гуморальними факторами.

М'язова оболонка складається з двох шарів – зовнішнього поздовжнього і внутрішнього циркулярного. Між обома шарами є прошарок пухкої сполучної тканини. Зовні ДПК вкрита серозною оболонкою, яка представлена пухкою сполучною тканиною та шаром мезотелію, який виглядає як базофільна смужка на поверхні органа, в товщі якої розрізняються подовгасті базофільні ядра орієнтовані паралельно до базальної мембрани [56, 57, 58, 59, 60].

Тонку кишку можна назвати найважливішим органом травлення, в якому відбувається завершальний етап травлення компонентів їжі. Вона є головним органом всмоктування для остаточних продуктів гідролізу їжі. Особливе місце в травленні займає саме ДПК, яка є центральним органом регулювання секреторної, моторної та евакуаторної діяльності шлунка, підшлункової залози, жовчовивідних шляхів. ДПК контролює низку важливих метаболічних функцій організму. За складом та впливом на організм вона нагадує гіпофіз. Початковим етапом травлення є порожнинне

травлення в просвіті тонкої кишки, і здійснюється воно травними ферментами, які надходять зі шлунка, підшлункової залози, жовчі та ферментів кишкового соку, які потрапили із вилущеного епітелію [61].

Пристінкове травлення – гідроліз відбувається на мембранах мікроворсинок, які утворюють тонкі філаменти, спрямовані в просвіт кишки (глікокалікс) і посмугованої облямівки ентероцитів. На глікокаліксі фіксуються ферменти, за допомогою яких відбувається мембранне травлення. Кишкова секреція – це два самостійних процеси, які передбачають виділення рідкої та твердої частин соку. Рідка частина – це вода з хлоридами, гідрокарбонатами, фосфатами натрію, калію, кальцію, а також амінокислоти, сечовина, сечова кислота та інші продукти обміну речовин у організмі. Тверда частина кишкового соку – це грудочки злущеного епітелію, який перебуває в стані розпаду і багатий на кишкові ферменти. Епітелій кишечника належить до клітин з високою регенерацією, оскільки частина епітеліоцитів безперервно відшаровується та бере участь у процесах травлення.

Кишковий сік містить 22 ферменти, які відповідальні за завершальні етапи гідролізу пептидів до амінокислот, жирів – до гліцерину та жирних кислот, вуглеводів – до моноцукрів:

лейцинпептидази інгібін – розщеплюють пептиди різної величини;

амінополіпептидази – розщеплюють трипептиди

дипептидаза – дипептиди;

катепсини – білки бактеріальної мікрофлори;

нуклеотидази – мононуклеотиди;

нуклеази – нуклеїнові кислоти;

ліпази – нейтральний жир;

фосфоліпази – фосфоліпіди кишкового соку;

холестеролестерази – ефіри холестерину;

A–глюкозидази – сахарозу та мальтозу;

B–галатозидази – лактазу;

ольго–1,6–глюкозидази – амінопектин та глікоген.

Y–амілази – декстрини, олігоцукри крохмалю.

Протеолітичні ферменти, зокрема трипсиноген, хемотрипсиноген, прокарбоксіполіпептидаза тощо, утворюються в ацинарних клітинах підшлункової залози в неактивній формі [62, 63, 64].

Ключове положення в системі активації ферментів підшлункової залози має трипсин, який активізує усі без винятку зимогени залози: хемотрипсиногени A, B, C, проеластазу, прокарбоксіпептидази A і B, зимоген фосфоліпази та проформи багатьох інших біологічно активних білків [8]. Сам же трипсиноген перетворюється на трипсин під дією свого фізіологічного активатора – ентерокінази, яка здійснює активацію трипсиногену підшлункового соку при його надходженні у ДПК. Якщо активація ентерокіназою відбувається ще тоді, коли панкреатичний сік знаходиться у ПЗ, то передчасно спрацьовують всі протеолітичні та ліполітичні його ферменти, через що відбувається розщеплення структурних компонентів тканин розвивається гострий панкреатит. Панкреатичні ферменти після надходження в ДПК здійснюють гідроліз пептидів, утворених внаслідок дії пепсину в шлунку. Хоча гідроліз здійснюється різними протеїназами по різних амінокислотних залишках, вузької специфічності ця функція не вимагає. Трипсин, хімотрипсин і еластаза розщеплюють пептидні ланцюги незалежно від конформації, якщо, звичайно, ті мають відповідні амінокислотні залишки, які пасують до “гідрофобної кишеньки” ферменту. Виняток становлять лише нативні білкові інгібітори, які звязуються з іншою ділянкою міжмолекулярної взаємодії ферментів. Протеолітичні ферменти гідролізують білки до пептидів та амінокислот.

Ліполітичні ферменти: ліпаза, фосфоліпаза – гідролізують жири та фосфоліпіди до жирних кислот і гліцерину. Амілолітичний фермент амілаза гідролізує крохмаль та глікоген до оліго-, ди- та моносахаридів. Гідроліз жирів посилюється в присутності солей жовчних кислот та Ca^{2+} . Певні процеси відбуваються і в протоках ПЗ. Тут з первинного формується кінцевий сік. Це відбувається завдяки активному транспорту з крові Na^+ та HCO_3^- , за якими згідно з осмотичним градієнтом іде вода. В кров же в протилежному напрямку надходить H^+ . Концентрація HCO_3^- в кінцевому секреті може бути значно вищою (у 5 разів), ніж у плазмі крові [65, 66, 67, 68, 69, 70].

Крім зазначених вище ферментів ДПК синтезує цілий ряд інтестинальних гормонів, які впливають на процеси асиміляції, в тому числі на споживання їжі та апетит, травлення, всмоктування, перерозподіл і трансформацію компонентів їжі після всмоктування, специфічно динамічну дію їжі, захисні процеси в тому числі харчовий лейкоцитоз [71].

Одним з таких гормонів є секретин. Найбільша його кількість у людини виробляється в клітинах ДПК. Це одноланцюговий поліпептид, який складається із 27 амінокислот. На відмінну від інших гастроінтестинальних гормонів, біологічною активністю володіє лише нативна молекула секретину, а фрагменти молекули біологічно неактивні. Фізіологічним стимулом інкреції секретина є зниження рН в порожнині ДПК до 4,5, що спостерігається після інтрадуоденального надходження шлункового соку. Глюкоза, жири і білки інкрецію секретина не стимулюють.

Основна функція секретину полягає у збільшенні об'єму рідкої частини панкреатичного секрету, концентрації і кількості бікарбонатів в ньому.

Крім того, доведений вплив секретина у людини не лише на органи травлення. Він посилює вироблення прищитовидними залозами паратгормона, посилює ниркову гемодинаміку і проявляє властивості діуретика, впливає на газовий склад крові, підвищуючи парціальний

тиск кисню, стимулює ліполіз.

Порушення інкреції секретину веде до виразкової хвороби ДПК і хронічного дуоденіту.

Ще в 1964 році вчені Jorpes і Mutt виявили в інкреторних клітинах дуоденальної, єюнальної і, в меншій мірі, ілеальної слизової оболонки гормон холецистокінін–панкреозимін. Його молекула складається з 33 амінокислот. Провідними ефектами цього гормону є посилення моторики жовчного міхура і стимулювання панкреатичної секреції.

Порушення інкреції холецистокініну–панкреозиміну приводить до розвитку синдрому інкреторної дуоденальної недостатності (дисгормональна травна астения, інтестинальна ендокринопатія), яка характеризується зменшенням інтрадуоденального виділення панкреатичних ферментів, а також зменшенням моторної активності жовчного міхура. В зв'язку з цим в людини виникає такий комплекс симптомів: загальна слабкість, пітливість, підвищене відчуття голоду, діарея, різкі зміни настрою, неприємні відчуття в ділянці серця, гіперемія лица після їжі, тахікардія.

Ще одним, не менш важливим гормоном є мотилін, який в 1978 році був виділений із дуоденальної слизової оболонки. Його молекула складається із 22 амінокислотних залишків. Інкреція мотиліну стимулюється жирами, а глюкоза гальмує виділення гормону. Функція цього гормонального поліпептиду полягає в регулюванні моторики шлунково–кишкового тракту шляхом безпосередньої дії його на стимулюючі рецептори м'язових клітин.

Гастроінгібіторний пептид також синтезується клітинами ДПК і складається з 43 амінокислотних залишків. Жири і вуглеводи – основний фізіологічний стимул інкреції. Гастроінгібіторний пептид гальмує секрецію соляної кислоти шлунка і пепсину. Також існують дані про гальмування моторики шлунка в ділянці його дна і антрального відділів. Рівень даного гормону підвищується у хворих хронічним панкреатитом, при деяких формах ожиріння.

Вазоактивний інтестинальний пептид синтезується не лише клітинами ДПК, а також в дистальних відділах тонкої кишки і в ПЗ. Значна кількість його синтезується в головному мозку. Вазоактивний інтестинальний пептид швидко інактивується, тривалість його існування складає 2 хвилини. Важливу роль в процесах його деградації відіграє печінка. Стимулом його інкреції є розтягнення кишки. Вазоактивний інтестинальний пептид розширює судини і бронхи, гальмує секрецію соляної кислоти і пепсину, збільшує рідку частину паєкреатичного секрету і вмісту бікарбонатів в ньому, гальмує скорочення жовчного міхура, всмоктування в тонкій кишці, розслаблює м'язи товстої кишки, посилює інкрецію інсуліну, глюкагону і соматостатину, а також веде до збудження нейронів кортикального шару головного мозку і нейронів спинного мозку. Він може виділятися в підвищеній кількості із пептидергічних нервових закінчень, пухлин нервової тканин, що клінічно протікає з синдромом водної діареї.

Таким чином, завдяки різноманітності синтезованих регуляторних білків дванадцятипалу кишку по праву називають „гіпофізом” травної системи, а порушення роботи цього органа спричинює зміни в функціонуванні усього шлунково–кишкового тракту [72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79].

1.2. Особливості структурної організації та перебігу місцевих імунних реакцій в тонкій кишці

Вхідними воротами для більшості інфекцій є слизові оболонки, тому присутність потужного місцевого імунітету є надійною перешкодою для проникнення патогенних мікробів у внутрішнє середовище організму і розвитку інфекційного процесу [80, 81, 82]. Місцевий імунітет – це складний комплекс захисних пристосувань організму різноманітної природи, що сформувався еволюційно і забезпечує захист покривів, які безпосередньо контактують з довкіллям. Він є невід'ємною частиною загального імунітету –

однієї з систем гомеостазу організму, котра забезпечує його захист від чужорідних біологічних агентів, власних клітин із зміненою генетичною інформацією і аутоантигенів. В той же час, завдяки особливостям умов, при яких взаємодіють між собою захисні пристосування і біологічні агенти на поверхні слизових оболонок, а також унікальності структури і властивостей цих пристосувань, місцевий імунітет складає досить добре окреслену і, в певній мірі, автономну у своїх функціях систему. В багатьох роботах досить переконливо показано важливе значення системи місцевого імунітету в попередженні різноманітних захворювань, в обмеженні проникнення у внутрішнє середовище різних антигенів [83, 84].

Імунітет, забезпечується функцією ряду клітинних систем, проліферацією їх окремих елементів, синтезом ензимів, бактеріостатичних речовин і специфічних імуноглобулінів. Матеріальним субстратом імунітету є 3 системи клітин: В-, Т-лімфоцити і макрофаги [85, 86]. В-лімфоцити походять безпосередньо з кісткового мозку, вони несуть на своїй поверхні рецептори імуноглобулінової природи, а також рецептори до комплексу антиген-антитіло. Вони є прямими попередниками антитілопродукуючих клітин. Т-лімфоцити також утворюються в кістковому мозку, але їх попередники спочатку мігрують в тимус, де набувають ряд властивостей, які принципово відрізняють їх від В-лімфоцитів [87]. Т-клітини (їх окремі субпопуляції) виконують дві основні функції у здійсненні імунного захисту. Перш за все вони є ефекторними клітинами специфічного клітинного імунітету, що забезпечує імунологічний нагляд в організмі та захист від хвороб, збудники яких розмножуються усередині клітин (туберкульоз, мікози, вірусні патології). По-друге, Т-клітини необхідні для посилення продукції антитіл до значної кількості так званих тимусзалежних антигенів (чужорідні білки, ряд вірусів в т.ч. і вірус грипу). В цьому випадку вони виступають в якості клітин-помічників, які активують функції В-клітин. Т-лімфоцити приймають значну участь в неспецифічному імунітеті,

вони активно синтезують інтерферон.

Третя група клітин, що приймає участь у формуванні імунітету – макрофаги, які володіють вираженою фагоцитарною активністю, несуть на своїй поверхні рецептори для комплементу і комплексів антиген–антитіло. Функція цих клітин у специфічному імунітеті полягає в так званій „презентації” антигена для його наступної взаємодії з лімфоцитами [88, 89, 90, 91, 92, 93].

Вищеописаним типам клітин належить провідна роль в здійсненні локальних імунних реакцій. Проте існують і інші клітинні системи, що забезпечують нормальне функціонування імунної системи. До них належать нейтрофіли, клітини Кара (здатні до фагоцитозу) у тканині легень, епітеліальні клітини синтезують ряд протеїнів та глікопротеїнів, що мають протимікробну активність [85, 94].

Тканини травної системи постійно зазнають дії антигенів. До них належать бактерії, що складають нормальну мікрофлору, білкові компоненти їжі, хімічні речовини, патогенні мікроорганізми. Захист травного каналу від антигенів, що мають пошкоджуючі властивості, складається з великої кількості взаєпов’язаних елементів. До них належать епітеліальні клітини, що володіють активними внутрішньоклітинними структурами (лізо– і фагосоми). Ці ж клітини продукують глюкопротеїди та ферменти, які здатні блокувати розмноження патогенних агентів, що потрапили у травну систему [95, 96, 97]. Важливу роль відіграє нормальна мікрофлора, антагоністично впливаючи на патогенні мікроорганізми і змінюючи хімізм кишкового вмісту. Нормальна мікрофлора забезпечує повноцінний розвиток лімфоїдного апарату кишки. В захисті травного тракту від антигенів певне місце належить гуморальним і клітинним факторам неспецифічного і специфічного імунітету [98, 99, 100].

Шлунково–кишковий тракт (ШКТ) є важливим органом імунної системи (ІС). Він має велику площу взаємодії з антигенами зовнішнього середовища, які роблять його активним учасником розвитку захисних

реакцій проти патогенних мікроорганізмів і багатьох неорганічних речовин [101]. Він має власну автономну систему місцевого імунітету, яка формується клітинними і гуморальними імунологічними механізмами [83, 102].

На початку третього тисячоліття в індустріальних країнах повсюдно відзначають збільшення частоти алергічних захворювань, виразкового коліту, дуоденіту, хвороби Крона, цукрового діабету та артритів. Такий спалах пов'язують із генетичною схильністю, імунологічними розладами, а також із впливом тригерних чинників – алергенів та антигенів, бактерій та вірусів, які містяться у просвіті травного каналу [95, 103, 104].

В ІС людини та всіх ссавців можна виділити 3 основні групи органів: а) центральні органи імунітету (тимус і кістковий мозок); б) периферичні органи імунітету, не пов'язані з ШКТ – (селезінка та багаточисельні лімфатичні вузли); в) лімфоїдна тканина та лімфоїдні органи, асоційовані з ШКТ – так звана MALT–system [102].

Головне завдання ІС ШКТ полягає в попередженні проникнення мікроорганізмів та алергенів з просвіту в слизову оболонку кишки, тому вона характеризується певними особливостями, що дещо відрізняють її від інших периферичних органів імунітету [89, 103, 104, 105].

Першою особливістю ІС ШКТ є те, що вона існує у всіх хребетних, тобто еволюційно з'являється значно раніше, ніж інші органи ІС. Більш того, центральні органи ІС в онтогенезі формуються з тканин кишки, наприклад, тимус – з 3-ї та 4-ї глоткових кишень. Однак завдяки унікальній здатності імуноцитів до міграції і рециркуляції всі 3 основні групи ІС функціонують як єдине ціле, а лімфоїдна тканина і лімфоїдні органи ШКТ тісно функціонально пов'язані з іншими компонентами цієї системи.

Другою особливістю ІС ШКТ є те, що вона перебуває в тісному контакті з величезним потоком мікробного та антигенного матеріалу, який потрапляє з просвіту кишки, і практично є першим бар'єром на шляху цього

потоків [10, 13]. Умовно в ІС ШКТ можна виділити 2 зони: індуктивну та ефекторну. Перша складається з пейєрових бляшок, апендиксу і регіонарних лімфатичних вузлів; друга – з власної пластинки та епітеліальних клітин слизової оболонки кишки. В індукторній зоні відбувається розпізнавання, презентація антигена і формування популяцій антигенспецифічних Т- і В-лімфоцитів; в ефекторній зоні – синтез імуноглобулінів В-лімфоцитами, цитокінів моноцитами/макрофагами, Т- і НК-лімфоцитами, тобто виконання ними своїх ефекторних функцій [96]. Основна лінія захисту організму спрямована на елімінацію сторонніх антигенів, які проникають крізь слизову оболонку, та регулювання антиген-специфічної імунної відповіді. Навіть у фізіологічних ситуаціях крізь захисний бар'єр проникає невелика, але імунологічно важлива кількість антигенів. Через шар епітелію вони проникають шляхом трансцитозу, після чого більша їх частина зазнає розпаду в лізосомах на пептидні фрагменти із меншою імуногенністю, а менша частина протеїнів залишається і спричинює антиген-специфічну імунну відповідь. Лімфоїдні (пейєрові) бляшки, лімфоцити і плазматичні клітини, які містяться у власній пластинці, разом складають організовану лімфоїдну тканину кишки. Основною ареною взаємодії між антигенами і лімфоцитами є пейєрові бляшки [83, 106, 107]. Епітелій, який вкриває пейєрові бляшки, містить спеціалізовані М-клітини [95]. Ці клітини мають короткі цитоплазматичні відростки і утворюють інтраепітеліальну кишеню, в якій знаходяться макрофаги, дендритні клітини, Т- і В-лімфоцити. Вони не мають лізосом і поверхня їх є зморщеною.

Головна функція М-клітин – захват і транспорт антигена всередину пейєрових бляшок. Антиген захоплюється шляхом ендцитозу або фагоцитозу, з допомогою актинової сітки в везикулах транспортується через М-клітину і з допомогою екзоцитозу вивільняється в кишеню. Остання є головною ділянкою, де відбувається презентація антигена макрофагами, дендритними клітинами та В-лімфоцитами Т-лімфоцитам. На сьогодні

відомо, що транспорт як розчинних, так і корпускулярних антигенів М-клітинами є найважливішим фактором в індукції імунної відповіді лімфоїдними клітинами ШКТ. Попередники В-лімфоцитів, отримавши сигнал від антигенпредставляючих клітин, мігрують в зону пейєрових бляшок, де активно проліферують [108, 109].

Здатність до міграції і рециркуляції є характерною особливістю усіх імунокомпетентних клітин людини і вищих тварин. Ці клітини постійно перебувають у русі, обмінюючись між собою інформацією та вишукуючи чужорідні субстанції. Якщо оцінити здатність до міграції імунокомпетентних клітин органів імунітету, не пов'язаних з ШКТ, умовно за одиницю, то аналогічний показник для клітин ШКТ буде у десятки разів вищим. Рухливість лімфоцитів забезпечується наявністю на їх поверхні рецепторів, здатних до адгезії з ендотеліальними клітинами і компонентами міжклітинного простору. Бляшки оточені еферентними лімфатичними судинами, які ведуть до мезентеріальних лімфатичних вузлів. Через грудну лімфатичну протоку лімфоцити попадають в асоційовану з слизовими оболонками лімфатичну тканину. Т-лімфоцити переважно потрапляють в епітеліальний шар, а В-лімфоцити – у власну пластинку слизової оболонки, де вони диференціюються в плазмоцити, що синтезують основні класи імуноглобулінів [87, 110, 111, 112].

В даний час встановлено, що пейєрові бляшки тонкої кишки є важливим (але не єдиним) джерелом плазмоцитів, що продукують IgA практично для всіх слизових оболонок і залозистих органів. Останнє стало підґрунтям для виділення відносно автономного органа імунітету – лімфоїдної тканини слизових оболонок (mucosa-associated lymphoid tissue – MALT) [113]. Звідси випливає один принципово важливий висновок: стимуляція імунокомпетентних клітин пейєрових бляшок може призвести до активації ІС не тільки ШКТ, але й інших органів і систем організму (легеневого, уrogenітального тракту і т.п.)

Стимуляція ІС тонкої кишки людини призводить до збільшення рівня SIgA в секретах бронхолегеневого тракту та шийки матки; до зникнення бактеріального вагінозу та кондилом шийки матки; до суттєвого покращення клінічного стану і подовження ремісії у хворих з хронічними неспецифічними захворюваннями легень [114, 115, 116]. Застосування методу імуофлюоресценції з використанням антисироваток до основних класів імуноглобулінів (IgG, A, M) дозволило встановити взаємовідношення між плазматичними клітинами з маркерами до цих класів імуноглобулінів у тканинах травного тракту. Вченими встановлено, що приблизно 85 % плазматичних клітин lamina propria слизової оболонки шлунка та кишечника містять Ig A. Значно менше клітин з Ig M і ще менше клітин з Ig G. Клітини, здатні до продукції Ig A, переважають в кишці здорової людини над плазматичними клітинами іншої специфічності у співвідношенні 20:1. В цілому співвідношення Ig A: Ig M: Ig G в lamina propria слизової оболонки тонкої кишки визначалось пропорцією 81,0 : 16,3 : 2,8 [117, 118, 119, 120].

На сьогоднішній день встановлені основні причини переважаючого синтезу IgA В-лімфоцитами в ШКТ:

- а) швидке перемикавання генів з синтезу IgM на синтез IgA в активованих В-лімфоцитах пейєрових бляшок під впливом трансформуючого фактору росту β -цитокіну, синтезованого Th2-лімфоцитами. Такими властивостями цитокін володіє лише в ШКТ.
- б) феномен хомінгу, тобто переважне заселення у власну пластинку кишки та слизової оболонки інших органів попередників IgA-продуцентів, що були активовані в пейєрових бляшках, після чого мігрували в кровотік.
- в) переважання у власній пластинці кишки Th2-лімфоцитів, що продукують інтерлейкіни – 4, інтерлейкіни – 5, які необхідні для термінальної диференціації В-лімфоцитів в IgA-продуценти [107, 110].

Переважання в слизовій оболонці травного тракту здорового організму

імуноцитів, які секретують IgA, над іншими плазматичними клітинами має біологічну доцільність і спадково закріплене природним добором. Справа у тому, що висока щільність заселення власної пластинки слизової оболонки травного каналу цими клітинами перешкоджає з'єднанню локально утворених IgM та IgG з різними антигенами, що потрапляють на слизову оболонку. Якщо ж така взаємодія відбувається, то виникає загроза лізису антигенів та сумісних тканин, оскільки IgG та IgM є преципітуючими антитілами, комплекси з якими проникають у судинну стінку або випадають в осад поряд з нею, що викликає місцеву ішемію та некроз [121, 122].

Одним з основних передбачуваних механізмів пошкодження слизової оболонки кишок при патологічних ураженнях різного генезу є утворення ІК [122, 123]. При відкладанні таких комплексів в слизовій оболонці кишок активується система комплементу, що індукує комплементзалежну цитотоксичність лімфоцитів. Основна роль в елімінації ЦК належить полінуклеарам, а також циркулюючим або тканинним макрофагам. Швидкість елімінації залежить від багатьох параметрів, зокрема велику роль в накопиченні ЦК і тривалій їх персистенції в організмі, що створює небезпеку виникнення імунокомплексних захворювань, відіграє ємність фагоцитарної системи. Високий рівень ЦК, що утворилися і тривалий час циркулюють, перевищуючи „порог ємності” лейкоцитів, визначає в деяких випадках їх перевантаження і веде до пригнічення фагоцитуючої активності даної системи. В розвитку імунокомплексного процесу важливе значення мають розміри ІК, оскільки найбільш патогенними є ІК середнього і малого розміру, які здатні приєднувати комплемент. Вони взаємодіють з низкою регуляторних систем організму, викликаючи реакцію пошкодження [124, 125, 126, 127]. З одного боку, поява у крові і тканинах ЦК є цілком нормальним явищем, що розвивається при будь-якому деструктивному процесі, інфекційному чи іншої природи, тому що і при асептичному тканинному розпаді в кров потрапляють антигени глибоких клітинних

структур, з якими імуноткомплемента система раніше не завжди була знайома. З другого боку, якщо ці комплекси не ліквідовуються, розвивається імуноткомплесна патологія. Добре відомо, що визначення рівня концентрації ЦКК корисне в моніторинзі лікування ряду захворювань. Разом з тим проблеми, пов'язані з доцільністю визначення ЦКК при ряді патологічних станів ще не отримали однозначного вирішення [128, 129, 130]. Слизова оболонка кишки є природним еволюційним бар'єром між організмом і зовнішнім середовищем. На неї постійно діють різні фактори, в тому числі і патогенні. Тому слизові оболонки є вигідною моделлю вивчення механізмів розвитку патологічного процесу, при якому екзогенний фактор може змінюватися на ендогенний [80, 81, 82].

1.3. Структурно–функціональні зміни дванадцятипалої кишки за умов супутнього ураження органів панкреатогепатобіліарної зони

Запальні захворювання органів панкреатогепатодуоденальної зони належать до найпоширенішої патології. Ними страждає кожен четвертий житель нашої планети, що робить їх надзвичайно важливою та актуальною для розв'язання медико–біологічною та соціальною проблемою [11, 15, 19, 131, 132].

Структурний і функціональний взаємозв'язок ПЗ і ДПК визначається насамперед тим, що основна частина ферментів, які приймають участь в порожнинному травленні, є секреторним продуктом екзокринної частини ПЗ. Логічно припустити, що глибоке запально–некротичне ураження ПЗ призводить до певних структурних перебудов в тонкій кишці, основним чином у слизовій оболонці (СО) [133, 134, 135, 136].

Так, Х.Я. Каримов та співав. (2002) за умов змодельованого кріогенного панкреатиту спостерігали зміни з боку структурної організації слизової оболонки ДПК. В ранні строки в слизовій оболонці переважали

набряк та гемомікроциркуляторні порушення, які супроводжувалися посиленням процесів екструзії ентероцитів з епітелію ворсинок. В подальшому в слизовій оболонці розвивалися адаптивні та регенераторні процеси, а саме: збільшення кількості та функціональної активності келихоподібних клітин, посилення проліферації малодиференційованих клітин крипт. Останнє дало дослідникам можливість вважати, що при гострому криогенному панкреатиті в слизовій оболонці тонкої кишки розвивається реактивний ентерит з проявами запально-деструктивних та адаптивно-регенераторних процесів [19]. Ряд авторів методом рентгенодуоденографії вивчали стан слизової оболонки ДПК в стані штучної гіпотонії, а також її гістологічно досліджували, отриману методом аспіраційної біопсії. Методом рентгендуоденографії у 21 з 92 хворих на хронічний панкреатит виявлено зміни рельєфу слизової оболонки кишки, що проявлялося згладженням її складок (у 7 хворих), помірним їх потовщенням (у 4 хворих), нерівномірно звивистим розміщенням складок (у 5 хворих), нерівномірним зменшенням міжскладкових просторів (у 5 хворих).

Гістологічне дослідження слизової оболонки ДПК 64 хворих на хронічний панкреатит і порівняння отриманих результатів з даними аналогічного дослідження у 10 здорових осіб показало, що тільки у 3-х хворих слизова оболонка не змінена. У 14 вона відрізнялася лише збільшенням секретуючих елементів (зокрема, келихоподібних клітин). У 21 хворого відмічені помірні зміни слизової оболонки. При цьому епітеліальні клітини на верхівках ворсинок були звуженими, ядра їх зміщені до середньої частини клітини, дещо знижена товщина її товщина. Кількість келихоподібних клітин збільшена. У 15 хворих відмічено виражені зміни слизової оболонки: дистрофію облямівкових клітин, зменшення кількості секретуючих елементів, зменшення товщини слизової оболонки, виражену запальну інфільтрацію і фіброзні зміни у власному шарі. Особливо глибокі зміни слизової оболонки були діагностовано у 11 пацієнтів з

хронічним панкреатитом: ворсинчастий шар атрофований, товщина слизової оболонки значно зменшена ($451,02 \pm 26,3$) мкм, кількість келихоподібних клітин зменшена, бруннерівські залози проникають з підслизової основи в слизову оболонку. На основі проведених клінічних досліджень автори роблять висновок про те, що у хворих на хронічний панкреатит часто розвиваються функціональні розлади ДПК, змінюється її слизова оболонка, а також порушується порожнинне та пристінкове травлення [137, 138, 139, 140, 141].

1.4. Медикаментозна корекція реактивних дуоденітів за допомогою антиоксидантів та ентеросорбентів

Процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) відіграють важливу роль у патогенезі різних захворювань. ПОЛ є невід'ємним етапом будь-якого тривалого хронічного захворювання. Продукти цього процесу (проміжні –ДК, кінцеві –МД) спричиняють ушкоджуючий вплив на клітини та активізують процеси ПОЛ біомембран [142, 143, 144, 145]. Відомо, що в фізіологічних умовах продукти пероксидації в сукупності з антиоксидантами складають досить ефективну і тонко збалансовану систему внутрішньоклітинної регуляції метаболічних, енергетичних, пластичних, морфогенетичних та інших важливих процесів, що забезпечують життєздатність клітин організму. В умовах патології відбувається зрив цієї динамічної рівноваги, що призводить до накопичення продуктів пероксидації [146, 147, 148, 149, 150]. Вони мають виражений токсичний вплив, а також володіють властивостями сильних медіаторів як гострого, так і хронічного запалення, викликають структурні зміни таких макромолекул як білки, ліпіди, вуглеводи [151, 152]. Внаслідок цього виникають мікроциркуляторні порушення, метаболічний ацидоз, дезорганізація мембран, їх деструкція [153, 154]. В розвитку гастродуоденальної патології можна виділити загальну

ланку причино–наслідкового механізму морфологічних і метаболічних порушень. Ним являється інтенсифікація ПОЛ. Ступінь деструктивних змін в слизовій оболонці ДПК знаходиться в тісному зв'язку з інтенсивністю процесів окислення ліпідів і накопичення продуктів ПОЛ в тканині кишки. При посиленні ПОЛ під дією екзо– і ендогенних факторів уже на ранніх стадіях захворювання спостерігається зниження антиоксидантних ресурсів організму [155]. Підвищене накопичення токсичних метаболітів ПОЛ призводить до розвитку токсемії – виходу токсинів в кров з локального осередку, що викликає генералізацію патологічного процесу та його поширення за межі первинно ураженого органа, яким за даних патологічних умов є ПЗ.

В зв'язку з тим, що в ПЗ розвиваються запальні реакції і виникає некроз, тут утворюються і накопичуються у великій кількості продукти розпаду тканин та біологічно активні речовини, які відіграють роль аутоксинів і є первинною ланкою у виникненні ЕІ. На фоні поступової нормалізації кровообігу у післяшоковий період розпочинається активне всмоктування токсинів з вогнища ураження, а підвищення капілярної проникливості при цьому створює умови їх швидкого поширення у різних середовищах організму. ЕІ, головним чином гістіогенного походження, починається вже з перших годин після ураження ПЗ і супроводжує усі стадії панкреатиту [156, 157, 158, 159].

Вчені вважають, що токсемія зумовлена накопиченням в організмі низько–, середньо– та високомолекулярних сполук ендогенного походження, які мають токсичну дію.

Сучасна наука провідну роль у розвитку ЕІ [160] відводить проміжним продуктам протеолізу – середньомолекулярним олігопептидам з відносною молекулярною масою 500–5000. Найбільша кількість середніх молекул концентрується в межах 1000–1200. Хімічна природа їх ще недостатньо вивчена, але відомо, що середні молекули – це пептиди з високим вмістом

дикарбонових амінокислот, цистеїну, лізину, гліцерину і низьким вмістом ароматичних амінокислот [161, 162, 163, 164]. Вони присутні в плазмі здорових людей, але в обмеженій кількості. При дії на організм різних патологічних факторів, внаслідок порушення метаболізму утворюється велика кількість молекул середньої маси. В цих умовах середньомолекулярні пептиди виступають як токсично–активні речовини [165]. Середні млекули змінюють проникливість мембран і мембранний транспорт, порушують процеси синтезу ДНК, тканинне дихання та фосфорилування, викликають імунотоксикологічні реакції, приймають участь у розвитку вторинної імунодепресії шляхом пригнічення клітинного імунітету, зокрема розеткоутворення Т– і В–лімфоцитів і фагоцитарної активності лейкоцитів [166, 167].

Вченими встановлена пряма залежність між вираженістю клінічних проявів ЕІ і рівнем середньомолекулярних пептидів в плазмі крові, динаміку зміни їх концентрації використовують для оцінки ефективності різних методів детоксикації.

Дані літератури свідчать також і про те, що в стадії панкреатичного шоку в системний кровообіг викидається велика кількість катехоламінів, які різко активують перекисне окислення ліпідів. Першу лінію захисту від вільних радикалів становлять антиоксидні ферменти: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КТ), пероксидазна активність крові (ПАК) [168].

СОД знаходяться у всіх клітинах, які споживають кисень. Каталітичний цикл цих ферментів включає відновлення і окислення іона метала на активному центрі фермента. В організмі є три форми СОД, які містять мідь, цинк (одна знаходиться в цитозолі, друга екстрацелюлярна – в ендотелії) і магній (знаходиться в матриксі мітохондрій). СОД здійснює інактивацію радикалів кисню, які можуть виникнути в ході біологічних реакцій переносу електронів [169, 170, 171].

Майже у всіх клітинах і органах визначається каталазна активність

. Особливо багаті КТ клітини печінки, нирок, еритроцити. Вона перешкоджає накопиченню в клітині перекису водню, який утворюється при аеробному окисненні відновлених флавопротеїдів. КТ може розкласти 44 000 молекул перекису водню за секунду. При чому для розщеплення великої кількості перекису водню потребується мала кількість ферменту. Швидкість реакції не потребує енергії для активації. КТ переважно знаходиться в пероксисомах. До факторів, які знижують каталазну активність, відносять нестачу вітамінів групи В, фолієвої кислоти, біотина, пантотенової кислоти, вітаміну А. Зниження активності КТ спостерігається при надлишку метіоніна, тирозина, цистина, міді, цинку [172]. ПАК як і КТ і СОД нейтралізує молекули пероксиду водню. ЦП – транспортна форма міді є універсальним позаклітинним „гасителем” вільних радикалів. Він має супероксиддисмутазну активність: відновлює в крові супероксидні радикали до кисню і води і цим захищає від пошкодження ліпідної структури мембран. Однією з основних функцій ЦП є нейтралізація вільних радикалів, які звільняються поза макрофагами і нейтрофілами під час фагоцитозу, а також при інтенсифікації вільнорадикального окислення в вогнищі запалення. Він окислює різні субстрати: серотонін, катехоламіни, поліаміни, поліфеноли, перетворює двоховалентне залізо в тривалентне. ЦП переносить мідь з печінки до органів і тканин, де вона функціонує у вигляді цитохром– С–редуктази і СОД. Фермент є фактором природнього захисту організму при запальних, алергічних процесах, стресових станах, пошкодженнях тканин, зокрема при інфаркті міокарда, ішемії [173, 174, 175].

В цих умовах екзогенне введення антиоксидантів (токоферолі, вітамін А, дібунол і інші) може сприяти поповненню окислювальних ресурсів організму, перешкоджати активації процесів ПОЛ і використовуватися в якості засобів неспецифічної профілактики і лікування [155]. Тому застосування антиоксидантів природнього походження при захворюваннях гастроудоденальної зони і порушеннях ліпідного обміну можуть бути

ефективними [143]. В останні роки все більш часто для лікування багатьох захворювань використовуються препарати рослинного походження, які менш токсичні відносно штучно синтезованих препаратів і здійснюють м'який вплив на організм [175]. Нещодавно на українському ринку з'явився новий, відносно недорогий гепатопротектор Ліволін форте компанії Mega products (затверджено Наказом МОЗ України від 03.12.01 реєстраційне посвідчення № Р. 12.01 /04003, № Р 12.01 /04004).

До складу препарату Ліволін форте входять есенціальні фосфоліпіди – високоочищена фракція фосфатидилхоліну, виділеного з бобів сої. Незважаючи на схожість за хімічною будовою з ендogenous фосфатидилхоліном, есенціальні фосфоліпіди, що входять до складу Ліволін форте, відрізняються від нього дуже високим вмістом поліненасичених жирних кислот. Саме збагачення поліненасиченими жирними кислотами дає змогу вберегти велику частину препарату в ДПК від дії фосфоліпази А, що в нормі розщеплює лецитин оболонки клітин їжі до холіну. Значна частина есенціальних фосфоліпідів надходить у кров і вбудовується в клітинні та субклітинні мембрани. Вони ефективно зменшують клінічні прояви не лише захворювань печінки, ПЗ та інших органів травлення, а й таких хвороб, як атеросклероз і цукровий діабет, покращують ліпідний спектр і реологічні властивості крові [26, 27].

До позитивних властивостей Ліволін форте відносять також наявність у ньому вітамінів групи В і вітаміну Е, причому не в профілактичних, а в лікувальних дозах. Тому його призначають не довше, ніж на 1–2 міс, щоб уникнути розвитку гіпервітамінозу. Так, вітаміни В1 і В2 впливають на окисно–відновні процеси, усувають гіпоксію, покращують окисне фосфорилування в мітохондріях: вітаміни В6 і В12 активно стимулюють білковосинтетичні процеси. Вітамін Е – потужний антиоксидант – ніколи не буває зайвим.

В цілому препарат Ліволін форте сприяє підвищенню адаптаційних

можливостей та детоксикації організму, нормалізації обміну речовин, посилює ефективність та зменшує прояви побічних ефектів хіміо– та антибіотикотерапії інфекційних захворювань, прискорює відновлення сил після тривалих інфекційних процесів [176, 177, 178, 179, 180, 181, 182].

Аналіз даних літератури свідчить про те, що ентеросорбція є найбільш фізіологічним і перспективним способом зменшення рівня ендотоксинів. Ентеросорбція – це пероральне застосування природних або спеціально синтезованих адсорбентів. В її основі лежить виведення отруйних, баластних та потенційно шкідливих речовин екзо– чи ендогенної природи, їх поглинання і нейтралізація в травному каналі [183, 184].

При вживанні ентеросорбентів посилюється зворотній пасаж токсинів і метаболітів з крові через стінку кишок з подальшим їхнім зв'язуванням на сорбенті, очищення травних соків ШКТ, видалення токсинів, які знаходяться безпосередньо в просвіті кишок, а також часткова зміна ліпідного і амінокислотного складу кишкового вмісту за рахунок сорбції деяких амінокислот, вільних жирних кислот та ін. Крім цього, ентеросорбенти безпосередньо впливають на швидкість транзиту їжі через ШКТ, можуть блокувати певні структури (рецептори) на поверхні епітеліоцитів кишок, секвеструвати жовчні кислоти [185, 186, 187, 188].

Ентеросорбенти класифікують наступним чином:

- а) за лікарською формою і фізичними властивостями – гранули, порошки, гелі, колоїди, харчові добавки, волокна.
- б) за хімічною структурою – активоване вугілля, цеоліти, алюмогелі, окисні і інші неорганічні сорбенти, харчові волокна, органомінеральні сорбенти.
- в) за механізмами сорбції – адсорбенти, абсорбенти, іоннообмінні матеріали, сорбенти з каталічними властивостями.
- г) за селективністю – неселективні, селективні бі– і поліфункціональні сорбенти.

Ентеросорбенти практично не викликають негативних побічних явищ, не всмоктуються в кишках і не пошкоджують їхню стінку. Вони є центрами концентрації і переносу кишкового вмісту, що сприяє кращій взаємодії метаболітів, ферментів, вітамінів та інших речовин між собою і призводить до зменшення кількості проміжних продуктів в менш токсичні. Ентеросорбенти змінюють активність ферментів ШКТ і швидкість викиду інтестинальних гормонів і пептидів [189, 190, 191].

Ентеросорбенти проявляють й імунокоригуючі властивості. Вони можуть зв'язувати антитіла, зменшувати комплементарну активність сироватки крові, вміст Т-хелперів. Відмічається їх позитивний вплив на місцеві імунні реакції в тонкій кишці. Ентеросорбція істотно стимулює локальний імунітет, збільшує кількість клітин-продуцентів основних класів імуноглобулінів (Ig A, Ig M, Ig G) і нормалізує співвідношення між ними [186].

Значний спектр лікувальних властивостей ентеросорбентів сприяв широкому їх застосуванню в різних галузях медицини. Метод дав хороший лікувальний ефект при багатьох гострих і хронічних захворюваннях нирок, травного каналу, ішемічній хворобі серця, токсикозах першої половини вагітності, опіковому токсикозі, ускладненнях хіміотерапії раку, харчової токсикоінфекції та ін [192, 193].

Існує думка, що в основі гепатопротекторної дії ентеросорбентів лежить зменшення швидкості утворення продуктів окисного метаболізму вільнорадикальної природи.

Сорбенти, що використовуються для проведення ентеросорбції, повинні відповідати таким вимогам: мати високу ємність щодо широкого спектру токсичних речовин, бактерійних токсинів і клітин, причому ця ємність повинна зберігатися при будь-яких значеннях рН; не викликати подразнення стінок шлунка і кишечника; не містити токсичних домішок [194, 195].

Важливе значення в процесі адсорбції мають мікропори, лінійні розміри яких співрозмірні з молекулами речовин, що адсорбуються. Адсорбція в них відбувається за механізмом об'ємного заповнення.

Останнім часом ентеросорбція частіше використовується у клінічній практиці завдяки тому, що вдалося налагодити випуск ряду нових, високоефективних сорбентів. Сучасні марки ентеросорбентів істотно відрізняються від традиційного медичного порошкоподібного вугілля. Вони мають більшу механічну міцність і сферичну форму, що обумовлює їх плинність і швидке проходження через шлунок, тонку і товсту кишки в майже незміненому вигляді та виведення з організму. Сучасні ентеросорбенти мають більш розвинену пористість із значною питомою поверхнею. При проходженні через ШКТ ентеросорбенти стають на заваді контакту токсичних сполук з слизовою оболонкою і цим самим істотно зменшують їх всмоктування [196, 197, 198, 199, 200].

Позитивну дію ентеросорбції можна пов'язати з нормалізацією біоценозу кишки, частковим видаленням токсичних продуктів, які накопичуються у хімусі, посилюючи запальні процеси і моторику кишок.

В якості ентеросорбента ми використовували гемосорбент гранульований дилігандизуючий (ГСГД). Це вуглецевий сорбент IV покоління, який розроблений в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є Кавецького НАН України під керівництвом проф. В.Г. Ніколаєва. Його сферичні гранули при малому збільшенні видаються абсолютно гладкими, а при великому – стають все більш пористими матеріалами, де вуглець займає не більше 5 % всього об'єму. Ці сорбенти легко відривають від альбуміна зв'язаний з ним ліганд – некон'югований білірубін і знижують ліганд–білкове співвідношення більше ніж в 300 разів [44]. Гранули ГСГД покриті сироватковим альбуміном для підвищення їх біологічної сумісності з кров'ю [201, 202, 203, 204].

Цілеспрямованість їх використання полягає не лише в якості засобів

тимчасового заміщення тих чи інших детоксикаційних функцій печінки, але й для позитивної модифікації природнього протікання захворювання, на основі якого розвивається печінкова недостатність. Також ГСГД використовують в лікуванні цілого ряду важких клінічних станів, які пов'язані з вираженим синдромом ендогенної інтоксикації [205, 206].

Таким чином, проведений аналіз даних наукової літератури показав, що є ряд суперечливих даних та відсутні повні відомості про морфологічні зміни усіх структурних компонентів стінки ДПК в різні терміни після експериментального кріогенного панкреатиту, не повністю з'ясованими є імовірні механізми морфологічних змін ДПК. Не дивлячись на велике число робіт, присвячених лікуванню ентеросорбентами уражень кишок, не виясненими залишаються питання впливу ентеросорбції на морфогенез реактивних дуоденітів і запуск компенсаторно–регенераторних процесів в органі, який досліджувався.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Постановка досліду і об'єкт досліджень

Поставлені завдання реалізовано в експериментах на білих щурах–самцях, яких вважають найбільш придатним видом тварин для даних досліджень. Тварини утримувалися в одному приміщенні при постійній температурі 19 – 23 °С на збалансованому стандартному раціоні віварію державного вищого навчального закладу «Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського». Проводився щоденний контроль за загальним станом, масою тіла, летальністю. Остання складала не більше 5 % у групі тварин з експериментальною патологією. Маса тіла тварин складала 195–205 г. Коливання масометричного показника було незначним. Експериментальні дослідження на тваринах проводили відповідно до „Науково–практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними” (2002) та Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин (1986) [207, 208].

Використано 87 білих щурів, які були розділені на 3 групи. 1–а група – 11 інтактних тварини; 2–а група – 40 білих щурів, в яких був змодельований кріогенний панкреатит різної тривалості; 3–я група – експериментальні тварини з аналогічною патологією (36 особин), яким щоденно з першого дня експерименту внутрішньошлунково вводили сорбент ГСГД та препарат антиоксидного та гепатопротекторного спектру дії Ліволін форте. Тварин з експериментально змодельованим кріогенним панкреатитом та його корекцією виводили з експерименту на 2–у, 7–у та 14–у доби. Вуглецевий сорбент IV покоління ГСГД розробленого в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є Кавецького НАН України під керівництвом проф. В.Г. Ніколаєва. Добова доза сорбенту – 1 мл (що відповідає чистій масі вуглецевого сорбенту ГСГД 0,2 г) на 100 г маси тіла тварини. Препарат Ліволін форте вводили внутрішньошлунково в

добовій дозі поліненасиченого фосфатиділхоліну (лецитину) 150 мг на 100 г маси тіла тварини. Доза препаратів була обґрунтована на підставі Методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів [209].

Розподіл тварин по групах та строках виведення з експерименту представлено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Перелік груп досліджуваних тварин

Група спостережень	Кількість тварин
1. Інтактні тварини	11
2. Білі щурі з експериментальним кріогенним панкреатитом:	40
а) виведені з експерименту на 2–у добу	10
б) виведені з експерименту на 7–у добу	15
в) виведені з експерименту на 14–у добу	15
3. Білі щурі з експериментальним кріогенним панкреатитом, яким вводили сорбент ГСГД в добовій дозі 0,2 г та препарат Ліволін форте в добовій дозі 150 мг на 100 г маси тіла тварини відповідно	36
а) виведені з експерименту на 2–у добу	12
б) виведені з експерименту на 7–у добу	12
в) виведені з експерименту на 14–у добу	12
Всього:	87

Головним об'єктом дослідження був середній відділ дванадцятипалої кишки, який поміщали у відповідні фіксатори в залежності від методів досліджень. Одночасно у піддослідних тварин забирали кров для біохімічних та імунологічних досліджень.

2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування

Експериментальне ураження підшлункової залози у білих щурів

моделювали згідно методики С.О. Шалімова [1989] шляхом локального заморожування обох поверхонь підшлункової залози хлоретилем протягом 10 с [210]. В умовах тіопентал–натрієвого знечулення тваринам проведено серединну лапаротомію з метою отримання оперативного доступу до підшлункової залози. Контрольним тваринам проводили ідентичну лапаротомію. Рану зашивали пошарово.

Для гістологічних досліджень матеріал дванадцятипалої кишки фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну з триразовою зміною фіксатора, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і заливали у парафінові блоки. Виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5–6 мкм та фарбували їх гематоксиліном та еозином [211]. Зрізи дванадцятипалої кишки досліджували і документували за допомогою мікроскопа ЛОМО Биолам. Ці класичні методи дають можливість вивчити структуру тканин в нормі, а також характер і глибину морфологічних змін, послідовність розвитку деструктивних, некротичних і відновних процесів при експериментальному ураженні підшлункової залози.

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

Найширше визнання в морфологічних дослідженнях за останні роки отримали морфометричні дослідження. Вони не тільки розширюють можливості дослідника, а саме об'єктивізують отримані результати, але й дозволяють глибше розкрити закономірності, що лежать в основі уражень досліджуваних структур та їхніх компенсаторних перетворень [212, 213, 214, 215]

Морфометрично у гістологічних препаратах визначали товщину

слизової оболонки ДПК, її підслизової основи, м'язової та серозної оболонок, товщину власної пластинки слизової оболонки, товщину м'язової пластинки слизової оболонки, висоту й товщину ворсинок, глибину й ширину просвіту крипти, висоту стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою в медіальній частині ворсинок [216, 217]. Про репаративну регенерацію епітеліоцитів, яка є надзвичайно важливим механізмом відновлення клітин при кріогенному паєкреатиті, судили за швидкістю їх проліферації. Враховуючи те, що оновлення епітелію кишки здійснюється за рахунок розмноження стовпчастих епітеліоцитів без облямівки, ми вивчали співвідношення числа клітин, що знаходяться в різних фазах мітозу, до загального числа клітин у крипти і виражали цей показник у вигляді мітотичного індекса [218, 219, 220, 221] Підрахунок мітозів здійснювали в 50 повздовжньозрізаних криптах при збільшенні в 1000 разів.

Для якісного морфометричного аналізу гістологічних препаратів використовували систему візуального аналізу зображення із застосуванням відеокамери Vision Color CCD і програму Inter Video Win DVR UTHSCSA Image Tool. Кількісні показники оброблялися статистично з використанням програми Exel Microsoft.

Частини видаленої дванадцятипалої кишки одразу ж обробляли для подальшого електронномікроскопічного дослідження. Для цього матеріал після подрібнення фіксували у 1 % розчині чотирьохокису осмію на фосфатному буфері Міллоніга (Б. Уіклі, 1975) протягом 2-х годин при температурі 4 °С. Постфіксація препаратів здійснювалась 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, потім зневоднювали в етанолі зростаючої концентрації та заливали в суміш епону з арадитом згідно загальноприйнятої схеми (Карупу В.Я., 1984). Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП-7. Зрізи золотистого кольору контрастували ураніл-ацетатом згідно М. L. Watson (1968) і цитратом свинцю згідно Е. S. Reynolds (1963), вивчали та фотографували в

електронному мікроскопі ЕМВ–100 ЛМ.

Отримані дані обробляли математично на персональному комп'ютері Samsung P 28 із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Office 2006, Microsoft Excel 6.1/prof та Statistica [222, 223].

Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові досліджували загальноприйнятим методом преципітації в ПЕГ 6000 [224, 225, 226]. Оцінку розмірів та патогенності імунних комплексів проводили згідно методу Н.О. Константинової та співавторів (1989) [227]. Зміни концентрацій імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові визначали біохімічним методом [228]. Принцип методу полягає у фракціонуванні білків сироватки крові органічними розчинниками і буферними розчинами. Білково–буферні комплекси, що утворюються, змінюють оптичну щільність середовища, яку реєструють на спектрофотометрі СФ–46.

Фагоцитарну активність лейкоцитів (ФАЛ) цільної крові визначали, використовуючи культуру *Staphylococcus aureus* Р–209 [229]. Суть методу дослідження фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів ґрунтується на поглинанні мікроорганізмів нейтрофільними лейкоцитами при їх контакті з добовою культурою мікроба, який досліджувався (в оптимальних умовах).

Стан пероксидації ліпідів оцінювали за рівнем проміжних продуктів, а саме дієнових кон'югатів (ДК), який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан–ізопропіловою сумішшю гідроперекиси мають відповідний максимум поглинання: ДК при $\lambda = 232$ нм [230] і компоненту кінцевого метаболізму – малонового діальдегіду (МДА) [231]: при високій температурі в кислому середовищі малоновий діальдегід реагує з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений комплекс червоного кольору з максимумом поглинання при 532 нм.

Також вивчали активність ферментів системи антиоксидного захисту (АОС) – каталази (КТ) згідно методики М.А. Королюка і співав. (1988) [232].

Принцип методу визначення каталази ґрунтується на здатності перекису водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс жовтого кольору; супероксиддисмутази (СОД) [233], пероксидазної активності крові (ПАК) [234] і церулоплазміну (ЦП) [235].

Керуючись даними літератури про те, що при кріогенному панкреатиті виникає значна інтоксикація організму, зумовлена в основному середньомолекулярними пептидами (СМП), ми одночасно з вивченням інших показників визначали рівень середніх молекул в плазмі крові піддослідних тварин згідно відповідної методики з обчисленням коефіцієнту середньомолекулярних пептидів ($K_{смп}$), як відношення $СМП_1$ до $СМП_2$, де $СМП_1$ – це вміст СМП, визначений при довжині хвилі 254 нм, а $СМП_2$ – вміст СМП, визначений при довжині хвилі 280 нм [236, 237, 238]. Так як рівень середньомолекулярних пептидів і їх фракцій в крові є проявом ендогенної інтоксикації, то динаміка зміни їх концентрації при використанні сорбенту і антиоксиданту покаже ефективність цих препаратів як детоксикаційних засобів.

Ступінь інтоксикації організму оцінювали за еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІІ) – за кількістю поглинутого барвника (метиленового синього) еритроцитарними мембранами [239]. З метою оцінки динаміки розвитку патологічного процесу в підшлунковій залозі за умов кріогенного впливу визначали рівень амілази за загальноприйнятою методикою [240].

Отриманий в результаті експерименту цифровий матеріал був систематизований та оброблений за допомогою методів варіаційної статистики із використанням критерію Стьюдента [241].

РОЗДІЛ 3

СТРУКТУРНО – ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ БІЛИХ ЩУРІВ В НОРМІ

3.1. Морфологічні показники стінки дванадцятипалої кишки інтактних білих щурів

При мікроскопічному дослідженні ДПК встановлено, що її структурна організація у інтактних білих щурів не має видових особливостей. Для стінки органа, який досліджується характерна пошарова будова, в ній розрізняють слизову оболонку, підслизову основу, м'язову та серозну оболонки. Рельєф слизової оболонки представлений складками, ворсинками і криптами (рис. 3.1).

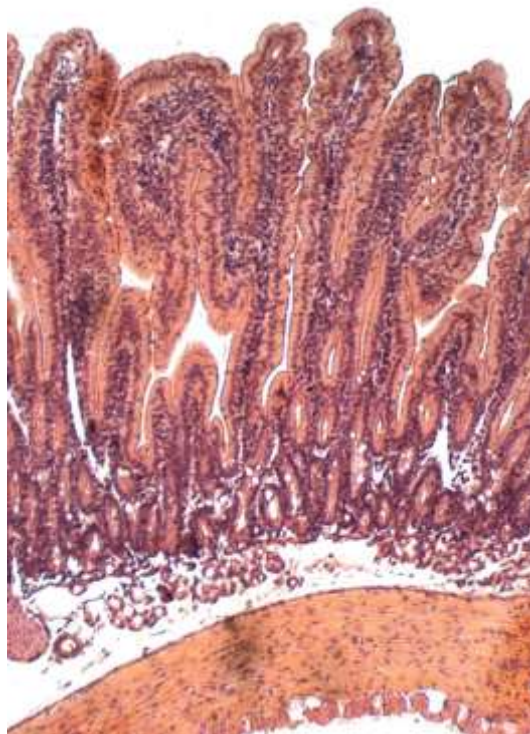


Рис. 3.1. Структурна організація стінки дванадцятипалої кишки інтактної тварини. Система ворсинка–крипта в складі слизової оболонки, дуоденальні залози в підслизовій основі, двошарова м'язова та серозна оболонки. Забарвлення гематоксиліном–еозином. х 90.

Результати морфометричних досліджень слизової оболонки ДПК представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Морфометричні показники стінки дванадцятипалої кишки у інтактних тварин (M ± m)

Показник	Інтактні тварини
Товщина слизової оболонки, мкм	687,4 ± 13,0
Висота ворсинок, мкм	585,4 ± 10,3
Товщина ворсинок, мкм	45,21 ± 1,23
Глибина крипт, мкм	89,08 ± 2,51
Ширина крипт, мкм	12,49 ± 0,33
Товщина власної пластинки слизової оболонки, мкм	10,40 ± 0,32
Товщина м'язової пластинки слизової оболонки, мкм	7,02 ± 0,26
Товщина підслизової основи, мкм	230,2 ± 8,1
Товщина м'язової оболонки, мкм	31,37 ± 1,12
Товщина серозної оболонки, мкм	4,25 ± 0,15
Висота епітеліоцитів в середній частині ворсинок, мкм	16,71 ± 0,63
Мітотичний індекс стовпчастих епітеліоцитів	3,312 ± 0,713

Товщина слизової оболонки в групі інтактних тварин становить (687,4 ± 13,0) мкм. На внутрішній поверхні ДПК є ворсинки висотою (585,4 ± 10,3) мкм та товщиною (45,21 ± 1,23) мкм. На 1 мм² слизової оболонки знаходиться від 10 до 40 ворсинок, що значно збільшує площу поверхні слизової оболонки. Слід зазначити, що вище вказані розміри ворсинок є у середньому відділі ДПК.

Поверхневий епітелій, який покриває слизову оболонку ДПК, високий, призматичний, рівномірно сприймає барвники. Переважну більшість в епітеліальній пластинці слизової оболонки, що вистеляє поверхню ворсинки складають стовпчасти епітеліоцити із облямівкою. Це клітини висотою (16,71 ± 0,63) мкм із слабо оксифільною цитоплазмою, розташовані на базальній мембрані. Ядра їх інтенсивно базофільно забарвлені, локалізовані в основному базально, мають округлу або овальну форму, орієнтовані

перпендикулярно до базальної мембрани. На апікальній поверхні стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою розташовані мікрворсинки, що створюють на світлооптичному рівні характерну картину облямівки, яка суттєво збільшує абсорбтивну поверхню клітин (рис. 3.2).

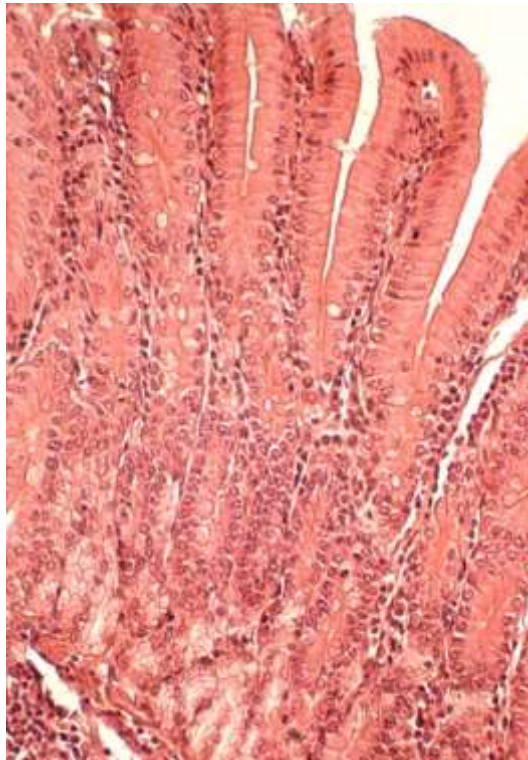


Рис. 3.2. Мікроскопічна будова слизової оболонки дванадцятипалої кишки інтактних тварин. Стовпчасті епітеліоцити з облямівкою в складі епітеліальної пластинки ворсинки, добре виражена власна пластинка та епітелій крипт. Забарвлення гематоксиліном–еозином. x 200.

В ділянці ворсинок серед клітин епітеліальної пластинки зустрічаються поодинокі келихоподібні клітини, які розпізнаються за характерною овальною формою, світлою цитоплазмою та ендокриноцити. Ядра келихоподібних клітин мають сплющену форму, вони інтенсивно базофільні, розташовуються в базальній частині клітин, безпосередньо біля базальної мембрани. Цитоплазма їх апікальної частини при фарбуванні гематоксиліном та еозином не забарвлюється, оскільки містить слизові включення. Форма і розміри келихоподібних клітин варіюють в залежності від фази секреторного

циклу та активності клітин. Між стовпчастими епітеліоцитами та келихоподібними клітинами зустрічаються також внутрішньоепітеліальні лімфоцити (Т-лімфоцити). Це малі клітини ядерного типу, які мають округлу форму. В круглих інтенсивно базофільних ядрах переважає гетерохроматин, а цитоплазма оточує їх тонким обвідком. Т-лімфоцити можуть розміщуватися в епітелії на різних рівнях: як біля основи клітин, так і в ділянці мікрворсинок. Ендокриноцити в епітеліальному шарі розміщуються безпосередньо на базальній мембрані, невеликих розмірів, можуть бути ідентифіковані за наявністю округлих базофільних ядер, що розміщуються в епітелії найнижче.

В криптах, окрім зазначених вище клітин, є також стовпчасті епітеліоцити без облямівки та клітини Панета. Ентероцити без облямівки є малодиференційованими камбіальними клітинами, що лежать у дні кишкових залоз та забезпечують регенерацію кишкового епітелію. Про це свідчать картини мітозу, які нерідко можна спостерігати в них. Найкраще розпізнаються клітини в метафазі, коли хроматин в них утворює характерну картину метафазної зірки та в анафазі – із двома дочірніми зірками на полюсах. Мітотичний індекс стовпчастих епітеліоцитів без облямівки в інтактних тварин становив $(3,312 \pm 0,713)$. Від зрілих стовпчастих ентероцитів вони відрізняються меншою висотою, високим ядерно-цитоплазматичним індексом за рахунок невеликої кількості цитоплазми та відсутністю облямівки на апікальній поверхні.

Власна пластинка слизової оболонки ДПК представлена пухкою неоформленою сполучною тканиною і в препаратах забарвлених гематоксиліном–еозином має вигляд слабооксифільної смужки із судинами мікроциркуляторного русла, колагеновими волокнами та клітинами. Товщина її становить $(10,40 \pm 0,32)$ мкм.

М'язова пластинка слизової оболонки товщиною $(7,02 \pm 0,26)$ мкм утворена двома шарами гладких м'язів веретеноподібної форми

оксифільного забарвлення із подовгастими ядрами. Поодинокі міоцити можна спостерігати також в ворсинках, які розташовуються вздовж їх осі.

Підслизова основа ДПК це добре виражений шар пухкої неоформленої сполучної тканини завтовшки ($230,2 \pm 8,1$) мкм, що з боку слизової оболонки обмежений м'язовою пластинкою, а з іншого – м'язовою оболонкою. Тут розташовуються дуоденальні залози (рис. 3.3), лімфатичні та кровоносні судини, в просвіті останніх виявляються клітини крові.

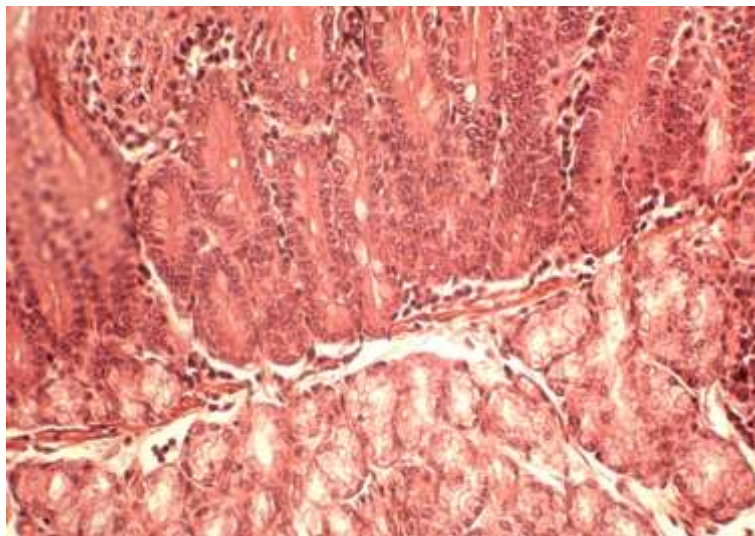


Рис. 3.3. Структурна організація дуоденальних залоз в складі підслизової основи дванадцятипалої кишки. Компактно розташовані секреторні клітини в складі кінцевих відділів залози, крипти в складі слизової оболонки. Забарвлення гематоксиліном–еозином. х 200.

Клітинні елементи підслизової основи представлені фібробластами і фіброцитами, чиї видовжені інтенсивно базофільні ядра добре вирізняються на фоні слабооксифільної міжклітинної речовини. Поодинокі лімфоцити малих розмірів (В–лімфоцити) мають круглі темні ядра, довкола яких майже не видно цитоплазми. Колагенові волокна оксифільного забарвлення розташовуються неупорядковано в аморфній речовині. Брунерівські залози мають помірно звивисті трубчасті секреторні відділи, їх клітини в препаратах прямокутної або трапецієвидної форми, слабооксифільна цитоплазма і круглі базофільні ядра, розташовані в базальній частині клітин.

М'язова оболонка ДПК, товщина якої складає ($31,37 \pm 1,12$) мкм,

представлена двома шарами гладких міоцитів: внутрішнього із циркулярним розташуванням міоцитів та зовнішнього, де клітини орієнтовані поздовжньо. Зрідка між м'язовими клітинами, що мають характерну веретеноподібну форму, паличковидні видовжені ядра та інтенсивно оксифільну цитоплазму, виявляються поодинокі лімфоцити та клітини міжм'язового нервового сплетення. Останні мають слабобазофільну цитоплазму та характерні світлі ядра із еухроматином, що робить їх схожими на міхурці.

Зовні ДПК вкрита серозною оболонкою товщиною $(4,25 \pm 0,15)$ мкм.

Електронномікроскопічні дослідження слизової оболонки та підслизової основи ДПК білих щурів не встановили видових особливостей будови ворсинок та структурних компонентів цього відділу травної трубки. Вони мають загальний план будови. Стовпчасті епітеліоцити з облямівкою у середній частині ворсинки – це циліндричної форми клітини, які розташовані в один шар і добре контактують між собою. Найбільш характерна їх особливість – наявність на апікальній поверхні щільно розташованих мікроворсинок, які забезпечують основну функцію цих клітин – примембранне травлення та всмоктування (рис. 3.4). Ядра епітеліоцитів розташовані в базальному полюсі, мають округло-овальну форму і орієнтовані по довжині клітин. При нормальному функціональному стані в їх каріоплазмі переважає еухроматин, невеликі глибокі гетерохроматину розташовані частіше біля каріолеми. Часто в ядрах спостерігаються одне або два невеликі ядерця. В цитоплазмі добре виражені всі органели загального призначення, але локалізовані вони нерівномірно. Гранулярна ендоплазматична сітка більш виражена в базальній частині, невеликий комплекс Гольджі частіше перинуклеарно в над'ядерній зоні. Округлої або подовгастої форми мітохондрії зустрічаються по всій цитоплазмі, але в більшій мірі в центральній та апікальних ділянках. Тут добре виражені також рибосоми та полісоми, виявляються первинні, а іноді і вторинні лізосоми. Бічні поверхні плазмолем стовпчастих епітеліоцитів, починаючи з апікальних

ділянок, мають добре виражені різноманітні контакти: прості, щільні, десмосомальні.

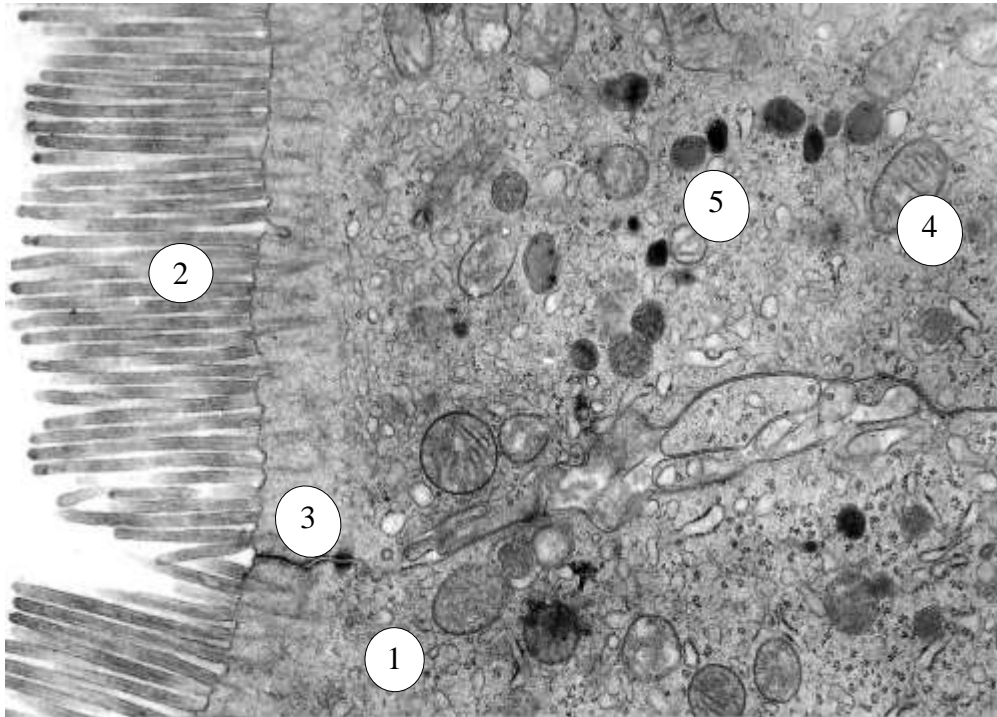


Рис. 3.4. Субмікроскопічна організація апікальної частини стовпчастого епітеліоцита у інтактних тварин. Апікальна частина стовпчастого епітеліоцита (1), мікрворсинки (2), міжклітинні контакти (3), мітохондрії (4), лізосоми (5). x 27000.

Базальна мембрана, на якій розташовані епітеліоцити, має помірну щільність та товщину і відокремлює пухку волокнисту тканину власної пластинки слизової оболонки ДПК. У власній пластинці крім клітин фібробластичного ряду спостерігається помірна кількість лімфоцитів і плазмоцитів, іноді тканинні базофіли та еозинофіли. Гемокапіляри соматичного типу мають невеликі просвіти, суцільну ендотеліальну вистилку та не на всіх ділянках однаково по товщині базальну мембрану. Перинуклеарно в цитоплазмі ендотеліальних клітин розташовані невеликі мітохондрії, а у витончених ділянках піноцитозні пухирці, окремі вакуолі.

При електронномікроскопічному дослідженні підслизової основи ДПК встановлено наявність кінцевих відділів дуоденальних залоз, які складаються

з секреторних клітин – гландулоцитів. Характерною ознакою цих клітин є наявність в апікальній частині секреторних гранул (рис.3.5).

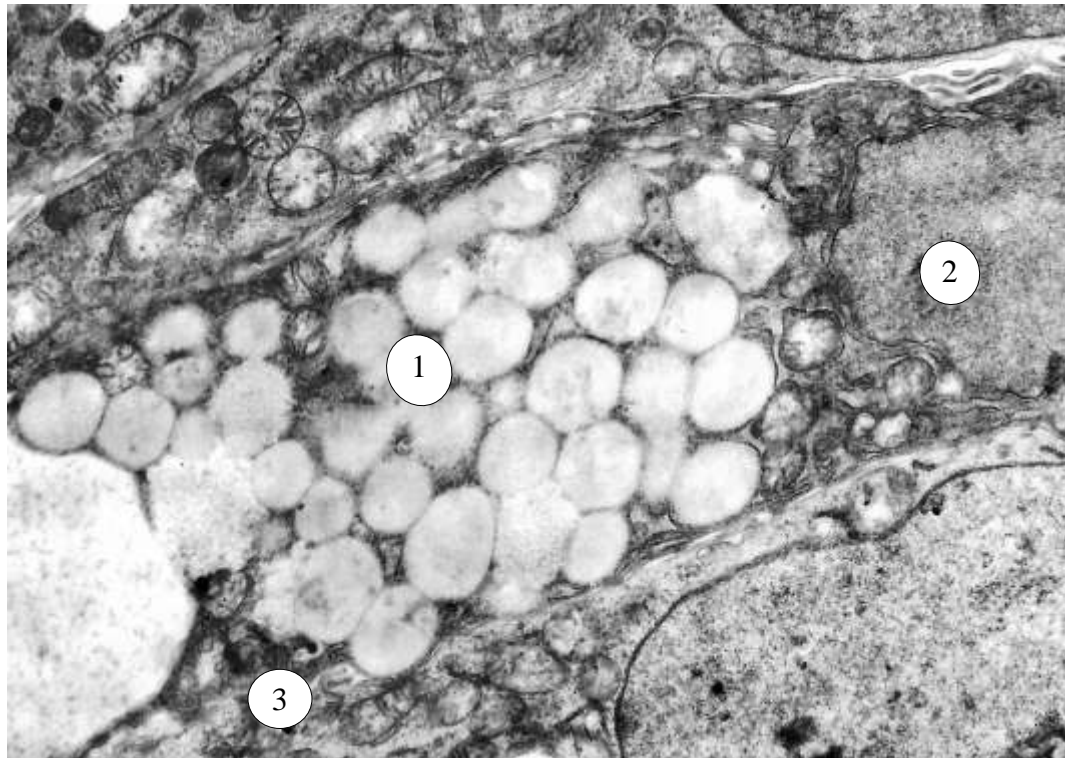


Рис. 3.5. Субмікроскопічна організація гландулоцитів кінцевих секреторних відділів дуодентальної залози. Залозисті клітини в фазі нагромадження секрету, багато секреторних гранул (1), ядро (2), цитоплазма (3). x 25000.

Вони мають округлу або овальну форму, різні розміри та електроннопрозорий вміст. Залежно від фази секреторного циклу гландулоцити мають різну кількість секрету і різну ступінь розвитку органел. Ядра таких клітин розташовані переважно в базальній частині

В пухкій волокнистій сполучній тканині підслизової основи крім фібробластів спостерігається помірна кількість лімфоцитів та плазмоцитів, а біля стінки гемокапілярів зустрічаються тканинні базофіли.

3.2. Біохімічні параметри крові та показники імунологічної резистентності у інтактних білих щурів

Для порівняння та оцінки біохімічних та імунологічних показників, доцільним було вивчити процеси ліпопероксидації, показники ендогенної інтоксикації та інші біохімічні показники, що свідчать про нормальний функціональний стан організму та притаманні для інтактної групи тварин.

У сироватці крові щурів контрольної групи визначалися такі показники імунологічної реактивності організму білих щурів: концентрації імуноглобулінів А, М, G, а також концентрацію ЦК. У цільній крові досліджували параметри фагоцитарної активності лейкоцитів: фагоцитарне число та відсоток фагоцитуючих лейкоцитів, еритроцитарний індекс інтоксикації. Результати проведених досліджень представлено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Показники імунологічної реактивності білих щурів в нормі ($M \pm m$)

Показник	Інтактні тварини
ЦК, ум.од.	$51,85 \pm 1,26$
Ig A г · л ⁻¹	$0,536 \pm 0,007$
Ig M г · л ⁻¹	$0,584 \pm 0,002$
Ig G г · л ⁻¹	$1,963 \pm 0,003$
ФЧ	$3,51 \pm 0,04$
% ФЛ	$34,71 \pm 0,41$

З цієї таблиці видно, що рівень IgA у тварин інтактної групи становив ($0,536 \pm 0,007$) г/л, IgM – ($0,584 \pm 0,002$) г/л, IgG – ($1,963 \pm 0,003$) г/л. ФЧ складало ($3,51 \pm 0,04$), а кількість фагоцитуючих лейкоцитів %ФЛ – ($34,71 \pm 0,41$) % від загального числа лейкоцитів. Кількість ЦК у крові інтактних білих щурів становила ($51,85 \pm 1,26$) ум.од.

Для оцінки стану вільнорадикального окислення ліпідів досліджували рівень ДК, МДА, $K_{смл}$, та ЕІ. Ефективність функціонування системи антиоксидного захисту у тварин цієї групи визначена за основними її

параметрами: концентрацією СОД, КТ, ЦП та ПАК. Результати проведених досліджень представлено в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Показники основних параметрів вільнорадикального окислення ліпідів та антиоксидного захисту сироватки крові білих щурів в нормі ($M \pm m$)

Показник	Інтактні тварини
Еритроцитарний індекс інтоксикації, %	$38,6 \pm 0,6$
МДА, мкмоль/л	$2,63 \pm 0,05$
ДК, мкмоль/л	$4,48 \pm 0,11$
Церулоплазмін, г/л	$7,83 \pm 0,22$
Каталаза, мккат/л	$0,127 \pm 0,002$
СОД, ум.од./мг	$0,111 \pm 0,004$
ПАК, мкмоль/(хв·л)	$0,149 \pm 0,004$
$K_{\text{СМП}}$	$0,925 \pm 0,003$
Амілаза	$121,0 \pm 3,8$

Вихідний рівень спонтанної пероксидації у інтактних тварин складав: МДА ($2,63 \pm 0,05$) мкмоль/л, ДК ($4,48 \pm 0,11$) мкмоль/л, $K_{\text{СМП}}$ ($0,925 \pm 0,003$), ЕІ ($38,6 \pm 0,6$) %. Нами встановлено такі параметри АОС: концентрація КТ становила ($0,127 \pm 0,002$) мккат/л, ЦП – ($7,83 \pm 0,22$) г/л, СОД – ($0,111 \pm 0,004$) ум.од./мг, ПАК становила ($0,149 \pm 0,004$) мкмоль/(хв·л).

Таким чином, при дослідженні будови стінки ДПК у інтактних білих щурів встановлено, що її структурна організація на світлооптичному та електронномікроскопічному рівнях не має видових особливостей.

Проведене дослідження імунологічних і біохімічних показників крові здорових білих щурів висвітлює основні закономірності функціонування системи загального імунітету, процесів вільнорадикального окислення та стану антиоксидної систем. Отримані результати служать контролем і необхідні для співставлення та інтерпретації даних, отриманих при дослідженні морфофункціональних змін дванадцятипалої кишки при кріогенному панкреатиті для розробки методів адекватної корекції. Результати досліджень цього розділу опубліковані у роботах: [20, 39, 114, 128, 254, 263, 265].

РОЗДІЛ 4

СТРУКТУРНО – ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ БІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

4.1. Структурні зміни стінки дванадцятипалої кишки за умов експериментального панкреатиту різної тривалості

Гістологічні дослідження препаратів ДПК, забарвлених гематоксилином і еозином, на **2–у добу** після моделювання кріогенного панкреатиту свідчили про те, що зміни в будові досліджуваного органа пов'язані з розладами в системі мікроциркуляторного русла. Реактивні порушення розвивались в мікросудинах усіх оболонок ДПК, проте максимально вони були виражені в її слизовій оболонці і підслизовій основі. Морфологічно виявляли розширення і повнокрів'я судин у вигляді агрегації формених елементів крові, явища периваскулярного набряку. В складі слизової оболонки ворсинки були потовщені, деформовані, наявний набряк їх власної пластинки. Просвіти крипт розширені. Спостерігалась інфільтрація пухкої волокнистої сполучної тканини слизової оболонки і підслизової основи лімфоїдними і плазматичними клітинами (рис.4.1).

Результати морфометричних досліджень гістологічних препаратів дванадцятипалої кишки представлені в таблиці 4.1.

На 2–у добу досліду структурні зміни стінки ДПК характеризувалися незначним потовщенням її слизової оболонки від $(687,4 \pm 13,0)$ мкм до $(701,1 \pm 24,1)$ мкм. Зростала висота її ворсинок і становила $(596,1 \pm 17,2)$ мкм, тоді як у групі інтактних тварин цей показник складав $(585,4 \pm 10,3)$ мкм. Проте різниця між проаналізованими показниками була статистично недостовірною. Товщина ворсинок на 2–у добу спостереження за умов кріогенного панкреатиту статистично достовірно збільшувалась в 1,3 рази і становила $(56,31 \pm 1,42)$ мкм ($p < 0,001$) у експериментальній групі тварин.

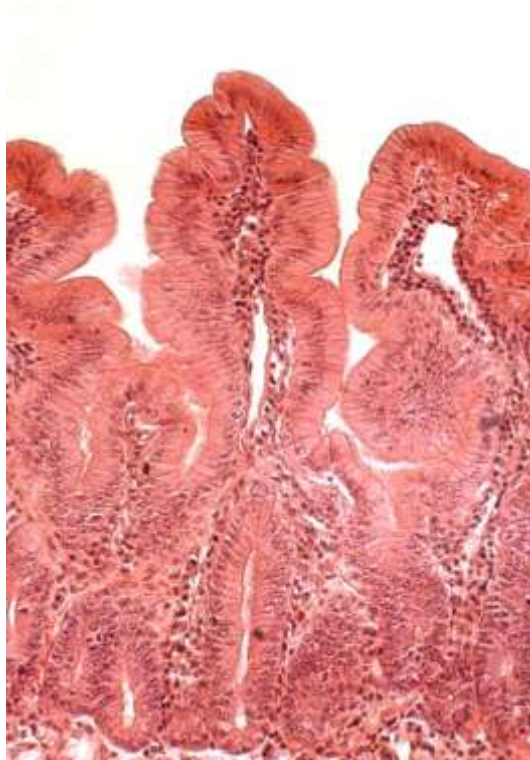


Рис. 4.1. Мікроскопічні зміни слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 2-у добу дослідження. Потовщення і деформація ворсинок слизової оболонки дванадцятипалої кишки, набряк сполучної тканини власної пластинки, збільшення лімфоїдних клітин. Забарвлення гематоксиліном–еозином. х 200.

Висота епітеліоцитів у середній частині ворсинок була статистично достовірно більшою по відношенню до аналогічного показника в групі інтактних тварин і становила $(18,22 \pm 0,41)$ мкм, що на 9,0 % більше ($p < 0,05$). В умовах змодельованого гострого панкреатиту значно змінювалися найчисельніші клітини епітеліальної пластинки слизової оболонки ДПК – стовпчасті епітеліоцити із облямівкою. Ядра цих ентероцитів зміщувалися від базальної мембрани в напрямку до центру клітин, щіточкова облямівка на апікальному полюсі клітин втрачала чіткість своїх контурів. Нерідко в товщі епітеліальної пластинки виявлялись внутрішньоепітеліальні (Т–цитотоксичні) лімфоцити, чиї інтенсивно базофільні ядра із гетерохроматином добре розрізнялись на тлі менш інтенсивно забарвлених епітеліальних клітин (див. рис. 4.1).

Глибина крипт становила $(91,26 \pm 3,53)$ мкм, статистично достовірно не відрізняючись від аналогічного показника в групі інтактних тварин. Ширина

Таблиця 4.1

Морфометричні показники стінки дванадцятипалої кишки за умов експериментального кріогенного панкреатиту на 2-у, 7-у та 14-у доби експерименту

Показник	Інтактні тварини n = 11	Тварини з ураженням підшлункової залози (2 доба) n = 10	Тварини з ураженням підшлункової залози (7 доба) n = 15	Тварини з ураженням підшлункової залози (14 доба) n = 15
Товщина слизової оболонки, мкм	687,4 ± 13,0	701,1 ± 24,1	732,1 ± 19,2*	690,3 ± 24,3
Висота ворсинок, мкм	585,4 ± 10,3	596,1 ± 17,2	617,3 ± 12,6*	579,0 ± 14,4
Товщина ворсинок, мкм	45,21 ± 1,23	56,31 ± 1,42***	63,84 ± 1,65***	57,23 ± 1,72***
Глибина крипт, мкм	89,08 ± 2,51	91,26 ± 3,53	98,31 ± 2,24***	93,95 ± 3,37
Ширина крипт, мкм	12,49 ± 0,33	13,72 ± 0,47*	15,11 ± 0,36***	14,14 ± 0,48***
Товщина власної пластинки слизової оболонки, мкм	10,40 ± 0,32	11,33 ± 0,35*	14,22 ± 0,44***	13,42 ± 0,37***
Товщина м'язової пластинки слизової оболонки, мкм	7,02 ± 0,26	7,13 ± 0,21	7,24 ± 0,14	7,23 ± 0,23
Товщина підслизової основи, мкм	230,2 ± 8,1	278,0 ± 9,2***	306,7 ± 10,2***	261,4 ± 4,78***
Товщина м'язової оболонки, мкм	31,37 ± 1,12	31,17 ± 1,15	33,57 ± 1,41	35,14 ± 1,22**
Товщина серозної оболонки, мкм	4,25 ± 0,15	4,39 ± 0,11	4,43 ± 0,12	4,17 ± 0,16
Висота епітеліоцитів в середній частині ворсинок, мкм	16,71 ± 0,63	18,22 ± 0,41*	17,97 ± 0,35	17,12 ± 0,48
Мітотичний індекс стовпчастих епітеліоцитів, %	3,312 ± 0,713	1,908 ± 0,053*	1,727 ± 0,065*	2,045 ± 0,054

Примітка. В таблиці зірочкою позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних у групі інтактних тварин

(*–P < 0,05; **–P < 0,01; ***–P < 0,001)

крипт на 2–у добу досліду статистично достовірно зростала і становила $(13,72 \pm 0,47)$ мкм, що на 9,8 % більше ($p < 0,05$), ніж у тварин інтактної групи. В дні крипт рідше, ніж у інтактній групі спостерігали клітини на різних фазах мітозу, що добре простежувалось за характерним малюнком хроматину. Мітотичний індекс стовпчастих епітеліоцитів у цей термін досліду становив $(1,908 \pm 0,053)$ %, що у 1,7 рази менше ($p < 0,05$), ніж аналогічний показник у групі інтактних тварин.

Товщина підслизової основи ДПК на 2–у добу досліду статистично достовірно зростала і становила $(278,0 \pm 9,2)$ мкм, що в 1,2 рази більше ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником в групі інтактних тварин $(230,2 \pm 8,1)$ мкм. В її судинах спостерігали стази формених елементів крові. Дуоденальні залози були більш об'ємними, цитоплазма виповнена секреторними гранулами, просвіти кінцевих секреторних відділів виглядали збільшеними (рис.4.2).

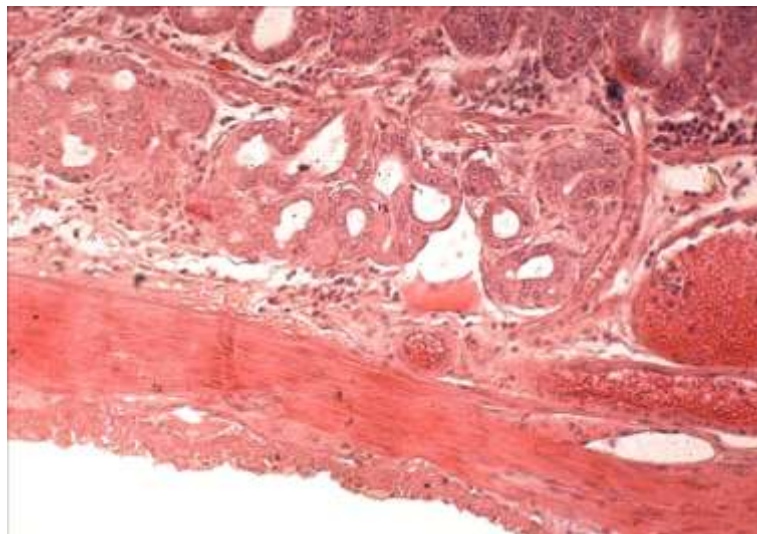


Рис 4.2. Мікроскопічні зміни стінки дванадцятипалої кишки на 2–у добу експерименту. Розширення і кровонаповнення судин в підслизовій основі, набряк сполучної тканини і розширення просвітів кінцевих секреторних відділів, зменшення розмірів гландулоцитів. Забарвлення гематоксиліном–еозином. x 200.

Набряклою і просвітленою виглядала сполучна тканина власної

пластинки, її товщина становила ($11,33 \pm 0,35$) мкм, що на 9,2 % більше ($p < 0,05$) в порівнянні з тваринами інтактної групи. Зазначені зміни в цей термін досліду були статистично достовірними.

Як на ворсинках, так і в криптах помітно збільшувалась кількість келихоподібних клітин–продуцентів слизу. Їх овальні тіла чітко вирізнялись завдяки наявності в них великої кількості секреторних гранул, а сплюснуті ядра розміщувалися в базальній частині клітин

М'язова пластинка слизової оболонки в зазначений термін спостереження становила ($7,13 \pm 0,21$) мкм, а м'язова оболонка – ($31,17 \pm 1,15$) мкм, статистично не відрізняючись від аналогічних показників тварин інтактної групи: ($7,02 \pm 0,26$) мкм та ($31,37 \pm 1,12$) мкм відповідно.

Серозна оболонка ДПК зберігала характерну двошарову будову (мезотелій та пухка волокниста сполучна тканина) і мала товщину ($4,39 \pm 0,11$) мкм, залишаючись практично незмінною (показник групи порівняння – ($4,25 \pm 0,15$) мкм).

Проведені електронномікроскопічні дослідження слизової оболонки ДПК та підслизової основи на 2–у добу експерименту після кріогенного панкреатиту показали, що в її компонентах спостерігаються деструктивні зміни. В власній пластинці слизової оболонки ДПК встановлені порушення мікроциркуляторного русла, які проявляються розширенням просвітів і кровонаповненням гемокапілярів. Цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів нерівномірно потовщуються, в них наявна деструкція органел та зменшення кількості піноцитозних піхурців. Базальна мембрана нерівномірна, на окремих ділянках суттєво потовщена і втрачає чіткість контурів (рис. 4.3). Наявний набряк сполучної тканини, просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини. Більшість стовпчастих епітеліоцитів у середній частині ворсинок кишки мають ядра з нерівномірною каріолемою, з наявністю в каріоплазмі гетерохроматину, тому вона особливо біля ядерної оболонки має значні осміюфільні ділянки.

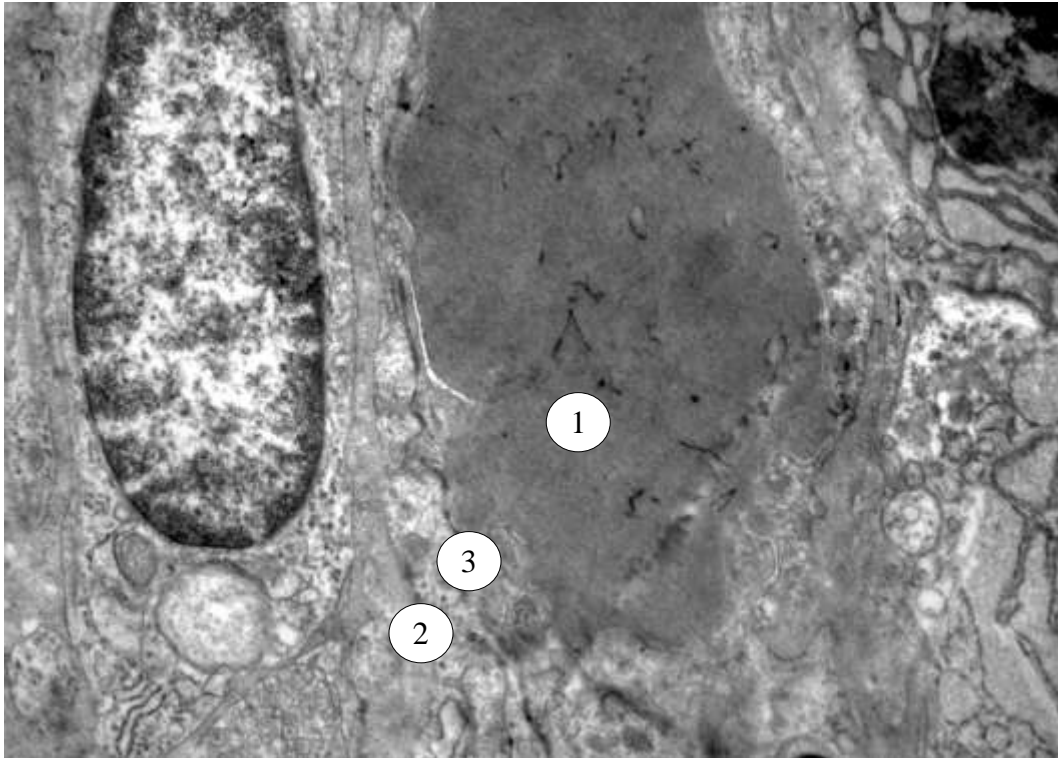


Рис. 4.3. Ультраструктура гемокапіляра у власній пластинці слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 2-у добу після моделювання кріогенного панкреатиту. Широкий просвіт капіляра заповнений еритроцитами (1), нерівномірна базальна мембрана (2), світла цитоплазма ендотеліоцитів (3). x 14 000.

Погіршується чіткість мембран каріолеми та ядерних пор. Суттєвою ознакою порушення пристінкового травлення і всмоктування є зміни структури мікроворсинок. Їх висота зменшується, частина фрагментується, а окремі руйнуються. (рис. 4.4). В таких епітеліоцитах органели деструктивно змінюються. У базальних полюсах клітин об'єм гранулярної ендоплазматичної сітки зменшується, її мембрани погано контуруються, каналці фрагментуються, на поверхні їх мембран мало рибосом. Спостерігається набряк, розширення та вакуолізація компонентів комплексу Гольджі. Частина мітохондрій гіпертрофована, має вогнищево просвітлений матрикс та редуковані кристи.

Серед епітеліальних клітин спостерігаються келихоподібні, апікальна частина цитоплазми яких заповнена крупними секреторними гранулами. Їх осміофільні ядра пікнотично змінені і розташовуються в базальному полюсі. В підслизовій основі в складі кінцевих секреторних відділів дуоденальних

залоз переважають гландулоцити з значним вмістом секрету, що відповідає фазі його нагромадження.

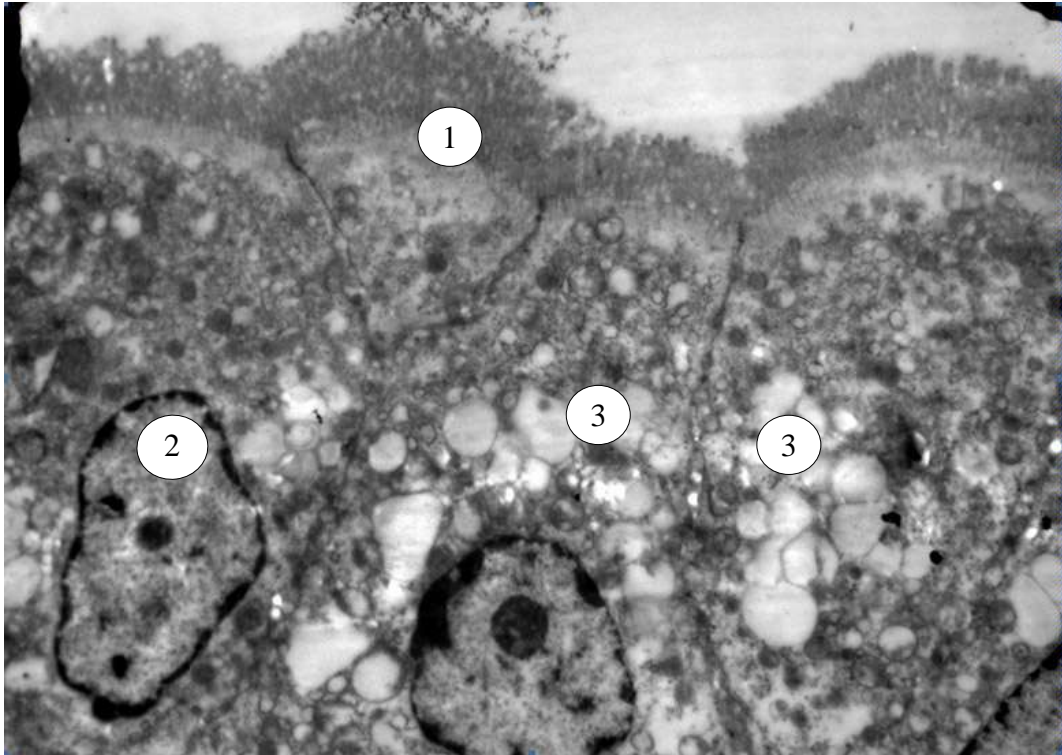


Рис. 4.4. Субмікроскопічні зміни стовпчастих епітеліоцитів слизової оболонки дванадцятипалої кишки тварин на 2-у добу після моделювання кріогенного панкреатиту. Деструкція мікрворсинки (1), змінені ядра (2), вакуолізовані структури в цитоплазмі (3). x 8 000.

Секреторні гранули переважно великі, можуть зливатися між собою і мати неправильні і нечіткі контури (рис. 4.5).

В складі сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки відмічається збільшення числа лімфоцитів, які можуть утворювати скупчення (рис 4.6).

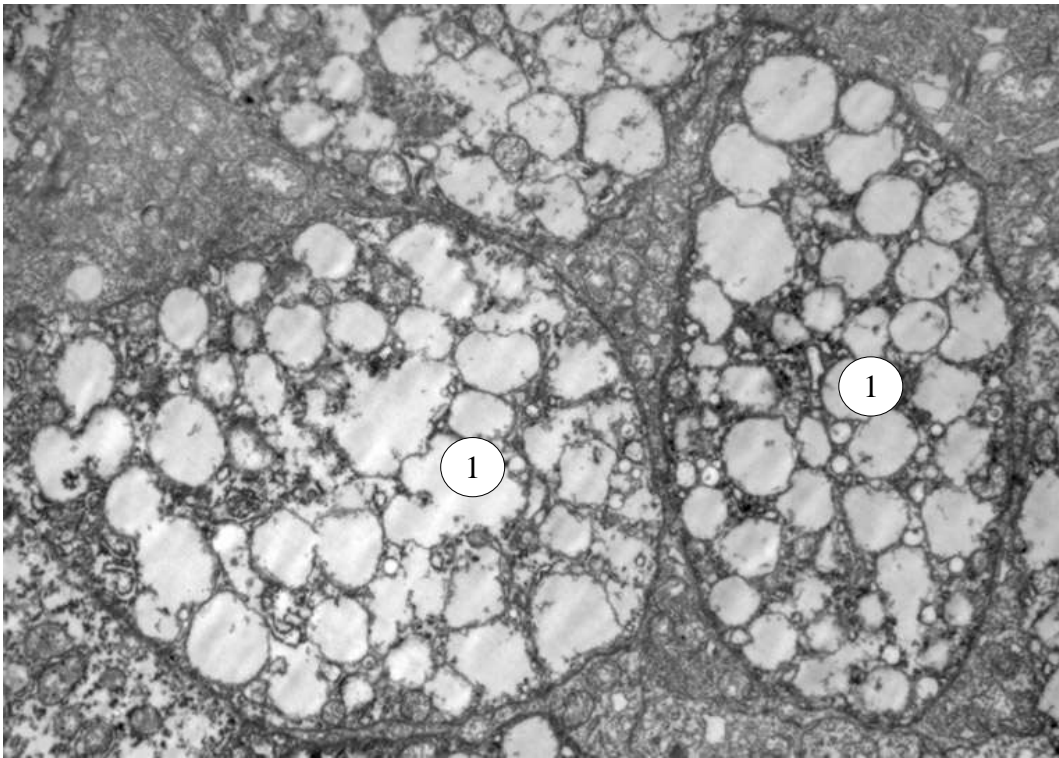


Рис. 4.5. Ультраструктура гландулоцитів дуоденальних залоз у підслизовій основі дванадцятипалої кишки на 2-у добу після моделювання кріогенного панкреатиту. Багато великих секреторних гранул (1) в цитоплазмі екзокриноцитів. x 15 000.

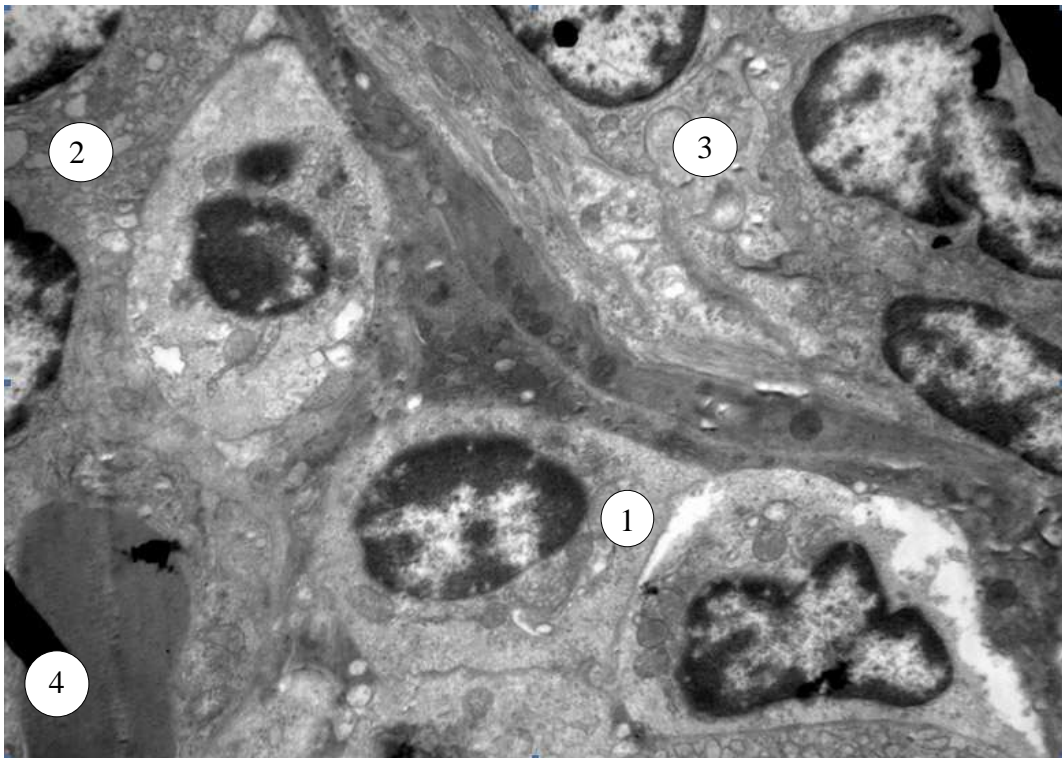


Рис. 4.6. Субмікроскопічний стан власної пластинки слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 2-у добу після моделювання кріогенного панкреатиту. Скупчення лімфоцитів (1), плазмоцит (2), фібробласт (3), просвіт гемокапіляра (4). x 15 000.

На 7-у добу досліду зміни в структурних компонентах ДПК наростали. В слизовій оболонці потовщуються ворсинки, пошкоджується епітелій на їхній поверхні, в цих місцях наявна значна лейкоцитарна інфільтрація, строма ворсинок є набряклою (рис. 4.7).

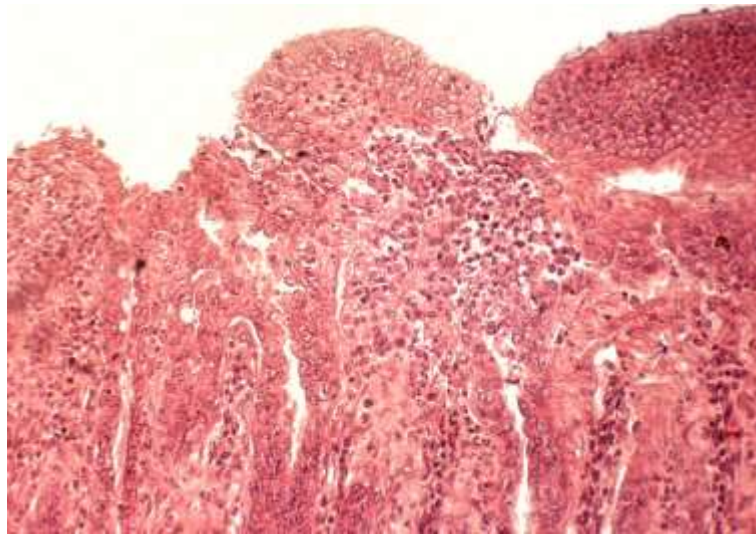


Рис 4.7. Мікроскопічні зміни стінки дванадцятипалої кишки на 7-у добу експерименту. Деструкція апікальної частини ворсинок, пошкодження і часткова десквамація стовпчастих епітеліоцитів, набряк строми ворсинок. Забарвлення гематоксиліном–еозином. х 200.

Товщина слизової оболонки ДПК в зазначений термін спостереження статистично достовірно зростала (див. табл. 4.1) і становила $(732,1 \pm 19,2)$ мкм ($p < 0,05$), що на 6,5 % більше порівняно з аналогічним показником в групі інтактних тварин. В той же час висота її ворсинок складала $(617,3 \pm 12,6)$ мкм, що на 5,5 % ($p < 0,05$) перевищувало аналогічний показник в групі інтактних тварин. Зазначені зміни в цей термін досліду були статистично достовірними. Товщина ворсинок на 7-у добу експерименту статистично достовірно зростала до $(63,84 \pm 1,65)$ мкм, що у 1,4 рази більше ($p < 0,001$) від аналогічного показника у групі інтактних щурів.

Порівняно з попереднім терміном спостереження висота епітеліоцитів дещо знижувалася і становила $(17,97 \pm 0,35)$ мкм. Як і в попередній термін спостереження в товщі епітелію спостерігались переповнені секретом

келихоподібні клітини та міжепітеліальні лімфоцити. Глибина крипт в зазначений термін спостереження статистично достовірно зростала до $(98,31 \pm 2,24)$ мкм ($p < 0,001$), що у 1,1 рази більше, ніж у групі інтактних тварин. Слід відмітити, що крипти ставали в 1,2 рази ширшими і їх ширина складала $(15,11 \pm 0,36)$ мкм ($p < 0,001$). Описана різниця є статистично достовірною. В дні крипт зменшувалась кількість епітеліоцитів, що ділилися, мітотичний індекс в цей термін спостереження становив $(1,727 \pm 0,065)$ % ($p < 0,05$) і у 1,9 разів був нижчим, ніж досліджуваний параметр в групі інтактних білих щурів. Як і в попередній термін спостереження зберігалася тенденція до потовщення власної пластинки слизової оболонки та її підслизової основи. Так, товщина власної пластинки слизової оболонки ДПК складала $(14,22 \pm 0,44)$ мкм ($p < 0,001$) і достовірно перевищувала аналогічний показник у групі інтактних тварин у 1,3 рази. Товщина підслизової основи ДПК на 7-у добу спостереження була статистично достовірно більшою і становила $(306,7 \pm 10,2)$ мкм ($p < 0,001$), що на 33, 2 % більше, ніж у групі здорових тварин. Як і в попередній термін дослідження у сполучній тканині виявлялись ознаки гемостазу в елементах гемомікроциркуляторного русла та набряку міжклітинної речовини довкола них, іноді з форменими елементами крові. На фоні просвітленої аморфної речовини добре виявлялись численні лімфоцити, представлені переважно популяцією В-лімфоцитів, активні форми яких (плазмоцити) чітко розпізнавались за овальною формою тіл із ексцентрично розташованими ядрами. В прошарках сполучної тканини із розширеними судинами гемомікроциркуляторного русла добре контурувалися дуоденальні залози із ознаками гіпертрофії.

В підслизовій основі ДПК в цей термін спостереження збільшувалась звивистість трубчастих секреторних відділів, плоскі ядра екзокриноцитів містились в базальній частині клітин, а їх апікальні відділи були переповнені секретом (рис. 4.8).

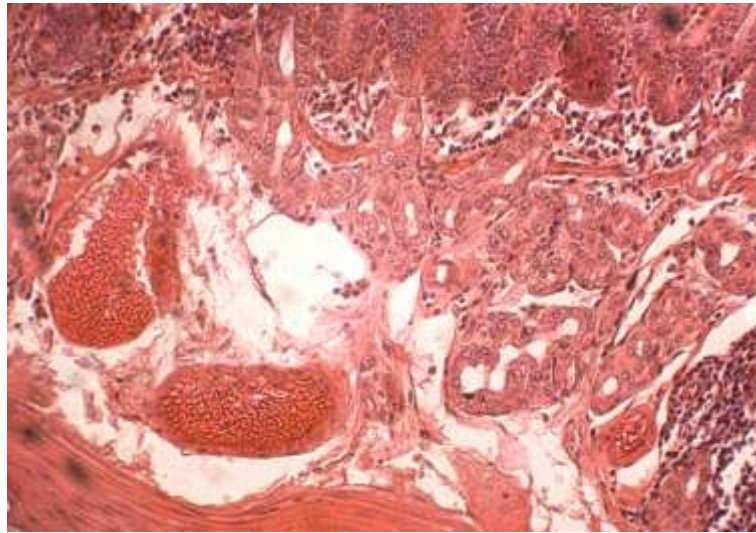


Рис 4.8. Мікроскопічні зміни стінки дванадцятипалої кишки на 7–у добу експерименту. Розширенні просвіти судин, стаз формених елементів крові, периваскулярний набряк, деструктивні зміни дуоденальних залоз. Забарвлення гематоксиліном–еозином. х 200.

М'язові елементи стінки ДПК, як і в попередній термін спостереження, суттєво не змінювалися, окрім незначного кровонаповнення судин. Товщина м'язової пластинки слизової оболонки складала $(7,24 \pm 0,14)$ мкм, а м'язова оболонка розширювалась до $(33,57 \pm 1,41)$ мкм, проте вказані показники статистично достовірно не відрізнялися від аналогічних у групі інтактних тварин. Товщина серозної оболонки ДПК становила $(4,43 \pm 0,12)$ мкм, не відрізняючись достовірно від показника групи інтактних тварин $(4,25 \pm 0,15)$ мкм.

На 7–у добу дослідження ультраструктури компонентів стінки ДПК встановили, що зберігається розширення і кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла, порушення стінки гемокапілярів. Пухка сполучна тканина власної пластинки має ознаки набряку та деструкції фібрилярних компонентів. При дослідженні епітеліальної пластинки ворсинок встановлено зростання пошкодження більшості епітеліоцитів. Це проявляється значною фрагментацією і відшаруванням мікроросинок, зменшенням їх розмірів.

Ядра стовпчастих епітеліоцитів ущільнюються, їх каріолема

деформується, а каріоплазма стає електронно щільною. Деструкція органел супроводжується їх вакуолізацією, тому в цитоплазмі, особливо в парануклеарній зоні наявні світлі округло-овальні структури. В розширених міжепітеліальних просторах часто виявляються лімфоцити (рис. 4.9).

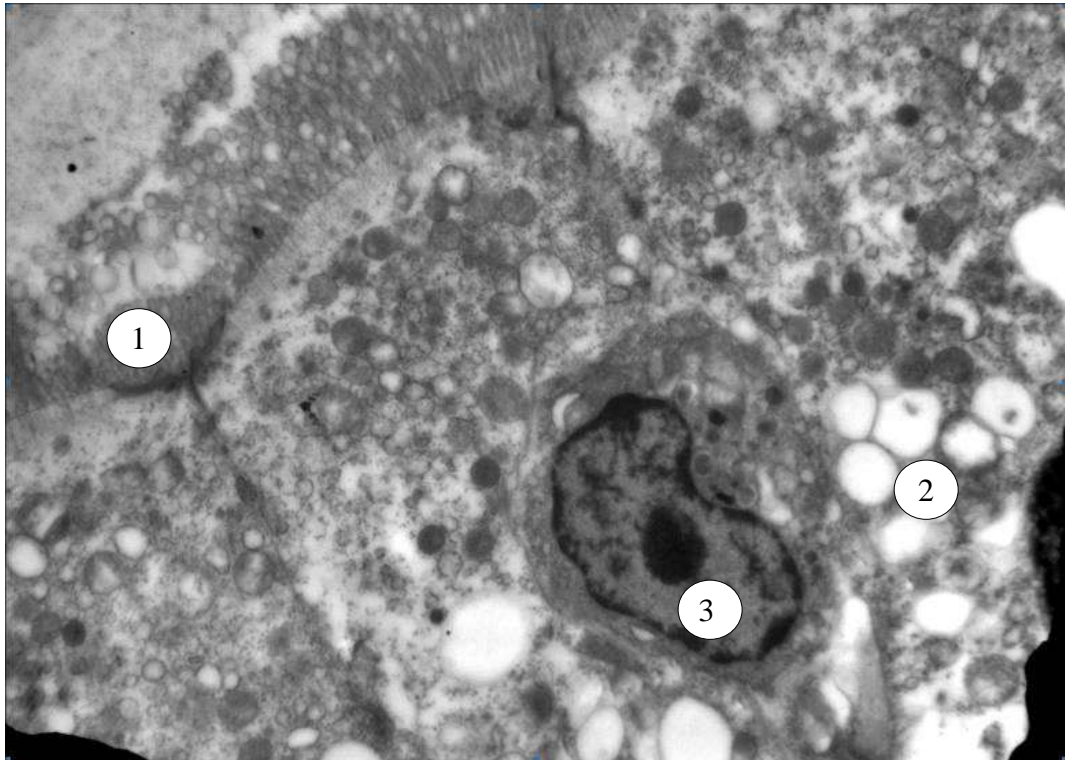


Рис. 4.9. Ультраструктурні зміни епітеліоцитів ворсинки дванадцятипалої кишки на 7-у добу після моделювання криогенного панкреатиту. Пошкодженні мікрворсинки (1), вакуолі (2) в цитоплазмі, міжепітеліальний лімфоцит (3). x 17 000.

Як і в попередній термін між епітеліоцитами розташуються келихоподібні клітини, апікальна частина яких заповнена значною кількістю секреторних гранул (рис. 4.10).

Для підслизової основи як і на 2-у добу дослідження характерна в складі кінцевих відділів дуоденальних залоз наявність гландулоцитів з значним вмістом секрету. Крупні секреторні гранули заповнюють більшу частину цитоплазми таких клітин. В сполучній тканині часто спостерігаються лімфоцити та плазматичні клітини .

На 14-у добу досліду в ДПК зберігалась загальна закономірність її структурних змін, описаних вище, але ступінь їх вираженості був дещо меншим, ніж у попередні терміни.

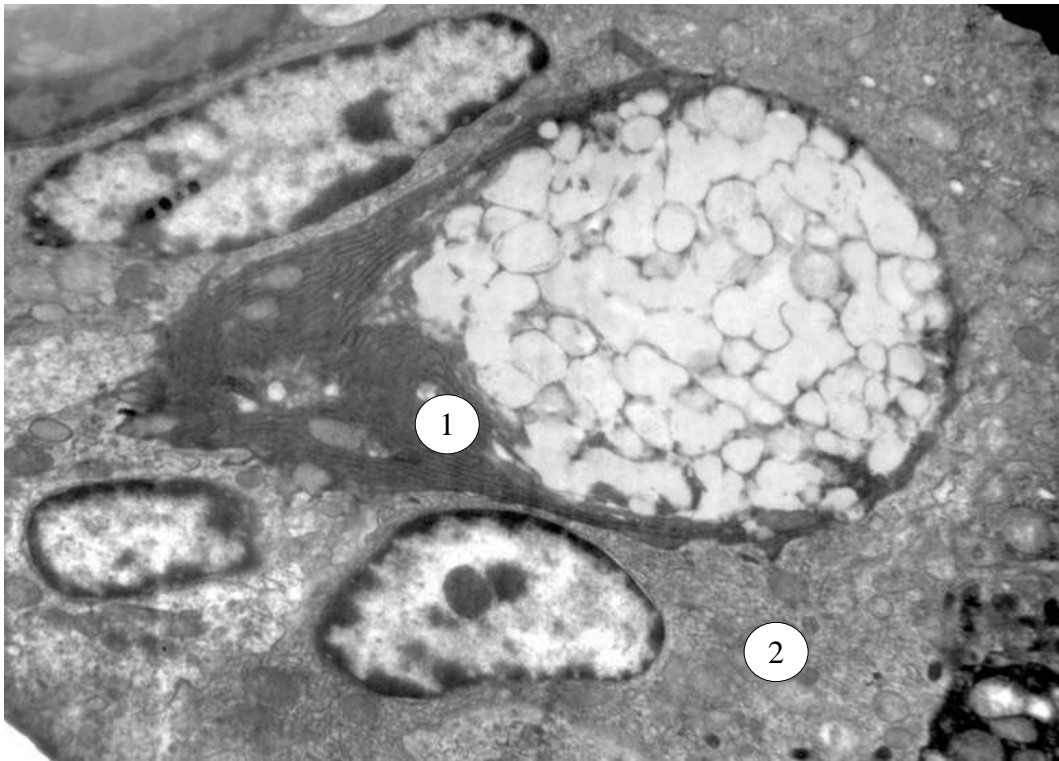


Рис. 4.10. Субмікроскопічний стан епітеліальної пластинки дванадцятипалої кишки на 7-у добу після моделювання кріогенного панкреатиту. Келихоподібна клітина (1) заповнена секретом, стовпчасти епітеліоцити (2). x 8000.

Спостерігалось зменшення набряку строми ворсинок, проліферація епітелію крипт, зменшувалось кровонаповнення судин стінки ДПК, рідше спостерігали вихід формених елементів за межі судин (рис 4.11).

Товщина слизової оболонки ДПК в зазначений термін спостереження становила $(690,3 \pm 24,3)$ мкм практично не відрізняючись від аналогічного показника в групі інтактних тварин (див. табл. 4.1). Висота ворсинок наближалась до норми і в зазначений термін спостереження становила $(579,0 \pm 14,4)$ мкм. Різниця між вказаними показниками є статистично недостовірною. Товщина ворсинок на 14-у добу спостереження дещо знижувалася і становила $(57,23 \pm 1,72)$ мкм ($p < 0,001$), проте була

статистично достовірно більшою в порівнянні з інтактними тваринами.

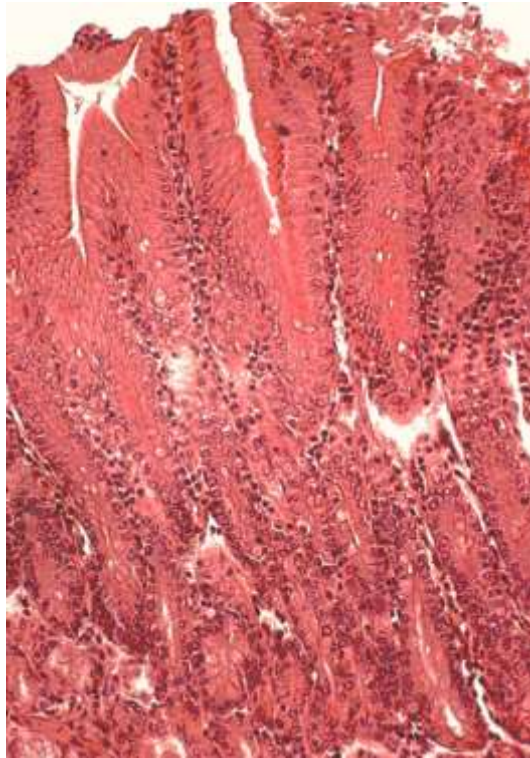


Рис 4.11. Мікроскопічні зміни стінки дванадцятипалої кишки на 14-у добу експерименту. Зменшення набряку строми ворсинок, часткове руйнування апікальної частини ворсинок, проліферація епітелію крипт. Забарвлення гематомсиліном–еозином. х 200.

Висота епітеліоцитів дорівнювала ($17,12 \pm 0,48$) мкм, що на 2,4 % більше порівняно з аналогічним показником в групі інтактних тварин, їх апікальні поверхні мали чіткіші обриси, порівняно з попереднім терміном спостереження, а ядра розташовувались ближче до базальної мембрани. Численні келихоподібні клітини тепер містили помірну кількість слизових включень.

Порівняно з 7-ю добою експерименту, кількість внутрішньоепітеліальних лімфоцитів зменшувалась, проте їх було ще достатньо в епітелії слизової оболонки ДПК. Глибина крипт в зазначений термін спостереження становила ($93,95 \pm 3,37$) мкм, практично не відрізняючись від аналогічної у групі інтактних тварин. Ширина крипт на 14-у добу спостереження дещо зменшувалася і складала ($14,14 \pm 0,48$) мкм ($p < 0,001$), проте була статистично достовірно більшою по відношенню до аналогічного показника в групі інтактних тварин (в 1,1 разів). Вони були

менше звивистими, ніж на 2–у та 7–у добу дослідю. В зазначений термін спостереження в дні крипт збільшувалась кількість епітеліоцитів, що ділилися. Мітотичний індекс в цей термін експерименту становив $(2,045 \pm 0,054) \%$, що в 1,6 разів менше ніж досліджуваний параметр в групі інтактних білих щурів. Товщина власної пластинки слизової оболонки ДПК на 14–у добу дослідю була статистично достовірно більшою по відношенню до інтактних тварин та становила $(13,42 \pm 0,37) \text{ мкм}$ ($p < 0,001$), що в 1,3 рази більше. Товщина підслизової основи ДПК у вказаний термін спостереження зменшувалася в порівнянні з тваринами 7–ї доби спостереження, проте статистично достовірно перевищувала аналогічний показник в групі інтактних тварин і становила $(261,4 \pm 4,78) \text{ мкм}$ ($p < 0,001$), що на 10,0 % більше. В підслизовій основі зберігались ознаки гіпертрофії дуоденальних залоз, та нечисленні лімфоцити, частину з яких склали плазмоцити (рис. 4.12).

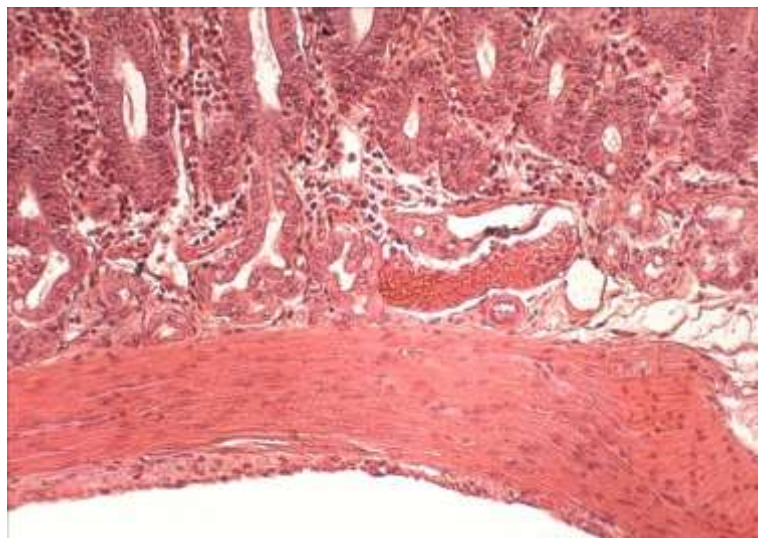


Рис. 4.12. Мікроскопічні зміни стінки дванадцятипалої кишки на 14–у добу експерименту. Розширення і кровонаповнення вени, покращення стану дуоденальних залоз, виражена лімфоїдна інфільтрація слизової оболонки. Забарвлення гематоксиліном–еозином. $\times 200$.

Як і в попередні терміни спостереження серозна оболонка залишилась без змін і її товщина складала $(4,17 \pm 0,16) \text{ мкм}$.

Електронномікроскопічні дослідження на 14-у добу експерименту встановили зменшення кровонаповнення судин мікроциркуляторного русла, просвіти гемокапілярів не були такими широкими. Зменшувалися набряк і товщина цитоплазматичної ділянки ендотелію, більшість ядер мали подовгасту форму, проте базальна мембрана залишалася нерівномірно потовщеною, а на окремих ділянках не чітко контурувалася. Спостерігалось контактування з нею тканинних базофілів, часткова їх дегрануляція, що сприяло зменшенню набряку пухкої сполучної тканини власної пластинки ДПК (рис. 4.13).

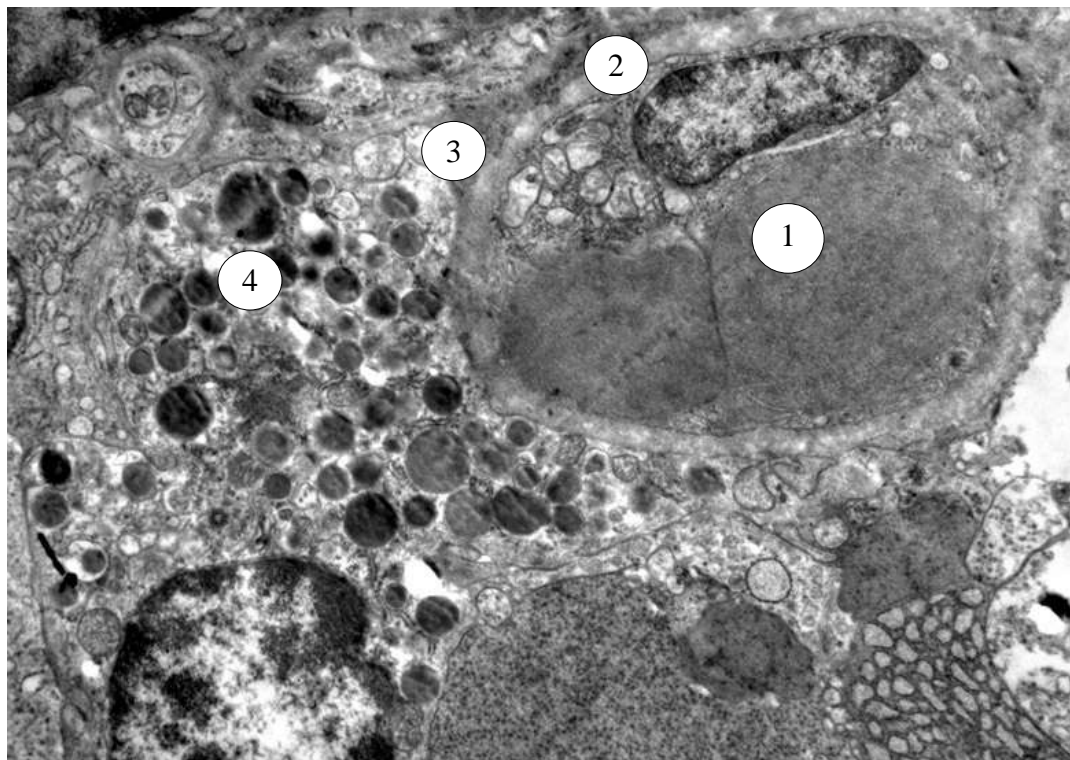


Рис. 4.13. Ультраструктурний стан власної пластинки слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 14-у добу після моделювання кріогенного панкреатиту. Просвіт гемокапіляра з еритроцитами (1), ендотеліоцит (2), неоднорідна базальна мембрана (3), тканинний базофіл (4). x 12 000.

В складі епітеліальної пластинки ворсинок наявні гетерогенні зміни стовпчастих епітеліоцитів, одні клітини залишаються значно пошкодженими, а в інших покращується їх структурна організація. Субмікроскопічно це

проявляється кращою збереженістю мікрворсинок на апікальній поверхні клітин. В цитоплазмі менш виражена деструкція органел, наявна гіпертрофія мітохондрій, комплексу Гольджі та первинних лізосом (рис. 4.14). Ядра



Рис. 4.14. Субмікроскопічний стан стовпчастих епітеліоцитів ворсинки на 14-у добу після моделювання кріогенного панкреатиту. Частково збережені мікрворсинки (1), на апікальній поверхні епітеліоцитів, гіпертрофовані мітохондрії (2), помірна деструкція цитоплазми (3). Пошкоджена апікальна ділянка епітеліоцита (4). x 8 000.

мають притаманну їм будову, стають округло-овальними, в каріоплазмі переважає еухроматин, а в окремих наявне крупне ядро.

В підслизовій основі в складі кінцевих секреторних відділів дуоденальних залоз встановлено наявність гландулоцитів, одні з яких мають багато секреторних гранул різної величини, а в цитоплазмі інших секреторних гранул менше, або взагалі відсутні (рис.4.15).

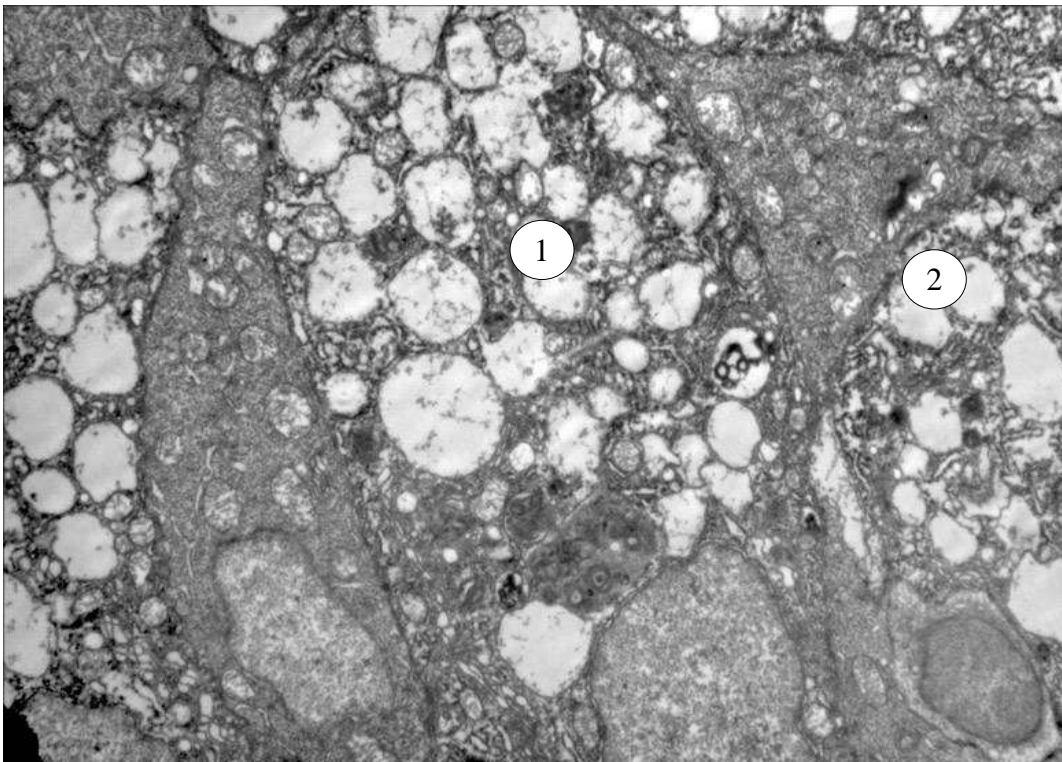


Рис. 4.15. Ультраструктура гландулоцитів кінцевого відділу дуоденальної залози в підслизовій основі дванадцятипалої кишки на 14-у добу після моделювання криогенного панкреатиту. Цитоплазма клітини насичена секреторними гранулами (1), цитоплазма секреторної клітини, що немає гранул (2). $\times 17\ 000$.

Таким чином, дослідження структурної організації стінки дванадцятипалої кишки при криогенному панкреатиті показало, що зміни органа відбуваються на фоні розладів в судинній системі. Встановлені порушення мікроциркуляції в стінці дванадцятипалої кишки на 2-у добу дослідження викликають реактивні зміни, які проявляються в потовщенні і деформації ворсинок за рахунок набряку сполучної тканини їх власної пластинки. Мікроскопічні, морфометричні та ультраструктурні дані про стан епітеліоцитів ворсинок слизової оболонки дванадцятипалої кишки свідчать про початок порушення процесу пристінкового травлення і всмоктування. Це підтверджується станом залозистих компонентів органу: зростанням числа келихоподібних клітин, збільшенням кінцевих секреторних відділів дуоденальних залоз.

Подальші розлади судинної системи супроводжуються деструкцією компонентів слизової оболонки та підслизової основи, що підтверджується морфометричними показниками. Пошкодження епітеліоцитів відбувається

поруч з подальшим набряком сполучної тканини, реакцією лімфоцитів, поганою реалізацією секрету келихоподібними клітинами та гландулоцитами.

На 14–у добу досліду спостерігали відносно покращення стану структурних компонентів стінки дванадцятипалої кишки.

4.2. Зміни імунного статусу і біохімічні параметри крові білих щурів за умов експериментального панкреатиту різної тривалості

Функціональний стан організму експериментальних тварин оцінювали за біохімічними параметрами, представленими в таблиці 4.2.

В результаті змодельованого кріогенного панкреатиту в сироватці крові піддослідних тварин спостерігалось збільшення рівня амілази, що свідчило про розвиток змін у цьому органі, які можна трактувати як прояви панкреатиту. Так, на 2–у та 7–у доби спостереження концентрація амілази у групі експериментально уражених тварин достовірно перевищувала аналогічний показник у здорових білих щурів: у 10,3 ($p < 0,001$) та 10,1 ($p < 0,001$) рази відповідно. На 14–у добу спостереження відмічено деяке зниження вмісту амілази у сироватці крові дослідних тварин порівняно з попередніми термінами спостереження, однак цей показник все ще статистично достовірно перевищував вміст амілази у групі інтактних тварин і становив ($586,3 \pm 22,7$) од/л ($p < 0,001$) при ($121,0 \pm 3,8$) од/л відповідно.

Як видно з таблиці 4.2 ураження підшлункової залози експериментальних тварин призводить до суттєвого зростання вмісту МДА на 7–у та 14–у доби експерименту: у 7,0 ($p < 0,001$) разів та 5,4 ($p < 0,001$) рази відповідно в порівнянні з інтактними тваринами. Вмісту ДК зростав протягом усього експерименту. Слід вказати, що, починаючи з 7–ї доби спостереження, концентрація ДК мала деяку тенденцію до зниження, проте у всі строки спостереження статистично достовірно перевищувала аналогічний показник у групі інтактних тварин.

Таблиця 4.2

Біохімічні показники сироватки крові білих щурів в нормі та в умовах кріогенного панкреатиту різної тривалості (М ±m)

Показник	Групи тварин			
	Інтактні тварини n= 11	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом (2доб) n= 10	Тварини із змодельованим ріогенним анкреатитом (7 діб) n= 15	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом (14 діб) n= 15
ЕІ, %	38,6 ± 0,6	74,2 ± 0,3 ***	66,7 ± 0,4 ***	74,5 ± 0,8 ***
МДА, мкмоль / л	2,63 ± 0,05	3,85 ± 0,07***	17,89 ± 0,39 ***	13,75 ± 0,22***
ДК, мкмоль / л	4,48 ± 0,11	13,91 ± 0,21 ***	9,49 ± 0,33 ***	8,96 ± 0,32 ***
Церулоплазмін, г / л	7,83 ± 0,22	8,41 ± 0,19	11,56 ± 0,24***	5,86 ± 0,17 ***
Каталаза, мкат · л ⁻¹	0,127± 0,002	0,224 ± 0,008 ***	0,240 ± 0,011***	0,637 ± 0,024 ***
СОД, ум.од./мг	0,111± 0,004	0,410 ± 0,008 ***	0,296 ± 0,009 ***	0,178 ± 0,006 ***
ПАК, мкмоль/(хв·л)	0,149± 0,004	0,342 ± 0,006 ***	0,273 ± 0,008 ***	0,122 ± 0,003***
К _{СМП}	0,925± 0,003	1,140 ± 0,031 ***	1,243 ± 0,005 ***	0,901 ± 0,025
Амілаза, од/л	121,0 ± 3,8	1216,9 ± 1,9 ***	1196,7 ± 1,3 ***	586,3 ± 2,7***

Примітка. Тут і в таблиці 4.3 зірочкою позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних у групі інтактних тварин (*-p < 0,05; **-p < 0,01; ***-p < 0,001).

На тлі експериментального кріогенного панкреатиту на 2-у, 7-у та 14-у доби експерименту спостерігалось статистично достовірне зростання ЕІ у 2,0 (p < 0,001); 1,8 (p < 0,001) та 2,1 (p < 0,001) рази відповідно порівняно з інтактними тваринами. В цих експериментальних умовах відмічалось нагромадження СМП, які також є маркерами ендогенної інтоксикації. Проведені дослідження показали, що ураження тварин призводить до збільшення фракції СМП з більшою молекулярною масою, які, очевидно, є продуктами деградації білків-ферментів, нуклеотидів та структурних білків, внаслідок чого спостерігалось достовірне зростання К_{СМП} на 2-у та 7-у доби експерименту: у 1,2 (p < 0,001) та 1,4 (p < 0,001) рази відповідно. На 14-у добу

експерименту спостерігається тенденція до нормалізації $K_{\text{смп}}$ порівняно з аналогічним показником в групі інтактних тварин (див. табл. 4.2).

В результаті проведених нами досліджень виявлено достовірне зростання активності КТ на 2-у, 7-у та 14-у доби експерименту: у 1,8 ($p < 0,001$), 1,9 ($p < 0,001$) та 5,1 ($p < 0,001$) рази відповідно. Можливо, це є результатом мобілізації захисно-компенсаторних механізмів у відповідь на інтенсифікацію вільнорадикальних процесів.

Ще одним інтегральним показником ферментної ланки антиоксидного захисту є загальна пероксидазна активність крові. Нами відмічено статистично значиме зростання ПАК на 2-у, 7-у та 14-у доби спостереження: у 2,4 ($p < 0,001$), 1,9 ($p < 0,001$) та 1,2 ($p < 0,001$) рази відповідно порівняно з аналогічним параметром у інтактних білих щурів.

Особливої уваги заслуговує кількісне визначення вмісту в сироватці крові мідьвмісного білка ЦП, якому притаманні ферментативні антиоксидні властивості. В результаті дослідження встановлено, що на 2-у добу перебігу змодельованого патологічного процесу концентрація даного показника була близькою до норми. На 7-у добу експерименту концентрація ЦП в сироватці крові дослідних тварин достовірно зростала і перевищувала аналогічний показник у групі інтактних тварин у 1,5 ($p < 0,001$) рази. Слід вказати, що на 14-у добу спостереження нами відмічено істотне зниження концентрації даного фактора АОС. Вміст ЦП в зазначений термін спостереження статистично достовірно зменшувався порівняно з аналогічним показником у групі інтактних тварин і складав $(5,86 \pm 0,17)$ г/л ($p < 0,001$) при $(7,83 \pm 0,22)$ г/л відповідно, що в 1,3 рази менше. Вагомим параметром АОС є СОД. Нами відмічено статистично значиме зростання концентрації СОД у всі строки спостереження. Найбільшого зростання активність даного фермента зазнавала на 2-у добу спостереження, тобто при гострому панкреатиті. В цей термін активність СОД становила $(0,410 \pm 0,008)$ ум.од./мг ($p < 0,001$), що в 3,7 разів більше порівняно з аналогічним показником в групі інтактних

тварин. На 7–у і 14–у доби експерименту активність СОД дещо знижувалася, проте і надалі статистично достовірно перевищувала аналогічний показник у інтактних білих щурів: у 2,8 ($p < 0,001$) та 1,7 ($p < 0,001$) рази відповідно.

Імунологічну реактивність організму експериментальних тварин оцінювали за станом показників гуморального імунітету (концентрації IgG, IgA, IgM, ЦІК), неспецифічну резистентність – за функціональною активністю фагоцитів крові (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники імунологічної реактивності організму білих щурів при кріогенному панкреатиті різної тривалості ($M \pm m$)

Показник	Група тварин			
	Інтактні тварини n= 11	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом (2доби) n= 10	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом (7 діб) n= 15	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом (14 діб) n= 15
ЦІК, ум.од.	51,85 ± 1,26	224,67 ± 5,72 ***	197,78 ± 5,11 ***	97,43 ± 3,11 ***
Ig A г·л ⁻¹	0,536 ± ,007	1,013 ± 0,034 ***	0,993 ± ,029 ***	0,483 ± 0,011
Ig M г·л ⁻¹	0,584 ± ,002	0,594 ± 0,021	0,971 ± 0,046*	1,559 ± ,021 ***
Ig G г·л ⁻¹	1,963 ± ,003	6,441 ± 0,155 ***	4,182 ± 0,252 ***	2,839 ± 0,055 ***
ФАЛ:				
ФЧ	3,51 ± 0,04	2,37 ± 0,11 ***	2,65 ± 0,04 ***	2,81 ± 0,08 ***
% ФЛ	34,71 ± 0,41	25,96 ± 0,01 ***	28,34 ± 0,36 ***	28,11 ± 0,72 ***

Виявлено статистично достовірне зростання рівнів сироваткових IgA, IgM, IgG у всіх тварин із змодельованою патологією (табл.4.3). Однак слід вказати, що досліджувані імунологічні показники змінювалися по-різному. Так, вміст IgA у сироватці крові тварин з експериментальним кріогенним панкреатитом перевищував аналогічний показник у інтактних тварин на 2–у та 7–у доби експерименту у 1,9 ($p < 0,001$) та 1,8 ($p < 0,001$) рази відповідно. На 14–у добу спостереження цей показник суттєво знижувався, наближаючись до аналогічного у інтактній групі тварин. Концентрація IgM стабільно зростала і досягала максимуму на 14 добу спостереження (1,559 ± ,021) г·л⁻¹ у 3,2 ($p < 0,001$), 2,1 ($p < 0,001$) та 1,4 ($p < 0,001$) рази підвищувався вміст IgG у тварин з експериментальною патологією

відповідно на 2–у, 7–у та 14–у доби експерименту. Приведена динаміка свідчить про напруження системи загального імунітету організму.

У крові тварин з кріогенним панкреатитом спостерігається істотне статистично достовірне підвищення вмісту ЦК: на 2–у до $(224,67 \pm 5,72)$ ум.од ($p < 0,001$)., на 7–у добу спостереження – до $(197,78 \pm 5,11)$ ум.од ($p < 0,001$). та на 14–у добу експерименту – до $(97,43 \pm 3,11)$ ум.од ($p < 0,001$)., тоді як аналогічний показник у групі інтактних тварин становив $(51,85 \pm 1,26)$ ум.од. Вміст ЦК перевищував досліджуваний параметр у групі інтактних тварин у 4,3; 3,8 та 1,8 рази відповідно. Оцінка розмірів ІК проводилася з обчисленням коефіцієнта патогенності K ($K = K_4/K_3$), як співвідношення їх рівнів при 4 % та 3 % концентрації ПЕГ 6000. У всіх досліджуваних тварин за умов змодельованого патологічного стану встановлено значення K в межах 1,0 – 1,5, що свідчило про переважаюче накопичення ІК малого та середнього розмірів, здатних фіксувати комплемент. Власне ці комплекси, взаємодіючи з системою комплементу, каллікреїн–кініновою системою згортання крові та іншими регуляторними системами організму, викликають розвиток реакції запалення і пошкодження тканин організму. Великі імунні комплекси, як правило, швидко елімінуються з циркуляторного русла. Виведення ЦК здійснюється макрофагальною системою. При затриманні елімінації надлишкові ЦК негативно впливають на хід імунних процесів, викликають порушення в системі згортання, активують вироблення медіаторів запалення.

Дослідження ФАЛ у тварин вказаної групи виявило істотне достовірне зниження двох основних параметрів даної системи: % ФЛ та ФЧ. Так, % ФЛ на 2–у добу спостереження становила $(25,96 \pm 0,01)$ % ($p < 0,001$), що в 1,3 рази менше порівняно з аналогічним показником в групі інтактних тварин. На 7–у та 14–у доби спостереження вказаний показник був дещо вищим, ніж вказаний параметр на 2–у добу спостереження, і складав $(28,34 \pm 0,36)$ % ($p < 0,001$) та $(28,11 \pm 0,72)$ % ($p < 0,001$) відповідно. Слід вказати, що проаналізовані показники були статистично достовірно меншими, ніж у групі

інтактних тварин. ФЧ на 2–у добу спостереження становило ($2,37 \pm 0,11$) ($p < 0,001$), на 7–у добу – $2,65 \pm 0,04$ ($p < 0,001$) і на 14–у добу – ($2,81 \pm 0,08$) ($p < 0,001$), що в 1,4, 1,3 та 1,2 рази менше в порівнянні з здоровими тваринами. Факт різкого зниження ФАЛ у щурів з кріогенним панкреатитом свідчить на користь того, що при цій патології спостерігається перевищення „порогу ємності” фагоцитуючої системи, виникають дефекти в системі елімінації ЦК, внаслідок чого поглиблюються деструктивні явища в дванадцятипалій кишці. Останнє підтверджувалося результатами морфологічного дослідження.

Результати проведених досліджень вказують, що експериментальний кріогенний панкреатит різної тривалості супроводжується суттєвими біохімічними та імунореактивними змінами в організмі експериментальних тварин. Ослаблення неспецифічних факторів імунного захисту та посилення активності гуморальної ланки імунітету сприяє поглибленню деструктивних змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки.

Результати досліджень цього розділу опубліковані у роботах: [20, 39, 114, 128, 148, 254, 260, 263, 265, 269].

РОЗДІЛ 5

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ
ЗАСТОСУВАННЯ СОРБЕНТУ ГСГД ТА АНТИОКСИДАНТУ ЛІВОЛІН
ФОРТЕ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ СТРУКТУРНИХ ПОРУШЕНЬ
ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
ПАНКРЕАТИТУ**

5.1. Вплив вуглецевого сорбенту ГСГД і препарату Ліволін форте на структурні зміни дванадцятипалої кишки білих щурів при експериментальному панкреатиті

Морфологічні дослідження ДПК на 2–у добу після моделювання експериментального панкреатиту та введення препарату Ліволін форте і сорбенту ГСГД показали, що в стінці ДПК розвиваються реактивні зміни. Вони проявляються розширенням просвітів і кровонаповненням судин, в тому числі і компонентів гемомікроциркуляторного русла. Це супроводжується збільшенням периваскулярних просторів, набряком сполучної тканини в складі слизової оболонки і підслизової основи. Гістологічно встановлено, що в цей термін досліду ворсинки слизової оболонки ДПК потовщені, виглядають деформованими, що відбувається за рахунок набряку їх сполучнотканинної основи. Просвіти крипт розширені. В складі власної пластинки слизової оболонки і підслизової основи пухка сполучна тканина насичена лімфоцитами та плазмоцитами (рис. 5.1).

На 2–у добу досліду товщина слизової оболонки ДПК, і висота ворсинок після застосування коригуючих чинників статистично достовірно не відрізнялася від аналогічного показника в групі експериментальних тварин, які не отримували препаратів корекції (див. табл. 5.1). Товщина ворсинок і глибина крипт в зазначений термін спостереження становили $(55,52 \pm 1,31)$ мкм і $90,94 \pm 1,63$ мкм, практично не відрізняючись від аналогічного показника тварин з кріогенним панкреатитом.

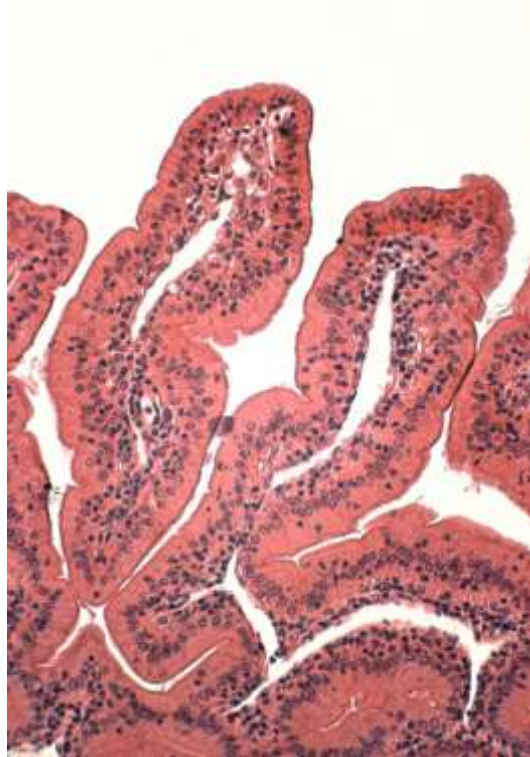


Рис 5.1. Стан слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 2–у добу після експериментального панкреатиту в умовах застосування Ліволін форте та ГСГД. набряк власної пластинки в складі ворсинок, помірно змінені стовпчасті епітеліоцити з облямівкою в складі епітеліальної пластинки, добре виражена лімфоїдна інфільтрація. Забарвлення гематоксилином–еозином. x 200.

Ширина крипт в зазначений термін спостереження теж істотно не відрізнялася від аналогічного показника в групі тварин з експериментальним кріогенним панкреатитом. В дні крипт частіше виявлялись камбіальні клітини із характерними хроматиновими малюнками, які відповідали різним стадіям мітозу. Мітотичний індекс становив $(2,810 \pm 0,042) \%$ і був у 1,2 рази меншим, ніж у тварин інтактної групи, але при цьому він був у 1,5 рази достовірно більшим, аніж у щурів, яким не вводили препарати корекції ($p < 0,001$).

Мікроскопічні дослідження показали, що зміни епітеліальної пластинки слизової оболонки ДПК були подібні до тих, які встановлені у групі тварин із експериментальним кріогенним панкреатитом без корекції.

Таблиця 5.1

Морфометричні показники стінки ДПК за умов гострого експериментального панкреатиту та введення антиоксиданту Ліволін-форте і ентеросорбенту ГСГД на 2-у добу експерименту (M ± m)

Показник	Інтактні тварини n = 11	2 доба	
		Тварини змодельованим кріогенним панкреатитом n= 10	Тварини із змодельованим панкреатитом, які отримували ГСГД та Ліволін форте n= 12
Товщина слизової оболонки, мкм	687,4 ± 13,0	701,1 ± 24,1	700,2 ± 26,2
Висота ворсинок, мкм	585,4 ± 10,3	596,1 ± 17,2	590,5 ± 15,7
Товщина ворсинок, мкм	45,21 ± 1,23	56,31 ± 1,42	55,52 ± 1,31
Глибина крипт, мкм	89,08 ± 2,51	91,26 ± 3,53	90,94 ± 1,63
Ширина крипт, мкм	12,49 ± 0,33	13,72 ± 0,47	13,67 ± 0,52
Товщина власної пластинки слизової оболонки, мкм	10,40 ± 0,32	11,33 ± 0,35	11,22 ± 0,21
Товщина м'язової пластинки слизової оболонки, мкм	7,02 ± 0,26	7,13 ± 0,21	7,17 ± 0,24
Товщина підслизової основи, мкм	230,2 ± 8,1	278,0 ± 9,2	245,6 ± 8,1**
Товщина м'язової оболонки, мкм	31,37 ± 1,12	31,17 ± 1,15	30,43 ± 1,13
Товщина серозної оболонки, мкм	4,25 ± 0,15	4,39 ± 0,11	4,25 ± 0,15
Висота епітеліоцитів в середній частині ворсинки, мкм	16,71 ± 0,63	18,22 ± 0,41	18,01 ± 0,62
Мітотичний індекс стовпчастих епітеліоцитів, %	3,312 ± 0,713	1,908 ± 0,053	2,810 ± 0,042***

Примітка. Тут і в табл. 5.2 та 5.3. зірочкою позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних у групі тварин з некоригованою патологією (*-p < 0,05; **-p < 0,01; ***-p < 0,001).

Висота стовпчастих епітеліоцитів на 2-у добу спостереження після застосування сорбенту ГСГД і антиоксидно-вітамінного комплексу Ліволін форте становила (18,01 ± 0,62) мкм, що практично не відрізнялося від

аналогічного показника в групі тварин із змодельованим патологічним станом.

Ядра їх мали овальну форму і локалізувались в базальній частині клітин. Щіточкова облямівка стовпчастих епітеліоцитів була слабо виражена, апікальні поверхні клітин на верхівці ворсинок були нечіткими (див.рис.5.1).

В товщі епітелію як ворсинок, так і крипт виявляли келихоподібні клітини із ознаками підвищеної секреторної активності: округлі тіла були заповнені безбарвним секретом, що відтісняв ядра в базальну частину клітин, змінюючи їх форму на плоску. Нерідко серед ентероцитів слизової оболонки виявляли Т-лімфоцити малих розмірів із гетерохроматиновим візерунком ядер. Товщина власної пластинки слизової оболонки ДПК складала ($11,22 \pm 0,21$) мкм, практично не відрізняючись від аналогічного показника в групі тварин з некоригованою патологією. У складі ворсинок та між криптами сполучна тканина була дещо просвітленою та містила розширені гемокапіляри із клітинами крові, що утворювали виразні скупчення, також виявлялись формені елементи, здебільшого це були еритроцити та сегментоядерні нейтрофіли. Лімфоцити ж розташовувались дифузно у міжклітинному матриксі.

В підслизовій основі спостерігали добре виражені звивисті дуоденальні залози із виповненими секретом гландулоцитами (рис.5.2)..

Товщина підслизової основи на 2-у добу експерименту після застосування коригуючих чинників становила ($245,6 \pm 8,1$) мкм ($p < 0,01$), що на 11,7 % менше порівняно з аналогічним показником у щурів з експериментальним кріогенним панкреатитом. Зазначені зміни показників є статистично достовірними.

М'язові компоненти стінки досліджуваного органа практично не змінювались і не відрізнялись від аналогічних показників у щурів із змодельованим патологічним станом.

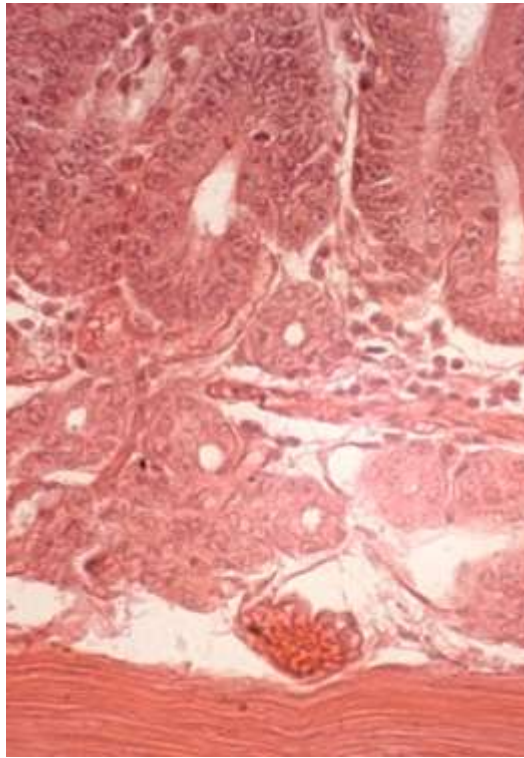


Рис 5.2. Структурні зміни дванадцятипалої кишки на 2–у добу після застосування коригуючих чинників. Розширення і кровонаповнення судин, набряк строми підслизової основи, змінені дуоденальні залози, лімфоїдна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном–еозином. x 400.

Як і звичайно, гладкі міоцити вищезазначених структур мали характерну веретеноподібну форму із потовщеною центральною частиною, в якій розміщувались ядра паличкоподібної форми, і формували вони два шари, внутрішній циркулярний і зовнішній поздовжній, особливо добре виражені у м'язовій оболонці. Товщина м'язової пластинки відповідно становила ($7,17 \pm 0,24$) мкм, а у групі тварин, яким корекція не проводилася – ($7,13 \pm 0,21$) мкм, а м'язової оболонки – ($30,43 \pm 1,13$) мкм проти ($31,17 \pm 1,15$), але ця різниця була статистично недостовірною.

Серозна оболонка зберігала характерну двошарову будову, складаючись із сполучної тканини, вкритої мезотелієм, та мала товщину ($4,25 \pm 0,15$) мкм, практично не відрізняючись від аналогічного показника в групі тварин з некоригованою патологією.

Електронномікроскопічні дослідження стінки ДПК на 2–у добу після експериментального кріогенного панкреатиту в умовах застосування

коригуючих чинників показало, що суттєвого покращення ультраструктури компонентів слизової оболонки та підслизової основи не спостерігалось. У власній пластинці наявне значне кровонаповнення гемокапілярів зі зміненою ендотеліальною вистилкою та нерівномірно потовщеною базальною мембраною (5.3).

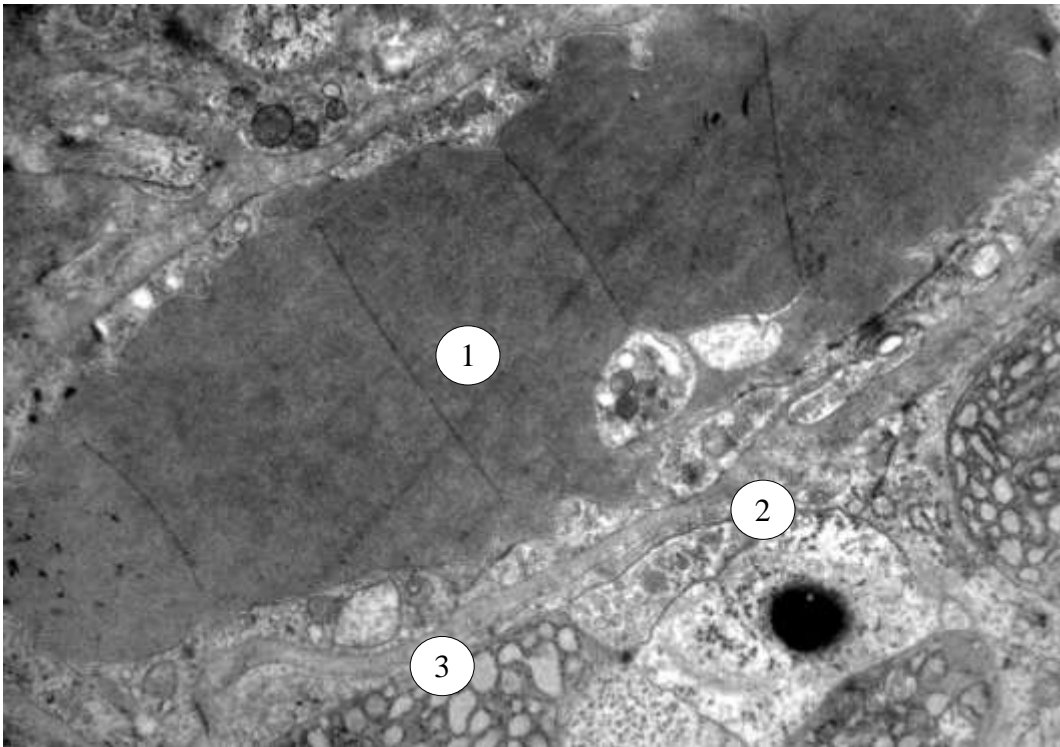


Рис. 5.3. Субмікроскопічний стан гемокапіляра у власній пластинці слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 2-у добу експериментального панкреатиту в умовах застосування коригуючих чинників. Розширений просвіт гемокапіляра (1), наповнений еритроцитами, нерівномірна за товщиною базальна мембрана (2), світла цитоплазма ендотелію (3). x 14000.

В складі епітеліальної пластинки ворсинок слизової оболонки ДПК більшість стовпчастих епітеліоцитів мають пошкоджені мікроросинки, що проявляється їх фрагментацією та руйнуванням. В цитоплазмі наявна деструкція органел, вакуолізація комплексу Гольджі. Розширення міжклітинних просторів супроводжується деструкцією контактів (рис. 5.4).

Серед епітеліальних клітин спостерігаються келихоподібні клітини апікальна частина цитоплазми яких заповнена крупними секреторними

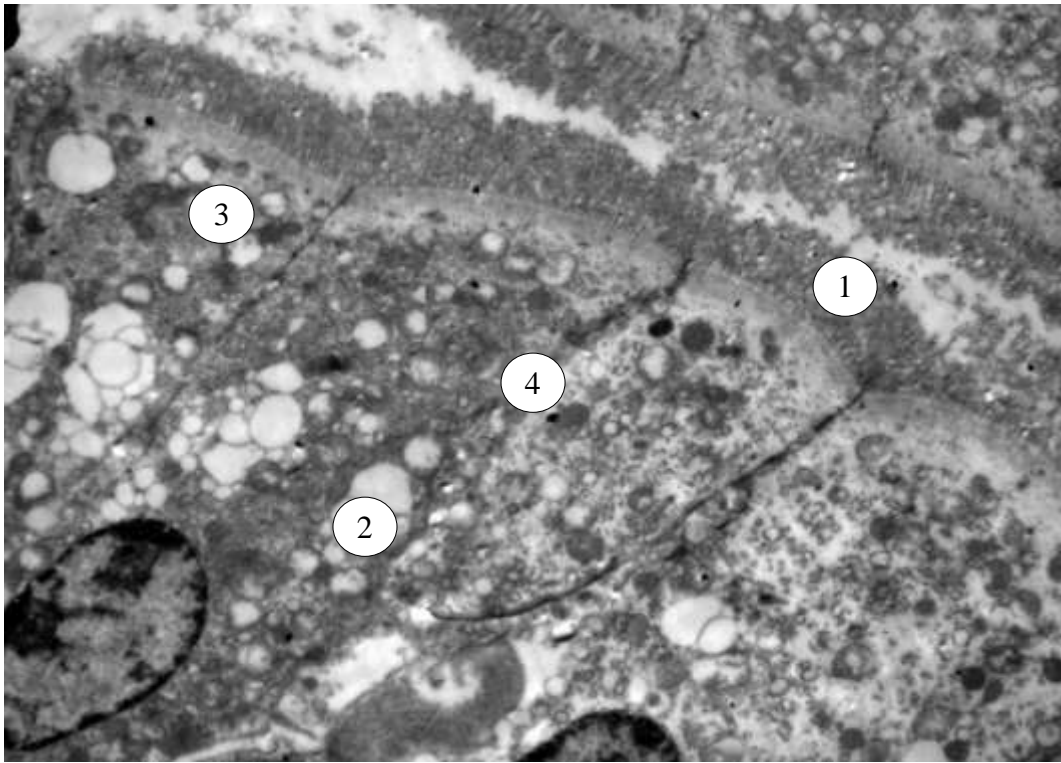


Рис. 5.4. Субмікроскопічний стан стовпчастих епітеліоцитів ворсинок слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 2-у добу після моделювання криогенного панкреатиту в умовах застосування коригуючих чинників. Деструкція мікрворсинок (1), вакуолізація комплексу Гольджі (2), пошкоджені мітохондрії (3), розширені міжклітинні простори (4). x 8 000.

гранулами. Осміофільні ядра таких клітин пікнотично змінені і розташовуються в базальному полюсі.

В підслизовій основі в складі кінцевих секреторних відділів дуоденальних залоз переважають гландулоцити з значним вмістом секрету, що відповідає фазі його нагромадження. Секреторні гранули переважно великі, можуть зливатися між собою і мати неправильні і нечіткі контури.

На 7-у добу після експериментального криогенного панкреатиту на фоні введення піддослідним щурам антиоксиданту Ліволін форте й сорбенту ГСГД зміни в структурних компонентах ДПК були значно менш вираженими, ніж у тварин, що не отримували препаратів корекції (рис. 5.5).

На 7-у добу спостереження після застосування коригуючих чинників товщина слизової оболонки статистично достовірно зменшувалася і становила $(689,8 \pm 7,4)$ мкм ($p < 0,05$). Слід вказати, що цей показник виявляв тенденцію до нормалізації порівняно з аналогічним показником в групі інтактних тварин (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Морфометричні показники стінки ДПК за умов експериментального кріогенного панкреатиту і введення Ліволін форте і сорбенту ГСГД на 7–у добу експеримента ($M \pm m$)

Показник	Інтактні тварини n= 11	7 доба	
		Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом n= 15	Тварини із змодельованим панкреатитом, які отримували ГСГД та Ліволін форте n= 12
Товщина слизової оболонки, мкм	687,4 ± 13,0	732,1 ± 19,2	689,8 ± 7,4*
Висота ворсинок, мкм	585,4 ± 10,3	617,3 ± 12,6	600,8 ± 15,9
Товщина ворсинок, мкм	45,21 ± 1,23	63,84 ± 1,65	52,42 ± 1,91***
Глибина крипт, мкм	89,08 ± 2,51	98,31 ± 2,24	84,35 ± 2,73***
Ширина крипт, мкм	12,49 ± 0,33	15,11 ± 0,36	13,71 ± 0,38**
Товщина власної пластинки слизової оболонки, мкм	10,40 ± 0,32	14,22 ± 0,44	12,18 ± 0,42***
Товщина м'язової пластинки слизової оболонки, мкм	7,02 ± 0,26	7,24 ± 0,14	7,13 ± 0,23
Товщина підслизової снови, мкм	230,2 ± 8,1	306,7 ± 10,2	286,7 ± 0,8*
Товщина м'язової оболонки, мкм	31,37 ± 1,12	33,57 ± 1,41	32,62 ± 1,24
Товщина серозної оболонки, мкм	4,25 ± 0,15	4,43 ± 0,12	4,25 ± 0,13
Висота епітеліоцитів в середній частині ворсинки, мкм	16,71 ± 0,63	17,97 ± 0,35	17,61 ± 0,31
Мітотичний індекс стовпчастих епітеліоцитів, %	3,312 ± 0,713	1,727 ± 0,065	2,980 ± 0,086***

Висота ворсинок в зазначений термін спостереження становила (600,8 ± 15,9) мкм. Товщина ворсинок на 7–у добу експерименту зменшувалася і становила (52,42 ± 1,91) мкм ($p < 0,001$), що на 17,8 % менше в порівнянні з тваринами, в яких був змодельований панкреатит без застосування коригуючих середників.

Глибина крипт слизової оболонки ДПК на 7–у добу спостереження була стистично достовірно меншою порівняно з аналогічним показником

групи тварин із змодельованим патологічним станом і становила $(84,35 \pm 2,73)$ мкм ($p < 0,001$). Ширина крипт слизової оболонки ДПК в зазначений термін експерименту, також статистично достовірно зменшилася, порівняно з попереднім терміном спостереження до $(13,71 \pm 0,38)$ мкм ($p < 0,01$), що на 9,2 % менше в порівнянні з тваринами, яким корекція не проводилася. Вказаний показник проявляв тенденцію до нормалізації по відношенню до аналогічного показника в групі інтактних тварин. Зберігалась виразна звивистість кишкових залоз та ознаки посиленої секреції слизу келихоподібними клітинами.

Епітелій слизової оболонки зберігав загальні закономірності будови, висота епітеліоцитів у середній частині ворсинок становила $(17,61 \pm 0,31)$ мкм практично дорівнюючи аналогічному показнику тварин із кріогенним панкреатитом

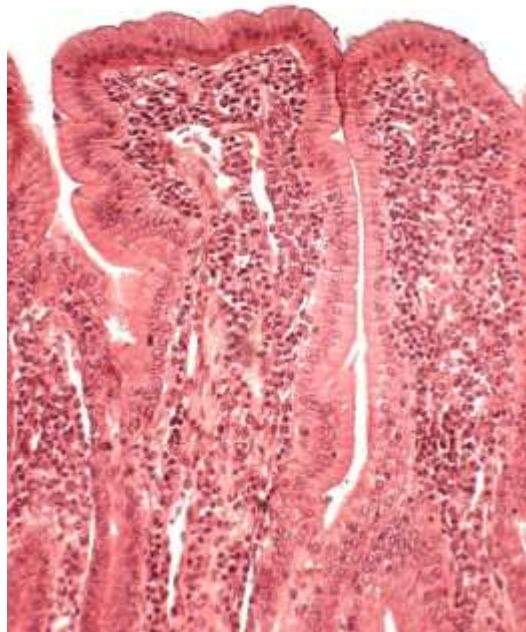


Рис 5.5. Стан слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 7-у добу після кріогенного панкреатиту в умовах застосування Ліволін форте та ГСГД. Помірно розширена строма ворсинок, помірні зміни стовпчастих епітеліоцитів в складі епітеліальної пластинки. Забарвлення гематоксиліном–еозином. х 200.

Гіпертрофовані келихоподібні клітини в складі епітеліальної пластинки виділялись світлою цитоплазмою і базофільними ядрами. Чітко вирізнялись внутрішньоепітеліальні лімфоцити, розташовуючись нерідко між апікальними полюсами ентероцитів. Поверхня ж епітеліального пласту мала нечіткі контури, на верхівці ворсинок виявлялись епітеліоцити, що завершили свій життєвий цикл і дегенеративно змінювались.

Товщина власної пластинки слизової оболонки ДПК на 7-у добу дослідження після застосування сорбенту ГСГД і препарату Ліволін форте була статистично достовірно меншою, сягаючи відповідно $(12,18 \pm 0,42)$ мкм ($p < 0,001$), що на 14,3 % менше порівняно з тваринами, яким корекція не проводилася.

Товщина підслизової основи в зазначений термін спостереження після застосування сорбенту ГСГД та антиоксиданту Ліволін форте статистично достовірно зменшувалася і становила $(286,7 \pm 0,8)$ мкм ($p < 0,05$), що на 6,6 % менше в порівнянні з тваринами, які не отримували коригуючих препаратів.

Як і на 2-у добу дослідження, у сполучній тканині власної пластинки слизової оболонки виявлялись вогнища гемостазу в елементах гемомікроциркуляторного русла та просвітлення довколишньої міжклітинної речовини, іноді з форменими елементами крові. На фоні просвітленої аморфної речовини виявлялись численні лімфоцити і плазмоцити із ексцентрично розташованими ядрами. В прошарках сполучної тканини підслизової основи ДПК поруч із судинами гемомікроциркуляторного русла були розташовані кінцеві секреторні відділи дуоденальних залоз. Їх гіпертрофовані клітини мають цитоплазму заповнену секретом (рис. 5.6).

В криптах спостерігали келихоподібні клітини з ознаками гіперсекреції, а в дні цих залоз традиційно бачили клітини із хроматином у вигляді материнської чи дочірніх зірок (в стадії мета- і анафази мітозу).

Загалом мітотичний індекс стовпчастих епітеліоцитів без облямівки в цей термін дослідження був в 1,7 рази вищим, аніж в тварин, що не отримували

коригуючих препаратів ($p < 0,001$).

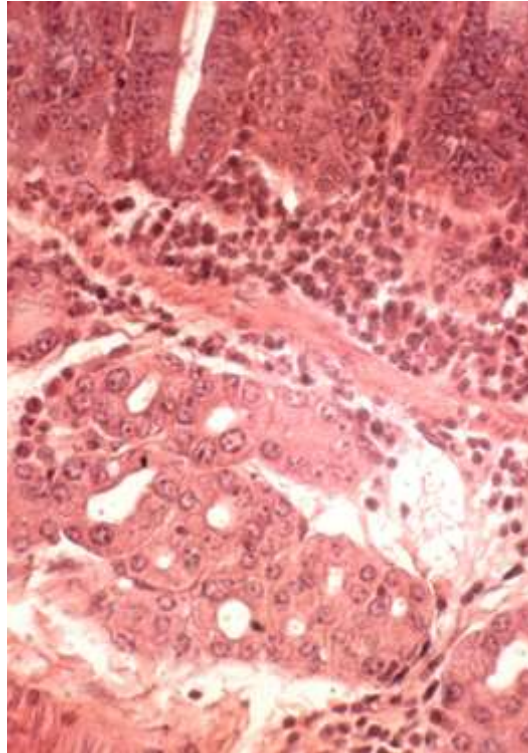


Рис 5.6. Структурні зміни дванадцятипалої кишки на 7-у добу після застосування коригуючих чинників. Добре виражені кінцеві відділи дуоденальних залоз в підслизовій основі, лімфоїдна інфільтрація слизової оболонки, проліферація клітин в складі крипт. Забарвлення гематоксиліном–еозином. $\times 400$.

В м'язовій пластинці та м'язовій оболонці стінки ДПК, як і в попередній термін спостереження, суттєвих змін не виявлено, окрім незначного кровонаповнення судин. Товщина м'язової пластинки слизової оболонки становила ($7,13 \pm 0,23$) мкм, а м'язової оболонки розширювалась до ($32,62 \pm 1,24$) мкм, проте ці показники статистично не відрізнялись від показників тварин двох інших груп. Товщина серозної оболонки ДПК становила ($4,25 \pm 0,13$) мкм, не відрізняючись достовірно від товщини серозної оболонки інтактних тварин і була дещо тоншою, ніж у тварин, які не отримували антиоксидант і ентеросорбент – ($4,43 \pm 0,12$) мкм.

Субмікроскопічні дослідження на 7-у добу в умовах кріогенного

панкреатиту на фоні введення білим щурам коригуючих чинників, встановили покращення структури компонентів мікроциркуляторного русла. Гемокапіляри мали помірно розширені простори, кровонаповнення їх не таке значне, в порівнянні з тваринами яким не вводили препаратів корекції. Покращується структура ендотеліоцитів, базальна мембрана потовщена, але чітко контурується. Дослідження епітеліальної пластинки ворсинок слизової оболонки показали, що менш пошкодженні мікрворсинки на апікальній поверхні стовпчастих епітеліоцитів. Мікрворсинки чітко контуруються, щільно прилягають одна до одної, проте на окремих ділянках вони частково фрагментовані і зруйновані. Така структурна організація свідчить про покращення примембранного травлення і всмоктування (рис. 5.7).

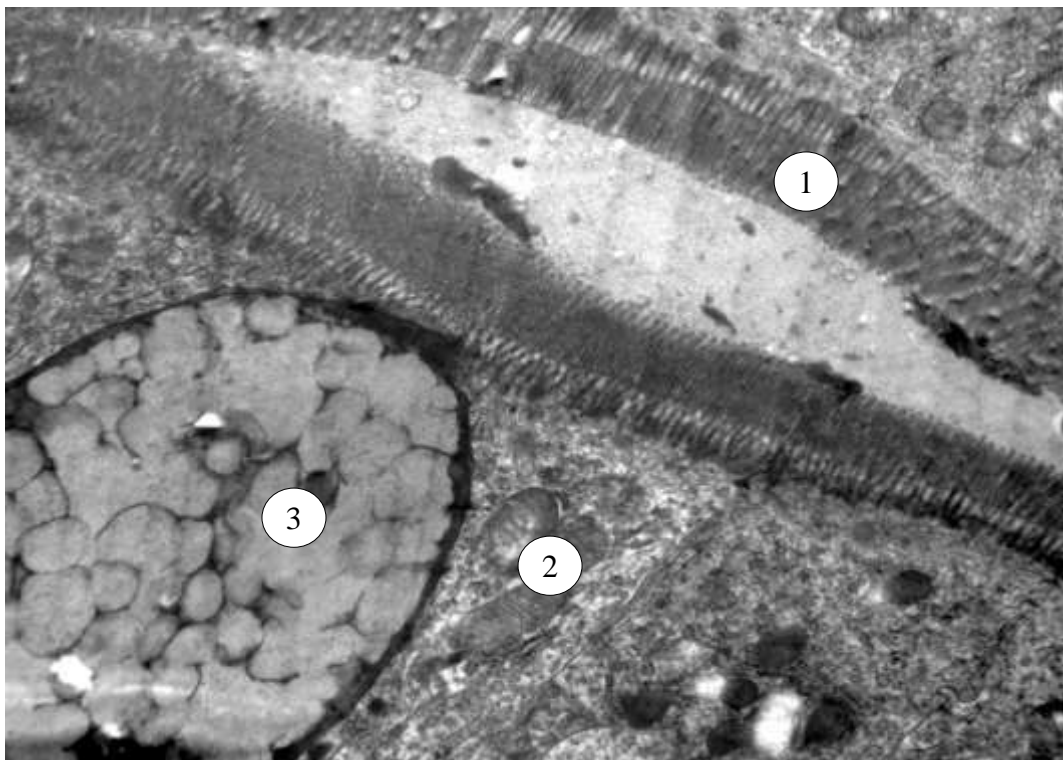


Рис. 5.7. Ультраструктура апікальної частини епітеліоцитів епітеліальної пластинки ворсинки слизової оболонки на 7-у добу після моделювання кріогенного панкреатиту в умовах застосування коригуючих чинників. Помірно пошкоджені мікрворсинки (1), гіпертрофовані мітохондрії (2), цитоплазма келихоподібної клітини (3) заповнена секретом. x 17 000.

В цитоплазмі епітеліоцитів краще збережені органели. В частині гіпертрофованих мітохондрій добре структуровані кристи в помірно осміофільному матриксі. В цитоплазмі багато рибосом та полісом, чітко

контуруються мембрани гранулярної ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі. В базальній частині клітин спостерігаються округлі та овальні ядра з переважанням в каріоплазмі еухроматину, з ядерцями, також багато рибосомальних гранул. Мембрани ядерної оболонки чіткі, перинуклеарні простори на окремих ділянках помірно розширені, наявні чисельні ядерні пори (рис. 5.8).

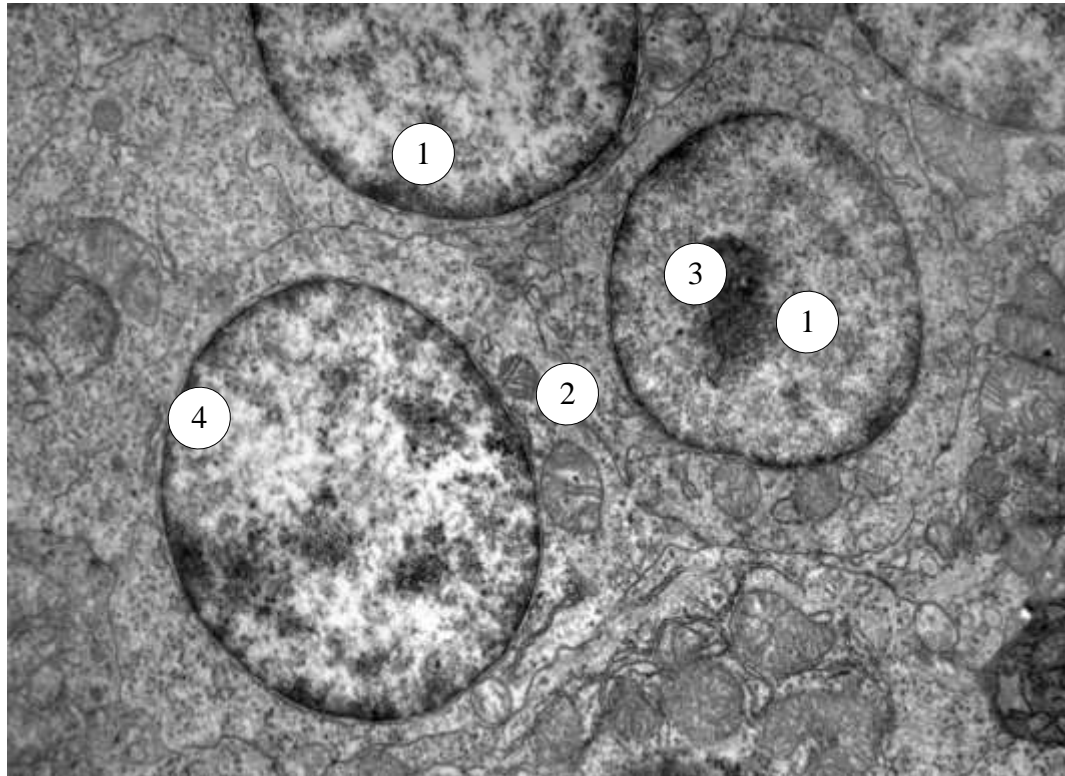


Рис. 5.8. Субмікроскопічна організація базальних частин епітеліоцитів в складі ворсинок на 7-у добу після моделювання криогенного панкреатиту в умовах застосування коригуючих чинників. Округло овальні ядра (1), з чіткою каріолемою (2), ядерце (3), еухроматин в каріоплазмі (4). x 20 000.

Такий стан компонентів ядра свідчить про підвищення їх функціонування. В складі епітеліальної пластинки спостерігаються келихоподібні клітини, в цитоплазмі яких багато секреторних гранул. Наявні також келихоподібні клітини, в яких секрету мало.

Субмікроскопічні дослідження підслизової основи встановили, що в цей термін спостереження в складі кінцевих секреторних відділів дуоденальних

залоз є гландулоцити, цитоплазма яких заповнена секреторними гранулами різних розмірів. Крім таких клітин наявні гландулоцити в цитоплазмі яких відсутні розвинені органели гранулярної ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі (рис. 5.9).

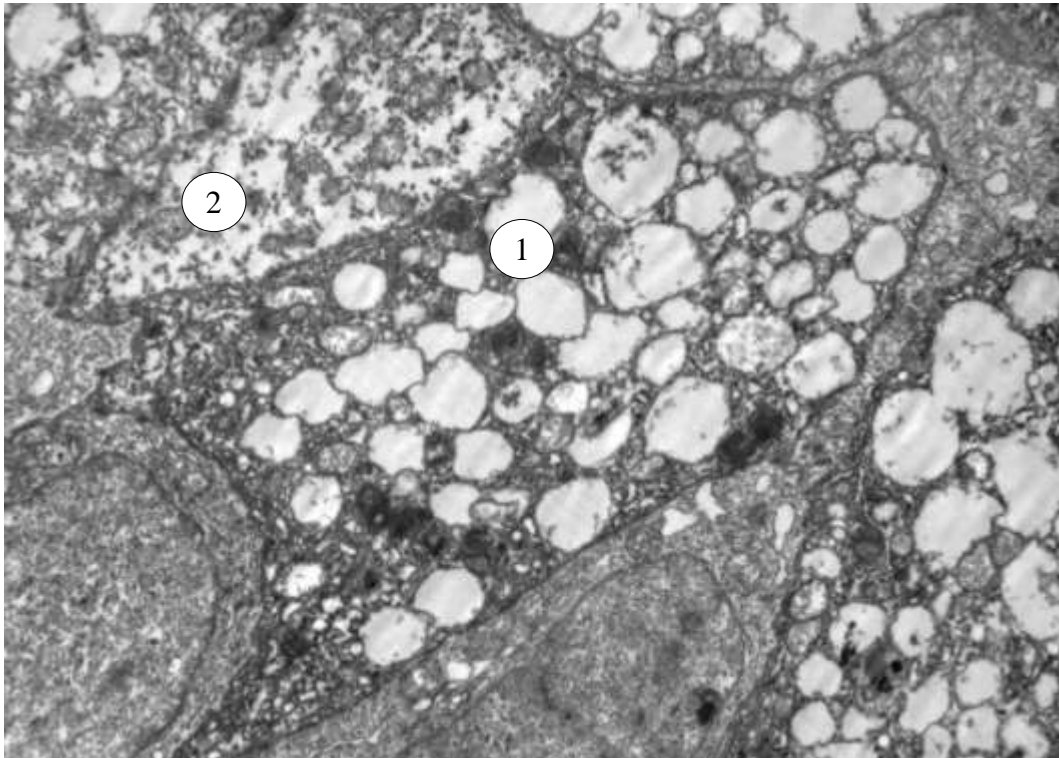


Рис. 5.9. Субмікроскопічний стан гландулоцитів кінцевого секреторного відділу дуоденальних залоз на 7-у добу після моделювання кріогенного панкреатиту в умовах застосування коригуючих чинників. Секреторні гранули різних розмірів в цитоплазмі клітин (1), цитоплазма клітин без секрету (2). x 17 000.

Це свідчить про оновлення фазного характеру секреції і реалізації секрету необхідного для процесу травлення. В пухкій сполучній тканині покращуються структури фібробластів, вони мають відросчасту форму, добре структуровані органели, тому в цей термін спостереження в міжклітинній речовині добре виражені волокнисті структури. Також спостерігаються лімфоцити, плазматичні клітини, які можуть утворювати окремі скупчення (рис.5.10).

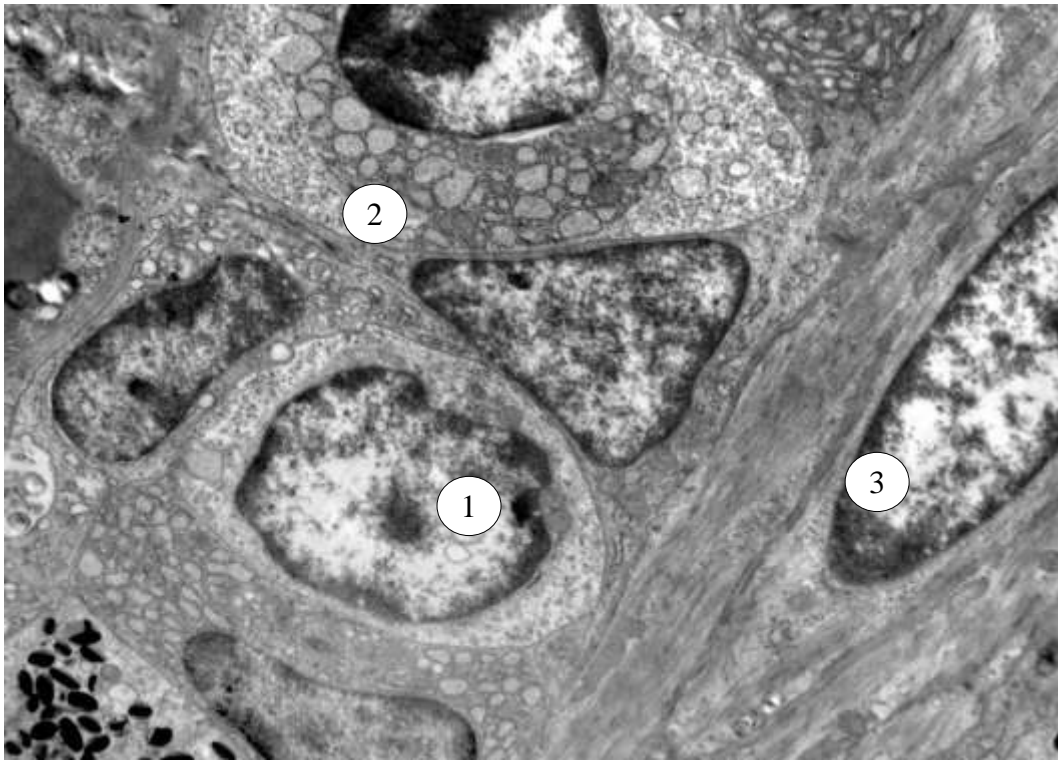


Рис. 5.10. Ультраструктура сполучної тканини підслизової основи дванадцятипалої кишки на 7-у добу після моделювання кріогенного панкреатиту в умовах застосування коригуючих чинників. Лімфоцит (1), плазматичні клітини (2), фібробласт (3). x 8 000.

Морфологічні дослідження стінки ДПК на **14-у добу** досліду після застосування коригуючих чинників встановили значно менші зміни структурних компонентів її гемомікроциркуляторного русла, ніж у попередні терміни спостереження: істотно зменшувалось розширення і кровонаповнення просвітів судин, формені елементи не виявлялись за їх межами.

Товщина слизової оболонки досліджуваного органа на 14-у добу досліду становила $(690,6 \pm 27,3)$ мкм, практично не відрізняючись від аналогічного показника як в групі інтактних тварин, так і в групі тварин, яким корекція не проводилася (табл.5.3).

Висота ворсинок в зазначений термін спостереження складала $(593,3 \pm 15,1)$ мкм і практично відповідала аналогічному показникові у групі інтактних тварин. Товщина ворсинок на 14-у добу експерименту статистично достовірно зменшувалася (на 16,7 %) ($p < 0,001$) в порівнянні з тваринами, у яких був

Таблиця 5.3

Морфометричні показники стінки ДПК за умов експериментального кріогенного панкреатиту і введення антиоксиданта Ліволін-форте і сорбента ГСГД на 14-у добу експеримента ($M \pm m$)

Показник	Інтактні тварини n= 11	14 доба	
		Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом n= 15	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом, які отримували ГСГД та Ліволін форте n= 12
Товщина слизової оболонки, мкм	687,4 ± 13,0	690,3 ± 24,3	690,6 ± 27,3
Висота ворсинок, мкм	585,4 ± 10,3	579,0 ± 14,4	593,3 ± 15,1
Товщина ворсинок, мкм	45,21 ± 1,23	57,23 ± 1,72	47,62 ± 1,41***
Глибина крипт, мкм	89,08 ± 2,51	93,95 ± 3,37	91,35 ± 2,93
Ширина крипт, мкм	12,49 ± 0,33	14,14 ± 0,48	12,97 ± 0,23*
Товщина власної пластинки слизової оболонки, мкм	10,40 ± 0,32	13,42 ± 0,37	10,91 ± 0,23***
Товщина м'язової пластинки слизової оболонки, мкм	7,02 ± 0,26	7,23 ± 0,23	7,13 ± 0,24
Товщина підслизової основи, мкм	230,2 ± 8,1	261,4 ± 4,78	245,5 ± 3,2**
Товщина м'язової оболонки, мкм	31,37 ± 1,12	35,14 ± 1,22	31,72 ± 0,81*
Товщина серозної оболонки, мкм	4,25 ± 0,15	4,17 ± 0,16	4,21 ± 0,12
Висота епітеліоцитів в середній частині ворсинки, мкм	16,71 ± 0,63	17,12 ± 0,48	16,08 ± 0,54
Мітотичний індекс стовпчастих епітеліоцитів, %	3,312 ± 0,713	2,045 ± 0,054	3,150 ± 0,045***

змодельований кріогенний панкреатит і становила ($47,62 \pm 1,41$) мкм. Слід вказати, що зазначений показник практично наближався до норми. Висота епітеліоцитів на ворсинках дорівнювала ($16,08 \pm 0,54$) мкм, що наближалось до аналогічного показника в групі інтактних тварин. Апікальні поверхні клітин з облямівкою мали чіткіші обриси, порівняно з попереднім терміном спостереження, а ядра розташовувались в базальному полюсі епітеліоцитів (рис. 5.11).

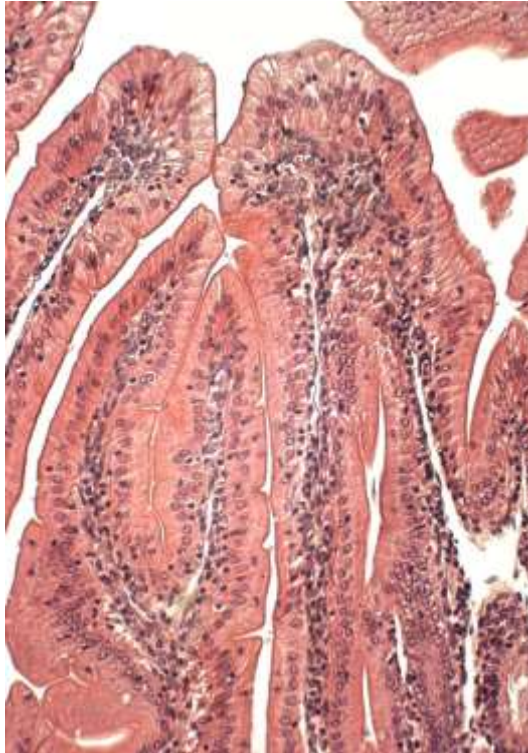


Рис 5.11. Стан слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 14–у добу після моделювання кріогенного панкреатиту в умовах застосування Ліволін форте та ГСГД. Нормалізація структурної організації ворсинок, відсутність набряку у власній пластинці, добре виражена організація стовпчастих епітеліоцитів в складі епітеліальної пластинки. Забарвлення гематоксиліном–еозином. х 200.

В складі епітеліальної пластинки наявні келихоподібні клітини з помірним вмістом секрету.

Кількість внутріепітеліальних лімфоцитів порівняно з 7–ою добою експерименту зменшувалась, проте їх було ще багато в епітелії слизової оболонки. Глибина крипт в зазначений термін спостереження становила $(91,35 \pm 2,93)$ мкм, а їх ширина статистично достовірно зменшувалася і складала $(12,97 \pm 0,23)$ мкм ($p < 0,05$), що на 8,2 % менше порівняно з тваринами, які не отримували коригуючих препаратів. Слід зазначити, що даний показник наближався до аналогічного в групі інтактних тварин.

Крипти були менше звивистими, ніж в попередні терміни досліду. Серед камбіальних клітин у дні крипт частіше виявляли клітини на різних стадіях мітозу: мітотичний індекс стовчастих епітеліоцитів без облямівки у цій групі тварин був найвищий за всі терміни спостереження і становив $(3,150 \pm 0,045) \%$, практично не вирізняючись від аналогічного показника інтактних тварин $(3,312 \pm 0,713) \%$.

Товщина власної пластинки слизової оболонки статистично достовірно зменшувалась до $(10,91 \pm 0,23)$ мкм ($p < 0,001$), що на 18,7 % менше порівняно з аналогічним показником в групі тварин, які не отримували сорбенту ГСГД і антиоксидно-вітамінного комплексу Ліволін форте. Слід вказати, що цей показник виявляв тенденцію до нормалізації порівняно з аналогічним показником в групі інтактних тварин.

Товщина підслизової основи ДПК на 14-у добу спостереження статистично достовірно зменшувалася до $(245,5 \pm 3,2)$ мкм ($p < 0,01$), що на 6,0 % менше, ніж у тварин з криогенним панкреатитом. Підслизова основа ДПК в цей час ще зберігала ознаки гіпертрофії. Апікальні частини glanduloцитів секреторних відділів заповнені секреторними гранулами. Гемокапіляри мають помірні просвіти, а сполучна тканина помірну кількість лімфоцитів (рис. 5.12).

Товщина м'язової пластинки становила $(7,13 \pm 0,24)$ мкм, практично не відрізняючись від аналогічного показника в групі тварин порівняння, а товщина м'язової оболонки статистично достовірно зменшувалася і становила $(31,72 \pm 0,81)$ мкм ($p < 0,05$), що на 9,7 % менше в порівнянні з тваринами, які не отримували коригуючих чинників. Вказані показники виявляли тенденцію до нормалізації порівняно з аналогічним показником в групі інтактних тварин.

Серозна оболонка залишилась без змін і мала товщину $(4,21 \pm 0,12)$ мкм.

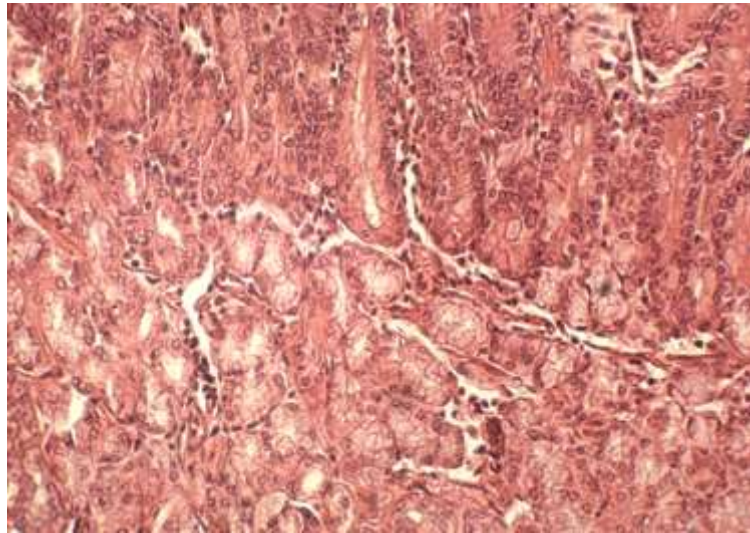


Рис 5.12. Структурна організація дуоденальних залоз в складі підслизової основи дванадцятипалої кишки в умовах застосування коригуючих чинників. Нормалізація структурної організації кінцевих відділів дуоденальних залоз, відсутність набряку сполучної тканини, добре виражені крипти в складі слизової оболонки. Забарвлення гематоксиліном–еозином. х 400.

Дослідження ультраструктурної організації слизової оболонки та підслизової основи ДПК на 14–у добу спостереження показали, що в умовах використання коригуючих чинників відбувається помітна нормалізація структурних компонентів. В складі сполучної тканини більшість гемокапілярів мають помірні просвіти, збережені ендотеліальні клітини, які розташовані на помірно потовщеній базальній мембрані (рис. 5.13).

Біля стінки кровоносних капілярів розташовані тканинні базофіли, окремі лімфоцити та еозинофіли. В складі епітеліальної пластинки ворсинок слизової оболонки в цей термін досліду спостерігається значно кращий стан мікроросинок на апікальній поверхні стовпчастих епітеліоцитів, ніж у нелікованих тварин (рис.5.14). Цитоплазма клітин насичена органелами, добре контуровані і помірно розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, цистерни і вакуолі в складі комплексу Гольджі не так значно розширені.

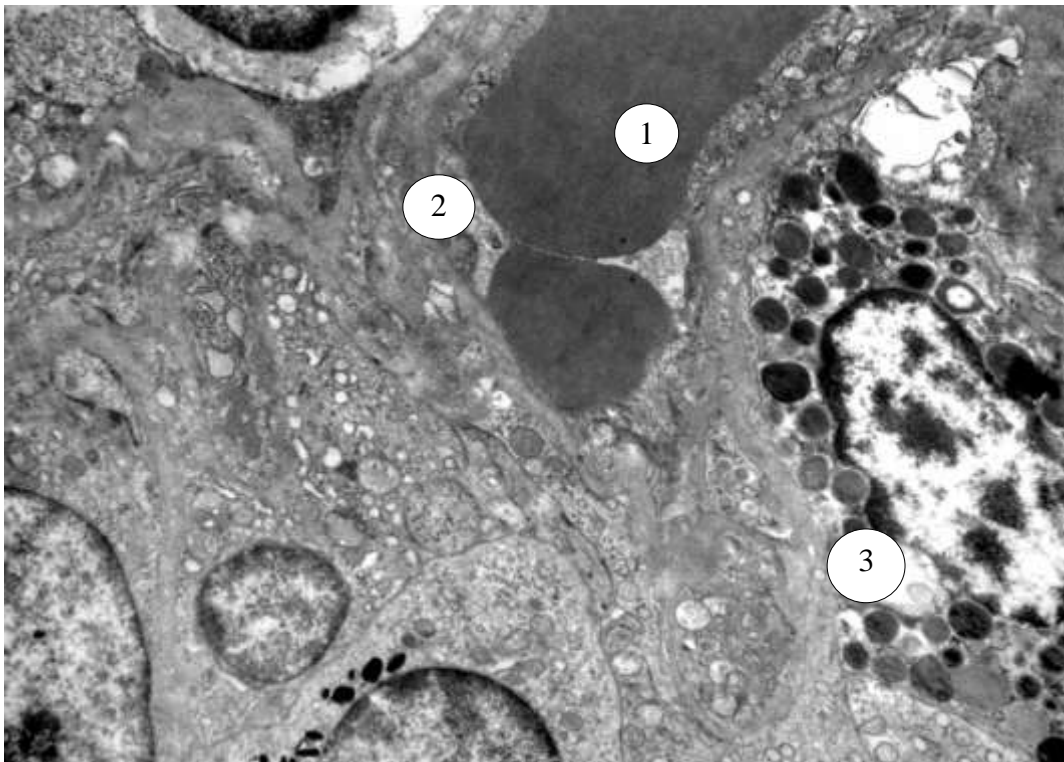


Рис. 5.13. Субмікроскопічний стан власної пластинки слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 14-у добу після моделювання експериментального панкреатиту в умовах застосування коригуючих чинників. Помірний просвіт гемокапіляра (1), нерівномірна базальна мембрана (2), тканинний базофіл (3). x 12 000.

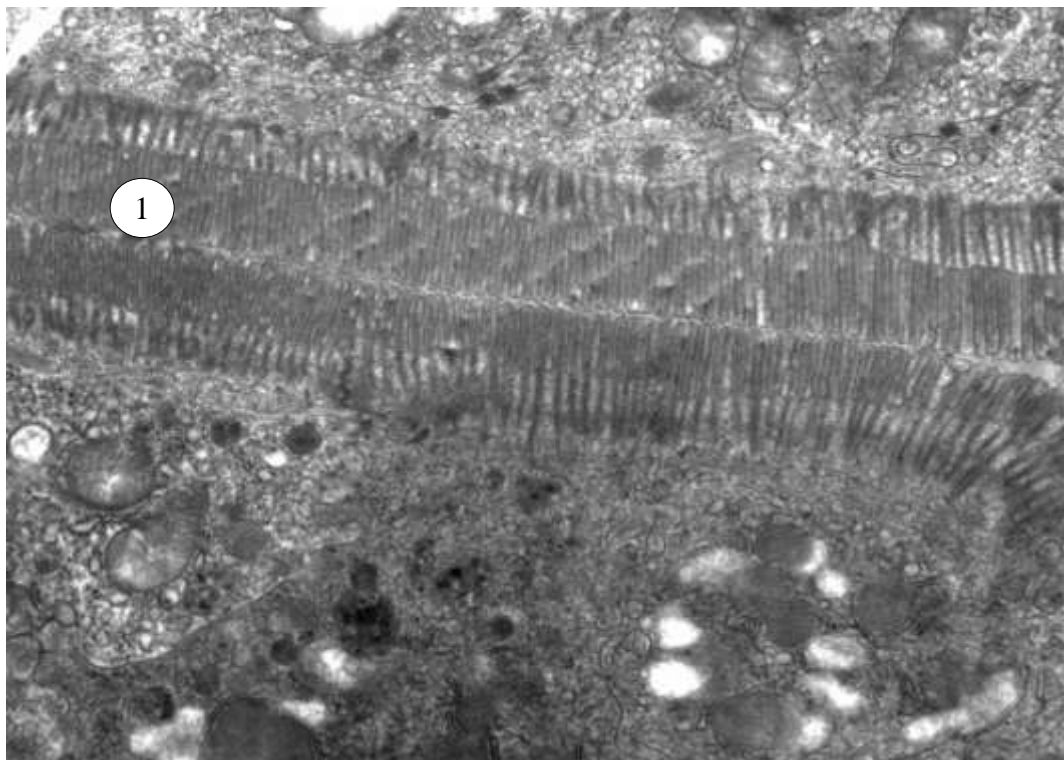


Рис. 5.14 Ультраструктура апікальної частини стовпчастого епітеліоцита ворсинки слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 14-у добу після моделювання експериментального панкреатиту в умовах застосування коригуючих чинників. Чіткі, щільно розташовані мікро ворсинки на апікальній поверхні клітин (1). x 23 000.

Крім мітохондрій звичайної мікроскопічної будови виявляються гіпертрофовані з вогнищево просвітленим матриксом органели.

Серед епітеліоцитів наявні келихоподібні клітини різної секреторної активності. Частина їх має скупчення секреторних гранул в апікальній зоні цитоплазми (рис. 5.15), частина має помірну кількість, а в іншій – гранули відсутні.

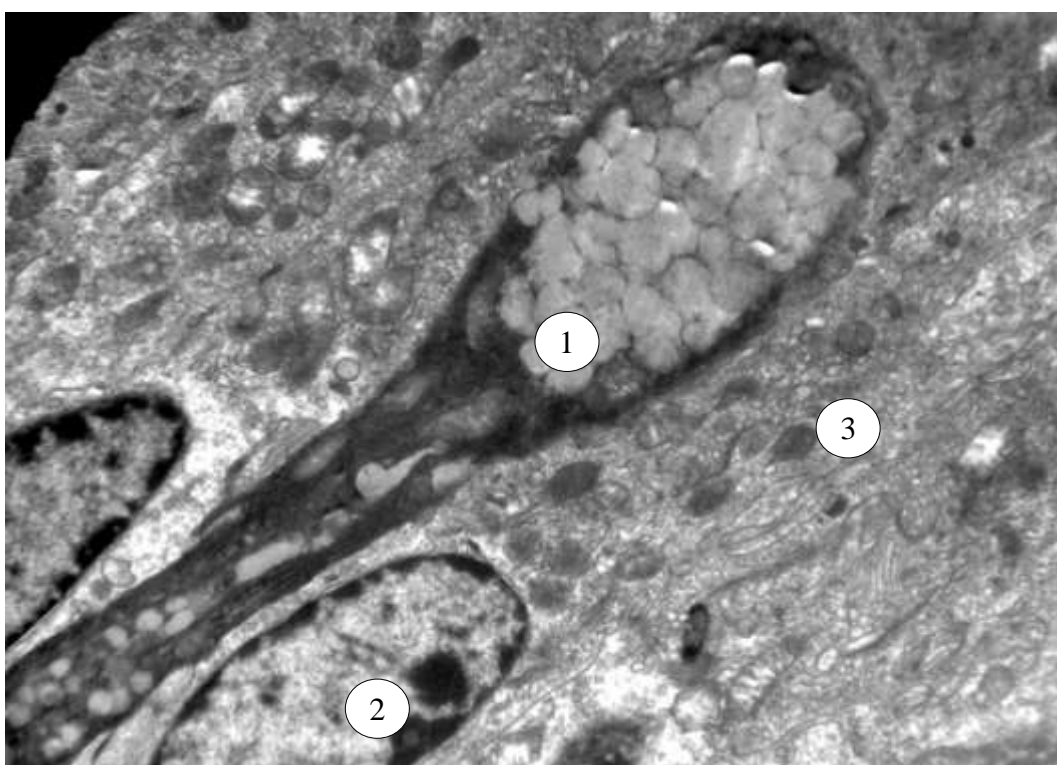


Рис 5.15. Ультраструктура епітеліоцитів в складі ворсинки слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 14-у добу після моделювання криогенного панкреатиту в умовах застосування коригуючих чинників. Фрагмент келихоподібної клітини (1), ядра епітеліоцитів (2), краща збереженість органел цитоплазми (3). x 10 000.

Характерним є активна проліферація і диференціація епітеліальних клітин в складі крипт. Для таких клітин характерне високе ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Формування органел в парануклеарній та

апикальній зонах (рис. 5.16).

Це свідчить про активну участь цих клітин в процесі оновлення стовпчастих епітеліоцитів ворсинок слизової оболонки.

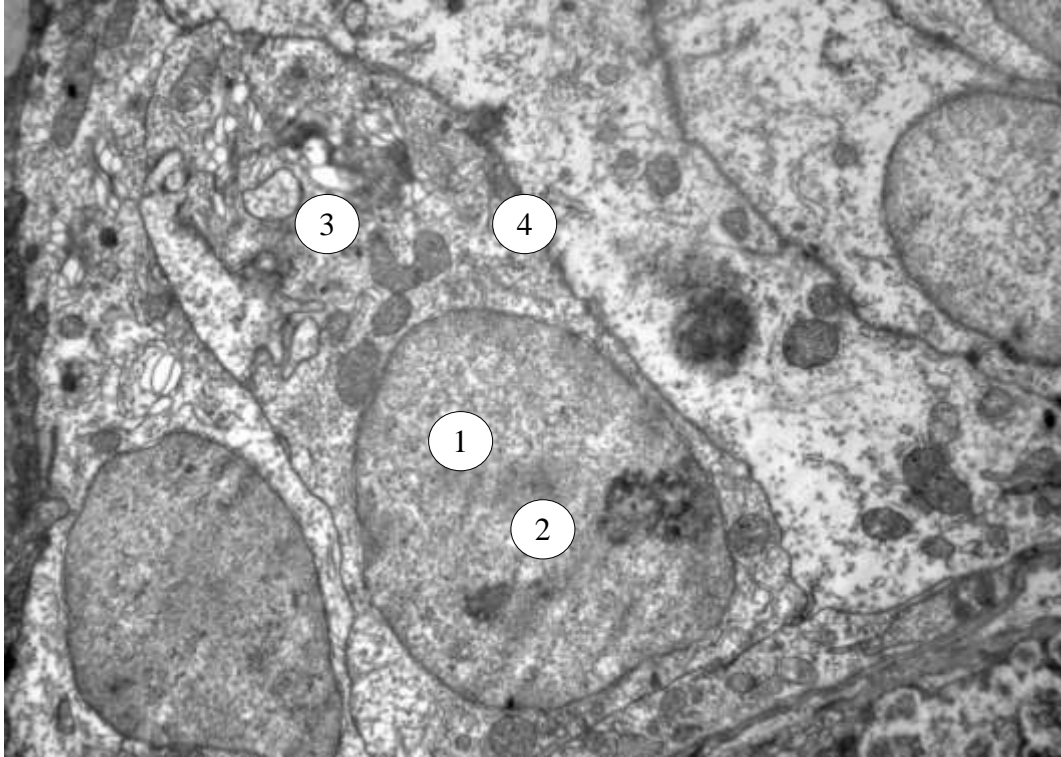


Рис. 5.16. Субмікроскопічний стан епітеліоцитів крипти слизової оболонки дванадцятипалої кишки на 14-у добу після моделювання кріогенного панкреатиту в умовах застосування коригуючих чинників. Крупне ядро (1), добре виражене ядрце (2), формування органел цитоплазми (3), чіткі контури плазмолем (4). x 15 000.

В складі підслизової основи кінцевих секреторних відділів дуоденальних залоз спостерігаються гландулоцити різної секреторної активності. Частина залозистих клітин мають активні ядра з інвагінованою каріолемою, гіпертрофованими ядрцями. В цитоплазмі базальну частину клітин займають добре розвинуті каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, парануклеарно розташований комплекс Гольджі, а ближче до апікального полюсу секреторні гранули різних розмірів (рис. 5.17).

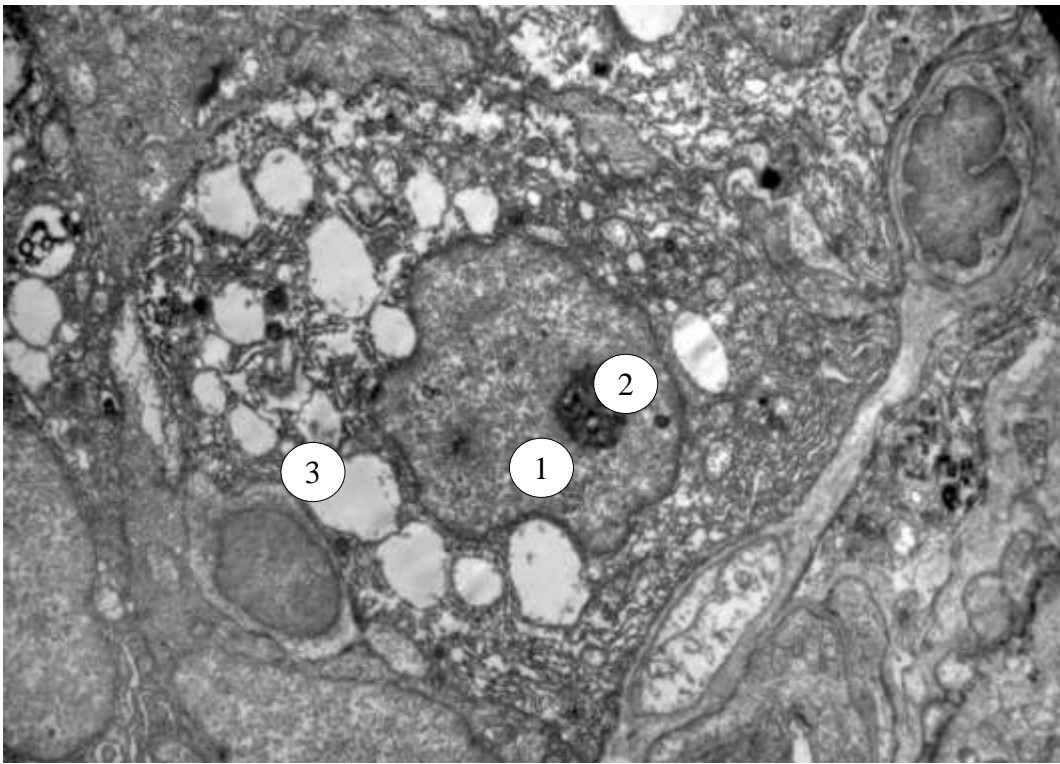


Рис. 5.17. Ультраструктура гландулоцитів дуоденальних залоз на 14-у добу експериментального криогенного панкреатиту в умовах застосування коригуючих чинників. Ядро з інвагінацією каріолеми (1), крупне ядро (2), помірна кількість секреторних гранул (3). x 15 000.

У пухкій сполучній тканині підслизової основи наявні активні фібробласти, лімфоцити і плазматичні клітини, але вони зустрічаються не так часто, як в попередній термін спостереження (рис. 5.18).

Таким чином, мікроскопічні, морфометричні та ультраструктурні дослідження ДПК на 2-у добу після моделювання криогенного панкреатиту та введення препаратів корекції показали, що в стінці ДПК зберігаються реактивні зміни.

На 7 добу досліду від початку застосування коригуючих чинників відмічалось виражене покращення структурних компонентів стінки ДПК, а на 14 добу досліду в умовах застосування коригуючих чинників зберігалась тенденція до нормалізації основних структурних параметрів стінки ДПК. Слід вказати, що в цей термін спостереження структура ворсинок, стовпчастих епітеліоцитів, дуоденальних залоз практично не відрізнялися від аналогічних показників в групі інтактних тварин.

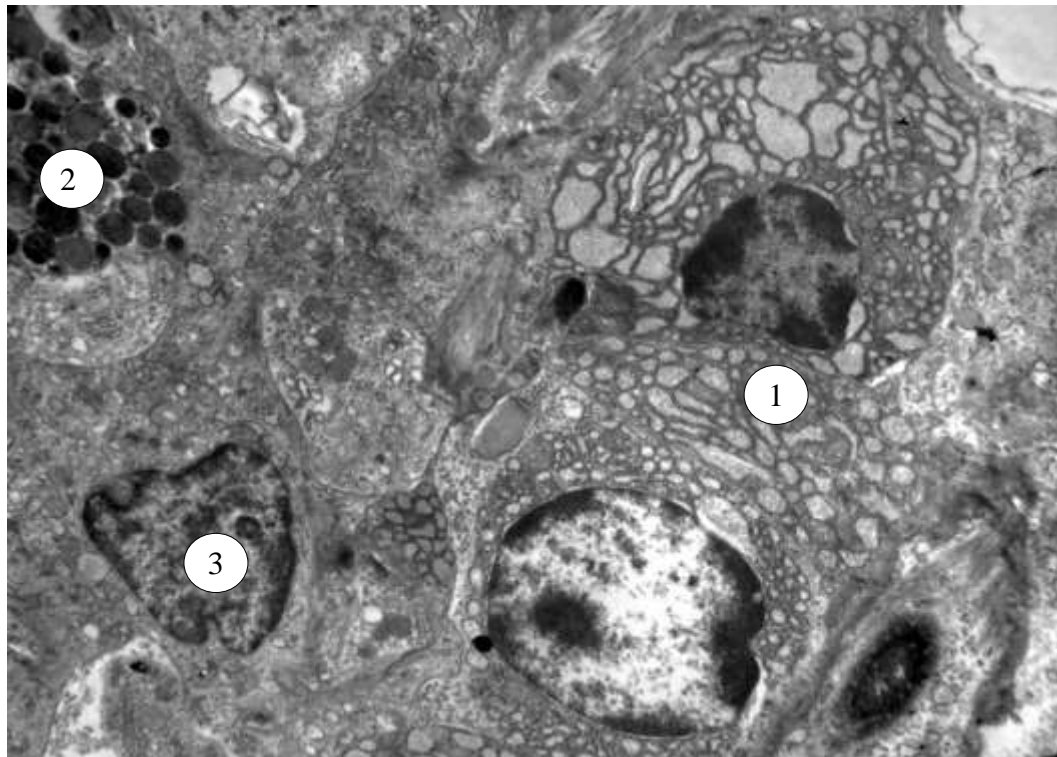


Рис. 5.18. Субмікроскопічна організація підслизової основи дванадцятипалої кишки на 14-у добу експериментального кріогенного панкреатиту в умовах застосування коригуючих чинників. Плазматичні клітини з розширеними ділянками гранулярної ендоплазматичної сітки (1), тканинний базофіл (2), фібробласт (3). x 8 000.

Морфометрично відмічено покращення усіх досліджуваних показників стінки ДПК. Виражені позитивні зміни відмічалися, починаючи з 7 доби експерименту, до завершення терміну спостереження – 14 доба, де більшість проаналізованих показників статистично достовірно не відрізнялися від аналогічних в групі інтактних тварин.

5.2. Вплив вуглецевого сорбента ГСГД і антиоксидно-вітамінного препарату Ліволін форте на перебіг імунних процесів та біохімічних показників крові білих щурів при експериментальному панкреатиті

На 2-у добу експерименту від початку застосування коригуючих чинників, відмічалася зниження активності процесів прооксидації в тварин із змодельованим кріогенним панкреатитом (табл 5.4).

Таблиця 5.4

Біохімічні показники сироватки крові білих щурів при експериментальному ураженні підшлункової залози після введень ГСГД та Ліволіну форте на 2–у добу досліду ($M \pm m$)

Показник	Група тварин		
	Інтактні тварини n= 11	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом (2 доби) n= 10	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом, які отримували ГСГД та Ліволін форте (2 доби) n= 12
ЕП, %	38,6 ± 0,6	74,2 ± 0,3	52,8 ± 1,2***
МДА, мкмоль /л	2,63 ± 0,05	3,85 ± 0,07	3,94 ± 0,05
ДК, мкмоль / л	4,48 ± 0,11	13,91 ± 0,21	8,23 ± 0,22***
Церулоплазмін, г / л	7,83 ± 0,22	8,41 ± 0,19	8,11 ± 0,21
Каталаза, мкат/ л	0,127 ± 0,002	0,224 ± 0,008	0,175 ± 0,003***
СОД, ум.од./мг	0,111 ± 0,004	0,410 ± 0,008	0,205 ± 0,005***
ПАК, мкмоль/(хв·л)	0,149 ± 0,004	0,342 ± 0,006	0,198 ± 0,006***
Ксмп	0,925 ± 0,003	1,140 ± 0,031	1,027 ± 0,006***
Амілаза, од/л	121,0 ± 3,8	1216,9 ± 21,9	1114,5 ± 31,2**

Примітка. Тут і в таблицях 5.5, 5.6, 5.7, 5.8 та 5.9 зірочкою позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних у групі тварин із експериментальним ураженням підшлункової залози (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Так, рівень ДК після застосування коригуючих чинників статистично достовірно знижувався і становив ($8,23 \pm 0,22$) мкмоль/л ($p < 0,001$), що у 1,6 разів менше, ніж у групі щурів з некоригованим експериментальним панкреатитом. Рівень МДА практично не відрізнявся від аналогічного показника в групі тварин з експериментально змодельованим патологічним станом і на 2–у добу від початку застосування сорбенту ГСГД та препарату Ліволін форте він становив ($3,94 \pm 0,05$) мкмоль/л при ($3,85 \pm 0,07$) мкмоль/л

у групі нелікованих тварин .

Дослідження еритроцитарного індексу інтоксикації дало наступні результати. На 2–у добу експерименту після комбінованої корекції спостерігалось його статистично достовірне зниження у 1,4 рази порівняно із тваринами з експериментальним панкреатитом. Даний показник в зазначений термін спостереження становив $(52,8 \pm 1,2) \%$ ($p < 0,001$), що на 28,8 % менше в порівнянні з нелікованими тваринами.

Пригнічення активності процесів ПОЛ під впливом сорбенту і антиоксиданту, а також зменшення рівня ЕІ сприяє зниженню вмісту фракцій СМП з більшою молекулярною масою, внаслідок чого спостерігалось достовірне зниження $K_{\text{смп}}$ на 2–у добу експерименту на 10,5 % ($p < 0,001$). Дослідження ферментативної активності КТ показало статистично достовірне її зниження протягом усього експерименту. Так, на 2–у добу досліду від початку застосування коригуючих чинників її концентрація становила $(0,175 \pm 0,003)$ мкат/л ($p < 0,001$) , що у 1,3 рази менше в порівнянні з тваринами, які не отримували Ліволін форте та ГСГД. Активність ЦП на 2–у добу досліду практично не відрізнялася від даного показника в групі тварин з експериментальним ураженням підшлункової залози і становила $(8,11 \pm 0,21)$ г/л, що лише на 3,6 % менше порівняно з некоригованою патологією. Однак починаючи з 7–ї доби активність ЦП статистично достовірно знизилася до $(8,01 \pm 0,08)$ г/л ($p < 0,001$), що в 1,4 рази менше порівняно з нелікованими тваринами.

При застосуванні сорбенту ГСГД і антиоксидно–вітамінного комплексу Ліволін форте нами відмічена тенденція до нормалізації концентрації СОД. Через 48 годин від початку введення препаратів корекції активність СОД становила $(0,205 \pm 0,005)$ ум.од./мг ($p < 0,001$), що у 2 рази менше в порівнянні з нелікованими тваринами. Також проведена комбінована корекція призвела до стабілізації активності ПАК. На 2–у добу спостереження даний показник у 1,7 рази був меншим в порівнянні з

тваринами, яким корекція не проводилася ($p < 0,001$) .

На 7–у добу від початку застосування коригуючих чинників рівень проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ – ДК та МДА продовжує знижуватися (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Біохімічні показники сироватки крові білих щурів при експериментальному панкреатиті після введення ГСГД та Ліволіну форте на 7–му добу досліду ($M \pm m$)

Показник	Група тварин		
	Інтактні тварини n= 11	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом (7 діб) n= 15	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом, які отримували ГСГД та Ліволін форте n= 12
ЕП, %	38,6 ± 0,6	66,7 ± 0,4	44,3 ± 1,2***
МДА, мкмоль /л	2,63 ± 0,05	17,89 ± 0,39	7,15 ± 0,02***
ДК, мкмоль / л	4,48 ± 0,11	9,49 ± 0,33	5,04 ± 0,15***
Церулоплазмін, г / л	7,83 ± 0,22	11,56 ± 0,24	8,01 ± 0,08***
Каталаза, мкат/л	0,127 ± 0,002	0,240 ± 0,011	0,154 ± 0,009***
СОД, ум.од./мг	0,111 ± 0,004	0,296 ± 0,009	0,181 ± 0,003***
ПАК, мкмоль/(хв·л)	0,149 ± 0,004	0,273 ± 0,008	0,164 ± 0,005***
Ксмп	0,925 ± 0,003	1,243 ± 0,005	0,983 ± 0,004***
Амілаза, од/л	121,0 ± 3,8	1196,1 ± 43,2	672,7 ± 21,4***

Так, у тварин з експериментально змодельованою патологією вміст ДК в зазначений термін спостереження складав ($9,49 \pm 0,33$) мкмоль/л, а через 7 діб від початку корекції статистично достовірно знизився і становив ($5,04 \pm 0,15$) мкмоль/л ($p < 0,001$), що на 47,2 % менше порівняно з нелікованими тваринами. Даний показник має тенденцію до нормалізації по відношенню до аналогічного показника в групі інтактних тварин. Рівень

МДА у цей період становив $(7,15 \pm 0,02)$ мколь/л ($p < 0,001$), що було статистично достовірно менше значення даного показника у групі нелікованих тварин (на 60,4 %), однак даний показник перевищував аналогічний у групі інтактних тварин в 2,5 рази. Оскільки при комбінованій корекції знижується активність вільнорадикального окиснення відповідно знижується ЕП. На 7-му добу дослідження спостерігалось його статистично достовірне зниження до $(44,3 \pm 1,2)$ % ($p < 0,001$) при $(66,7 \pm 0,4)$ % у групі тварин з кріогенним панкреатитом, що на 34,2 % менше порівняно з тваринами, які не отримували коригуючих препаратів.

Зниження активності процесів ПОЛ веде до зменшення вмісту СМП, які є маркерами ендогенної інтоксикації. До початку корекції в сироватці крові білих щурів з експериментальним панкреатитом був підвищений $K_{\text{СМП}}$ до $(1,243 \pm 0,005)$ ($p < 0,001$). На 7-у добу від початку застосування коригуючих чинників даний показник статистично достовірно знизився на 21,2 % в порівнянні з нелікованими тваринами і становив $(0,983 \pm 0,004)$ ($p < 0,001$).

Концентрація КТ на 7-у добу спостереження у сироватці крові білих щурів, які отримували коригуючі чинники, статистично достовірно знижувалася до $(0,154 \pm 0,009)$ мкат/л ($p < 0,001$), що на 36,4 % менше порівняно з некоригованою патологією.

Активність СОД і ПАК в зазначений термін спостереження у тварин, яким вводили Ліволін форте та ГСГД статистично достовірно знижувалися і становили $(0,181 \pm 0,003)$ ум.од./мг ($p < 0,001$) та $(0,164 \pm 0,005)$ мкмоль/(хв·л) ($p < 0,001$) відповідно, що в 1,6 та 1,7 рази менше порівняно з тваринами з експериментальним кріогенним панкреатитом.

На 7-у добу спостереження концентрація ЦП у сироватці крові тварин з експериментальним кріогенним панкреатитом становила $(11,56 \pm 0,24)$ г/л, а після корекції сорбентом ГСГД і препаратом Ліволін форте вона статистично достовірно знизилася до $(8,01 \pm 0,08)$ г/л ($p < 0,001$), що в 1,4 рази менше

порівняно з нелікованими тваринами. Концентрація ЦП була близькою до аналогічного показника в групі тварин, яким корекція не проводилася

(7,83 ± 0,24) г/л.

Результати біохімічних досліджень, проведених через 14 діб від початку корекції експериментально змодельованого панкреатиту у білих щурів представлені в табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Біохімічні показники сироватки крові білих щурів при експериментальному панкреатиті після введення ГСГД та Ліволіну форте на 14-ту добу дослідження (M ± m)

Показник	Група тварин		
	Інтактні тварини n= 11	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом (14 діб) n= 15	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом, які отримували ГСГД та Ліволін форте (14 діб) n= 12
ЕП, %	38,6 ± 0,6	74,5 ± 0,8	39,7 ± 1,4***
МДА, мкмоль /л	2,63 ± 0,05	13,75 ± 0,22	5,42 ± 0,11***
ДК, мкмоль / л	4,48 ± 0,11	8,96 ± 0,32	4,86 ± 1,14***
Церулоплазмін, г / л	7,83 ± 0,22	5,86 ± 0,17	7,92 ± 0,27***
Каталаза, Мкат/ л	0,127 ± 0,002	0,637 ± 0,024	0,149 ± 0,004***
СОД, ум.од./мг	0,111 ± 0,004	0,178 ± 0,006	0,125 ± 0,004***
ПАК, мкмоль/(хв·л)	0,149 ± 0,004	0,122 ± 0,003	0,182 ± 0,004***
Ксмп	0,925 ± 0,003	0,901 ± 0,025	0,931 ± 0,003
Амілаза, од/л	121,0 ± 3,8	586,3 ± 22,7	328,4 ± 7,6***

Так, застосування антиоксидно-вітамінного комплексу Ліволін форте та сорбенту ГСГД для комплексної корекції кріогенного панкреатиту у білих щурів на 14 добу експерименту приводить до нормалізації біохімічних показників крові, які в більшості пролікованих тварин наближалися до

норми.

Як видно з таблиці 5.6 рівень ДК після корекції сорбентом ГСГД і препаратом Ліволін форте в зазначений термін спостереження складав $(4,86 \pm 1,14)$ мкмоль/л ($p < 0,001$), що в 1,8 разів менше порівняно з тваринами, які не отримували коригуючих чинників. Різниця описаних показників була статистично достовірною. Рівень МДА у тварин з експериментально змодельованою патологією на 14-у добу спостереження становив $(13,75 \pm 0,22)$ мкмоль/л, а після використання Ліволін форте та сорбенту ГСГД цей показник статистично достовірно знизився до $(5,42 \pm 0,11)$ мкмоль/л ($p < 0,001$), що у 2,5 рази менше порівняно з нелікованими тваринами.

На 14-у добу досліду спостерігалось статистично достовірне зниження ЕП до $(39,7 \pm 1,4)$ % ($p < 0,001$), що на 47,2 % менше порівняно з тваринами, які не отримували коригуючих препаратів. Вказаний показник наближався до норми по відношенню до аналогічного в групі інтактних тварин. Отримані дані підтверджуються динамікою $K_{\text{смп}}$, який був практично однаковий у всіх групах спостереження в цей термін.

Також на 14-у добу експерименту після введення сорбенту ГСГД і препарату Ліволін форте активність КТ статистично достовірно знижувалася до $(0,149 \pm 0,004)$ мкат/л ($p < 0,001$), що на 80,1 % менше в порівнянні з тваринами, які не отримували медикаментозної корекції.

Активність ЦП на 14-у добу досліду практично не відрізнялася від даного показника в групі інтактних тварин і становила $(7,92 \pm 0,27)$ г/л, що на 35,2 % менше порівняно з аналогічним показником у групі тварин з некоригованою патологією ($p < 0,001$).

Встановлено також тенденцію до нормалізації активності таких ферментів антиоксидної системи, як СОД і ПАК. Так, на 14-у добу від початку застосування коригуючих препаратів активність СОД статистично достовірно знизилася до $(0,125 \pm 0,004)$ ум.од./мг ($p < 0,001$), що на 29,5 %

менше в порівнянні з тваринами яким корекція не проводилася.

При застосуванні сорбенту ГСГД і антиоксиданту Ліволін форте нами відмічено також нормалізацію ПАК. В цей термін її активність становила $(0,182 \pm 0,004)$ мкмоль/(хв·л) ($p < 0,001$), що в 1,4 рази менше в порівнянні з нелікованими тваринами.

Результати проведених досліджень показали, що спільне застосування Ліволін форте та сорбенту ГСГД має яскраво виражений позитивний вплив на стан імунологічної резистентності організму дослідних тварин (табл.5.7).

Таблиця 5.7

Показники імунологічної реактивності організму білих щурів при експериментальному панкреатиті на 2–у добу досліді після введення ентеросорбенту і препарату антиоксидної дії Ліволін форте ($M \pm m$)

Показник	Група тварин		
	Інтактні тварини n= 11	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом (2 доби) n= 10	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом, які отримували ГСГД та Ліволін форте (2 доби) n= 12
ЦК, ум.од.	$51,85 \pm 1,26$	$224,67 \pm 5,72$	$195,95 \pm 6,84^{***}$
Ig A г/л	$0,536 \pm 0,007$	$1,013 \pm 0,034$	$0,779 \pm 0,028^{***}$
Ig M г/л	$0,584 \pm 0,002$	$0,594 \pm 0,021$	$0,644 \pm 0,012$
Ig G г/л	$1,963 \pm 0,003$	$6,441 \pm 0,155$	$4,276 \pm 0,118^{***}$
ФАЛ:			
ФЧ	$3,51 \pm 0,04$	$2,37 \pm 0,11$	$2,94 \pm 0,07^{***}$
%ФЛ	$34,71 \pm 0,41$	$25,96 \pm 0,01$	$28,92 \pm 0,87^{***}$

На 2–у добу експерименту від початку застосування коригуючих чинників, як видно з таблиці 5.7, статистично достовірно знижувалась кількість ЦК і становила $(195,95 \pm 6,84)$ ум.од. ($p < 0,001$), що на 12,8 %

менше, ніж у групі щурів з некоригованим експериментальним ураженням підшлункової залози.

Комбіноване застосування сорбенту ГСГД та антиоксиданту Ліволін форте суттєво покращувало елімінацію ЦІК з організму хворих тварин, що, в свою чергу, зменшило ризик виникнення та ступінь вираженості аутоімунних і цитотоксичних уражень ДПК та інших органів.

Проведена комбінована терапія при експериментальному панкреатиті на 2-у добу дослідження призвела до зростання основних параметрів ФАЛ: кількості фагоцитуючих лейкоцитів та їхньої поглинальної здатності. Так, ФЧ та % ФЛ в даний термін дослідження статистично достовірно зростали і становили $(2,94 \pm 0,07) \%$ ($p < 0,001$) та $(28,92 \pm 0,87) \%$ ($p < 0,001$) відповідно, що у 24,5 % та 11,4 % більше, ніж у групі нелікованих тварин. Таке зростання фагоцитарної активності позитивно впливає на загальний імунний гомеостаз організму експериментальних тварин, тому що макрофаги стимулюють антитілопродукуючу функцію В-лімфоцитів, а також регулюють хід імунної відповіді, виділяючи інтерлейкіни та ряд інших біологічно активних речовин. В той же час ці клітини відіграють важливу роль у процесі елімінації ЦІК, що утворилися в організмі дослідних тварин при розвитку запального процесу в ДПК.

Корекція сорбентом ГСГД та препаратом Ліволін форте призвела до покращання стану загального імунітету організму експериментальних тварин, що виражалось нормалізацією рівнів Ig A, Ig M та Ig G в сироватці крові. Так, концентрація Ig A на 2-у добу дослідження після проведення комбінованої терапії становила $(0,779 \pm 0,028) \text{ г/л}$ ($p < 0,001$), що на 23,0 % менше в порівнянні з нелікованими тваринами. Концентрація Ig M в зазначений термін дослідження зростала з $(0,594 \pm 0,0021) \text{ г/л}$ до $(0,644 \pm 0,012) \text{ г/л}$ ($p < 0,05$), статистично достовірно не перевищуючи аналогічний показник у інтактних тварин $(0,584 \pm 0,002) \text{ г/л}$. Після комбінованої корекції кріогенного панкреатиту на 2-у добу дослідження у

сироватці крові білих щурів відмічалось також статистично достовірне зменшення Ig G до $(4,276 \pm 0,118)$ г/л ($p < 0,001$), що на 31,3 % менше в порівнянні з тваринами, які не отримували сорбенту ГСГД і препарату Ліволін форте. Проте, вказаний показник був ще далеким від аналогічного в групі інтактних тварин.

При аналізі концентрації ЦК на 7-у добу дослідів встановлено, що після застосування Ліволін форте та сорбенту ГСГД їх вміст у крові білих щурів статистично достовірно знижувався і становив $(140,6 \pm 4,76)$ ум.од. ($p < 0,001$), що на 29,3 % менше ніж у групі нелікованих тварин (табл.5.8).

Таблиця 5.8

Показники імунологічної реактивності організму білих щурів при експериментальному ураженні підшлункової залози на 7-у добу дослідів після введення ентеросорбенту і антиоксиданту Ліволін форте ($M \pm m$)

Показник	Група тварин		
	Інтактні тварини n= 11	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом (7 діб) n= 15	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом, які отримували ГСГД та Ліволін форте (7 діб) n= 12
ЦК, ум.од.	$51,85 \pm 1,26$	$197,78 \pm 5,11$	$140,6 \pm 4,76^{***}$
Ig A г/л	$0,536 \pm 0,007$	$0,993 \pm 0,029$	$0,692 \pm 0,022^{***}$
Ig M г/л	$0,584 \pm 0,002$	$0,971 \pm 0,046$	$0,592 \pm 0,021$
Ig G г/л	$1,963 \pm 0,003$	$4,182 \pm 0,252$	$3,288 \pm 0,056^*$
ФАЛ:			
ФЧ	$3,51 \pm 0,04$	$2,65 \pm 0,04$	$2,74 \pm 0,01^*$
%ФЛ	$34,71 \pm 0,41$	$28,34 \pm 0,36$	$29,12 \pm 0,87$

Проведена комбінована терапія при експериментальному кріогенному панкреатиті призвела до статистично достовірного зростання кількості фагоцитуючих клітин, яка досягала на 7-у добу спостереження $(29,12 \pm 0,87)$,

що на 3,1 % перевищувало показник у тварин, які не отримували коригуючих препаратів. ФЧ складало $(2,74 \pm 0,08)$ ($p < 0,05$), що практично не відрізнялося від аналогічного показника у тварин з некоригованою патологією.

Проведена комбінована терапія при експериментальному кріогенному панкреатиті призвела до статистично достовірного зростання кількості фагоцитуючих клітин, яка досягала на 7-у добу спостереження $(29,12 \pm 0,87)$, що на 3,1 % перевищувало показник у тварин, які не отримували коригуючих препаратів. ФЧ складало $(2,74 \pm 0,08)$ практично не відрізнялося від аналогічного показника у тварин з некоригованою патологією.

Проведена комбінована корекція позитивно впливала на рівень сироваткових імуноглобулінів. На 7-у добу дослідження спостерігалось статистично достовірне зниження Ig A з $(0,993 \pm 0,029)$ г/л до $(0,692 \pm 0,022)$ г/л ($p < 0,001$), що було в 1,4 рази меншим порівняно з аналогічним показником в групі нелікованих тварин. Рівень Ig M практично не відрізнявся від аналогічного показника в групі тварин, яким корекція не проводилася і становив $(0,592 \pm 0,021)$ г/л. Слід зазначити, що даний показник був у 1,6 разів вищим порівняно з аналогічним показником в групі інтактних тварин. Рівень Ig G статистично достовірно знизився до $(3,288 \pm 0,056)$ г/л ($p < 0,05$), що в 1,3 рази менше порівняно з тваринами, які не отримували коригуючих препаратів.

Застосування препарату Ліволін форте та сорбенту ГСГД на **14-у добу** дослідження призвело до значної активації фагоцитуючої системи, внаслідок чого суттєво знизилась концентрація ЦК у сироватці крові тварин з коригованим експериментальним панкреатитом.

Так, на 14-у добу експерименту від початку застосування коригуючих чинників, Ліволін форте та сорбент ГСГД позитивно впливали на основні показники імунологічного статусу організму експериментальних тварин. Відмічалось статистично достовірне зниження ЦК з $(97,43 \pm 3,11)$ ум.од. до

($62,3 \pm 1,74$) ум.од. ($p < 0,001$), що на 34,3 % менше порівняно з тваринами, яким корекція не проводилася. Очевидно, в даний термін спостереження ЦК інтенсивно елімінуються шляхом фагоцитозу (табл.5.9).

Кількість фагоцитуючих клітин на 14–у добу спостереження після застосування коригуючих чинників статистично достовірно зростала і досягала ($30,82 \pm 0,94$) ($p < 0,05$), а ФЧ становило ($3,06 \pm 0,09$) ($p < 0,05$), що на 10,2 % та 9,4 % більше порівняно з тваринами, які не отримували коригуючих препаратів.

Таке зростання ФАЛ у щурів з корегованим експериментальним ураженням підшлункової залози свідчить на користь того, що при цьому спостерігається

Таблиця 5.9

Показники імунологічної реактивності організму білих щурів при експериментальному панкреатиті на 14–у добу досліду після введення ентеросорбенту ГСГД і антиоксиданту Ліволін форте ($M \pm m$)

Показник	Група тварин		
	Інтактні тварини n= 11	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом (14 діб) n= 15	Тварини із змодельованим кріогенним панкреатитом, які отримували ГСГД та Ліволін форте n= 12
ЦК, ум.од.	$51,85 \pm 1,26$	$97,43 \pm 3,11$	$62,3 \pm 1,74^{***}$
Ig A г/л	$0,536 \pm 0,007$	$0,483 \pm 0,011$	$0,512 \pm 0,015$
Ig M г/л	$0,584 \pm 0,002$	$1,559 \pm 0,021$	$0,962 \pm 0,035^*$
Ig G г/л	$1,963 \pm 0,003$	$2,839 \pm 0,055$	$2,016 \pm 0,051^{***}$
ФАЛ:			
ФЧ	$3,51 \pm 0,04$	$2,81 \pm 0,08$	$3,06 \pm 0,09^*$
%ФЛ	$34,71 \pm 0,41$	$28,11 \pm 0,72$	$30,82 \pm 0,94^*$

стабілізація „порогу ємності” фагоцитуючої системи, зникають дефекти в системі елімінації ЦК, внаслідок чого послаблюються деструктивні явища в ДПК, що підтверджується результатами морфологічного дослідження.

Корекція антиоксидантом Ліволін форте та сорбентом ГСГД призвела до покращання стану загального імунітету організму експериментальних тварин, що виражалося нормалізацією рівнів Ig A, Ig M та Ig G в сироватці крові. Рівень Ig A на 14–у добу спостереження у тварин з експериментальним панкреатитом складав $(0,483 \pm 0,011)$ г/л, а у тварин, які отримували зазначені коригуючі препарати, він зріс на 6,2 %. Рівні Ig M та Ig G в зазначений термін спостереження статистично достовірно знизилися до $(0,962 \pm 0,035)$ г/л ($p < 0,05$) та $(2,016 \pm 0,051)$ г/л ($p < 0,001$) відповідно, що в 1,6 та 1,4 рази менше в порівнянні з тваринами, які не отримували коригуючих препаратів. Концентрації імуноглобулінів практично не відрізнялися від аналогічних показників у здорових тварин.

Таким чином, застосування сорбенту ГСГД в комбінації з препаратом антиоксидної дії Ліволін форте для корекції експериментального кріогенного панкреатиту суттєво покращує загальний стан тварин та імунний захист організму, нормалізує біохімічний склад крові, зменшує ступінь ураження структурних елементів досліджуваного органа і стимулює регенераторні процеси.

Результати досліджень цього розділу опубліковані у роботах: [268, 283, 301].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Патологія ПЗ займає особливе місце серед захворювань органів травлення. Загальна кількість хворих панкреатитом у світі за останні 30 років збільшилась у 2 рази. Кожного року в Україні виявляють на 5–6 тисяч хворих з ураженою ПЗ більше, ніж у попередні роки. Хворі з хронічним панкреатитом складають до 25 % пацієнтів, які звертаються в гастроентерологічні кабінети поліклінік України. На складність вирішення цих проблем вказує і відсутність єдиного підходу до класифікацій гострих панкреатитів. Це пов'язано з тим, що розвиток даного захворювання від гострого запалення до появи хронічних форм є досить варіабельним [242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249]. Суттєвого при цьому набуває розвиток поліорганних патологічних змін, що зумовлено важливим впливом активності функціонування ПЗ на перебіг багатьох метаболічних процесів у організмі. Дані літератури вказують, на анатомічний та функціональний зв'язок органів травлення, що зумовлює розвиток системних уражень [11, 12, 13, 250, 251]. В цьому плані не є виключенням і захворювання підшлункової залози, при яких спостерігається втягнення в патологічний процес інших органів системи травлення, зокрема дванадцятипалої кишки. Однак в сучасній літературі відсутні комплексні морфологічні і біохімічні дослідження розвитку деструктивних змін та стану регенераторних процесів у тонкій кишці, що необхідно для розробки нових патологічно обґрунтованих методів профілактики та корекції досліджуваних патологічних станів.

Метою цієї наукової роботи було оцінити морфофункціональні зміни структурних компонентів стінки ДПК при експериментальному кріогенному панкреатиті та обґрунтувати доцільність застосування сорбційних та антиоксидних середників.

Результати досліджень та дані літератури свідчать, що структура стінки ДПК не має видової специфічності, а має як загальну, так і органоспецифічну будову. Гістологічні дослідження ДПК інтактної групи білих щурів підтверджують основні закономірності її структурної організації, які висвітлені в доступних наукових джерелах [132, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258]. Отримані морфометричні дані про структурні компоненти ДПК в нормі стали контролем для порівняння з результатами подальших досліджень. Проведені біохімічні та імунологічні спостереження крові інтактних тварин дозволили отримати показники, що характеризують функціональний стан організму білих щурів в нормі, а також відображають його імунологічну реактивність та активацію антиоксидної системи.

Проведені нами дослідження вказують на те, що за умов експериментального панкреатиту у дослідних тварин розвиваються гострі реактивні зміни в ДПК, які охоплюють усі структурні компоненти слизової оболонки та підслизової основи. При цьому виражених структурних порушень у серозній та м'язовій оболонці ДПК не спостерігалось.

Одним з характерних проявів пошкодження є набряк пухкої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки та підслизової основи, крово- і лімфостаз, наявність лейкоцитарної інфільтрації та виражена гіпертрофія дуоденальних залоз. Ядра стовпчастих епітеліоцитів зміщуються від базальної мембрани в напрямку до центру клітин, щіточкова облямівка на апікальному полюсі клітин втрачає чіткість своїх контурів. Одержані нами подібні реактивні зміни з боку структурної організації слизової оболонки ДПК співпадають з даними Каримова Х.Я. та співав. (2002) [19].

Так, при світлооптичному дослідженні ДПК у тварин із змодельованим панкреатитом на 2 добу досліду встановлено розширення і повнокрів'я судин у вигляді агрегації формених елементів крові, явища периваскулярного набряку, потовщення і деформацію ворсинок, набряк сполучної тканини власної пластинки, збільшення кількості келихоподібних клітин як у криптах,

так і на ворсинках, гіпертрофію дуоденальних залоз, інфільтрацію пухкої сполучної тканини слизової оболонки і підслизової основи лімфоїдними і плазматичними клітинами, що можна трактувати як активізацію захисних факторів. На 7 добу експерименту відмічалася деструкція апікальної частини ворсинок, пошкодження і часткова десквамація стовпчастих епітеліоцитів, набряк строми ворсинок, ознаки гемостазу в елементах гемомікроциркуляторного русла, переповнення секретом келихоподібних клітин, гіпертрофія дуоденальних залоз. На 14 добу досліду ступінь вираженості змін в стінці ДПК був меншим. Спостерігалось зменшення набряку строми ворсинок, часткове руйнування їх апікальної частини, зменшення кровонаповнення судин стінки ДПК, проліферація епітелію крипт, нормалізація стану дуоденальних залоз. Описана динаміка свідчить, що на 14 добу у слизовій оболонці ДПК відмічається тенденція до зменшення деструктивних та посилення регенераторних процесів. Ранні зміни стовпчастих епітеліоцитів і дуоденальних залоз носять компенсаторний характер [131, 134, 259, 260, 261, 262, 263].

Було проведене морфометричне дослідження гістологічних препаратів ДПК тварин з експериментальним кріогенним панкреатитом. Виявлено істотні зміни будови стінки ДПК, а саме: зростання товщини слизової оболонки, висоти і товщини ворсинок, товщини власної пластинки слизової оболонки і підслизової основи, що можна пояснити набряком, який супроводжує запальний процес в досліджуваному органі. Також зростала ширина і глибина крипт, висота стовпчастих епітеліоцитів в середній частині ворсинок, що вказує на виражені гіпертрофічні зміни. Слід відмітити, що ступінь пошкодження структурних компонентів стінки ДПК залежала від тривалості змодельованого патологічного процесу в ПЗ. Так, товщина слизової оболонки досліджуваного органа на 7 добу спостереження на 6,5 % перевищувала аналогічний показник у групі інтактних тварин. Набагато більше вираженим було потовщення підслизової основи, яке спостерігалось у

всі терміни спостереження, в основному за рахунок вираженої гіпертрофії дуоденальних залоз. Так, на 2, 7 та 14 доби експерименту цей показник був вищим відповідно у 1,2; 1,3 та 1,1 рази порівняно з аналогічним у групі порівняння (рис. 6.1).

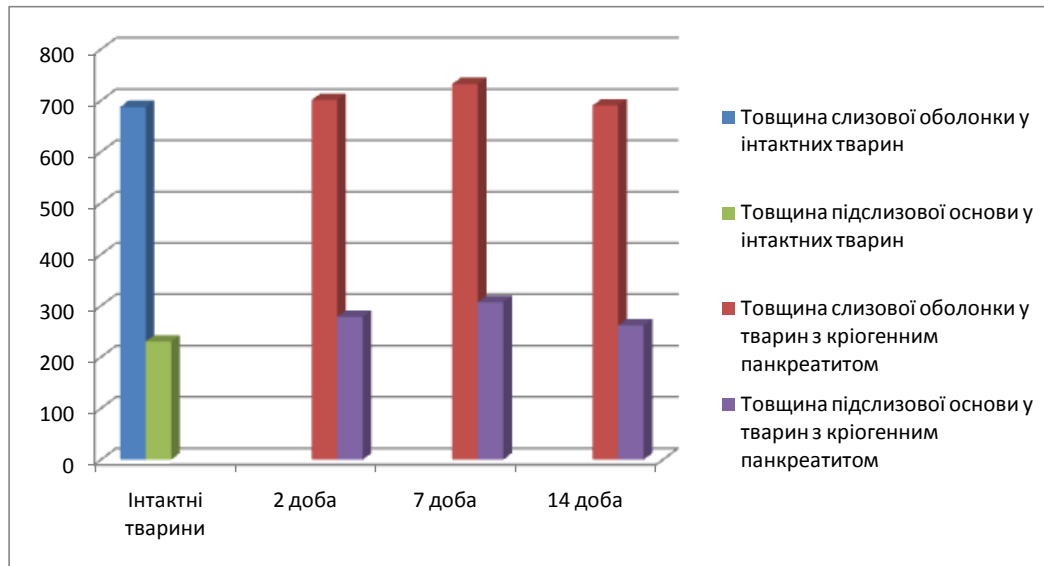


Рис. 6.1. Динаміка змін товщини слизової оболонки та підслизової основи дванадцятипалої кишки у тварин із змодельованим панкреатитом у різні терміни спостереження

Слід відмітити, що висота ворсинок практично не відрізнялася від аналогічного показника в групі інтактних тварин на 2 та 14 доби експерименту, однак на 7 добу зростала, достовірно перевищуючи аналогічний показник у групі порівняння (рис.6.2).

У всі терміни спостереження власна пластинка слизової оболонки ДПК мала тенденцію до зростання, з максимальним збільшенням на 7 добу спостереження. Також слід відмітити виражені порушення в судинах мікроциркуляторного русла з розширенням просвітів та кровонаповненням капілярів. Аналогічну тенденцію до збільшення відмічено при морфометричному аналізі товщини ворсинок ДПК. Цей показник зростав у 1,3; 1,4 та 1,2 рази відповідно на 2, 7 та 14 добу від початку експерименту

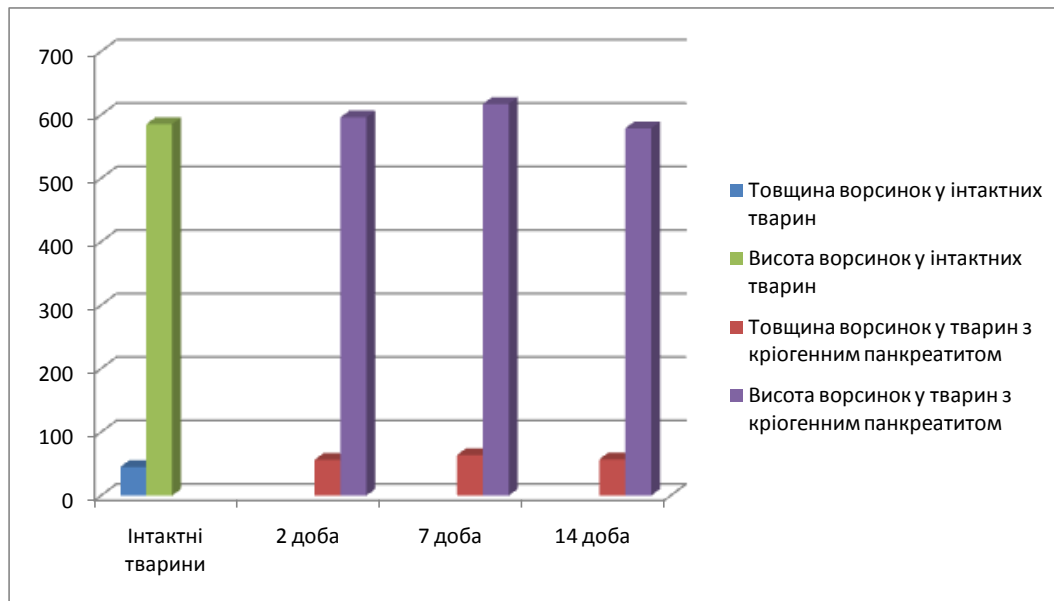


Рис. 6.2. Динаміка змін висоти та товщини ворсинок слизової оболонки дванадцятипалої кишки у дослідних тварин у різні терміни спостереження

Починаючи з 2 доби експерименту, спостерігалася тенденція до збільшення ширини крипт, яка досягала максимуму на 7 добу і складала $(15,11 \pm 0,36)$ мкм при $(12,49 \pm 0,33)$ мкм у інтактних тварин. Деяко іншою була динаміка змін глибини крипт. Так, суттєве збільшення цієї просторової характеристики відмічалось на 7 добу спостереження (у 1,1 рази). Достовірних змін цього показника на 2 та 14 доби експерименту не спостерігалось.

Слід вказати, що всі вищеописані особливості змін структурних компонентів ДПК були найбільш вираженими на 7 добу експерименту. Саме в цей термін спостереження відмічено наявність вираженої лейкоцитарної інфільтрації, явища набряку строми ворсинок, гемостаз в елементах гемомікроциркуляторного русла, набряк міжклітинної речовини довкола них з виходом в них формених елементів крові. Саме в цей період на фоні просвітленої аморфної речовини добре візуалізувалися чисельні лімфоцити, представлені переважно популяцією В-лімфоцитів.

Морфологічною основою компенсаторних пристосувань кишкового епітелію є гіперплазія ентероцитів, ультраструктурні зміни яких, в свою чергу свідчать, про гіпертрофію спеціалізованих структур, які забезпечують посилення пристінкового і внутрішньоклітинного травлення [260, 264].

Компенсаторні механізми завжди направлені на відновлення порушеної функції. Провідну роль в компенсаторних пристосуваннях власне ДПК відіграє епітелій її слизової оболонки, який визначає функціональну специфічність кишки. Згідно даних дослідників кишковий епітелій характеризується високою функціональною і проліферативною активністю [131, 134, 259, 261, 262, 263, 264].

Нами відмічалися як структурні, так і просторові зміни стовпчастих епітеліоцитів. Достовірне збільшення висоти цих клітин у середній частині ворсинок спостерігалось на 2 та 7 доби спостереження: на 9,0 та 7,5 % відповідно. Висота мікроросинок зменшена, частина їх фрагментована.

Порушення ультраструктури мікроросинок щіточкової облямівки на апікальному полюсі стовпчастих епітеліоцитів свідчить про порушення процесів пристінкового травлення і всмоктування.

Потрібно відмітити, що зникнення поблизу щіточкової облямівки глікокалікса створює умови для транслокації бактерій із просвіту кишки в тканину слизової оболонки. Це є додатковим фактором ризику [38, 56, 57]..

На ультраструктурному рівні нами виявлено, що на 2 добу досліду в усіх компонентах ДПК наявні деструктивні зміни: набряк сполучної тканини, просвітлення аморфного компоненту міжклітинної речовини. Внаслідок експериментального панкреатиту розвиваються деструктивні порушення в стовпчастих епітеліоцитах ДПК. Це проявляється пікнозом ядра, вогнищевим лізисом каріолеми, зменшенням кількості мітохондрій, деструкцією їх крист, вакуолізацією каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, розширенням, набряком і вакуолізацією компонентів комплексу Гольджі, різким зменшенням кількості рибосом. Виявлене нами різке зниження кількості

секреторних гранул, потовщення цитоплазматичної мембрани екзокриноцитів вказує на те, що страждає не лише білок–синтезуюча функція, але і процес виділення секрету із цитоплазми [252, 266].

На 7 добу досліду зберігається набряк сполучної тканини власної пластинки, більшість епітеліоцитів є пошкодженими, їх мікроборсинки фрагментовані і відшаровуються, органели таких клітин є деструктивно змінені. У підслизовій основі в складі кінцевих секреторних відділів дуоденальних залоз переважають гландулоцити з значним вмістом секрету. В сполучній тканині підслизової основи спостерігаються вогнищеві скупчення лімфоцитів і плазматичних клітин.

На 14 добу досліду в структурних компонентах стінки ДПК спостерігаються зміни, подібні до виявлених у попередній термін. Проте слід відмітити нормалізацію просторових характеристик стінки досліджуваного органа: зменшення набряку пухкої сполучної тканини власної пластинки, покращення структурної організації стовпчастих епітеліоцитів, в цитоплазмі яких менш виражена деструкція органел, ядра мають притаманну їм будову. Гландулоцити дуоденальних залоз в складі кінцевих секреторних відділів мають різну кількість гранул, що свідчить про оновлення фазного характеру секреції залозистими клітинами [265].

Дані електронномікроскопічного дослідження структурних компонентів стінки ДПК узгоджуються з даними [252, 253, 254, 255, 256, 267, 268], які вказують, що гіпертрофія комплексу Гольджі, гранулярної ендоплазматичної сітки, вільних рибосом і полісом, тобто структур, на яких розгортаються процеси синтезу ферментів, структурних білків і інших синтезуючих речовин, свідчать про порушення внутрішньоклітинного травлення.

Значна кількість клітин містили вогнища деструкції мембран мітохондрій і гранулярної ендоплазматичної сітки, що вказує на переважання катаболічних процесів над синтетичними. Зменшення кількості мітохондрій,

та порушення їх внутрішньої структурної організації вказують на зниження активності окисно-відновних реакцій, які протікають в мітохондріях, що призводить до недостатності енергетичного забезпечення синтетичних процесів внутрішньоклітинного метаболізму [256].

Описані деструктивні ультраструктурні зміни організації гранулярної ендоплазматичної сітки, мітохондрій, цитоплазматичної мембрани ендотеліоцитів і базальної мембрани свідчать про порушення внутрішньоклітинної біоенергетики, білок-синтезуючого апарату і трансцелюлярного транспорту речовин через капілярну сітку, що призводить до змін механічних властивостей самих капілярів. Опосередкованим підтвердженням порушення трансцелюлярного транспорту речовин і електrolітів є зменшення кількості піноцитозних міхурців в цитоплазмі ендотеліоцитів. Ці зміни не можна розглядати виключно як деструктивні, глибина і ступінь їх вираженості дозволяє віднести їх до адаптаційно-компенсаторних [38].

Дослідники відмічають, що при структурному ураженні ДПК значна кількість клітин ендотелію її капілярів знаходиться в стадії некрозу, в них спостерігається деструкція мітохондрій, лізис їх крипт. В цих клітинах порушення енергетичного балансу спричиняє переважання катаболічних процесів над синтетичними, тому такі клітини підлягають розпаду. Це підтверджується наявністю порушеної зовнішньої мембрани ендотеліоцитів з виходом деструктивно змінених органел в просвіт капілярів [267, 268]. Нами встановлено, що цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів судин гемомікроциркуляторного русла ДПК при експериментальному панкреатиті нерівномірно потовщуються, в них наявна деструкція органел та зменшення кількості піноцитозних міхурців. Деструктивні зміни субклітинних структур мікроциркуляторного русла сприяють наростанню ішемії прилеглих ділянок слизової оболонки ДПК [269].

Однією із важливих морфологічних основ компенсаторних пристосувань ДПК є гіпертрофія слизової оболонки, яка обумовлена зростанням проліферативної активності кишкового епітелію, тобто його гіперплазією. Проте, за даними [264] тривала компенсаторна гіперфункція викликає передчасні зміни органу, які нагадують старечі. Вони проявляються в пригніченні синтезу білка, деструктивних порушеннях зі сторони внутрішньоклітинних структур, зниженні активності ряду ферментів, що приводить до розладу функції органу. Виснаження гіпертрофованого органу і розвиток декомпенсації яскраво вираженні в тих органах, де збільшення маси функціональних структур відбувається не за рахунок розмноження клітин, а внаслідок гіпертрофії. Епітелій ДПК володіє високою проліферативною активністю, збільшення маси функціональних структур відбувається за рахунок гіперплазії клітин, збільшення розмірів клітин при цьому невелике. Саме цим можна пояснити високі компенсаторно–пристосувальні можливості кишкового епітелію [254, 256, 270].

Отримані нами експериментальні дані дозволяють дещо розширити існуючі уявлення про запуск регенераторних механізмів у ДПК за умов супутнього ураження підшлункової залози. Так, у дні крипт нами відмічено суттєве пригнічення мітотичної активності епітеліоцитів: на 2 добу спостереження цей показник був у 1,7 рази нижчим, ніж аналогічний показник у групі інтактних тварин. На 7 добу експерименту ця динаміка зберігалася і мітотичний індекс складав $(1,727 \pm 0,065)$ %, що у 1,9 разів менше, ніж у практично здорових тварин. Лише на 14 добу експерименту нами відмічена тенденція цього важливого показника до зростання. В цей період він складав $(2,045 \pm 0,054)$ %, але все ще залишався істотно нижчим, ніж у інтактній групі тварин. Описаний факт свідчить на користь того, що у експериментально змодельованих патологічних умовах здатність кишкового епітелію до регенерації активізується лише на 14 добу після ураження (рис. 6.3).

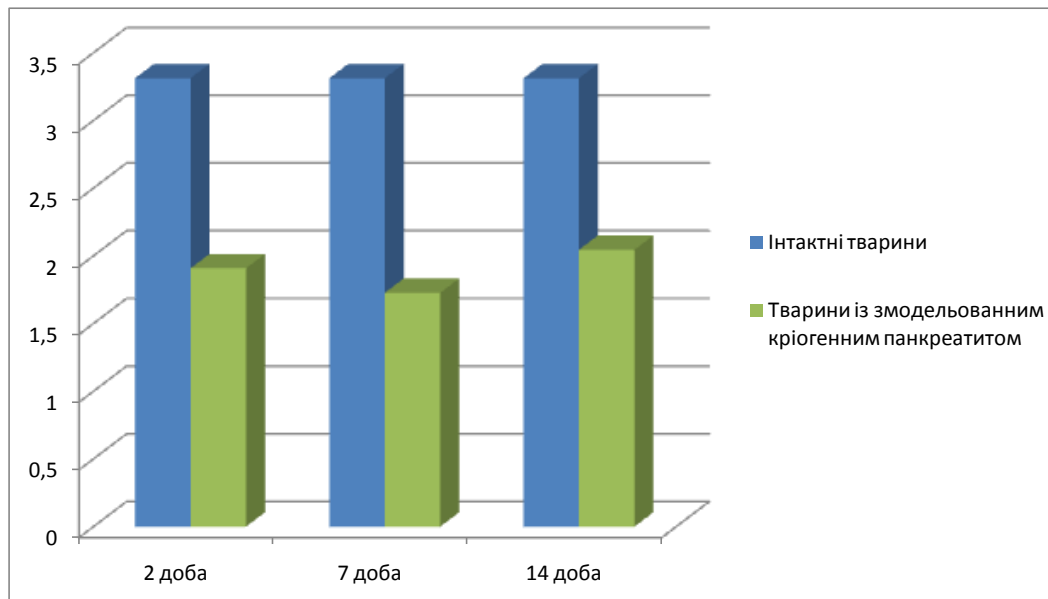


Рис. 6.3. Динаміка змін мітотичного індексу епітеліоцитів крипт дванадцятипалої кишки у тварин з експериментальним панкреатитом у різні терміни спостереження

Можна припустити, що описана динаміка зростання мітотичної активності зберігатиметься, тим самим збільшуючи проліферативну активність ентероцитів, направлену на компенсацію їх структурних та функціональних порушень.

За даними літератури [271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278] рушіями активації механізмів порушення анатомічної будови структурних компонентів стінки ДПК є виражені зміни біохімічних параметрів крові та факторів імунологічної резистентності організму дослідних тварин. Додатковий негативний вплив спричиняє порушення рівноваги показників антиоксидного захисту.

Так, проведені нами біохімічні дослідження крові тварин з експериментальним кріогенним панкреатитом, показали наявність істотних змін у сироватці крові. Відмічено підвищення вмісту середньомолекулярних пептидів як маркерів ендогенної інтоксикації) та зростання вмісту кінцевих і

проміжних продуктів перекисного окиснення ліпідів – МДА та ДК, що свідчить про активацію вільнорадикального окиснення (рис. 6.4).

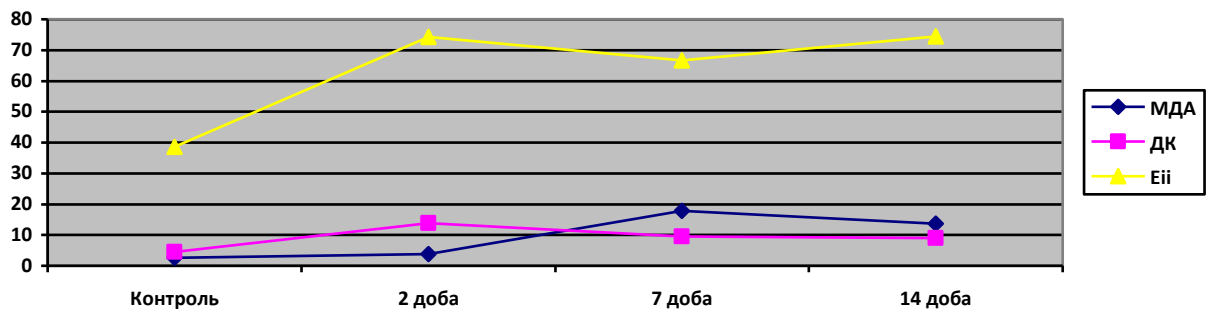


Рис. 6.4. Динаміка процесів перекисного окиснення ліпідів при експериментальному панкреатиті у різні терміни спостереження

Вони спричиняють ушкоджуючий вплив на клітини та активізують процеси ПОЛ біомембран. Нами встановлено, що ступінь деструктивних змін в слизовій оболонці ДПК знаходиться в тісному зв'язку з інтенсивністю процесів окиснення ліпідів. Це узгоджується з даними літератури [133, 271, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283].

Більшість дослідників вказують на пригнічення факторів антиоксидного захисту при посиленні процесів перекисного окиснення ліпідів [252, 271, 284, 285,]. Однак, результати нашого дослідження показали, що у ранні строки розвитку патологічного процесу спостерігається збільшення концентрацій основних параметрів антиоксидного захисту. Першу лінію захисту від вільних радикалів становлять антиоксидні ферменти: каталаза, супероксиддисмутаза, пероксидаза, церулоплазмін [273, 278, 286, 287, 288, 289].

КТ перешкоджає накопиченню в клітині перекису водню, який утворюється при аеробному окисненні відновлених флавопротеїдів [290]. Так, в наших дослідках її активність зростала у всі терміни спостереження (2, 7 та 14 доби) в 1,8, 1,9 та 5,1 рази відповідно (рис. 6. 5). Це можна трактувати як, результат мобілізації адаптаційних механізмів у відповідь на інтенсифікацію вільнорадикальних процесів.

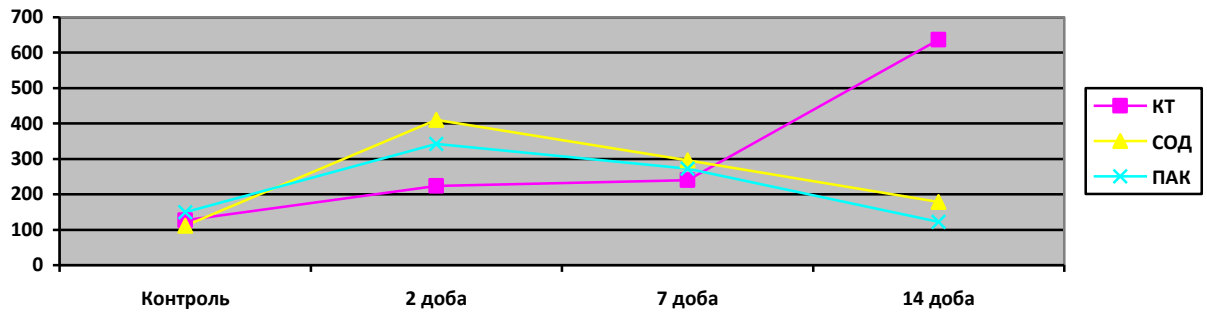


Рис. 6.5. Динаміка змін ферментів антиоксидного захисту у крові тварин з експериментальним панкреатитом у різні терміни спостереження

Активність СОД і ПАК, як перших бар'єрних факторів антиоксидного захисту зростали на 2 добу експерименту в 3,6 та 2,2 рази відповідно. Починаючи з 7 доби концентрація СОД та ПАК мали тенденцію до зниження, хоча у всі терміни експерименту достовірно перевищувала аналогічні показники у групі інтактних тварин (див. рис. 6.5). Дану динаміку можна пояснити наступною активацією ланок антиоксидного ланцюга

Дослідження одного з факторів антиоксидного захисту, а саме ЦП є важливим прогностичним критерієм, який водночас дозволяє оцінити і білоксинтезуючу функцію печінки, оскільки синтезується в гепатоцитах. Досягаючи свого максимуму на 7 добу, вміст його істотно зменшується до 14 доби спостереження (рис. 6.6).

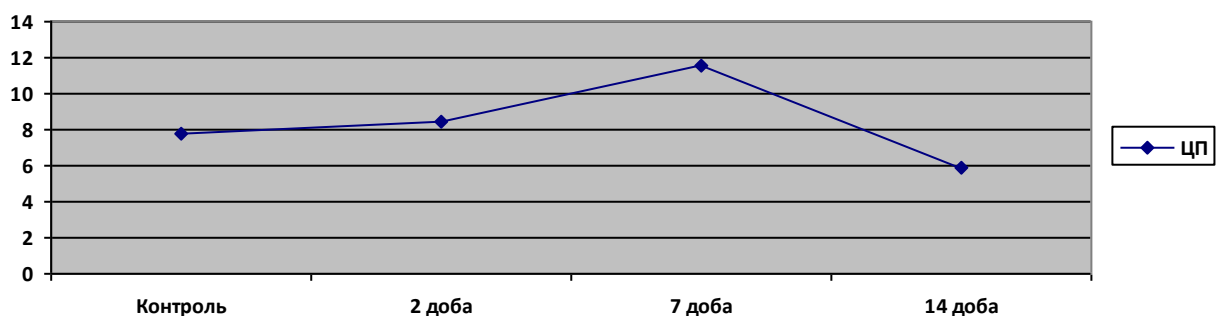


Рис. 6.6. Динаміка змін концентрації церулоплазміну у крові дослідних тварин із змодельованим панкреатитом

Така динаміка свідчить про те, що за умов експериментального кріогенного панкреатиту в патологічний процес втягується і печінка.

Одним з основних передбачуваних механізмів пошкодження слизової оболонки кишок при патологічних ураженнях різного генезу є утворення ЦК [272, 274, 275, 291]. При аналізі концентрація ЦК ми відмітили зростання їх вмісту на 2, 7 та 14 доби експерименту відповідно у 4,3, 3,8 та 1,8 рази (рис. 6.7).

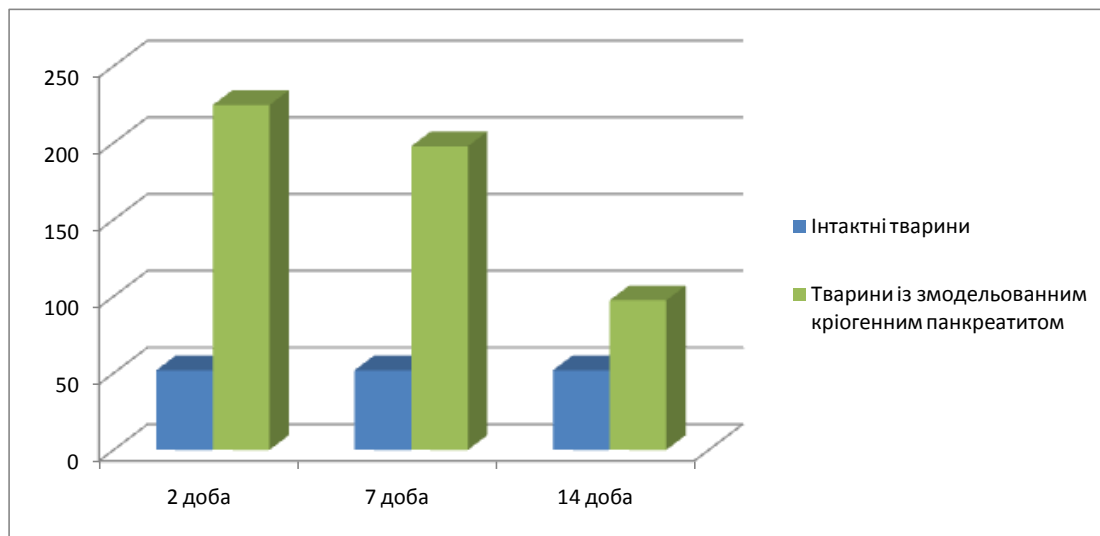


Рис. 6.7. Динаміка змін рівня циркулюючих імунних комплексів при експериментальному кріогенному панкреатиті у різні терміни спостереження

Високий рівень ЦК, що утворилися і тривалий час циркулюють, перевищуючи „поріг ємності” лейкоцитів, визначає, в деяких випадках, їх перевантаження і веде до пригнічення фагоцитарної системи [292, 293, 294]. Зниження ФАЛ у експериментальних тварин свідчить про те, що ЦК в достатній мірі не виводяться з організму, внаслідок чого поглиблюються деструктивні явища в стінці дванадцятипалої кишки. Це підтверджується результатами морфологічного дослідження.

Визначення концентрацій IgG A, M, G показало, що за даних патологічних умов відбувається дестабілізація синтезу Ig G основних класів. Слід відмітити, що динаміка змін концентрацій IgG класів A, M, G залежить від терміну спостереження. Так, вміст Ig A та Ig G досягає максимального

значення на 2 добу з тенденцією до зниження впродовж 7 та 14 діб. Дещо іншою була динаміка Ig M, концентрація якого стабільно зростала і досягала максимуму на 14 добу експерименту, що свідчить про хронізацію запального процесу і розвиток алергічних реакцій в організмі дослідних тварин.

Для корекції виявлених порушень з боку структурних компонентів стінки ДПК, а також змін імунологічної резистентності та біохімічних показників крові тварин, що реактивно виникли як результат супутньої патології підшлункової залози, ми застосували комбіноване використання вуглецевого ентеросорбенту ГСГД та препарату Ліволін форте.

До складу препарату Ліволін форте входять есенціальні фосфоліпіди з дуже високим вмістом поліненасичених жирних кислот. Саме збагачення поліненасиченими жирними кислотами дає змогу вберегти велику частину препарату в ДПК від дії фосфоліпази А, що в нормі розщеплює лецитин оболонки клітин їжі до холіну. Значна частина есенціальних фосфоліпідів надходить у кров і вбудовується в клітинні та субклітинні мембрани, що ефективно зменшує клінічні прояви не лише захворювань печінки, підшлункової залози та інших органів травлення, а й таких хвороб, як атеросклероз і цукровий діабет, покращують ліпідний спектр і реологічні властивості крові.

У складі Ліволін форте містяться вітаміни групи В і вітамін Е в лікувальних дозах. Так, вітаміни В1 і В2 впливають на окисно-відновні процеси, усувають гіпоксію, покращують окисне фосфорилування в мітохондріях, вітаміни В6 і В12 активно стимулюють білковосинтетичні процеси. В цілому препарат Ліволін форте сприяє підвищенню адаптаційних можливостей та детоксикації організму, нормалізації обміну речовин, посилює ефективність та зменшує прояви побічних ефектів хіміо- та антибіотикотерапії інфекційних захворювань, прискорює відновлення сил після тривалих інфекційних процесів [176, 177, 178, 179, 180, 181, 182].

В якості сорбента ми використовували ГСГД. Це вуглецевий ентеросорбент IV покоління, який розроблений в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р.Є Кавецького НАН України під керівництвом проф. В.Г. Ніколаєва, де вуглець займає не більше 5 % всього об'єму. Він легко відриває від альбуміна зв'язаний з ним ліганд – некон'югований білірубін і знижує ліганд–білкове співвідношення більше ніж в 300 разів [44]. Гранули ГСГД покриті сироватковим альбуміном для підвищення їх біологічної сумісності з кров'ю [188, 203, 201, 204].

Цей сорбент, проходячи через відділи шлунково–кишкового тракту, поглинають і виводять з організму токсичні речовини, які:

- а) потрапили у шлунково–кишковий тракт ззовні;
- б) дифундують у кишечник з крові;
- в) виділяються у просвіт кишечника разом із травними соками;
- г) утворюються у травному каналі.

За даними літератури [257, 262, 285, 295] екстракорпоральна сорбція суттєво знижує ураження епітеліального покриву тонкої та товстої кишок, який є важливою ланкою захисту від антигенів, що попадають в організм із зовнішнього середовища ентеральним шляхом. Названі автори вказують, що захист забезпечується секрецією ферментів та інших біологічно активних речовин, які руйнують ці антигени. Епітеліальні клітини відмежовують нижчележачі тканини від пошкоджуючих факторів завдяки постійному оновленню, пристінковому травленню та наявності мукоїдного шару.

Відомо [157, 160, 185, 189], що у ряді випадків ентеросорбція ефективніша, ніж гемосорбція. Особливо це помітно тоді, коли в травному каналі зосереджена найбільша кількість токсичних речовин в порівнянні з кров'ю, лімфою, спинномозковою рідиною. При проходженні через кишечник ентеросорбенти стають на заваді контакту токсичних сполук з слизовою оболонкою і цим самим істотно зменшують їх всмоктування. Багатьма дослідниками доказано, що просування ентеросорбентів через

стравохід, шлунок і кишечник не викликає структурних змін слизової оболонки цих органів. Це було доведено при мікроскопічному та ультрамікроскопічному вивченні органів травного каналу у експериментальних тварин, які тривалий час отримували ентеросорбент [296, 297, 298, 299].

В літературі є дані про збільшення при запальному процесі в кишці дефіциту вітамінів, особливо групи В [300]. З цієї точки зору застосування препарату Ліволін форте є патогенетично обґрунтованим, оскільки його формула включає всі вітаміни групи В, а також потужний антиоксидант – токоферол (вітамін Е).

При світлооптичному дослідженні стінки ДПК у тварин із змодельованим панкреатитом на 2 добу досліду в умовах застосування коригуючих препаратів не відмічено суттєвого покращення структури досліджуваного органу. Виражений позитивний вплив поєднаного застосування антиоксиданту Ліволін форте та сорбенту ГСГД відмічався на 7 добу спостереження. В цей термін досліду у дні крипт спостерігалось посилення проліферативної активності клітин, що проявляється збільшенням кількості фігур мітозу, тобто зростанням мітотичного індексу у 1,5 рази і на 14 добу він становив $(3,150 \pm 0,045) \%$, практично не відрізняючись від аналогічного показника в групі інтактних тварин. Це свідчить про проліферацію і диференціацію епітеліальних клітин в складі крипт, тобто про активну їх участь в процесі оновлення стовпчастих епітеліоцитів ворсинок слизової оболонки дванадцяти ДПК (рис.6.8). Однак слід зазначити, що в цей термін спостереження все ще виявлялися наступні зміни структурних компонентів стінки ДПК: помірний набряк пухкої сполучної тканини слизової оболонки та підслизової основи, виразна звивистість дуоденальних залоз та ознаки посиленої секреції слизу келихоподібними клітинами як в криптах, так і на ворсинках, помірна лейкоцитарна інфільтрація, дуоденальні

залози все ще істотно гіпертрофовані. При цьому визначалася повна нормалізація судин гемомікроциркуляторного русла,

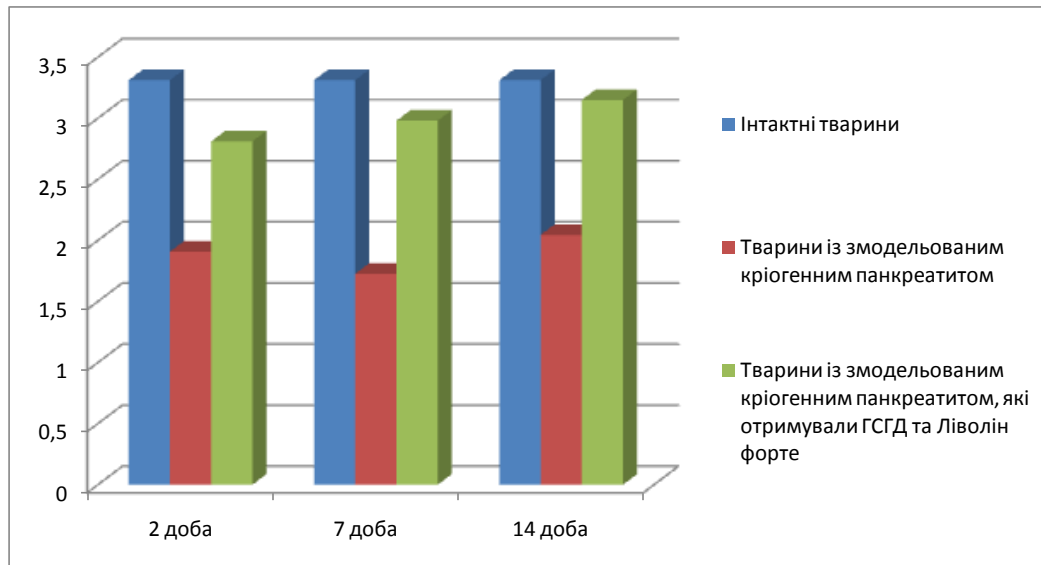


Рис. 6.8. Динаміка змін мітотичного індексу епітеліоцитів крипт дванадцятипалої кишки у тварин з коригованою патологією у різні терміни спостереження

Також в цей термін дослідження відмічалася виразне зменшення усіх морфометричних показників в порівнянні з нелікованими тваринами. Так, товщина слизової оболонки становила $(689, 8 \pm 7,4)$ мкм, що не відрізнялося від аналогічного показника в групі інтактних тварин (рис.6.9). Висота і товщина ворсинок помітно зменшувалися, проте були більшими, ніж у інтактних тварин, що пояснюється ще наявністю набряку строми ворсинок.

Відмічалася зниження глибини і ширини крипт на 14,1 % та 9,2% відповідно. У всі терміни спостереження власна пластинка слизової оболонки ДПК мала тенденцію до зниження, з максимальним її зменшенням на 7 добу спостереження в 1,1 разів, а на 14 – практично не відрізнялася від аналогічного показника в групі тварин порівняння і становила $(10,91 \pm 0,23)$ мкм.

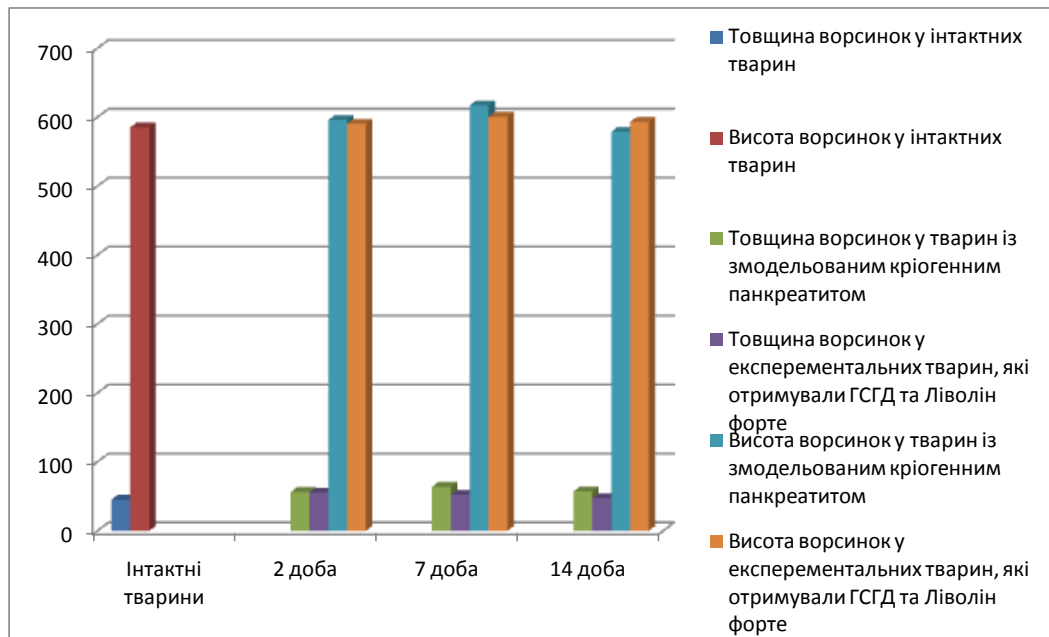


Рис. 6.9. Динаміка змін товщини та висоти ворсинок слизової оболонки дванадцятипалої кишки у дослідних тварин в умовах застосування коригуючих чинників у різні терміни спостереження

Аналогічну тенденцію до зниження має товщина підслизової основи, яка в зазначений термін спостереження складала $(286,7 \pm 0,8)$ мкм і перевищувала аналогічний показник в групі контрольних тварин у 1,2 рази (рис.6.10), що можна пояснити все ще наявною гіпертрофією дуоденальних залоз [301].

Електронномікроскопічні дослідження стінки ДПК показали, що мікроросинки на апікальній поверхні стовпчастих епітеліоцитів чітко контуруються, щільно прилягають одна до одної, що свідчить про покращення примембранного травлення і всмоктування. Відмічається краща збереженість органел в цитоплазмі епітеліоцитів (мітохондрій, ендоплазматичної сітки, комплексу Гольджі), що свідчить про переважання синтетичних процесів над катаболічними, покращення внутрішньоклітинної біоенергетики та білок–синтезуючого апарату.

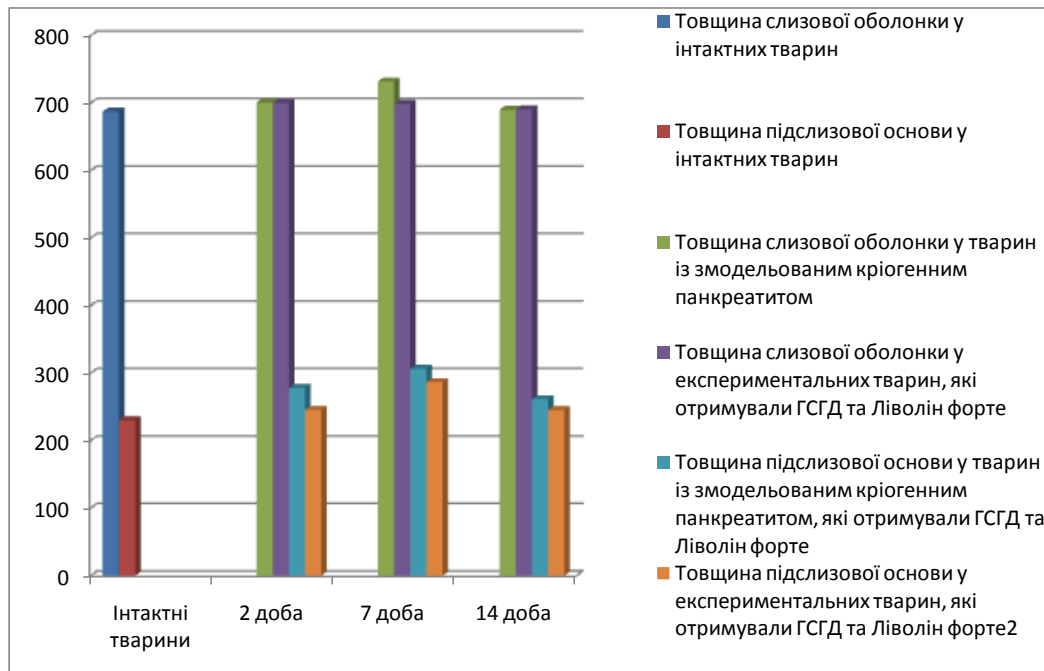


Рис. 6.10. Динаміка змін товщини слизової оболонки та підслизової основи дванадцятипалої кишки у експериментальних тварин із змодельованим панкреатитом при застосуванні коригуючих чинників у різні терміни спостереження

Ядра набувають характерної їм форми, мембрани ядерної оболонки, як і ядерні пори, чіткі, помірно розширені, що свідчить про нормалізацію функціонування клітин. Цитоплазма гландулоцитів кінцевих секреторних відділів містить різну кількість секрету, що свідчить про оновлення необхідного для процесу травлення фазного характеру секреції і його реалізації. Слід зазначити, що під впливом поєднаного застосування сорбенту ГСГД і антиоксиданту Ліволін форте істотно зменшуються запальні та гемодинамічні розлади в стінці ураженого органу, ступінь набряку пухкої сполучної тканини слизової оболонки та підслизової основи та лімфоїдної інфільтрації. Застосування морфометричних методів дослідження виявило зменшення інтенсивності гіпертрофії в слизовій оболонці ураженої ДПК та посилення регенераторних процесів

Морфологічні та ультраструктурні дослідження стінки ДПК на 14 добу показали, що її структурні компоненти, практично не відрізнялися від аналогічних в групі інтактних тварин, що підтверджено морфометричними показниками.

Дані літератури свідчать про те, що в стадії панкреатичного шоку в системний кровообіг викидається велика кількість катехоламінів, які різко активують перекисне окислення ліпідів. В цих умовах екзогенне введення ентеросорбентів та антиоксидантів сприяє поповненню окислювальних ресурсів організму, перешкоджає активації процесів ПОЛ і може використовуватися в якості засобів неспецифічної профілактики і лікування [142, 143, 147, 148, 183, 189, 191]

Порушення про- і антиоксидної систем та імунної реактивності організму є сприятливою основою для розвитку багатьох захворювань [131, 262, 272, 276, 301]. Однак, відомості про особливості порушень цих систем при експериментальному панкреатиті, який впливає на структурну організацію стінки ДПК є суперечливими, особливо щодо методів їх корекції [302].

Проведені біохімічні дослідження крові білих щурів при експериментальному кріогенному панкреатиті в умовах застосування сорбенту ГСГД та препарату Ліволін форте показали зниження концентрації Ксмп, ДК і МДА протягом усього терміну дослідження (рис. 6.11).

Отримані дані свідчать про чітко виражений вплив сорбенту ГСГД та антиоксиданту Ліволін форте на показники ПОЛ, що полягає в зниженні вмісту в крові підвищених метаболітів пероксидації ліпідів та коефіцієнту середньомолекулярних пептидів. Відповідно до концепції проф. Громашевської Л.Л. (2006) тривале підвищення коефіцієнту середньомолекулярних пептидів свідчить про наявність клініко-лабораторного синдрому ендогенної інтоксикації, що обумовлює у свою чергу активацію процесів ПОЛ. Тому зниження концентрації ДК, МДА та

Ксмп у щурів, які отримували сорбент ГСГД і антиоксидант Ліволін форте є дуже позитивним в патогенетичному плані.

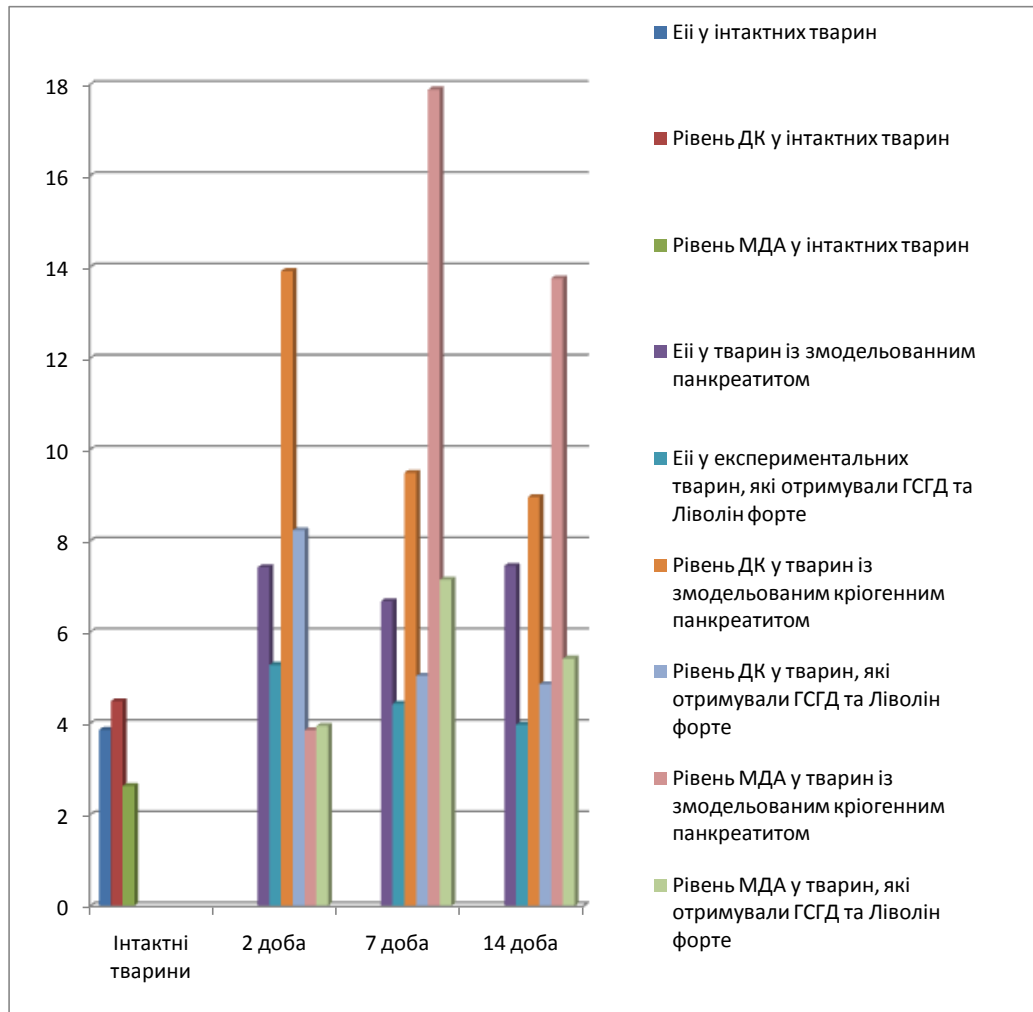


Рис.6.11. Динаміка процесів перекисного окиснення ліпідів при панкреатиті в умовах застосування коригуючих препаратів

Дослідження ферментативної активності КТ показало, що при поєднаному застосуванні сорбенту ГСГД та антиоксиданту Ліволін форте вона знижувалася в 1,3, 1,5 та 4,2 рази у всі терміни спостереження (2, 7 та 14 доби відповідно). Описана динаміка вказує на суттєве зниження процесів прооксидації та стабілізацію факторів антиоксидного захисту. При застосуванні сорбенту ГСГД і антиоксиданту Ліволін форте нами відмічена

тенденція до нормалізації концентрації СОД та стабілізації ПАК порівняно з аналогічним показником у групі тварин з некоригованою патологією (рис. 6.12).

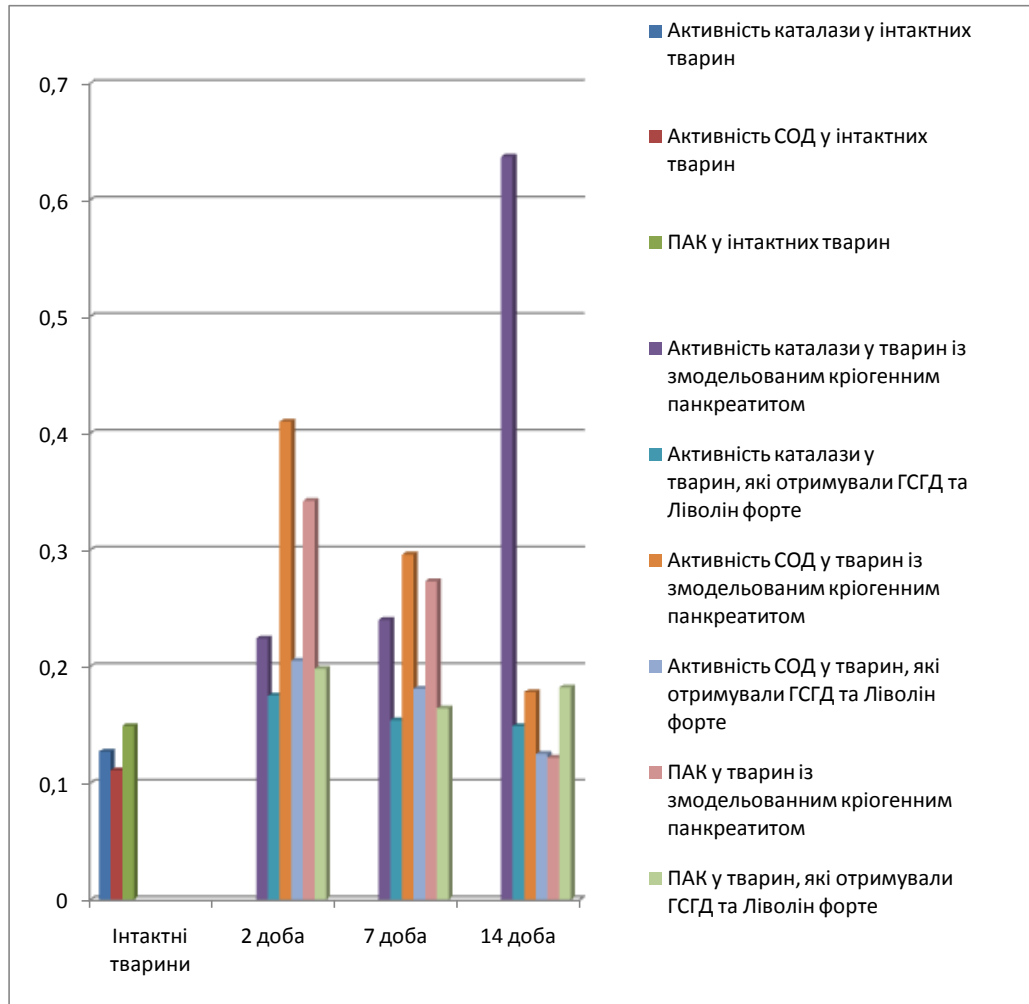


Рис. 6.12. Динаміка змін ферментів антиоксидного захисту у крові тварин з експериментальним кріогенним панкреатитом, які отримували сорбент ГСГД та антиоксидант Ліволін форте у різні терміни спостереження

Активність ЦП на 2–у добу досліджу практично не відрізнялася від даного показника в групі тварин з експериментальним кріогенним панкреатитом. Однак, починаючи з 7–ї доби концентрація його у сировотці крові тварин з кріогенним панкреатитом в умовах застосування коригуючих чинників

знижувалася в 1,4 та 1,3 рази відповідно (рис. 6.13).

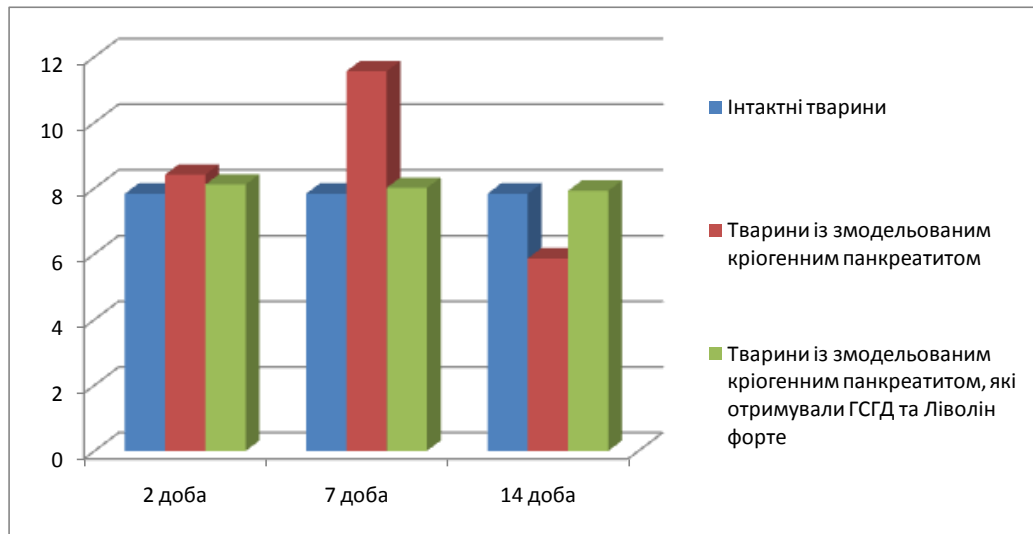


Рис. 6.13. Динаміка змін концентрації церулоплазміну в крові дослідних тварин в умовах корекції у різні терміни спостереження

Це свідчить не лише про нормалізацію співвідношення між процесами про– та антиоксидації, але й про покращення структурного та функціонального стану печінки [283].

Таким чином, патогенетичним механізмом дії комплексного застосування Ліволін форте та сорбенту ГСГД у білих щурів із змодельованим панкреатитом є зменшення проявів ПОЛ, про що свідчить зниження практично до норми концентрації продуктів ліпопероксидації – МДА та ДК та підвищення активності системи антиоксидного захисту, яка проявляється нормалізацією показників основних ферментів антиоксидної системи, а також ліквідація синдрому ендогенної інтоксикації, проявом чого є зниження практично до норми коефіцієнту середньомолекулярних пептидів.

В результаті проведених досліджень виявлено яскраво виражений позитивний вплив сорбенту ГСГД та антиоксиданту Ліволін форте на систему загального імунітету організму, що проявляється нормалізацією рівнів сироваткових IgIg A, M, G. Їх вміст на 14 добу спостереження у

сироватці крові білих щурів практично не відрізнявся від аналогічних параметрів у інтактних тварин. Особливо показовим був вплив сорбенту і препарату Ліволін форте на систему фагоцитозу, активність якої зростала протягом усього терміну спостереження. Описана дія вищевказаних коригуючих чинників на реакції клітинного імунітету є дуже позитивною, оскільки найважливішою функцією фагоцитів є очищення від чужорідних, в тому числі біологічно активних частинок, які потрапляють в організм із зовнішнього середовища. Пригнічення даної активності фагоцитуючих клітин є суттєвою ланкою патогенезу багатьох патологічних станів [272, 274, 275, 276, 285, 301]. Істотне покращення функціональної активності фагоцитуючої системи призвела до істотного зниження рівня ЦІК (рис. 6.14).

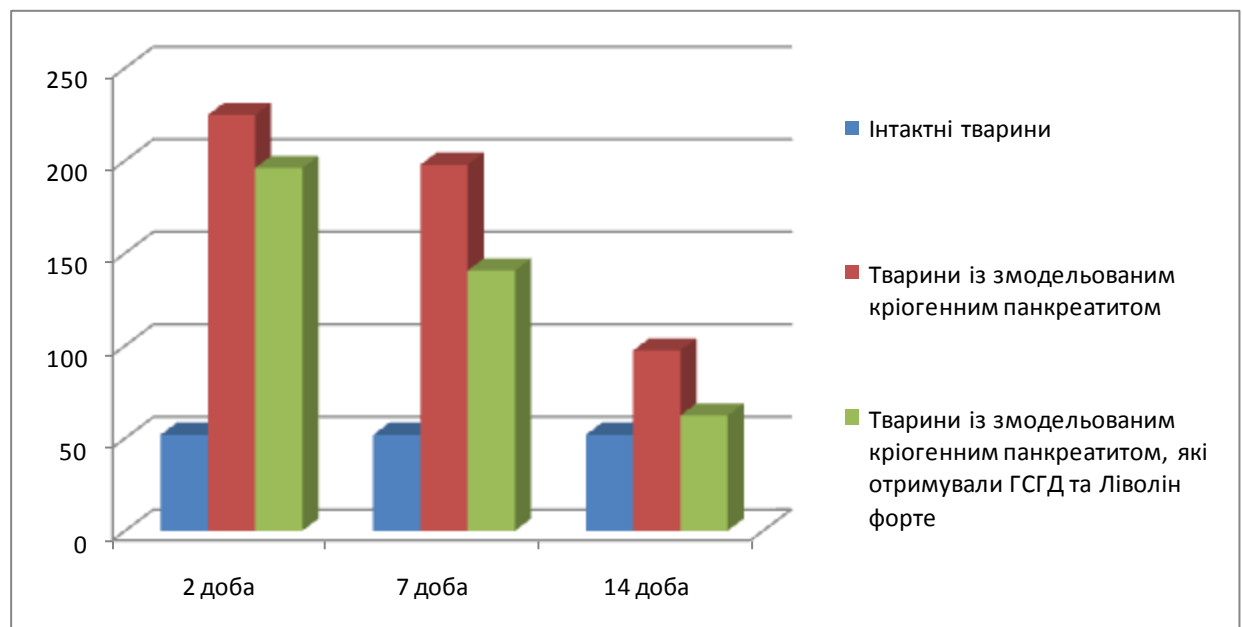


Рис. 6.14. Динаміка змін рівня ЦІК у крові дослідних тварин в умовах корекції у різні терміни спостереження

На 2, 7 та 14 доби цей показник знижувався на 12,8; 29,3 та 34,3 % відповідно в порівнянні з тваринами, які не отримували коригуючих чинників. Це свідчить про те, що ЦІК інтенсивно елімінуються шляхом фагоцитозу.

Таким чином, первинне ураження підшлункової залози спричиняє

розвиток структурних змін у стінці дванадцятипалої кишки, що характеризуються потовщенням слизової оболонки та підслизової основи, гіпертрофією дуоденальних залоз, деформацією ворсинок, порушеннями з боку судинної системи, збільшенням кількості келихоподібних клітин, інфільтрацією пухкої сполучної тканини лімфоїдними і плазматичними клітинами. Одночасне введення сорбенту ГСГД та антиоксиданту Ліволін форте зменшувало ступінь структурних уражень стінки дванадцятипалої кишки експериментальних тварин та сприяло посиленню регенераторних процесів в досліджуваному органі. Це проявлялося ранньою активізацією процесів оновлення кишкового епітелію, про що свідчить зростання мітотичного індексу та нормалізація вказаного показника до 14 доби спостереження. Отримані дані підтверджують перспективність, доцільність та патогенетичну обґрунтованість використання сорбенту ГСГД та антиоксиданту гепатопротекторної дії Ліволін форте для корекції порушень в системі антиоксидного захисту та для нормалізації факторів клітинного та гуморального імунітету дослідних тварин.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі, що полягає у встановленні закономірностей морфофункціональних змін структурних компонентів стінки дванадцятипалої кишки при експериментальному кріогенному панкреатиті та в умовах застосування коригуючих чинників. Результати проведеного комплексного дослідження та їх порівняльний аналіз дозволили визначити ступінь морфофункціональних змін у стінці дванадцятипалої кишки та характер метаболічних порушень при експериментальному кріогенному панкреатиті та обґрунтувати доцільність застосування сорбційного та антиоксидного коригуючих чинників.

1. Змодельований кріогенний панкреатит викликає реактивні зміни структурних компонентів слизової оболонки дванадцятипалої кишки та її підслизової основи. Компенсаторна перебудова органу на 2 добу дослідження супроводжується розширенням просвітів і кровонаповненням судин, змінами морфометричних параметрів: потовщенням (в 1,3 рази) і деформацією ворсинок, збільшенням висоти стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою у середній частині ворсинок (на 9 %), потовщенням слизової оболонки, підслизової основи (в 1,2 рази), зниженням мітотичного індексу епітелію крипт (в 1,7 рази). Порушення ультраструктури мікроросинок на апікальному полюсі стовпчастих епітеліоцитів відображає погіршення процесів пристінкового травлення та всмоктування.

2. При експериментальному кріогенному панкреатиті найбільш виражені деструктивні зміни в слизовій оболонці та підслизовій основі встановлені на 7 добу спостереження. Гістологічно значні розлади судинної системи органу поєднуються з деструкцією всіх компонентів слизової оболонки та підслизової основи дванадцятипалої кишки, суттєво змінюються їх морфометричні параметри у порівнянні з показниками інтактних тварин (товщина підслизової основи зростала на 33,2 %; товщина власної пластинки

слизової оболонки збільшувалася на 30,0 %; товщина ворсинок збільшувалася на 40,0 %, мітотичний індекс знижувався на 90,0 %). Значно змінюється фазний характер секреції екзокриноцитів кінцевих секреторних відділів дуоденальних залоз. Субмікроскопічно на фоні порушення стінки гемокапілярів відбувається посилення лімфоцитарної інфільтрації, зростання числа імуноцитів в сполучній тканині стінки дванадцятипалої кишки.

3. На 14 добу досліду після змодельованого криогенного панкреатиту наявні ознаки регенераторних процесів та відносної нормалізації структур стінки дванадцятипалої кишки. Менш виражене кровонаповнення судин, лімфо- і гістоцитарна інфільтрація строми органу. Покращується структура стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою. Морфометричні показники стінки дванадцятипалої кишки менше, ніж у попередні терміни досліду, але відрізняються від показників норми, мітотичний індекс зріс в 1,2 рази у порівнянні з 7 добою спостереження.

4. В умовах даної патології, особливо на 7 добу досліду, відбувається суттєва активізація процесів вільнорадикального окиснення, підвищене накопичення в крові токсичних продуктів перекисного окиснення ліпідів (вміст ДК зростав в 2,1 рази, МДА – 7 разів, Ксмп – 1,4 рази, рівень ЕП – 1,8 рази), ослаблення ферментативних і неферментативних систем антиоксидного захисту, що призводить до розвитку токсемії та, як наслідок, до генералізації патологічного процесу. Одночасно виявлене зниження факторів клітинного імунного захисту (ФЧ знизилося в 1,3 рази, а %ФЛ в 1,2 рази) та істотне зростання ЦК у 3,8 разів, що сприяло поглибленню деструктивних змін структурних компонентів дванадцятипалої кишки.

5. Поєднане застосування вуглецевого сорбенту ГСГД та антиоксидного комплексу Ліволін Форте вже на 7 добу досліду знижувало ступінь структурних уражень стінки дванадцятипалої кишки, що проявлялося зменшенням судинних розладів та набряку сполучної тканини, активацією ендотелію гемокапілярів, посиленням проліферативної активності епітелію

крипт (мітотичний індекс зростає на 50,0 %). Субмікроскопічно покращується структура стовпчастих епітеліоцитів, їх мікроворсинок, що відображає покращення пристінкового травлення. Відновлюється фазний характер секреції гландулоцитів дуоденальних залоз, зменшується вираженість лімфоцитарної інфільтрації.

6. Використання сорбенту ГСГД та антиоксидно-вітамінного комплексу Ліволін Форте при кріогенному панкреатиті на 7 і особливо на 14 доби спостережень сприяє суттєвому зниженню процесів прооксидації та відновленню функціональної активності ферментативних та неферментативних ланок антиоксидного захисту, позитивно впливає на стан клітинної та гуморальної ланок імунітету і відновлення фагоцитарної активності лейкоцитів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Мосієнко Г. П. Деякі особливості функціональних захворювань травного каналу в осіб молодого віку / Г. П. Мосієнко // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2006. – № 4. – С. 37–41.
2. Лісничук Н. Є. Морфологічна характеристика судинного русла частин дванадцятипалої кишки у експериментальних тварин / Н. Є. Лісничук, М. С. Гнатюк // Наукові записки Тернопільського педагогічного університету, Серія: Біологія.– 2001. – № 1 (12).– С. 60–64.
3. Меланіч С. Л. Особливості мікроскопічної характеристики слизової оболонки гастродуоденальної зони при хронічному калькульозному холециститі в поєднанні з пептичною виразкою та хронічним гастродуоденітом / С. Л. Меланіч // Сімейна медицина. – 2006. – № 4. – 60–63.
4. Уровень распространенности заболеваемости болезнями органов пищеварения у городских жителей / И. Е Кушнир, Филлипов, З. Н.Шмигель, Л. Н. Петречук [и др.] // Гастроентерология. – 1999. – Вып. 28. – С. 7–9.
5. Піскун Р. П., Полєся Т. Л., Дацюк Т. О. Моніторинг забруднення важкими металами харчових продуктів Вінницької області / Р. П. Піскун, Т. Л. Полєся, Т. О. Дацюк // Матеріали XIII Міжнародного симпозиума «Екологія и здоровье». – Симферополь – Алушта, Издательство Таврия. – 2004. – С. 383 – 385.
6. Піскун Р. П. Структурні зміни тонкої кишки при токсичному ураженні фосфамідом та в умовах корекції високодисперсним кремнеземом / Р. П. Піскун // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – Тернопіль. – 2006. – Т. 6, № 2. – С. 154 – 157.
7. Маев И. В. Болезни двенадцатиперстной кишки / И. В.Маев, А. А. Самсонов. – М. : МЕД – пресс–информ, 2006. – 511 с.
8. Білько І. П. Морфологическая диагностика заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / І. П. Білько. – К. : Здоров'я. – 1978. – 180 с.

9. Корепанов А. И. Состояние дуоденального эпителия при заболеваниях двенадцатиперстной кишки / А. И. Корепанов // Клиническая медицина. – 2004. – № 11. – С. 29–30.
10. Панас С. В. Морфологія слизової оболонки шлунка у хворих на хронічні гастрити / С. В. Панас // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 4. – С. 34–36.
11. Гапонюк В. В. Успішне лікування хворого з некротичним ентеритом у ЦРЛ / В. В. Гапонюк // Практична медицина. – 1999. – № 1–2. – С. 81–83
12. Каримов Х. Я. Собирова Р. А. Некоторые патофизиологические аспекты острого панкреатита / Х. Я. Каримов, Р. А. Собирова. – Ташкент, 1998.– С. 23–34.
13. Банадига Н. В. Особливості діагностики підшлункової залози в дітей з патологією гепатобіліарної зони / Н. В. Банадига, О. М.Дутчак // Клінічна та експериментальна патологія.– 2006.– № 3.– С. 9–12.
12. Дибиров А. Д. Изменения органов панкреатогепатодуоденальной зоны при экспериментальном остром липогенном панкреатите / А. Д. Дибиров, В. А. Петухов, М. Д. Донскова [та ін.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000.– Т. 130, № 8.– С.232–236.
13. Руднев О. М. Морфофункціональний стан стінки тонкого кишечника під впливом малих доз внутрішнього та зовнішнього радіоактивного опромінення в експерименті / О. М. Руднев // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2000. – № 4. – С. 10–13.
14. Багненко С. Ф. Рухляда Н. В. Диагностика нарушений моторной функции двенадцатиперстной кишки как причины хронического билиарного панкреатита / С. Ф. Багненко, Н. В. Рухляда // Вестник хирургии.– 1999.– Т. 158, № 3.– С.21–25.
15. Губергриц Н. Б. Функциональные нарушения тонкой кишки при хроническом панкреатите / Н. Б. Губергриц // Врачебное дело.– 2001.– № 3.– С.9–12.

16. Кумар С. Особенности течения хронического панкреатита, сочетанного с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. / С. Кумар. – Краснодар, 1999.– 20 с.
17. Велигоцкий Н. Н. Проблемы хирургического лечения хронического панкреатита / Н. Н. Велигоцкий, Д. В. Оклея // Международный медицинский журнал.– 2006.– № 1.– С.45–50.
18. Филимонов М. И. Деструктивный панкреатит. Комплексная диагностика и лечение / М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд, С. З. Бурневич // Новый медицинский журнал.– 1998. – № 3.– С.10–13.
19. Каримов Х. Я. Динамика морфологических изменений в тканях поджелудочной железы, печени и слизистой оболочки тонкой кишки при остром панкреатите / Х. Я. Каримов, Хайрулло Угли Муродулло // Лікарська справа. – 2002.– № 1.– С.105–106.
20. Лісничук Н. Є. Структурні зміни дванадцятипалої кишки за умов гострого експериментального панкреатиту / Н. Є. Лісничук, О. Я. Шутурма // Вісник морфології.– 2005.– Т. 1, № 11.– С. 42–44.
21. Сидоренко Г. И. Экология человека и гигиена окружающей среды на пороге XXI века / Г. И. Сидоренко, С. М. Новиков // Гигиена и санитария. —1999. —№5. С. – 3–6.
23. Уровень распространенности заболеваемости болезнями органов пищеварения у городских жителей / Ю. А. Филлипов, З. Н. Шмигель, Л. Н.Петречук [и др.] // Гастроентерологія. – 1999. – Вип.. 28. – С. 7–9.
24. Acute renal failure as a complication of acute pancreatitis / D. Ljusic, T. Piplovic–Vukovic, V. Raos, P. Andrews // Ren. Fail. – 1996. – Vol.18, №4. P. 629
25. Bennett G. L. Pancreatic ultrasonography / G. L. Bennett, L. E Hann // Surg. Clin. North. Am. – 2001. – Vol.81(2). – P.259–281.
26. Brenner B. M. Kidney development / B. M. Brenner // The Kidney, New York. – 1996. – Vol. 1. – P. 632–695.
27. Губергриц Н. Б. Сфинктер Одди – «Наполеон» желчных и панкреатических протоков и его «мундир» – фатеров сосок / Н. Б. Губергриц,

- Г. М. Лукашевич, Ю. А. Загоренко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – Т. 27, № 1. – С. – 56–65.
28. Working party report: Guidelines for the management of acute pancreatitis / J. Toouli, M. Brooke– Smith, C. Bassi et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol.17. – P.1.
29. Эндоскопическое изучение слизистой оболочки большого дуоденального сосочка / В. Я.Заводнов, В. С. Городинская // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. – 1976. – Т. 2, № 9. – С. 128–132.
30. Atlas of human anatomy / H. Frank, M. D. Netter. – Summit, Nev Jersey. – P.514
31. Краев А. В. Анатомия человека / А. В. Краев. – М. : Медицина, 1978. – 495 с.
32. Должиков А. А. Структура большого сосочка двенадцатиперстной кишки (сравнительное морфологическое и экспериментальное исследование): дис. на здобуття наук. ступеня док. мед наук / А. А.Должиков. – Курск, 1997. – 291 с.
33. Айзек Азимов Популярная анатомия. Строение и функции человеческого тела / Пер. с англ. О.Д. Сидоровой. – М. : ЗАО Центрполиграф, 2004. – 398 с.
34. Нечипай А. М. Эндоскопическая характеристика большого сосочка двенадцатиперстной кишки и папиллярной области / А. М.Нечипай, А. А. Будзинский, Т. В. Коваленко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 80 – 86
35. Bennett G. L., Hann L. E Pancreatic ultrasonography / G. L. Bennett, L. E. Hann // Surg. Clin. North. Am. – 2001. – Vol.81(2). – P.259–281.
36. Волкова О. В. Епецкий Ю. К., Основы гистологии с гистологической техникой / О.В. Волкова, Ю.К. Епецкий. – М. : «Медицина», 1982. – 265 с.
37. Valderrama F., Babia T. Actin microfilaments are essential for the cytological positioning and morphology of the Golgi complex // Eur. J. Cell Biol. – 1998. – Vol. 76, № 1. – P. 9–17.

38. Зуфаров К. А. Компенсаторно – приспособительные процессы в кишечнике / Зуфаров К. А., Байбеков И. М., Ходжиметов А. А. – Москва: «Медицина», 1974. – 207 с.
39. Структурні зміни дванадцятипалої кишки за умов гострого експериментального панкреатиту / Сорока Юрій, Шутурма Олена // 8-й міжнародний медичний конгрес студентів і молодих учених, 10-12 травня 2004 р. : матеріали конгресу. Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 173.
40. The pancreatitis classification of Marsilles – Rome 1988 / H. Sarles, G. Adler, R. Dani et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol.24, №6. – P.641–642.
41. Практические возможности повышения диагностического значения традиционных лабораторных тестов при хроническом рецидивирующем панкреатите / Н. Б. Губергриц, Ю. В. Линеvский, Г. М. Лукашевич [и др.] // *Сучасна гастроентерологія.* – 2002. – Т. 7, № 1 – С. 28–32.
42. Морфологічні зміни слизових оболонок шлунка та дванадцятипалої кишки при виразковій хворобі ускладненій рецидивною шлунково–кишковою кровотечею / В. О. Шапринський, І. В. Павлик, В. М. Вернигородський [та ін.] // *Вісник морфології.* – 2003. – Т. 1, № 13. – С. – 109–114.
43. Пораження функцій мітохондрій у розвитку патологічних процесів М. П.Судаков, С. Б.Нікіфоров, В. А.Дєєв [та ін.] // *Лабораторна діагностика.* – 2007. – Т. 42, № 4. –С. 69–76.
44. Rayat CS. Ultrastructural morphometry using dual axes tangential scale: a technical revelation. / CS. Rayat // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2005. – № 48(2). – P. 194–196.
45. Півторак В. І. Ультраструктурні особливості ендокриноцитів слизової оболонки тонкої кишки та шлунка при гострій кишковій непрохідності / В. І. Півторак, М. В. Бурков // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2006. – Вип. 2. – С. 136–139.
46. Новиков А. В. Морфометрическая и иммуногистохимическая

характеристика хронического гастродуоденита у подростков / А. В. Новиков, С. Д. Косюра, Г. И. Сторожков // Архив патологии. – 1994.– Т. 56, № 2–3. – С.23–27.

47. Состояние APUD–системы кишечника и морфологическое изменения во внутренних органах взрослых кроликов, зараженных токсигенными холерными вибрионами / С. А. Бугоркова, И. В. Исупов, Т. В. Бугоркова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2000. – № 9. – С. 11–14.

48. Apoptosis and proliferation of acinar and islet in chronic pancreatitis evidence for differential cell loss mediating preservation of islet function / A. C. Bateman, S. M. Turner, K. S. A. Thomas [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 542 – 548.

49. Atlas of Clinical Gastroenterology / A. Forbes, J.J. Misiewicz, C.C. Compton [et al.]. – 3. Ed. – Edinburgh et al. : Elsevier Mosby, 2005. – 358 p.

50. Городинская В. С. Строение и гистохимические особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при некоторых заболеваниях органов пищеварения (на материале прицельных биопсий): дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / В. С. Городинская. – Москва, 1976. – 186 с.

51. Афанасьева Ю. И. Гистология [4–е изд. переработаное и дополненное] / Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юрина. - 1999 – М. : «Медицина». – 671 с.

52. Ультраструктурні зміни слизової оболонки тонкої кишки за умов кадмієвої інтоксикації / О. І. Дельцова, С. Б. Геращенко, М. І. Грищук [та ін]. // Карповські читання: Матеріали III Всеукраїнської наукової морфологічної конференції (Дніпропетровськ, 11–14 квітня 2006р.). – Дніпропетровськ: Пороги, 2006. – 86с.

53. Кравець В. В. Динаміка ультраструктурних змін епітеліоцитів слизової оболонки тонкої кишки в умовах дії на організм техногенних мікроелементозів / В. В. Кравець / Світ медицини та біології. – 2008. – Частина 3, № 2. – С. 102 – 104.

54. Благодаров В. Н. Ультраструктурные изменения клеток Панета в криптах

слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при дуодените и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* / В. Н.Благодаров, А. Н.Бурый, Э. В. Черкасов // Вісник морфології. – 2003. – № 1. – С. 43–45

55. Черкасов Е. В. Пошкодження клітин Панета та апоптоз епітеліальних стовбурових клітин при дуоденіті та виразковій хворобі дванадцятипалої кишки, асоційованих з *Helicobacter pylori* / Е. В. Черкасов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2003. – № 3. – С. – 13–15.

56. Гребенев А. Л. Болезни кишечника / А. Л.Гребенев, Л. П. Мягкова. – М : Медицина, 1994. – 400 с.

57. Садоков В. М. Клиническое течение алкогольного панкреатита / В. М. Садоков // Терапевтический архив. – 2003.- № 2. - С. 45–48.

58. Берлин А. Б. Атлас патологической гистологии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки / А. Б.Берлин, Б. Г. Лисочкин, Г. Н. Сафонов [и др.]. – М. : 1975.

59. Крышень П. Ф. Морфологическая диагностика заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / П. Ф.Крышень, Ю. В. Пругло. – К. : Здоров'я. – 1978. – 180 с.

60. Визначення вираженості запальних змін слизової оболонки органів шлунково – кишкового тракту при ендоскопічному дослідженні Беспалова О. В., Крилова О. О., Степанова О. В. // Інф. лист МОЗУ – Укрпатентінформ, Київ. – 2003. – 3 с.

61. Коровіна Н. А. Екзокринна недостатність підшлункової залози / Н. А. Коровіна, І. Н. Захарова // Питання сучасної педіатрії. – 2003. – Т.2, № 5. – С. 35–40.

62. Садоков В. М. Клиническое течение алкогольного панкреатита / В. М. Садоков // Терапевтический архив. 2003. - №2. - С. 45–48.

63. Коротько Г. Г. Ферменты пищеварительных желез в крови (очерки о ферментном гомеостазе) / Г. Г.Коротько. – Ташкент: Медицина, 1983. – 212 с.

64. Уголев А. М. Исследование пищеварительных ферментов у человека / А. М. Уголев, Н. Н. Иезуитова, Ц. Г. Масевич [и др.]. – Л. : Наука, 1969. – 216 с.
65. Issenman L.D. Transpancreatic transport of digestive enzymes / L.D. Issenman, S.S. Rothman. – *Biochiv. Et Biophys. Acta*, 1979, Vol 585, № 3. – p. 321 – 332
66. Шлыгин Г. К. Ферменты кишечника в норме и патологии / Г. К. Шлыгин. – Л. : „Медицина,” Ленградское отделение, 1967. – 271 с. – (Академия медицинских наук).
67. Kararti Tugrul T. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals / T. Kararti Tugrul // *Biopharm. and Drug Dispos.* – 1995. – Vol. 16. – P. 351–380.
68. Белоусов С. С. Механизмы нарушений моторной функции кишечника / С. С. Белоусов / *Болезни тонкой и толстой кишки на пороге XXI века.* – М. : 1999. – С. 2 – 4.
69. Коротько Г. Ф. Регуляция секреции поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 1999. – № 4. – С. 6 – 15.
70. *Chronic pancreatitis / Novel concepts in biology and therapy / Edited by M. W. Buchler, H. Friess, W. Unl.* – Berlin; Wien: Wissenschafts – Verlag A. Blackwell Publishing Company. – 2002/ – 614 p.
71. Гдаль В. Діагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті та цукровому діабеті / В. Гдаль, З. Морозова, Ю Чичула // *Ліки України.* – 2001. – № 10. – С. 52 – 54
72. Меньшикова В. В. Гастроинтестинальные гормоны: научный обзор. / Под ред. проф. В. В. Меньшикова. Москва, 1978. – 123 с.
73. Основы клинической эндокринологии системы пищеварения / Л. И. Геллер. – Владивосток, 1988. – 152 с. (Издательство Дальневосточного университета).
74. Hering Smith K. S. Metabolic support of collecting duct transport / K. S. Hering Smith // *Kidney Int.* – 1998. – V 53, № 2. – P. 408–415.

75. Pfoeller W. Structure, function, correlation in rat kidney / W. Pfoeller Berlin, Heidelberg, New York. – 1982. – 170 p.
76. Working party report: Guidelines for the management of acute pancreatitis / J. Toouli, M. Brooke– Smith, C. Bassi et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – Vol.17. – P.1.
77. Functional Disorders of the Biliary Tract and the Pancreas / E. Corazziari, E.A. Shatter, W.J. Hogan et al. // Rome II. The functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology and Treatment, Second Edition. – 1999. – P.433–481.
78. Яглов В. В. Актуальные проблемы биологии диффузной эндокринной системы / В. В. Яглов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1989. – Т. 96, № 1. – С. 14 – 29.
79. Климов П. К. Пептиды и пищеварительная система. Гормональная регуляция функции органов пищеварительной системы / П. К. Климов. – Л. : Наука, 1983. – 234 с.
80. Значение слизистых оболочек организма в норме и при формировании патологических процессов / С. М. Ткач: тези доповідей міжнародного симпозіуму Neel. – 2006. – С. 16–18
81. Шманько Н. С. Застосування антигомтоксичних препаратів у комплексі лікування гастроентерологічних хворих з патологією слизових оболонок / Н. С. Шманько: тези доповідей міжнародного симпозіуму Neel. – 2006. – С. 89–90.
82. Ильенко Л. И. Методические подходы к назначению антигомтоксической терапии при заболеваниях слизистых оболочек / Л. И. Ильенко, И. Н. Холодова: тези доповідей міжнародного симпозіуму Neel. – 2006. – С. 19–21.
83. Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы / [Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий, И. Н. Годзиева]. – О. : ОКФА. – 2001.– 190 с.
84. Шварцман Я. С. Местный иммунитет / Я. С. Шварцман, Я. Б. Хазенсон.
-

М. : Медицина, 1978.– 223с.

85. Караулов А. В. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. А. В. Караулова.– М.: Медицинское информационное агенство, 2002.– 651 с.

86. Мухина М. И. Иммунная система и микрофлора кишечника у детей / М. И. Мухина, Ю. Г. Дубровская, Л. И. Кафарская // Мед. журн. Фарматека.– 2006.– № 2.– С. – 22–27.

87. Буянова О. В. Механізми міграції лімфоцитів і формування імунної системи в шкірі людини / О. В. Буянова // Галицький лікарський вісник. – 2000. – Т.7, № 2. – С.89–92.

88. Колобок С. В. Основы регионарной иммунотерапии / С. В. Колобок, И. В.Ярема, О. В.Зайратьянц. – М.: Медицина, 2001.– с. 345.

89. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и алергологія / Г. Н. Дранник. – О. : Астропринт, 1999.– 604 с. – (Учебное пособие).

90. Толстой А. Д. Иммунные нарушения и методы иммуноориентированной терапии при остром деструктивном панкреатите / А. Д.Толстой, А. М. Попович // Terra Medica. – 2003. – № 4. – С. – 28 – 31.

91. Хаитов Р. М. Иммунитет и стресс / Р. М. Хаитов, В. П. Лесков // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, № 8. – С. 1060–1070.

92. Kieeff J. Immunfunktion im fruehen Stadium der akuten pancreatitis / J.Kieeff, H. Friess // Z. Gastroenterologi. – 1997. – № 6. – S. 517 – 519.

93. Взаимодействие вирусов гепатита В и С с клетками иммунной системы макроорганизма (обзор литературы) / В. Т. Ивашкин, С. Н. Маммаев, А. О. Буеверо[и др.] // Клиническая лабораторная діагностика. – 2001. – № 7. – С. 45–51.

94. Татарчук О. М. Імунна система у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки / О. М. Татарчук, В. Є. Кудрявцева // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 5. – С. 32–34.

95. Коляда Ігор Екологічний контроль шлунково– кишкового каналу: пробіотики, пребіотики, функціональна їжа / Ігор Коляда, Ігор Тумак //

Медицина світу.– 2005.– С. 235–241.

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

97. Кімакович В. Й. Імунна система шлунково–кишкового тракту в нормі та патології / В. Й. Кімакович, В. В. Чоп'як, О. В. Бродик. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999.–110 с.

98. Кузник Б. И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма / Кузник Б. И., Васильев Н. В., Цыбиков Н. Н. – М.: Медицина, 1989.– 279 с.

99. Ганджи И. М. Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов / Под ред. И. М. Ганджи.– К.: Здоров'я, 1985. – 279 с.

100. Мальцева Н. И. Стимуляция местного иммунитета с помощью микробов представителей нормальной микрофлоры кишечника и их компонентов: автореф. дис. На здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец: / Н. И. Мальцева. – М., 1988. – 20.

101. Пасиешвили Л. М., Супрун Е. В. Роль иммунных нарушений в формировании хронических воспалительных заболеваний кишечника / Л. М. Пасиешвили, Е. В. Супрун // Врачебная практика.– 2001.–№ 3.–С. 37–39.

102. Сапроненко П. М. Иммунология желудочно–кишечного тракта / Сапроненко П. М. – Л.: Наука, 1987. – 158 с. (Ленинградское отделение).

103. Бажора Ю.І. Клінічна імунологія: проблеми і значення для практичної медицини / Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн // Одеський медичний журнал. – 1999. – № 3. – С.74–76.

104. Иванова С. А. Особливості функціонування імунних факторів шлунково–кишкового тракту / С. А. Иванова // Вісник наукових досліджень. – 2001 – № 4. – С. 58–60.

105. Лазебник Л. Б. Иммуная система и болезни органа пищеварения / Л. Б. Лазебник // Терапевтический архив. – 2004. – № 12. – С. 58

106. Бажора Ю. И., Сервецкий К.Л. Иммунологические проблемы паразитологи / .Бажора Ю. И., Сервецкий К. Л. – О., 2001. – 88 с.
107. Хаитов Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1.– С.61–64.
108. Мухина М. И. Иммунная система и микрофлора кишечника у детей / М. И. Мухина, Ю. Г. Дубровская, Л. И. Кафарская // Медицинский журнал Фарматека.– 2006.– № 2.– С.22–27.
109. Шабанов В. В. Роль цитокинов и других сигнальных молекул в патогенезе острого панкреатита / В. В.Шабанов // Вестн. РАМН. – 2003. – № 9. – С. 44–47.
110. Каримов И. З. Роль некоторых позитивных белков острой фазы в патологии (лекция). / И. З. Каримов // Таврический медико–биологический вестник. – 2004. – Т.7, № 4. – С. 16–24.
111. Glycosylation of circulation IgA in Patients with IgA Nephropathy Modulates Proliferation and Apoptosis of Mesangial Cell / Amore A., Cirina P., Conti G. at al. // J Am Soc . – 2001. – Vol. 12. – P. 1862–1871.
112. Испирьян М. Б. Система иммунитета и микробиоценоз кишечника – интегральные показатели гомеостаза у больных псориазом / М. Б.Испирьян, О. А Притуло, Д. В. Прохоров // Український журнал дерматології, венерології і косметології. – 2005. – Т. 18, № №. – С. 131.
113. Chlamydia psittaci is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions / E.Chanudet, Y.Zhou, C.M.Bacon. – 2006. – Pathol. – 209(3). – P. 344 – 351.
114. Лісничук Н. Є. Динаміка місцевих імунних процесів у дванадцятипалій кишці білих щурів за умов експериментального ураження підшлункової залози / Н. Є. Лісничук, О. Я. Шутурма, Л. П. Масловська. – Матеріали науково – практичної рекомендації Укрмедкнига, Тернопіль.– 2007. – С. 64–66

115. Гнатюк М. С. Локальні імунні реакції в шлунку при виразковій хворобі / М. С.Гнатюк // Актуальні питання невідкладної хірургії органів черевної порожнини.– Харків: Б.і., 1998.– С. 88–89
116. Гнатюк М. С. Особливості локальних імунних реакцій при холециститі / М. С. Гнатюк, Н. В.Шамрай // Буковинський медичний вісник. – 2001. – № 1–2.– С. 211–213.
117. Эффективность иммунного ответа на последовательное использование Дуфалака и Имудона у детей с сочетанной патологией ЛОР–органов и желудочно–кишечного тракта / В. Е. Казмирчук, М. И. Мирошникова, Д. В. Плахотная и [др.] // Перинатология та педіатрія. – 2002. – С. 74–78.
118. Андерсен Л. Клеточный иммунный ответ организма на инфекцию *Helicobacter pylori* / Л. Андерсен, А. Норгард, М. Беннедсен // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии— 1999.— № 2.— С. 22—26.
119. Гнатюк М. С. Локальні імунні зміни у дванадцятипалій кишці при токсичному гепатиті / М. С.Гнатюк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Тернопіль: Укрмедкнига, 2001.– С. 85.
120. Гнатюк Р. М. Вплив ентеросорбції на перебіг місцевих імунних реакцій при експериментальному хронічному коліті / Р. М.Гнатюк // Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль: Облупрстат, 1994. – С. 267–268
121. Гущин И. С. Аллерген – специфическая иммунотерапия / И. С.Гущин // Лечащий врач. – 2001. – № 3. – С. – 7 – 12.
122. Циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови больных с патологией печени и желчных путей, проявляющейся синдромом желтухи / М. Д. Подильчак, Л. М.Терлецкая, Э. М. Подильчак [и др.] // Клиническая хирургия.– 1988.– № 9.– С. 28–29.
123. Гнатюк М. С. Ризик виникнення імунокомплексної патології в дванадцятипалій кишці при ураженнях органів гепатопанкреатобіліарної

зони / М. С. Гнатюк Ю. В. Сорока.// Здобутки клінічної та експериментальної медицини. Тернопіль: Укрмед книга, 2002. – С 132–133.

124. Гаєвська М. Ю. Циркулюючі імунні комплекси за умов норми та патології / М. Ю. Гаєвська // Вісник наукових досліджень.– 2000.–№ 4.– С. 37–40.

125. Лебедев К. И. Иммуная недостаточность. Выявление и лечение / К. И. Лебедев, И. Д. Понякина— Москва: Медкнига, 2003. — 443 с.

126. Всемирная организация здравоохранения. Роль иммунных комплексов при заболеваниях // Доклад научной группы ВОЗ. – № 606. – М., 1978. – С. 1–64.

127. Константинова Н. А. Оценка патогенных и непатогенных циркулирующих иммунных комплексов / Н. А. Константинова: Метод. рекоменд. – М., 1985. – 14 с.

128. Циркулюючі імунні комплекси при експериментальному панкреатиті / Н. Є. Лісничук, Л. П. Масловська, С. І. Яворська, О. Я. Штурма // Карповські читання: друга Всеукраїнська морфологічна наукова конференція, 12-15 квітня 2005 р. : матеріали конференції. – Дніпропетровськ : “Пороги”, 2005. - С. 38-39.

129. Білозоров О. П. Циркулюючі імунні комплекси і дослідження антигенного впливу при алергодерматозах, псоріазі і хламідіозах : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук : спец. 14.03.08 «Імунологія та алергологія» / О. П.Білозоров. – Київ, 2003. – 40 с.

130. Волосянко А. Б. Роль імунних комплексів при хронічних гепатитах у дітей і їх динаміка в процесі лікування / А. Б. Волосянко // Одеський медичний журнал. – 2000. – Т. 62, № 6. – С.56–58.

131. Некоторые вопросы терапии заболеваний гепатобилиарной системы // Здоров'я країни. – 2005. – № 4. – С. 40–41

132. Павленко В. В. Воспалительные заболевания кишечника / В. В. Павленко // Медицинская сестра. – 2005. – № 2. – С. 10–13

133. Bennett G. L. Pancreatic ultrasonography / G. L. Bennett L. E. Hann // Surg. Clin. North. Am. – 2001. – Vol.81(2). – P.259–281.
134. Принципы современной классификации дуоденитов / М.Р. Конорев, А. М. Литвяков, М. Е. Матвеевко [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – № 2. – С. 15–20
135. Сочетанные заболевания органов дуоденохоледохопанкреатической зоны / [Комаров Ф. И., Галкин В. А., Иванов А. И., Максимов В. А.]. – М. : «Медицина», 1983. – 256 с.
136. Наточин Ю. В. Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани / Ю. В. Наточин // Российский физиологический журнал им. И.П. Сеченова. —2002. —Том 88, №2. —С. 129–143.
137. Beger H.G. Duodenum – preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis with inflammatory mass in the head / H.G.Beger, M. Buchler // World J. Surg. – 1990. – Vol. 14. – P. 83 – 87.
138. Браун А. Д. Неспецифический адаптационный синдром клеточной системы / А. Д. Браун, Т. П. Моженок. – Ленинград, “Наука”, 1987. – 229 с.
139. Иванова В.Ф. Морфофункциональные изменения в тканях и органах / В. Ф. Иванова, А. А. Пузырев // Медико–экологический мониторинг. – СПб, изд. СПбМА, 1993. – С. 33–46.
140. Авдеева Н. В. Состояния гастродуоденальной слизистой у детей раннего и дошкольного возраста [Электронный ресурс] : ФГУ «Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росздрава» / Н. В. Авдеева, Е. В. Жукова, А. Р. Назарова и др. – г. Нижний Новгород. – Назва з титул. екрану.
141. Гриневич В. Б. Эрозивные состояния гастродуоденальной области / В.Б.Гриневич, Ю. Б. Успенский // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, № 3. – С. 149–153.
142. Губський Ю. І. Вільнорадикальні механізми токсичної загибелі клітин / Ю. І. Губський, Є. А. Левицький // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т.74, № 4а. – С. 65–77.

143. Кнышова В. В. Состояние системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита при гастродуодените, ассоциированном с гиперлипидемией, под действием биологически активных веществ морских гидробионтов / В. В. Кнышова, И. Л. Иванова, Э. П. Козловская // Лабораторное дело.– 2002. - № 3 – С. 27–29.
144. Звягінцева Т. В. Стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної активності крові при механічному і променевому ушкодженні шкіри / Т. В. Звягінцева // Фізіологічний журнал – 2000. – Т. 46, № 5. – С. 47–51.
145. Вивчення показників ліпідного обміну та вільно радикального окиснення в умовах тетрахлорметанового гепатиту при корекції фібрабетом / Л. С. Фіра, І. М. Кліщ, Н. Є. Лісничук, [та ін.] // Наукові записки Тернопільського педагогічного університету Серія: Біологія.– 2000.– № 3 (10).– С. 78–82.
146. Григор'єва Н. П. Активність антиоксидантних ферментів печінки щурів за експериментального ерозивно–виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настоянки перстачу прямостоячого / Н. П.Григор'єва // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т.74, № 4а.– С.126–127.
147. Яремій І. М. Стан пероксидного окислення ліпідів, окислювальної модифікації білків і систем антиоксидантного захисту у стінці шлунка щурів із експериментальною гастродуоденальною патологією / І. М. Яремій // Український біохімічний журнал. – 2002.– Т.74, № 4а. – С.195.
148. Шутурма О. Я. Динаміка перебігу процесів ПОЛ та стану антиоксидного захисту у білих щурів з ураженням підшлункової залози в експерименті / О.Я. Шутурма // Наукові записки Тернопільського педагогічного університету Серія: Біологія.– 2006.– № 2 (29).– С. 124–127.
149. Динаміка перекисного окислення ліпідів в органах щурів при опроміненні та антиоксидантний ефект суфану / І. Чекман, Н. Горчакова, С. Олійник [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2000. – Т. 7, № 2. – С. 85–89.

150. Казимирко В. К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев // Здоров'я України. – 2007. – № 5. – С. 15 – 24.
151. Бажан К. В. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в осіб, які зазнали впливу екстремальних факторів / К. В. Бажан // Лікарська справа. – 1998. – № 8. – С. 47–50.
152. Вплив блокаторів циклооксигеназного та ліпоксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти на імунну відповідь, активність монооксигеназної системи і перекисного окислення ліпідів у селезінці та печінці мишей / Т. М. Бризгіна, Л. І. Алексюк, Т. В. Мартинова [та ін.] // Фізіологічний журнал – 2001. – Т.47, № 1 – С. 46–51.
153. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н.Климов, Н. Г. Никульчева //Лабораторное дело.– 2000.– № 1. – С. 16–18.
154. Чорновіл А. В. Перекисне окислення ліпідів та його патогенетична корекція при інфекційній патології (огляд літератури) / А. В. Чорновіл // Львівський медичний часопис. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 17–21.
155. Стародуб Є. М. Використання антиоксидантів в лікуванні хронічних захворювань печінки / Є. М. Стародуб, О. Є. Самогальська // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: збірник наукових статей. — Випуск 8. — 2002. — С. 3–11.
156. Побуцький О.О. Корекція панкреатогенної ендогенної інтоксикації шляхом ендолімфатичного зведення нейропептидів / О. О. Побуцький // Галицький лікарський вісник.– 2001.– Т. 8, № 1.– С. 76–78.
157. Фіра Л. С. Вплив сорбенту „Оксісорб” на показники крові та печінки щурів за умов нітратного отруєння / Л. С.Фіра, Я. І. Гонський, С. С.Гранківська // Біологія тварин. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 157–161.
158. Мартынов А. И. Эндоинтоксикация – взгляд клинициста / А. И. Мартынов, И. А. Макарова, А. А. Фищенко // Лечебное дело.– 2006.– № 3.– С. 19–28.

159. Чаплик В. В. До питання ендогенної інтоксикації / В. В. Чаплик, В. Г. Литвинчук // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія.– 2006.– № 3.– С.– 65–68.
160. Корекція фібрабетом ендогенної інтоксикації та антиоксидної системи в щурів за умов нітратного отруєння / Л. С. Фіра, Я. І. Гонський, С. С. Гранківська [та ін.] // Екол. та ноосфер . – 2001 – Т. 10, № 1. – С. 54–59.
161. Галактин В. Н. Метод определения фагоцитарной активности полиморфоядерных лейкоцитов / В. Н. Галактин, З. Х. Юносходжаев, А. М. Токмаков // Архив патологии.–1987.– № 6.– С. 77–79.
162. Дудок К. Динаміка вмісту молекул середньої маси у плазмі крові щурів за тривалої алкогольної інтоксикації / К.Дудок, О.Мороз, І.Влох // Вісник львівського університету: Серія біологічна. – 2005. – Вип. 39. – С. 26–32.
163. Нагоев Б. С. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии / Б. С. Нагоев, М. И. Габрилович // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 1. – С. 9–11.
164. Значение определения средних молекул в моче при нормальной и осложненной беременности и у новорожденных с гипоксией / С. О. Бурмистров, К. А. Габелова, А. А. Андреева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 6. – С. 10–12.
165. Фіра Л. С. Захисна дія фібрабету за умов отруєння щурів нітритом натрію та тетрахлоретаном / Л. С.Фіра, Я. І. Гонський // Медична хімія. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 60–62.
166. Карякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В.Карякина, С. В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 4–8.
167. Губський Ю. І. Вивчення компонентів системи гемоглобіну та антиоксидантних ферментів за кадмієвої інтоксикації / Ю. І. Губський // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 74, № 5. – С.

168. Шаповал Г. С. Механизмы антиоксидантной защиты организма при действии активных форм кислорода / Г. С. Шаповал // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 75, № 2. – С.
169. Мурадян Х. К. Корелятивні зв'язи між активністю супероксидредуктази, каталази та глутатионпероксидази печини крыс / Х. К. Мурадян, Н. А. Утко // Український біохімічний журнал. – 2003. – Т. 75, № 1. – С. 53 – 58.
170. Миляков М. Н. Возможный механизм и патофизиологическая значимость регуляции активности супероксиддисмутазы свободными радикалами кислорода / М. Н. Миляков, В. В. Шабанов // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 130 – 137.
171. Дроговоз С. М. Супероксиддисмутаза – перспективный гепатопротектор / С. М. Дроговоз, В. В.Слышков, Т. Ф. Сорбаш // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1993. – Т. 56, № 4. – С. 51–52.
172. Григор'єва Н. П. Окислювальна модифікація білків та активність деяких антиоксидантних ферментів крові щурів за умов опромінення та дії настоянки арніки гірської / Н. П.Григор'єва, І. М.Яремій, І. Ф. Мещин // Медична хімія. – 2000. – Т.2, № 1. – С. 70–72.
173. Мжельская Т. И. Биологические функции церулоплазмينا и их дефицит при мутациях генов, регулирующих обмен меди и железа / Т. И. Мжельская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2000. Т. 130, № 8. – С. 124–133.
174. Санина О. Л. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения / О. Л. Санина, Н. К. Бердинских // Вопросы медицины и химии. – 1986. – Т. 33, № 5. – С. 7 – 14.
175. Висоцький А. А. Вплив гепатопротектору Ліволіну форте на метаболічні показники хворих на хроніосепсис, який перебігає на тлі хронічної патології гепатобіліарної зони / А. А. Висоцький, М. О. Пересадін, Мельниченко // Український медичний альманах.– 2006.– Том 9, № 5.– С.39–40.

176. Антіпова С. В. Вплив гепатозахисного препарату Ліволін форте на показники перекисного окислення ліпідів та рівень „середніх молекул” у хворих на рак тіла матки із супутньою патологією гепатобіліарної системи / С. В. Антіпова // Український медичний альманах.– 2006. – Т. 9, № 5.– С. 12–13.
177. Вплив Ліволіну форте та артишоку екстракту–здоров’я на показники енергетичного метаболізму у хворих із хронічною патологією гепатобіліарної системи / О. Я. Бабак, В. М. Фролов, Д. Фадєєнко [та ін.] // Український медичний альманах.– 2006. – Т. 9, № 5.– С. 17–19.
178. Мудра В. М. Ефективність гепатопротектору Ліволіну форте при лікуванні хворих генералізованим пародонтитом на фоні хронічної патології гепатобіліарної системи / В. М. Мудра // Український медичний альманах.– 2006. – Т. 9, № 5.– С. 101–102.
179. Куцына Г. А. Клиническая эффективность Ливолина у больных с синдромом хронической усталости на фоне хронической патологии гепатобилиарной системы / Г. А. Куцына // Український медичний альманах.– 2006. – Т. 9, № 5.– С. 62–65.
180. Гусаківська О. В. Ефективність Ліволіну в комплексі медичної реабілітації жінок, хворих на хронічний сальпінгофорит хламідійної етіології із супутньою хронічною патологією гепатобіліарної системи / О.В. Гусаківська // Український медичний альманах.– 2006. – Т. 9, № 5.– С. 43–45.
181. Висоцький А. А. Вплив гепатопротектору Ліволіну форте на метаболічні показники хворих на хроніосепсис, який перебігає на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи / А. А. Висоцький, М.О. Пересадін, А.Ф.Мельниченко // Український медичний альманах.– 2006. – Т. 9, № 5.– С. 39–41.
182. Ліволін форте: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 03.02.01 Наказом МОЗ України № 481.
183. Чемич М. Д. Ентеросорбенти, пре– та пробіотики в сучасному лікуванні гострих кишкових інфекцій / М. Д. Чемич // Вісник Сумського державного

університету.– 2006.– Т.86, № 2.– С. 118–123.

184. Полеся Т. Л. Перспективи застосування ентеросорбентів нового покоління на основі високодисперсних кремнеземів / Т.Л. Полеся, А. А. Пентюк, Р. П. Піскун // Матеріали XI Міжнарод. симпоз. «Нетрадиционные растениеводство. Этиология, экология и здоровье». – Симферополь, 2002. – С. 710–712

185. Андрейчин М. А. Энтеросорбенти як засіб очищення організму / Андрейчин М.А., Гнатюк М.С. – К.: Т-во „Знання” України. – 1992. – 48 с.

186. Энтеросорбция: достижения, проблемы, перспективы / М. А.Андрейчин, В. В.Гебеш, М. С.Гнатюк [та ін.] // Врачебное дело.– 1991.– № 9.– С. 12–19.

187. Чемич М. Д. Ефективність ентеросорбентів та пробіотиків у лікуванні гострих кишкових інфекцій / М. Д. Чемич, К. С. Полов'ян // Вісник Сумського державного університету. – 2007. – № 1. – С. 79–86.

188. Альошина Р. М. Методи усунення ендогенної інтоксикації в клінічній алергології [Електронний ресурс]] / Р. М.Альошина // Planet of Health. – 2001. – Т. 2, № 1. – Назва з титул. екрану

189. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия / В. Г.Николаев, С. В. Михаловский, Н. М. Гурина [та ін.] // Эфферентная терапия.– 2005.– № 4. – С. 3–17.

190. ЭПР–спектроскопия крови как метод оценки состояния организма и эффективности терапевтического действия энтеросорбентов / В. В. Стрелко, Н. Т. Картель, Т. И. Миронюк [и др.] // Эфферентная терапия.– 2003.– Т. 9, № 3. – С. – 19–25.

191. Алешина Р. М. Сорбенты в практике аллерголога / Р. М. Алешина // Клінічна імунологія алергологія інфектологія.– 2006.– Т.5, № 4.– С.– 12–16.

192. Беляева О. А. Применение энтеросорбции в комплексной терапии заболеваний печени / О. А. Беляева // Еженедельник Аптека. – 2003. – № 30. – С. 6.

193. Лужников Е. А. Детоксикационная терапия / Лужников Е. А., Гольдфарб

Ю. С., Мусселиус С. Г. – СПб.: Лань, 2000. – 191 с.

194. Шанина Н. Ю. Клиническая эффективность и влияние на аутоиммунные процессы энтеросгеля при эндотоксикозах различного генеза: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. / Н. Ю. Шанина. – Волгоград, 2000. – 22с.

195. Лужников Е. А. Острые отравления / Лужников Е. А., Костомарова Л. Г.– М.: Медицина, 2000. – 434 с.

196. Obermayer – Straub P. Manns M.P. Autoimmune Hepatitis / P.Obermayer – Straub, C. P.Strassburg // J. Hepatologi. – 2000. – Vol. 32, Suppi 1. – P. 181–197.

197. Chornomyz V.D. Cirrhos's: adsorptive purification and reinfusion of ascitis fluid / V.D.Chornomyz, V.V. Sarnatskaya, L.A. Sakhno // European Congress of IHPBA. – Budaptst. – 1999. – P. 179 – 183.

198. Yang H. HMG – 1 rediscovered as a cytokine / H.Yang, H. Wang, K. J. Tracey // Shock. – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 247 – 253.

199. Исследование стабильности адсорбционных свойств водных суспензий высокодисперсного силикагеля для альбумина / Е. П.Воронин, Е. М. Пахлов, Н. М. Власова [и др.] // Фармацевтический журнал. – 1999. – № 4.– С. 61 – 64.

200. Polymeric adsorbent for removing toxis proteins from blood of patients with kidney failure / V.A. Davankov, L.A. Pavlova, M.P. Tsyurupa [et al] // Chromatography B. – 2000. – Vol. 739. – P. 73 – 80.

201. Николаев В. Г. Метод гемокарбоперфузии в експерименте и клинике / Николаев В. Г. – Киев: наукова думка, 1984. –359 с.

202. Модификация лигандной нагрузки и структуры сывороточного альбумина человека при различных методах выделения / А. И. Иванов, В. В. Сарнацкая, Е. А. Короленко [и др.] // Биохимия. – 1996. – Том 61, № 5. – С. 903–911.

203. Thermodynamik Criteria for the Removal of Certain Hepatic Insufficiency Markers from Protein–Containing Solutions / V. G. Nikolaev, V. V. Sarnatskaya, A. A. Ivanyuk [and al.] // Artificial Liver Support / Eds.: G. Brunner, M. Mito. –

Berlin : Springer Verlag, 1992.– P. 197–210.

204. Nikolaev V. G. High–Porosity Activated Carbons for Bilirubin Removal / V. G. Nikolaev, V. V. Sarnatskaya, V. L. Sigal // *int. J. Artif. Organs.* – 1991.– Vol. 14, № 3. – P. 179–185.

205. Вілозен як засіб корекції радіаційних уражень імунної системи / М. Д. Тронько, Д. С. Сидоренко, Л. М. Бикова [та ін.] // *Фізіологічний журнал.* – 2001. – Т.47, № 1. – С. 93–96.

206. Новые подходы к сорбционной терапии заболеваний печени / В. Г. Николаев, В. В. Сарнацкая, К. И. Бардахивская [и др.] // *Эфферентная терапия.* – 2003. – Том 9, № 1. – С. 26–39.

207. Кожем'якін Ю. М. „Науково–практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними” / Ю. М. Кожем'якін. – К. : 2002.– с. 156.

208. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. — Strasbourg: Council of Europe, 1986. – No 123. – P. 52.

209. Стефанова О. В. Доклінічні вивчення лікарських засобів. Методичні рекомендації / О. В. Стефанова.– К. : 2001.– 576 с.

210. Величенко В. Острый панкреатит в эксперименте и клинике / В. Величенко.– Мн.; Беларусь, 1971.– 112 с.

211. Меркулов Г. А. Общие методы окрашивания срезов / Г. А. Меркулов // *Курс патологической техники.* – Л.: Медицина, 1969. – С. 156–172.

212. Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию / Автандилов Г. Г.– М.: Медицина, 1980.– 215 с.

213. Автандилов Г. Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса / Автандилов Г. Г., Яблучанский Н. И., Губенко В. Г. – М.: Медицина, 1981.– 192 с.

214. Автандилов Г. Г. Количественная морфология и математическое моделирование инфаркта миокарда / Автандилов Г. Г., Яблучанский Н. И.,

Салбиев К. Д. – Новосибирск: Наука, 1984.– 287 с.

215. Костицын А. С. Лимфоидные образования толстой кишки белой крысы / А. С. Костицын // Клинические аспекты морфогенеза лимфатической и кровеносной системы в норме, патологии и эксперименте.– Пермь, 1988.– С. 55–59.

216. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990.– 418 с.

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

218. Лиознера Л. Д. Новое в учении о регенерации / Л. Д. Лиознера.– М.: Медицина, 1977.– 358 с.

219. Саркисов Д. С. Современные представления о регенераторных процессах, как о материальной основе гомеостаза / Д. С. Саркисов // Очерки по структурным основам гомеостаза.– М. : Медицина, 1977. – С.50–95.

220. Тимашкевич Т. Б. Пути и механизмы регенерации пищеварительного тракта у позвоночных / Т. Б. Тимашкевич. – М. : Наука, 1978. – С.123–143.

221. Паушева З.П. Практикум по цитологии растений / З. П. Паушева. – М.: Колос, 1974. – С.288.

222. Лапач С. Н. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. – К. : Морион, 2000.– 320с.

223. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. – К. : Морион, 2002.– 160с.

224. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. М. Алферов // Лабораторное дело.– 1981.–№ 8.– С. 493–495.

225. Киркин Б. В. Циркулирующие иммунные комплексы у больных с воспалительными заболеваниями толстой кишки / Б. В. Киркин, И. Л. Халиф, С. Г. Осипов // Клиническая медицина – 1985.– № 11.– С. 111–115.

226. Cooper K.M. Critical aspects of immune complex assays employing polyethyleneglycol / K.M. Cooper, M.Moore // J. Immunol. Meth.– 1983.– Vol.60, № 3.– P. 289–303.
227. Константинова Н. А. Физические методы оценки иммунного статуса человека / Н. А. Константинова // Медична техніка.– 1991.– № 6.– С. 28–32.
228. Лоренко С. В. Кількісне визначення імуноглобулінів біохімічним методом / С.В.Лоренко, О.Б.Кравченко // Акушерство і гінекологія. – 1972. – № 6. – С. 26–29.
229. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические методы исследований в клинике / Е. Ф.Чернушенко, Л. С. Когосова. – К.: Здоров'я, 1978.– 159 с.
230. Гаврилов В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкородная // Лабораторное дело.– 1983.– №3.– С.33–36.
231. Андреев А. И., Кожемякин Л. А. Методика определения малонового диальдегида / А. И. Андреев, Л. А. Кожемякин //Лабораторное дело.– 1988.– №11.– С. 41–43.
232. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И.Г. Майорова [та ін.] // Лабораторное дело.– 1988.–№ 1.– С. 16–18.
233. Чевари С. Роль супероксидредуктази в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба Й. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.
234. Попов Т. Метод определения пероксидазной активности крови / Т. Попов, Л. Нейковська // Гигиена и санитария.– 1971. – № 10. – С. 89–93.
235. Колб В. Г. Определение активности церулоплазмينا в крови / В. Г. Колб, В.С.Камышников.– Минск: Беларусь, 1976.–312 с.
236. Габриэлян Н. И. Определение содержания среднемолекулярных пептидов в крови / Н. И. Габриэлян, В. И. Липатова // Лабораторное дело.– 1984.– №3.– С. 138–140.

237. Значение среднемолекулярных пептидов крови при острых формах ишемической болезни сердца / Т. В. Копытова, Н. А. Добротина, Н. Н. Боровков [та ін.] // Лабораторное дело.– 1991.– № 10.– С. 18–20.
238. Способ определения «средних молекул» / В. В. Николайчик, В. М. Моин, В. В. Кирковский [и др.] // Лабораторное дело.– 1991.– № 10.– С. 13–18.
239. Метод определения эндогенной интоксикации / А. А.Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.
240. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований / М. И. Прохорова. – Л. : Из-во Ленингр.ун-та, 1982.– 272 с.
241. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
242. Синяченко О. В. Клинико – патогенетическое значение изменений физико–химических свойств биологических жидкостей и их коррекция при хроническом рецидивирующем панкреатите / О. В. Синяченко, Н. Б.Губергриц, О. А. Челоманова // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 1. – С. – 59 – 65.
243. Ивашкин В. Т. Лечение хронического панкреатита / В. Т. Ивашкин, Г. А. Миносян // Российский журнал гастроэнтерологии, гематологии, колопроктологии. – 1996. – № 4. – С. 10–17.
244. Лісничук Н. Є. Морфологічний аналіз структурної перебудови стінки клубової кишки за умов токсичного ураження печінки в експерименті / Н. Є. Лісничук // Вісник проблем біології і медицини. – 2005. – Випуск 3. – С. 85–87.
245. Рязанов Д. Ю. Изменение внешне– и внутрисекреторной функции поджелудочной железы при панкреатите / Д. Ю. Рязанов // Клінічна хірургія. – 2005. – № 10. С.19–22.

246. Ammann R.W. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study / R.W.Ammann, P.U.Heits, H.G. Kluppel // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol.111. – P.224–231.
247. Голубчиков М. В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М. В.Голубчиков // *Сучасна гастроентерологія і гепатологія* – 2000. – № 1. – С. 17–20.
248. Уровень распространенности заболеваемости болезнями органов пищеварения у городских жителей / Ю. А. Филлипов, З. Н.Шмигель, Л. Н. Петречук [и др.] // *Гастроентерологія*. – 1999. – Вип. 28. – С. 7–9.
249. Христич Т. М. Клініко – лабораторні особливості перебігу виразкової хвороби і хронічного панкреатиту / Т. М. Христич // *Одеський медичний журнал*. – 2005. – № 4. – С. 48–50.
250. Лейдерман И. Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы / И. Н. Лейдерман // *Вестник интенсивной терапии*. —1999. —№3. — С. 19—20.
251. Daniel C. Неинфекционные воспалительные заболевания кишечника: причины и иммунология / Daniel C. Baumgart, Simon R. Carding // *Український медичний вісник*. – 2007. – № 12. – С. 8–21.
252. Сушков С. В. Ультраструктурные изменения клеток слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки / С. В. Сушков // *Международный медицинский журнал*. – 2006. – № 3. – С. 86–92.
253. Костюк Г. Я. Морфофункциональный и математический анализ изменений поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите и его коррекции (экспериментальное исследование): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. / Г .Я. Костюк – Киев, 1988. – 37с.
254. Шутурма О. Я. Динаміка структурних змін дванадцятипалої кишки за умов експериментального панкреатиту / О. Я.Шутурма, Н. Є. Лісничук, К. С. Волков // *Вісник морфології*. – 2007. – Т. 1, № 13. – С. 66 – 70.

255. Состояние желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких / Т. А. Федорова, Л. И. Спирина, Н. Е. Черняховская [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – № 10. – С. 31–33.
256. Бойко В. В. Ультраструктура клеток двенадцатиперстной кишки больных с избыточным весом в условиях язвенной болезни, осложненной кровотечением / В. В. Бойко // Врачебная практика. – 2002. – № 6. – С. 5–8.
257. Руднев О. М. Морфофункціональний стан стінки тонкого кишечника під впливом малих доз внутрішнього та зовнішнього радіоактивного опромінення в експерименті / О. М. Руднев // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2000. – № 4. – С. 10–13.
258. Поліщук А. П. Патологічні зміни тонкої кишки при есенціальній гіпертензії та їх роль в розвитку захворювань / А. П. Поліщук // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 4. – С. 50–52.
259. Григорьев П. Я. Диагностика и лечение органов пищеварения / П. Я. Григорьев, С.Г. Яковенко. – М. : 1996. – 515 с.
260. Шутурма О. Я. Динаміка структурних змін дванадцятипалої кишки за умов експериментального панкреатиту / О. Я. Шутурма, Н. Є. Лісничук, К. С. Волков // Вісник морфології. – 2007. – Т. 1, № 13. – С. 66 – 69.
261. Белоусова Е. Терапия воспалительных заболеваний кишечника: настоящее и будущее / Е. Белоусова // Врачебное дело. – 2002. – № 2. – С. 36–39.
262. Белоусова Е. Патогенез и лечение воспалительных заболеваний кишечника: современные представления / Е. Белоусова // Врачебное дело. – 2000. – № 3. – С. 14–15.
263. Структурні зміни дванадцятипалої кишки за умов гострого експериментального панкреатиту / Лісничук Н. Є., Шутурма О. Я., Андрієшин О. П. // Карповські читання: перша Всеукраїнська наукова

- конференція, 18-21 травня 2004 р. : матеріали конференції. - Дніпропетровськ: "Пороги", 2004. – С. 31.
264. Березницький Я. С. Стандартизація та уніфікація підходів до діагностики та лікування гострого панкреатиту / Я. С. Березницький, Н. А.Яльченко, М. О.Кутовий // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 200–204.
265. Шутурма О. Я. Динаміка морфологічних змін дванадцятипалої кишки за умов експериментального панкреатиту / О. Я.Шутурма // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Випуск 2. – С. – 163 – 165.
266. Заячківська О. С., Гаврилук О. М. Динаміка та механізм морфофункціональних змін слизової оболонки гастродуоденальної ділянки за умов стресового ульцерогенезу / О. С.Заячківська, О. М. Гаврилук // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип. 2. – С. 208–212
267. Хесин Л. Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток / Л. Е. Хесин. – М.: Медицина. – 1967. – 423 с.
268. Лісничук Н. Є. Субмікроскопічні зміни стінки дванадцятипалої кишки при експериментальному ураженні підшлункової залози та при застосуванні коригуючих чинників / Н. Є. Лісничук, О. Я. Шутурма, К. С. Волков // Світ медицини та біології. – 2008. – Частина II, № 2. — С. 69 –73.
269. Шутурма О. Я. Структурні зміни дванадцятипалої кишки за умов експериментального панкреатиту / О. Я. Шутурма, Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, № 1. – С. 183 – 184.
270. Браун А. Д. Неспецифический адаптационный синдром клеточной системы / А. Д.Браун, Т. П.Моженок.– Ленинград, “ Наука”, 1987. – 229с.
271. Коробко Л. Р. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи при панкреатиті / Л. Р. Коробко // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 2. – С. 58–59.
272. Маев И. В. Иммуные нарушение при эрозивно–язвенных поражениях слизистой оболочки гастродуоденальной зоны / И.В. Маев // Клиническая

медицина. – 2004. – № 12. – С. 4–9.

273. Стародуб Є. М.. Використання антиоксидантів у лікуванні хронічних захворювань печінки / Є. М. Стародуб, О. Є. Самогальська // Здоров'я України. – 2004. – № 5. – С.36.

274. Пасієшвілі Л. М. Патогенетична значущість змін в імунному статусі у хворих на хронічний панкреатит / Л. М. Пасієшвілі // Врачебная практика. – 2003. – № 6. – С. 36–39.

275. Пасиешвили Л. М. Состояние неспецифического клеточного и гуморального иммунитета у больных хроническим энтеритом в активную стадию заболевания / Л. М.Пасиешвили, Е. В.Супрун // Врачебная практика. –2002. – № 5. – С . 51–54.

276. Циммерман Я. С. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств / Я. С.Циммерман, Е. Н.Михалева // Клиническая медицина.– 2002. – № 1. – С. 40–44.

277. Хуцишвили М. Б. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / М. Б. Хуцишвили // Клиническая медицина. – 2002. – № 10. – С. 10–16.

278. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / [Казимирко В. К., Мальцев В. И., Бутылин Н. И., Горобец]. – К. : Морион, 2004. – 160 с.

279. Бакалюк О. Й. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації / О. Й.Бакалюк, Н. Я. Панчишин, С. В. Дзига // Вісник наукових досліджень – 2000. – № 1. – С. 11–13.

280. Ерюхин И. А. Эндотоксикоз при тяжелой сочетанной травме / И. А.Ерюхин, С. В.Гаврилин, Н. С. Демченко // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 160, № 5. – С. 120–124.

281. Особенности характера изменений уровня молекул средней массы плазмы крови при хронических панкреатитах у детей / М. С. Суровкина,

С. И. Полякова, Н. И. Урсова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 11. – С. 7–8.

282. Шапо В. П. Эндогенная интоксикация и синдром системного воспалительного ответа при критических состояниях / В. П. Шапо, А.Н.Несторенко, Т.В. Джоджуа // Біль, знеболювання і інтесивна терапія. — 2000. —№1 (Д). — С. 75—77.

283. Шутурма О. Я. Вплив антиоксиданту Ліволін форте та ентеросорбенту ГСГД на біохімічні показники крові білих щурів при експериментальному ураженні підшлункової залози різної тривалості / О. Я. Шутурма // Наукові записки Серія: Біологія. – 2008. – № 1 (35). – С. 124–128.

284. Опанасюк Н. Д. Використання есенціальних фосфоліпідів (лівенціале) у лікуванні хронічних захворювань печінки / Н.Д. Опанасюк // Українська медична газета. – 2007. – № 5. – С.44.

285. Шимлов В. І. Зміни ліпідного обміну та показників імунологічної реактивності за різних умов комплексного лікування хворих на гострий панкреатит / В. І. Шимлов // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 57–60.

286. Добротина Н. А. Иммуномодулирующая активность и полифункциональность церулоплазмينا / Н. А.Добротина, А. Ю. Рутницкий, Е. И. Кузьмина // Иммунология. – 1998. – № 5. – С. 49–50.

287. Камышников В. С. Справочник по клинико–биохимической лабораторной диагностике / Камышников В. С. – Минск. – 2000. – Т. 1. – 495

289. Мжельская Т. И. Биологические функции церулоплазмينا и их дефицит при мутации генов, регулирующих обмен меди и железа / Т. И. Мжельская // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2000. – Т. 130, № 8. – С. 124–133.

290. Немченко Н. С. Метаболические основы патогенеза тяжелой сочетанной травмы / Н. С. Немченко, А. В. Гончаров, М. Б. Борисов // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 160, № 5. – С. 119.
291. Иванова С. А. Особливості функціонування імунних факторів шлунково-кишкового тракту / С. А. Иванова // Вісник наукових досліджень. – 2001. – № 4. – С. 58–59.
292. Федів О. І. Захисний слизовий бар'єр при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки із супутнім ураженням гепатобіліарної системи у хворих різного віку / О. І. Федів // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 3. – С. 28–30.
293. Новый метод определения общей активности комплемента и его клиническое значение / А. П. Еськов, Р. И. Каюмов, М. И. Леви [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 1. – С. 50 – 52.
294. Пасиешвили Л. М. Роль иммунных нарушений в формировании хронических воспалительных заболеваний кишечника / Л. М. Пасиешвили, Е. В. Супрун // Врачебная практика. – 2001. – № 3. – С. 37–39.
295. Маруфханов Х. М. Вплив нестероїдних протизапальних засобів на структури слизової оболонки дванадцятипалої кишки / Х. М. Маруфханов, И. М. Байбеков, М. Ш. Каримов // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 4. – С. 50–52.
296. Годован В. В. Корекція перекисного окиснення ліпідів при токсичному гепатиті новими комплексними сполуками германію з біолігандами / В. В. Годован, В. Й. Кресюн // Досягнення біології та медицини. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 13–16.
297. Губергриц Н. Б. Лікування хронічного панкреатиту / Н. Б. Губергриц // Нова медицина. – 2003. – № 2. – С. – 26–35.
298. Комплексное лечение острого панкреатита и его осложнений / Д. А. Благовестнов, В. Б. Хватов, А. В. Упырев [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 5. – С. 68–75.

299. Короткий В. М. Сучасний етіопатогенетичний підхід у лікуванні гострого панкреатиту / В. М.Короткий, Р. Ю.Скидан, І.В. Колосович // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 1. – С. 32–36.
300. Бочоришвили В. Г. Патогенетическая характеристика условно – патогенных микробов и патогенез вызываемых ими заболеваний / В.Г.Бочоришвили, Т. В. Бочоришвили // Сепсис и сложные проблемы: Сборник докладов. – Тбилиси. – 2001. – С. 12 –21.
301. Вплив Ліволіну форте та ентеросорбенту ГСГД на структурні зміни дванадцятипалої кишки за умов експериментального ураження підшлункової залози / Шутурма Олена, Герасимчук Наталя // XII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 31 березня – 2 квітня 2008 р. : матеріали конгресу. Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 205.
302. Амієв Ф. І. Важливість корекції змін імунної системи у лікуванні та профілактиці гострих ерозій та виразок шлунково–кишкового тракту, ускладнених кровотечами / Ф. І. Амієв // Ліки. – 2003. – № 5–6. – С. 117–122.
303. Волошин О. І. Порівняльні імунологічні та біохімічні аспекти терапевтичної дії ербісолу у хворих на остеоартроз / О. І.Волошин, Л. Д.Борейко, Т. Б.Кендзерська // Ліки. – 2003. – № 5–6. – С. 122–127.