

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Прус Руслан Володимирович

УДК 617.51-001-091-092.9

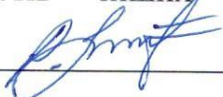
ДИСЕРТАЦІЯ

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ПЕЧІНКИ, МІОКАРДУ
ТА НИРОК ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕП-
НО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЛЕГКОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

14.03.01 – нормальна анатомія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ Р. В. Прус

Науковий керівник: Аппельханс Олена Леонідівна, доктор медичних наук, професор

Одеса – 2021

АНОТАЦІЯ

Прус Р. В. Морфологічні особливості головного мозку, печінки, міокарду та нирок щурів різного віку за умов експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 «Нормальна анатомія». – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

Дослідження проведені на 70 статевозрілих (3-місячних, масою 180-230 г) і 70 статевонезрілих (20-тиденних, масою 20-25 г) білих щурах лінії Вістар. Всі тварини були поділені на чотири групи: I – контрольна група (10 статевозрілих щурів); II – контрольна група (10 статевонезрілих щурів); III – статевозрілі щури, яким моделювали механічну черепно-мозкову травму (ЧМТ) легкого ступеня тяжкості (60 тварин); IV – статевонезрілі щури, яким моделювали механічну ЧМТ легкого ступеня тяжкості (60 тварин). Тварини третьої та четвертої дослідних груп виводили з експерименту на 1-у, 3-ю, 5-у, 7-у, 14-у та 21-у добу після моделювання ЧМТ. В роботі використовували наступні методи дослідження: 1) препарування; 2) морфологічний/гістологічний – дослідження гістологічних препаратів (виготовлення, забарвлення гістологічних зрізів та світлова мікроскопія отриманих препаратів з метою дослідження на мікроструктурному рівні); 3) морфометричне дослідження гемомікроциркуляторного русла та клітинних елементів; 4) патофізіологічний – моделювання експериментальної моделі ЧМТ; 5) математичне та статистичне опрацювання отриманих результатів. Досліджували головний мозок, серце, печінку та нирки піддослідних тварин.

Гістологічне дослідження головного мозку статевозрілих та статевонезрілих щурів після модельованої ЧМТ легкого ступеня тяжкості показало, що виникають чіткі морфологічні зміни у всіх шарах кори з явищами гемомікроциркуляторних та дистрофічних порушень у вигляді повнокров'я, стазу та інфільтрації. Дані зміни

співвідносяться з дослідженнями інших авторів та демонструють наявність черепно-мозкової травми, саме легкого ступеня тяжкості.

У печінці статевозрілих щурів протягом дослідження переважали зміни гемомікроциркуляторного русла у вигляді, переважно, повнокров'я центральних і портальних вен та синусоїдних капілярів зі стазом крові, що супроводжувались периваскулярними та перипортальними лімфocитарними інфільтратами. Зміни гемомікроциркуляторного русла статевозрілих щурів досягли максимального ступеня проявів на 5 добу після травми, зокрема діаметр синусоїдних капілярів печінки піддослідних тварин збільшився втричі порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,001$). У стромі портальних трактів на останніх термінах дослідження простежувалося відкладення колагену, відбувалось потовщення стінок судин портальних трактів за рахунок колагенових волокон. Активність лімфocитів та макрофагів, а також зміни ендотеліоцитів у вигляді набряку ядер та цитоплазми також були характерними для печінки статевозрілих щурів. В той же час дистрофічні зміни клітин паренхіми носили скоріше спорадичний характер і не можуть оцінюватись як тенденційні.

У печінці статевонезрілих щурів протягом дослідження переважали зміни клітин паренхіми, що проявлялось їхньою дистрофією поряд із наявністю вогнищ активної регенерації гепатоцитів. Зміни гемомікроциркуляторного русла також відмічались у статевонезрілих щурів, однак спільними із дорослими щурами були лише повнокров'я вен та синусоїдних капілярів зі стазом крові. Діаметр синусоїдних капілярів статевонезрілих щурів, на відміну від такого показника у дорослих тварин, мав тенденцію до зниження протягом експерименту в порівнянні із контрольною групою, за виключенням 1-ої доби дослідження.

У нирках статевозрілих щурів, на 1-3 добу після травми переважали дисциркуляторні зміни у вигляді спазма артеріол, розширення капілярів і венозного русла зі стазом крові у судинах та еритроцитарні складжі. Зміни були системними та проявлялися в усіх структурах нирки. На 5-7 добу дисциркуляторні зміни наростали і супроводжувалися появою ділянок фокального руйнування звивистих каналців і

ниркових тілець. Такі зміни разом із скупченням та зонами розвитку діапедезу та периваскулярних крововиливів найкраще просліджувалися на межі між кірковою та мозковою речовиною нирки та на ділянках, близьких до ниркової капсули. На 14-21 добу зменшувалась інтенсивність дисциркуляторних та деструктивних змін. Переважали ділянки, будова яких наближалася до нирок тварин контрольної групи, хоча і були ознаки вогнищового периваскулярного склерозу, периваскулярні інфільтрати та склероз деяких ниркових тілець.

У нирках статевонезрілих щурів після ЧМТ легкого ступеня тяжкості в динаміці, теж виявлялись чіткі морфологічні зміни. Для початкових термінів більш характерним був набряк елементів каналцевого апарату із дистрофічними змінами епітелію каналців, що, фактично, був домінуючою ознакою протягом всього досліджу. Набряк супроводжувався дилатацією компонентів каналцевого апарату, однак прояв такої дилатації був меншим у порівнянні із статевозрілими щурами, що частково може бути пов'язано як із набряком, так і неповним морфологічним та функціональним розвитком епітелію каналців у молодих щурів. Зміни гемомікроциркуляторного русла також були присутні, однак виразно проявлялись вони лише на 3-ю добу дослідження і не мали такого ступеня прояву та поширеності, як спостерігалось у статевозрілих щурів. Зміни клубочків та капсули нефронів також були максимальними на 3-ю добу дослідження, в першу чергу, характерним було збільшення просвіту капсули і найбільший показник різниці діаметрів капсули та клубочків. Характерним для статевонезрілих щурів у порівнянні із статевозрілими щурами була відсутність фокальних запальних реакцій у вигляді лімфоцитарних інфільтратів.

У міокарді статевозрілих щурів виявились найглибші зміни гемомікроциркуляторного русла на 1-7 добу у вигляді стазу крові у судинах всіх калібрів, адгезії еритроцитів до стінок судин та формуванням пристінкових тромбів, а також розширення капілярів, що було максимальним на 1-у добу після травми, а саме в 3,8 рази вище показника контрольної групи ($p < 0,001$), та поступово знижувалась до показника контрольної групи на 21-у добу дослідження. Це супроводжувалось на-

бряком інтерстицію з незначним збільшенням кількості лімфоцитів у ньому, фокальними дрібними лімфоцитарними інфільтратами та появою поодиноких набряклих кардіоміоцитів із базофільною цитоплазмою, втратою посмугованості та набряком ядер.

У міокарді статевонезрілих тварин в гемомікроциркуляторному руслі також виявлялися зміни внаслідок ЧМТ, однак, на відміну від дорослих тварин, характерним була менша дилатація капілярів, та спостерігалась тільки на 1-у добу після ЧМТ. На подальших же термінах значення діаметру капілярів у молодих тварин було подібним до показника контрольної групи. Функціональна недорозвинутість капілярної сітки у молодих тварин у сукупності з меншою компенсаторною реакцією судинного русла призвела до того, що дистрофічні зміни кардіоміоцитів різного характеру у статевонезрілих щурів зустрічаються частіше, а ступінь проявів був більшим ніж у сатевозрілих щурів. При цьому частіше у вигляді фокальних вогнищ, а подекуди – у вигляді скупчення клітин із ознаками гідропічної дистрофії. Характерним виявилось те, що у молодих тварин були відсутні, навіть незначні, лімфоцитарні інфільтрати, у дорослих тварин вони спостерігалися на всіх термінах спостереження.

Таким чином, за допомогою комплексу патоморфологічних (гістологічних, морфометричних, патофізіологічних) та статистичних методів дослідження вперше виявлені морфологічні та морфометричні зміни внутрішніх органів статевозрілих та статевонезрілих щурів після ЧМТ легкого ступеня тяжкості в динаміці. Вперше експериментально з'ясовані особливості морфологічних змін внутрішніх органів у посттравматичному періоді легкої ЧМТ у статевозрілих та статевонезрілих щурів у різні терміни дослідження. Вперше виявлено морфологічні порушення у печінці, міокарді та нирках у статевонезрілих щурів. Вперше виявлено та порівняно різницю між морфологічними порушеннями у печінці, міокарді та нирках статевозрілих та статевонезрілих щурів.

Отримані результати дослідження розширюють уявлення про морфологічні порушення печінки, міокарду та нирок під впливом ЧМТ легкого ступеня тяжкості,

являються теоретичним підґрунтям для розробки діагностичних, лікувальних та прогностичних критеріїв при ЧМТ. Результати роботи мають практичне значення для морфологів, гепатологів, кардіологів та нефрологів, оскільки можуть служити морфологічною основою для розробки нових методів діагностики, профілактики та лікування патології печінки, міокарду та нирок внаслідок ЧМТ легкого ступеня тяжкості. Отримані результати дослідження структурних особливостей печінки, міокарду та нирок різного віку щурів в динаміці перебігу ЧМТ легкого ступеня тяжкості є фундаментальними даними, на які можуть спиратися дослідники при вивченні проблем експериментальної та клінічної гепатології, кардіології та нефрології.

Ключові слова: черепно-мозкова травма легкого ступеня тяжкості, статевозрілі щури, статевонезрілі щури, головний мозок, печінка, міокард, нирки, гемомікроциркуляторне русло.

ANNOTATION

Prus R. V. Morphological features of the brain, liver, myocardium and kidney of rats of different ages under conditions of experimental traumatic brain injury of mild severity. - As a manuscript.

Thesis for a Candidate's Degree of Medicine Sciences (doctor of philosophy) Speciality 14.03.01 «Normal Anatomy» – Odessa National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2021.

Studies have been carried out on 70 mature (3 months, 180-230 g) and 70 immature (20 days, 20-25 g) white rats of the Wistar line. All animals were divided into four groups: I - control group (10 mature rats); II - control group (10 immature rats); III - mechanical mild severity traumatic brain injury (TBI) was simulated for mature rats (60 animals); IV- mechanical mild severity TBI was simulated for immature rats (60 animals). The animals of the third and fourth test groups were taken out of the experiment on the first, third, fifth, seventh, fourteenth and twenty-first days after the TBI simulation. The following research methods were used: 1) dissection; 2)

pathomorphological / histological - examination of histological preparations (manufacture, colouring of histological slices and light microscopy of the products produced for microstructural research) 3) morphometric studies of the microvasculature and cell elements; 4) pathophysiological - Simulation of the TBI experimental model; 5) Mathematical and statistical processing of the results. Examined the brain, heart, liver, and kidneys of experimental animals.

Histologic examination of the brain of mature and immature rats after the simulated mild severity TBI found clear morphological changes in all cortex layers with hemomicrocirculatory and dystrophic disorders in the form of venous plethora, stasis and infiltration. These changes correlate with other authors' studies and show the presence of a craniocerebral injury of mild severity.

In the liver of mature rats, during the study dominated changes of microcirculatory flow in the form of predominantly a plethora of central and portal veins and sinusoidal capillaries with a stasis accompanied by perivascular and periportal lymphocytic infiltrates. Changes in the microvasculature of mature rats reached a maximum on the 5-th days after the injury, with the diameter of the liver sinusoidal capillaries of the experimental animals triple that of the control group ($p < 0.001$). In the stroma of the portal tracts at the last stages of the study, collagen deposition was observed, there was a thickening of the walls of the vessels of the portal tracts due to collagen fibers. The activity of lymphocytes and macrophages, as well as changes in endothelial cells in the form of edema of the nuclei and cytoplasm were also characteristic of the liver of mature rats. At the same time, dystrophic changes in the cells of the parenchyma were rather sporadic and cannot be assessed as tendentious.

In the liver of immature rats, changes in parenchymal cells predominated during the study, which was manifested by their dystrophy along with were found manifested by focal areas of active regeneration of hepatocytes. Changes in the microvasculature were also observed in immature rats; however, only venous plethora and sinusoidal capillaries with blood stasis were associated with adult rats. The diameter of the sinusoidal capillaries of immature rats, in contrast to this indicator in adult animals, had a

tendency to decrease during the experiment compared to the control group, excluding the first day of the study.

In the kidneys of mature rats, on the 1-3rd days after injury, discirculatory changes in the form of spasm of arterioles, expansion of capillaries and venous bed with stasis of blood in the vessels and erythrocyte sludge prevailed. The changes were systemic and manifested in all parts of the kidney. On the 5-7th day, discirculatory changes increased and were accompanied by the appearance of areas of focal destruction of convoluted tubules and renal corpuscles. Such changes, together with the accumulation and zones of development of diapedesis and perivascular hemorrhages, were better traced at the border between the layers of the kidney and in areas close to the renal capsule. On days 14-21, the intensity of discirculatory and destructive changes decreased. Plots with a structure close to the kidneys of animals in the control group prevailed, although there were signs of focal perivascular sclerosis, perivascular infiltrates and sclerosis of some renal corpuscles.

In the kidneys of immature rats after TBI of mild severity in dynamics, clear morphological changes were also determined. For the initial periods, the edema of the tubular apparatus elements with dystrophic changes in the tubular epithelium was more characteristic, which in fact was the dominant sign throughout the entire experiment. The edema was accompanied by dilatation of the tubular apparatus components; however, the manifestation of such dilatation was less than in sexually mature rats, which may be partially related to both edema and incomplete morphological and functional development of the tubular epithelium in young rats. Changes in the microvasculature were also present, but they were clearly manifested only on the third day of the study and did not have the same degree of manifestation and prevalence as was observed in mature rats. Changes in the glomeruli and capsule of nephrons were also maximal on the third day of the study; first of all, an increase in the lumen of the capsule and the greatest indicator of the difference in the diameters of the capsule and glomeruli were characteristic. The absence of focal inflammatory reactions in the form of lymphocytic infiltrates was characteristic of immature rats compared to mature rats.

In the myocardium of mature rats, the greatest changes in the microvasculature were found on days 1-7 in the form of blood stasis in vessels of all calibers, adhesion of erythrocytes to the walls of blood vessels and the formation of parietal blood clots, as well as expansion of capillaries, which was maximum on the first day after injury, namely in 3.8 times higher than in the control group ($p < 0.001$), and gradually decreased to that in the control group on the twenty-first day of the study. This was accompanied by edema of the interstitium with a slight increase in the number of lymphocytes in it, focal small lymphocytic infiltrates and the appearance of single edema cardiomyocytes with basophilic cytoplasm, loss of striation and edema of the nuclei.

In the myocardium of immature animals in the microvasculature, changes were also determined as in the result of TBI, however, in contrast to adult animals was characteristic less dilatation of capillaries, and was observed only on the first day after TBI. At subsequent periods, the values of the capillary diameter in young animals were similar to that of the control group. The functional underdevelopment of the capillary network in young animals, combined with a lower compensatory reaction of the vascular bed, led to the fact that dystrophic changes in cardiomyocytes of various nature in immature rats are more common, and the degree of manifestation was greater than in mature rats. Moreover, more often in the form of focal areas, and sometimes in the form of an accumulation of cells with signs of hydropic dystrophy. It was characteristic that young animals did not have, even insignificant, lymphocytic infiltrates; in adult animals they were observed at all periods of study.

Thus, using a complex of pathomorphological (histological, morphometric, pathophysiological) and statistical methods of research, morphological and morphometric changes were detected for the first time in the internal organs of mature and immature rats after TBI of mild severity in dynamics. For the first time, the features of morphological changes in internal organs in the post-traumatic period of mild TBI in mature and immature rats were experimentally elucidated in various terms of study. For the first time, morphological abnormalities were revealed in immature rats in the liver, myocardium and

kidneys. For the first time, the difference between morphological disorders in the liver, myocardium and kidneys of mature and immature rats was found and compared.

The obtained results of the study expand the understanding of morphological disorders of the liver, myocardium and kidneys under the influence of TBI of mild severity, they are the theoretical basis for the development of diagnostic, therapeutic and prognostic criteria for TBI. The results of the work are of practical importance for morphologists, hepatologists, cardiologists and nephrologists, since they can serve as a morphological basis for the development of new methods of diagnosis, prevention and treatment of liver, myocardial and kidney pathologies due to mild TBI. The obtained results of studying the structural features of the liver, myocardium and kidneys of rats of different ages in the dynamics of the course of mild TBI are fundamental data on which researchers can rely when studying the problems of experimental and clinical hepatology, cardiology and nephrology.

Key words: brain injury trauma of mild severity, mature rats, immature rats, brain, liver, myocardium, kidneys, hemomicrocirculation.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні особливості печінки та нирок статевозрілих та статевонезрілих щурів після модельованої черепно-мозкової травми. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 2(4): 160-3.

2. Kholodkova O, Prus R, Sadovska Y, Horiuk I, Ternovyi D. Peculiarities of structural changes in the liver, myocardium and kidneys of rats at different age under conditions of craniocerebral injury Deutscher Wissenschaftsherold. German science herald. 2017; (3): 39-41.

3. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні зміни печінки, міокарда і нирок щурів у динаміці перебігу експериментальної черепно-мозкової травми залежно від віку. Досягнення біології та медицини. 2018; (1): 13-7.

4. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Сучасні погляди на морфологічні порушення внутрішніх органів після черепно-мозкової травми. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 3(145): 46-50.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Прус РВ. Морфологічні зміни міокарду у тварин при черепно-мозковій травмі. Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення: Збірник матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. Дніпро, 14 -15 жовтня 2016 р. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2016. С. 98-9.

6. Прус РВ, Прус ІВ, Горюк ІА, Садовська ЮА, Терновий ДП. Морфологические изменения внутренних органов неполовозрелых крыс в острый период диффузной черепно-мозговой травмы. Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта: наук.-практ. конф. Одеса, 26 квітня 2017 р. Одеса: ОНМедУ, 2017. С. 67-8.

7. Prus R, Kholodkova O, Ternovyi D, Sadovska Yu, Horiuk I. Morphological features of the internal organs of the mature and immature rats in the acute period of diffusive craniocerebral trauma. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2017; 77(1): 57-8.

8. Прус РВ, Прус ІВ, Горюк ІА, Терновий ДП. Морфологічні зміни печінки щурів при черепно-мозковій травмі. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена, Одеса, 27-28 квітня 2017 р. Одеса: ОНМедУ, 2017. С. 24-5.

9. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Особливості структурних змін міокарду статевозрілих та статевонезрілих щурів після експериментальної черепно-мозкової травми. Морфологія людини та тварин: матеріали III Всеукраїнської наук.-практ. конференції, присвяченої 70-ій річниці з дня народження професора О. І. Цебржинського, Миколаїв, 02-03 листопада 2017 р. Миколаїв: Миколаївський нац. ун. імені В. О. Сухомлинського, 2017. С. 61-2.

10. Прус РВ, Головашич ЮО, Горюк ІА, Терновий ДП. Морфологічні зміни нирок у статевонезрілих щурів після черепно-мозкової травми. Сучасні теоретичні

та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова, Одеса, 19-20 квітня 2018 р. Одеса: ОНМедУ, 2018. С. 25-6.

11. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні особливості печінки статевозрілих та статевонезрілих щурів у динаміці черепно-мозкової травми. Key issues of education and sciences: development prospects for Ukraine and Poland, 20-21 July, Vol. 5, Stalowa Wola. Republic of Poland, 2018. P. 72-3.

12. Аппельханс ОЛ, Прус РВ, Прус ІВ. Морфометричні особливості печінки статевозрілих щурів після модельованої експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в динаміці. Збірник тез доповідей VII Конгресу наукового товариства АГЕТ України, Одеса 2-4 жовтня, 2019 р. Одеса: Бондаренко МО, 2019. С. 365.

13. Прус РВ, Прус ІВ. Морфологічні та морфометричні особливості міокарда статевозрілих щурів після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна, Одеса, 9-10 квітня 2020 р. Одеса: ОНМедУ, 2020. С. 25.

14. Прус РВ, Прус ІВ, Аппельханс ОЛ, Логаш МВ. Інтенсивність появу колагеногенезу в печінці, нирках та міокарді статевозрілих щурів після експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в динаміці. Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини: матеріали Всеукраїнської конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 9-11 квітня 2020 р. Тернопіль: ТНМУ, 2020; (1): 173-5.

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МОРФОЛОГІЮ ОРГАННИХ ПОРУШЕНЬ ВНАСЛІДОК ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	23
1.1. Епідеміологія та наслідки черепно-мозкової травми	23
1.2. Патогенез та морфологічні особливості вторинних ушкоджень при черепно-мозковій травмі	27
1.3. Морфогенез патологічних змін внутрішніх органів при черепно-мозковій травмі різного ступеня тяжкості	35
1.4. Експериментальне моделювання закритої черепно-мозкової травми	41
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	44
2.1. Відбір тварин для дослідження	44
2.2. Моделювання черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості	45
2.3. Морфологічні методи дослідження.	46
2.4. Морфометричні методи дослідження	47
2.5. Статистичні методи дослідження	47
РОЗДІЛ 3 МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ПЕЧІНКИ, НИРОК ТА МІОКАРДУ В ІНТАКТНИХ СТАТЕВОЗРІЛИХ ТА СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ	49
3.1. Гістологічні дослідження головного мозку щурів	49
3.2. Морфологічний стан печінки щурів	49

	14
3.3. Морфологічний стан нирок щурів	54
3.4. Морфологічний стан міокарду щурів	59
РОЗДІЛ 4 МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ПЕЧІНКИ, НИРОК ТА МІОКАРДУ У СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЛЕГКОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ	64
4.1. Гістологічні дослідження головного мозку статевозрілих щурів після модельованої черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості	64
4.2. Морфологічні та морфометричні особливості печінки статевозрілих щурів після травми	66
4.3. Морфологічні та морфометричні особливості нирок статевозрілих щурів після травми	77
4.4. Морфологічні та морфометричні особливості міокарду статевозрілих щурів після травми	92
РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ПЕЧІНКИ, НИРОК ТА МІОКАРДУ У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЛЕГКОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ	103
5.1. Гістологічні дослідження головного мозку статево незрілих щурів після травми	103
5.2. Морфологічні та морфометричні особливості печінки статево незрілих щурів після травми	104
5.3. Морфологічні та морфометричні особливості нирок статево незрілих щурів після травми	113
5.4. Морфологічні та морфометричні особливості міокарду статево незрілих щурів після травми	123
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	135
ВИСНОВКИ	151

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	15
ДОДАТКИ	154
	178

15

154

178

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ**

- АлАТ – аланінамінотрансфераза;
АсАТ – аспартатамінотрансфераза;
АТФ – аденозинтрифосфат;
БАР – біологічно активні речовини;
ВЖК – вільні жирні кислоти;
ГМ – головний мозок;
ГМЦ – гемомікроциркуляція;
ГМЦР – гемомікроциркуляторне русло;
ЗЧМТ – закрита черепно-мозкова травма;
ЛДГ – лактатдегідрогеназа;
ЛП – ліпопротеїди;
МСМ – молекули середньої маси;
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів;
ТАГ – триацилгліцерол;
ТМ – травматична хвороба;
ТХГМ – травматична хвороба головного мозку;
ХС – холестерол;
ЧМТ – черепно-мозкова травма;
ШКТ – шлунково-кишковий тракт;

ВСТУП

Актуальність теми. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини, яка відіграє домінуючу роль у захворюваності та летальності населення економічно розвинутих країн [1–3]. Вказана медична проблема є мультидисциплінарною в галузі практичної та експериментальної медицини та біології, яка додатково до медичної має важливу соціальну значущість, зважаючи на молодий вік пацієнтів, які зазнають травматичних впливів, а також на значну кошовність їх лікування [1, 4, 5]. Особлива актуальність цієї проблеми обумовлена тим, що при ЧМТ найчастіше страждають люди молодого (від 20 до 50 років) та, що є найважливішим в економічному аспекті, працездатного віку. За даними ВООЗ, частота ЧМТ зростає в середньому на 2 % щороку [3].

ЧМТ має генералізований вплив на організм, викликаючи загальну адаптаційну реакцію, яка проявляється комплексом патофізіологічних та морфологічних змін не лише в осередку безпосереднього механічного пошкодження, а й в різних органах та системах організму [6–8].

Важливе значення для сучасної медицини мають церебровісцеральні порушення при ЧМТ, які спричиняють цілий каскад молекулярних змін – вторинних уражень, які призводять до гіпоксії, вивільнення ендогенних збудливих амінокислот, утворення прозапальних субстанцій та вільних радикалів. Поєднання нейродинамічних та деструктивних процесів у різних відділах головного мозку при ЧМТ також зумовлює порушення функцій внутрішніх органів [6, 9–11].

Попри те, на даний час існує незначна кількість експериментальних досліджень, що розкривають зміст морфологічних порушень внутрішніх органів статевозрілих та статевонезрілих щурів внаслідок ЧМТ, особливо у відтермінованому періоді. Стосовно дитячої ЧМТ відомо, що відмінною особливістю динаміки та клінічної картини ЧМТ у дітей є вплив травматичного чинника на мозок, ріст та розвиток якого ще не закінчився. У зв'язку з цим, навіть ЧМТ легкого ступеня тяжкос-

ті у дитячому віці не проходить без наслідків [4, 12, 13, 14].

Показано, що при тяжкій ЧМТ, особливо в її гострому періоді, частіше за все виникає печінкова та ниркова недостатність, а також окремі порушення в коронарних судинах та міокарді [15–21]. При цьому слід розуміти, що будь-яку шокову (травматичну) ситуацію дослідники трактують в аспекті розвитку неспецифічної резистентної (захисної) реакції організму, яка в гострій фазі стає схожою до адаптаційному синдрому [10, 22–26].

Незважаючи на велику частку морфологічних досліджень внутрішніх органів внаслідок ЧМТ, на сьогодні існують поодинокі експериментальні дослідження, які розкривають зміст морфології внутрішніх органів щурів внаслідок ЧМТ легкого ступеня тяжкості, особливо у статевонезрілих щурів. Також майже відсутні дані стосовно диференційної характеристики та розмаїтості морфології внутрішніх органів щурів різного віку. Саме це дає фундамент для експериментальних досліджень морфологічної картини внутрішніх органів після легкої ЧМТ у щурів різного віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена Вченою радою медичного факультету № 3 Одеського національного медичного університету (протокол № 4 від 22 жовтня 2020 р.). Дисертаційна робота виконана в рамках НДР «Біологічні ефекти збагаченої тромбоцитами плазми за фізіологічних умов та при експериментальному індукуванні патологічного процесу» (№ держреєстрації 0111u010172), та в рамках НДР «Розробка та обґрунтування способів корекції фіброзних змін печінки при хронічному гепатиті та цирозі печінки» (№ держреєстрації 0116u008927), що виконувались на кафедрі анатомії людини Одеського національного медичного університету в 2013 – 2016 рр., та 2017 – 2019 рр.

Мета дослідження. Встановлення особливостей морфологічних змін головного мозку, печінки, міокарду та нирок щурів різного віку на 1-у, 3-ю, 5-у, 7-у, 14-у та 21-у добу після експериментальної механічної ЧМТ легкого ступеня тяжкості.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати морфологічний стан головного мозку, печінки, нирок та міокарду здорових статевозрілих та статевонезрілих щурів.

2. Дослідити особливості морфології мозкової тканини при черепно-мозковій травмі легкого ступеня тяжкості у статевозрілих та статевонезрілих щурів.

3. Виявити морфологічні та морфометричні особливості печінки, нирок та міокарду статевозрілих щурів після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості.

4. З'ясувати морфологічні та морфометричні особливості печінки, нирок та міокарду статевонезрілих щурів після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості.

5. Співставити особливості морфологічних змін внутрішніх органів у статевозрілих та статевонезрілих щурів в динаміці перебігу черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості.

Об'єкт дослідження – морфологічні та морфометричні особливості головного мозку, печінки, нирок та міокарду статевозрілих та статевонезрілих щурів за умов експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості.

Предмет дослідження – головний мозок, печінка, нирки та міокард різного віку щурів.

Методи дослідження – в дисертації використано експериментальне моделювання механічної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості, препарування, морфологічний (гістологічний, мікроскопічний, морфометричний) та статистичний методи дослідження, що дозволили встановити морфологічні та морфометричні особливості головного мозку, печінки, нирок та міокарду різного віку щурів у нормі та за умов черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в динаміці.

Наукова новизна одержаних результатів. За допомогою комплексу морфологічних (гістологічних, морфометричних) та статистичних методів дослідження вперше виявлені морфологічні та морфометричні зміни внутрішніх органів статевозрілих та статевонезрілих щурів після ЧМТ легкого ступеня тяжкості. Вперше експериментально з'ясовані особливості морфологічних змін внутрішніх органів у

посттравматичному періоді легкої ЧМТ у статевозрілих та статевонезрілих щурів у різні терміни дослідження. Вперше виявлено морфологічні порушення у печінці, міокарді та нирках у статевонезрілих щурів. Вперше виявлено та порівняно різницю між морфологічними порушеннями у печінці, міокарді та нирках статевозрілих та статевонезрілих щурів.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дослідження розширюють уявлення про морфологічні порушення печінки, міокарду та нирок під впливом ЧМТ легкого ступеня тяжкості, являються теоретичним підґрунтям для розробки діагностичних, лікувальних та прогностичних критеріїв при ЧМТ. Результати роботи мають практичне значення для морфологів, гепатологів, кардіологів та нефрологів, оскільки можуть служити морфологічною основою для розробки нових методів діагностики, профілактики та лікування патології печінки, міокарду та нирок внаслідок ЧМТ легкого ступеня тяжкості. Отримані результати дослідження структурних особливостей печінки, міокарду та нирок різного віку щурів в динаміці перебігу ЧМТ легкого ступеня тяжкості є фундаментальними даними, на які можуть спиратися дослідники при вивченні проблем експериментальної та клінічної гепатології, кардіології та нефрології.

Впровадження результатів дослідження. Основні положення та висновки дисертаційної роботи впровадженні в наукову роботу кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського; кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри медико-біологічних дисциплін Національного університету фізичного виховання і спорту України.

Особистий внесок дисертанта. Дисертація є самостійною науковою працею автора, внесок якого є основним у виборі мети та завдань, об'єму і методів дослідження, проведенні патентно-інформаційного пошуку за темою досліджень. Автором особисто виконано весь обсяг експериментальних досліджень, пов'язаних з

відтворенням моделі механічної черепно-мозкової травми. Здобувач зробив науковий аналіз, обговорення отриманих результатів, сформулював основні положення та висновки. Автор самостійно проводив статистичну обробку отриманих результатів досліджень. Аналіз результатів, отриманих при дослідженні морфологічних особливостей печінки, нирок та міокарду різного віку щурів внаслідок ЧМТ легкого ступеня тяжкості здійснено за допомогою д.мед.н., професора Апельханс О. Л., за що автор висловлює їй подяку. В опублікованих в співавторстві з науковим керівником і колегами роботах, автору належать основні ідеї та розробки стосовно проведення експерименту, гістологічних досліджень, оформлення та написання статей і тез.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (Дніпро, 2016); на науково-практичній конференції «Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта» (Одеса, 2017); на 13-th International Congress Polish Neuroscience Society, PTBUN (Warsaw, 2017); на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (Одеса, 2017); на III Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій 70-ій річниці з дня народження професора О. І. Цебржинського (Миколаїв, 2017); на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження С. І. Корхова «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)» (Одеса, 2018); на development prospects for Ukraine and Poland «Key issues of education and sciences» (Stalowa Wola, 2018); на VII Конгресі наукового товариства АГЕТ України (Одеса, 2019); на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (Одеса, 2020); на Всеукраїнській конференції з міжнародною участю «Медико-

біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (Тернопіль, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, з яких – 3 у вітчизняних фахових виданнях, рекомендованих для публікацій результатів дисертаційних робіт, 1 – у закордонному виданні (Німеччина), 10 – у матеріалах конференцій та симпозиумів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 185 сторінках друкованого тексту, з них 137 сторінки основного тексту. Дисертація містить такі розділи: анотація, вступ, аналітичний огляд літератури, матеріали та методи дослідження, три розділи результатів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, список використаних джерел, додатки. Робота ілюстрована 13 таблицями, 84 рисунками. Список використаних джерел літератури складається з 241 джерела, із яких 101 – кирилицею і 140 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МОРФОЛОГІЮ ОРГАННИХ ПОРУШЕНЬ ВНАСЛІДОК ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія та наслідки черепно-мозкової травми

У сучасній світовій медицині, незважаючи на великі досягнення в медичній науці та покращення якості надання медичної допомоги зберігаються захворювання з великим рівнем інвалідизації та смертності населення, серед яких провідним є черепно-мозкова травма (ЧМТ) [2, 3, 5, 12, 27–30]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), поряд з онкологічними та серцево-судинними захворюваннями травматичні хвороби посідають третє місце серед причин інвалідності та летальності населення у всьому світі. Зокрема, 70 % від загальної кількості травматичних хвороб належить черепно-мозковій травмі (ЧМТ). Відомо, що частота ЧМТ щорічно зростає в середньому на 2 %, і на початок ХХІ ст. кількість інвалідів внаслідок травматичних ушкоджень нараховує вже більше 5 млн. осіб [3, 5, 31–35].

Збільшення кількості випадків ЧМТ безпосередньо пов'язане із зростанням загального рівня травматизму, структура якого в останні роки складається з побутового травматизму, аварійності, промислових травм, наслідків стихійних лих, а також локальних військових конфліктів, що для України на цей час являється дуже актуальним [1, 31, 36].

У різних регіонах України частота ЧМТ щорічно становить від 400 до 420 випадків на 100 тисяч населення [31], в США – приблизно 95 випадків на 100 тисяч населення [37], в країнах ЄС – 235 випадків на 100 тисяч населення [32]. Загалом у різних країнах світу частота ЧМТ становить від 90 до 280 випадків на 100 тисяч населення [30, 33].

Щорічно летальність від ЧМТ у різних регіонах України складає від 2,2 до 2,4 на 10 тисяч населення, з яких 59 % постраждалих вмирають ще на догоспітальному етапі, а 41 % – у стаціонарі [28, 36]. У США смертність від ЧМТ щорічно становить 1,8-2,2 на 10 тисяч населення [37]. У країнах ЄС – 2,3 на 10 тисяч населення [32]. Загальна летальність при ЧМТ складає – 4,1-12,6 %, а при тяжких формах – 30-70 % [32].

Епідеміологічні дослідження свідчать про те, що переважна кількість потерпілих від ЧМТ є діти (поширеність ЧМТ становить 37,6 % від загальної структури травматизму) та люди молодого і працездатного віку [12, 13, 31, 36, 38]. Серед дорослих постраждалих частота інвалідизації внаслідок тяжкої ЧМТ становить – 59,1 %, середнього ступеня тяжкості – 5,7 %, та легкого ступеня – 0,5 % [27, 36]. При цьому через 1,5-2 роки після перенесеної черепно-мозкової травми, лише у 30 % травмованих настає повне клінічне одужання та соціальна компенсація, а у решти 70 % зберігається неврологічна патологія та формуються нові неврологічні синдроми, що у більшості випадків (45,7 %) призводить до втрати працездатності [29, 36].

В структурі закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ) 5 % припадає на важку ЧМТ, 15 % – на середню, а 80 % – на легку. Прогноз важкої ЗЧМТ у більшій кількості випадків не є сприятливим через тяжке відновлення функцій вищої нервової діяльності та соціальної адаптації, а також розвиток вторинних ускладнень у посттравматичному періоді [39–41].

Незважаючи на відносно легкий перебіг ЗЧМТ легкого ступеня тяжкості, у посттравматичному періоді часто проявляються її віддалені наслідки, що призводять до втрати працездатності, і навіть до інвалідності [1, 31, 42, 43]. Адже повне одужання після легкої ЧМТ настає лише у 20 % постраждалих, а у 80 % – спостерігаються неврологічні порушення, які в деяких випадках ускладнюються психічними розладами та епілепсією [31, 43].

Травма головного мозку є не тільки медичною, але й важливою соціально-економічною проблемою. Витрати на лікування постраждалих від ЧМТ лише в

США доходять до 50 мільярдів доларів на рік. Значний об'єм цієї суми витрачується на лікування пацієнтів з тяжкою ЧМТ [34, 35, 37]. Витрати на надання первинної допомоги з ЗЧМТ перевищують 15 тисяч доларів, а приймаючи до уваги наступні витрати на реабілітацію постраждалих, вони стають ще більшими [35, 37].

Таким чином, у сучасній медицині віддалені наслідки ЧМТ, особливо легкого ступеня тяжкості, призводять до соціально-трудової дезадаптації зі втратою працездатності, особливо серед людей молодого віку, що надає даній проблемі глобального загально-медичного та соціального-економічного значення.

Вперше класифікація черепно-мозкової травми була запропонована Petit (1774), який розподілив усі закриті ЧМТ на три основні клінічні групи – струс, забій та стиснення головного мозку [44, 45]. Цією класифікацією користувались досить тривалий час, а в деяких країнах і на сьогодні використовують класифікацію Petit, проте з поправками [46, 47].

У зв'язку зі складністю та розмаїтістю клінічних проявів закритої черепно-мозкової травми, провідні фахівці зіткнулися з необхідністю розширення класичного розуміння характеристики закритої травми мозку. Через це з'явилась велика кількість класифікацій ЗЧМТ (Аствацетуров М. И., 1938; Карчикян С. И., 1939; Зограбян С. Г., 1962 та ін.) [44–46, 48].

У сучасній світовій медицині показано, що класифікацію черепно-мозкової травми необхідно засновувати на комплексному огляді її біомеханіки, виду, патогенезу, типу, характеру, ступеня тяжкості, клінічної форми, періоду протікання та наслідків [47–50]. Саме тому, сьогодні використовують наступну класифікаційну структуру черепно-мозкової травми (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Класифікація ЧМТ [44, 45, 47–49].

За біомеханікою:	ударно-протиударна прискорення-уповільнення змішана
------------------	---

Продовження табл. 1.1

За видом:	вогнищева дифузна змішана
За патогенезом:	первинне ураження мозку вторинне ураження мозку
За типом:	ізольована сполучена комбінована
За характером:	закрита відкрита не проникаюча відкрита проникаюча
За ступенем тяжкості:	легка середнього ступеня тяжкості тяжка
За клінічною формою:	струс головного мозку забій головного мозку дифузне аксональне пошкодження стиснення мозку стиснення голови
За періодом ЧМТ:	гострий проміжний віддалений
За наслідками ЧМТ:	тканинні ліквородинамічні судинні інші

1.2. Патогенез та морфологічні особливості вторинних ушкоджень при черепно-мозковій травмі

Як показує аналіз літератури, сучасні уявлення патогенезу черепно-мозкової травми будуються на принципово нових підходах до розуміння патологічних процесів, що відбуваються в мозку та в організмі хворого з моменту отримання черепно-мозкової травми. Численні клінічні та експериментальні дослідження доводять, що основним компонентом патогенезу травми мозку при ЧМТ є теорія первинного і вторинного ушкодження головного мозку [23, 24, 26, 51, 51–59].

Первинне ушкодження головного мозку дуже добре освітлено в літературі, доведено, що воно виникає в момент механічної травми, і являє собою безпосереднє ураження аксонів та нейронів мозку, що призводить до розвитку синаптичних розривів, вогнищевих і дифузних змін в мозковій тканині та мікроциркуляторному руслі [26, 51, 60–62].

До первинного пошкодження головного мозку відносять дифузне аксональне пошкодження, вогнищеві пошкодження мозкової тканини, порушення гемо- та ліквороциркуляції з субарахноїдальними та внутрішньо-шлунковими крововиливами, набухання мозку, як наслідок набряку, гідроцефалію та венозне повнокров'я. Звертає на себе увагу той факт, що навколо вогнища ушкодження формується зона пенумбри (зона перифокального гальмування), в якій клітини зберігають морфологічну цілісність, але стають вкрай чутливими до найменших змін доставляння кисню [49, 63–65]. В результаті виникає низка патологічних порушень, які запускають цілий каскад молекулярних змін – вторинних уражень [10, 22]. При мікроскопічному дослідженні первинного ушкодження головного мозку виявляються порушення ультраструктури осьових циліндрів нейронів у півкулях, мозолистому тілі та стовбурі, а саме, спостерігається натягнення та скручування довгих аксонів в товщині основних структур мозку, що призводить до рефракції та розривів аксонів з витіканням аксоноплазми нейронів та явищами демієлінізації у провідних шляхах білої

речовини півкуль [25, 49, 54, 58, 66–68].

Вторинні ушкодження головного мозку являють собою запальну реакцію, яка розвивається у відповідь на первинне ушкодження. Ці ушкодження відбуваються у віддаленому періоді ЧМТ і призводять до незворотного ішемічного пошкодження клітин в зоні ураження. Характерним являється те, що в патологічний процес залучаються інтактні, не травмовані клітини, саме це призводить до ускладнення первинної травматизації головного мозку при ЧМТ [10, 22–24, 54, 59, 62, 68–70]. Показано, що в перші години після ЧМТ вторинні ураження головного мозку супроводжуються гіпоксією, гіпоксемією та гіперкапнією, що надалі призводить до порушення кисневого балансу на етапі доставляння, транспортування та споживання кисню до тканин. Потім виникають порушення мозкової мікроциркуляції та оксигенації, що призводить до ішемічного пошкодження головного мозку [10, 22, 54, 57, 65]. Чинники, які сприяють виникненню вторинних ішемічних пошкоджень головного мозку, поділяють на інтракраніальні (порушення гемо- та ліквороциркуляції, набухання мозку, гідроцефалія та венозне повнокров'я), та екстракраніальні (анемія і гіпоксемія, артеріальна гіпертензія та гіпотензія, гіперосмолярність та гіпоосмолярність та ін.) [10, 22, 49, 59]. Показано, що вторинні пошкодження головного мозку протікають з певною періодичністю, для виявлення якої використовують оцінку клінічних, патофізіологічних та морфологічних критеріїв.

Зважаючи на періодичність перебігу вторинних пошкоджень головного мозку внаслідок черепно-мозкової травми, численні клінічні дослідження виділяють 3 основні періоди перебігу ЧМТ: гострий, проміжний та віддалений, які напряду залежать від ступеня тяжкості ЧМТ (табл. 1.2) [44, 47, 51].

Таблиця 1.2

Періоди перебігу ЧМТ [44, 47, 51].

I – гострий (період гострої реакції на травму)	Тривалість залежить від ступеня тяжкості ЧМТ: легка – до 3 тижнів, середнього ступеня тяжкості - до 5 тижнів, тяжка ЧМТ – до 10 тижнів.
--	---

Продовження табл. 1.2

II – проміжний	Тривалість періоду після ЧМТ легкого ступеня тяжкості – до 2 місяців, середнього ступеня тяжкості – до 4 місяців, важкого ступеня – до 6 місяців.
III – віддалений	Характеризується клінічним одужанням, або ж максимально допустимою реабілітацією.

У гострому періоді за даними КТ та МРТ спостерігаються різноманітні вогнищеві і дифузні зміни мозкової тканини зі звуженням або розширенням порожнин мозку з порушенням ліквородинаміки. Патоморфологічна картина гострого періоду характеризується дифузними ультраструктурними змінами у нейронах з дифузно-аксональними пошкодженнями мозкової тканини та порушеннями мікроциркуляції у вигляді набряку та ішемічного ураження нейронів [7, 47, 49, 72, 73].

У проміжному періоді ЧМТ відбувається відновлення гемостазу з активацією компенсаторно-захисних процесів організму. За даними КТ та МРТ проміжний період характеризується подальшою дислокацією порожнин мозку з розгортанням різних вогнищевих та дифузних посттравматичних процесів у мозковій тканині. Морфологічна картина мозку у проміжному періоді характеризується наявністю репаративних та регенеративних процесів. Деструкція окремих ділянок кори призводить до посиленого функціонування клітин сусідніх ділянок, за рахунок гіпертрофії та гіперплазії [7, 47, 49, 73].

За даними КТ та МРТ у віддаленому періоді ЧМТ спостерігаються посттравматичні та вогнищеві дифузні зміни мозкової тканини, підболоноккових просторів та шлуночків, які мають тенденцію до пластичної перестройки з регенеративними процесами [49].

Звертає увагу на себе той факт, що гострий період ЧМТ у дітей виявляється значно коротшим ніж у дорослих (при ЧМТ легкого ступеня тяжкості – до 10 діб, при травмі середнього ступеня тяжкості – 15-20 діб, при важкій ЧМТ – до 21-28 до-би). Разом з цим у дітей істотно збільшується проміжний період (при легкій ЧМТ –

до 6 місяців, при травмі середнього ступеня тяжкості – до 1-1,5 року, при тяжкій ЧМТ – до 2 років). Віддалений період при травмі легкого та середнього ступеня тяжкості триває до 2,5 років, а при ЧМТ тяжкого ступеня – до 3-4 років [38, 74–76].

З патофізіологічної точки зору, вторинні ураження мозку в гострому періоді ЧМТ призводять до вивільнення ендogenous збудливих амінокислот, утворення вільних радикалів та клітинної гіпоксії. З розвитком гіпоксії у мозковій тканині накопичуються недоокислені продукти метаболізму та розвивається ацидоз, який посилює порушення мозкової гемодинаміки, і в свою чергу спричиняє розлади функціонування інших органів та систем організму (6, 10, 22, 24–26, 63, 64, 77–80).

Багато дослідників доводять, що ЧМТ є сильним стрес-фактором для всього організму, у зв'язку з цим під дією великої кількості цитокінів (тригери стрес-реакції) виникає активація симпато-адреналової системи, внаслідок чого підвищується концентрація катехоламінів у крові, лікворі та добовій сечі, що призводить до різноманітних вегето-вісцеральних реакцій з проявами артеріальної гіпертензії, підвищення основного обміну, гіпертермії, зростанням білкового катаболізму та ін. [25, 63, 64, 77–81]. Показано, що при дисрегуляції катехоламінів та глюкокортикоїдів виникає ушкодження клітин з залученням в патологічний процес нервово-гуморального апарату, що в свою чергу призводить до дисбалансу внутрішнього середовища організму з порушенням діяльності майже усіх органів та систем [10, 22, 25, 63, 78, 82, 83].

Оцінку стану вегетативної нервової системи здійснюють шляхом аналізу серцевого ритму (кардіоінтервалографія) [84]. Варіабельність серцевого ритму є одним з найпоширеніших методів математичного аналізу функціонування синусового ритму та дає можливість виявити особливості адаптаційно-компенсаторних механізмів усього організму в цілому. Синусний вузол серця іннервується симпатичною та парасимпатичною вегетативною нервовою системами. Показано, що у відповідь на будь-який подразник екзогенної чи ендogenous природи виникають захисно-приспосувальні реакції, характер яких визначається змінами нервової та гуморальної регуляції кровообігу. Тим самим певні зміни нервово-гуморальної регуляції

кровообігу впливають на структурні співвідношення показників синусного ритму [85–87].

Численні зв'язки вегетативних центрів з гіпоталамусом, корою великих півкуль та мозочком сприяють змінам варіабельності серцевого ритму та визначають його як один із основних маркерів стану нервової системи при ЧМТ [84–87]. Тобто варіаційна пульсометрія демонструє можливість оцінки стану вегетативного кровообігу і взаємодію симпатичного та парасимпатичного відділів автономної нервової системи [86, 87]. Вивільнення великої кількості катехоламінів при активації симпато-адреналової системи призводить до стимуляції тканинного дихання в мітохондріях з наступною гіпервідновленістю. Деякі вчені відзначають, що саме це є головною причиною внутрішньоклітинного оксидативного стресу [25, 63, 64, 77, 78, 80].

Чисельними дослідженнями доведено [82, 83, 88–94], що вторинні ушкодження головного мозку при ЧМТ залучають у патологічний процес центральні (гіпоталамо-гіпофізарні) та периферичні (нирково-надниркові) механізми регуляції водно-електролітного та осмотичного гомеостазу, порушуючи їх регуляцію. В подальшому це призводить до втрати води нирковими каналцями, зменшення вмісту натрію, азоту, сечовини, креатиніну, та ускладнюється розвитком гіперосмолярного синдрому, внаслідок чого виникає абсолютний збій адаптаційної імунної відповіді організму на стрес-фактор, з порушенням тканинного обміну, результатом чого є порушення мікроциркуляції у паренхіматозних органах [6, 82, 83, 88–90].

Показано, що в гострому періоді ЧМТ, в першу чергу, виникають порушення енергетичного обміну [95–99]. Ці розлади обумовлені тривалим збільшенням потреби тканин організму у субстратах окиснення та підтримуються значним порушенням кисневого балансу, оскільки у потерпілих досить тривалий час спостерігається артеріальна гіпоксемія, що зумовлена зменшенням кисневої ємності крові за рахунок нестачі гемоглобіну. Крім того, розлади енергетичного обміну визначаються зменшенням резервів глікогену з обмеженням можливостей поповнення резервів глюкози за рахунок глюконеогенезу [95–98, 100–107].

Продемонстровано, що в гострому періоді після травми мозку, особливо тяжкого ступеня, спостерігається підвищення загального метаболізму, яке становить в середньому 140 % від основного рівня [105, 106, 108]. Дослідники пов'язують це зі стресовою реакцією організму на травму, катехоламінією, підвищенням м'язового тону, мобілізацією глюкокортикоїдного ланцюга нейроендокринної регуляції, судомами та ін. За даними Kim H. J. [96] після тяжкої ЧМТ спостерігається гіперглікемія та збільшення в крові лактату та пірувату, що зумовлено зниженням засвоєння глюкози тканинами та нестачею ендogenous інсуліну.

Біохімічні дослідження при тяжкій ЧМТ також підтверджують посилення загального обміну з інтенсивним підвищенням катаболізму. Дослідження ферментів виявляють збільшення активності протеїназ у крові, амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ), альдолази, лактатдегідрогенази (ЛДГ), та діастази [99, 107].

Відомо, що вже в перші хвилини після ЧМТ відбувається надмірна активація у головному мозку перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [99]. Активація процесів ПОЛ у сукупності із впливом інших супутніх пошкоджуючих факторів відіграє важливу роль у виникненні набряку мозку, порушенні гемомікроциркуляції, пошкодженні гемато-енцефалічного бар'єру та дезінтеграції найважливіших процесів у тканині мозку [99, 101].

У деяких дослідженнях [98, 99] показано, що при травматичному ураженні мозку виникає порушення ліпідного обміну, а саме: змінюється вміст холестеролу (ХС) та його ефірів, триацилгліцеролів (ТАГ), вільних жирних кислот (ВЖК) і ліпопротеїдів сироватки крові. Відомо, що ліпопротеїди (ЛП) плазми крові являються основною транспортною системою для ліпідів, ксенобіотиків та біологічно активних речовин (БАР) і здатні швидко впливати на функціональну активність ряду клітин крові та судинної стінки. Саме тому, порушення їх функціонування спричиняє каскад патогенетичних процесів у ліпідному обмінні.

Отже, у відповідь на ЧМТ в організмі поєднується посилення катаболізму, а саме підвищення основного обміну, порушення ліпідного обміну та збільшене використання ліпідів з жирової клітковини у якості енергетичних ресурсів. Водночас,

окислювальні процеси не забезпечують достатню акумуляцію енергії, про що свідчать зниження в крові вмісту аденозинтрифосфату (АТФ), креатин-фосфату з переважанням анаеробного гліколізу та розвитком лактацидозу мозку з подальшим його набряком [104, 106, 107].

Також, порівняно велика кількість клінічних досліджень присвячена синдрому ендогенної інтоксикації, який розвивається після черепно-мозкової травми різного ступеня тяжкості, і призводить до зниження детоксикаційної та білоксинтетичної функції печінки, ниркової недостатності, та порушенню бар'єрної функції кишок [109–113]. Саме у разі прискорення процесів катаболізму, порушення обміну речовин та порушення мікроциркуляції виникає токсичне ураження різних органів та тканин організму [110, 114].

Відомо, що субстратом, який відповідає за виникнення локальних ефектів ендогенної інтоксикації, є молекули середньої маси (МСМ) [115, 116]. Ці речовини, переважно пептидної природи, утворюються в тканинах організму в результаті протеолітичного розпаду білків та викликають стан загальної інтоксикації. МСМ об'єднує гетерогенну групу речовин – пептиди, нуклеопептиди, поліаміни, ендорфіни, багатоатомні спирти, певні гуморальні регулятори, серед яких основними є інсулін та глюкагон. Продукти розпаду ліпідів (альдегіди, епоксиди та діальдегіди) здійснюють пошкоджуючий вплив на різні структури клітин, білків, нуклеїнових кислот та є ендопатогенами [110, 111, 115].

Отже, накопичення МСМ являється не тільки маркером ендоінтоксикації, але в подальшому призводить до посилення перебігу інтоксикаційного процесу, набуваючи значення вторинних токсинів, тим самим здійснюючи вплив на життєдіяльність усіх систем та органів організму. Саме тому, на сьогоднішній день інтоксикацію організму при ЧМТ розглядають як один із найбільших критеріїв, який визначає тяжкість стану людини і тварини.

Враховуючи різноманітність та важкість вторинних порушень внаслідок травми мозку, деякі сучасні клінічні дослідники відносять ЧМТ до травматичної хвороби (ТХ) [49, 57, 60, 117, 118]. На сьогоднішній день ТХ при ЧМТ являє собою

патологічний процес, який запускається руйнівною дією механічної енергії на головний мозок та характеризується різноманітністю клінічних форм, єдиною етіологією та певною послідовністю виникнення та зникнення посттравматичних порушень у різних органах та системах організму [49, 118].

Показано [49, 53, 118], що множинність патологічних комплексів при ТХ від моменту черепно-мозкової травми мають умовну послідовність патоморфологічних та патофізіологічних процесів, виразність яких проявляється в різні часові періоди.

У зв'язку з цим виділяють чотири основні періоди перебігу ТХ: гострий, період ранніх проявів, період пізніх проявів та період реабілітації (табл. 1.3) [49, 116, 117].

Таблиця 1.3

Періоди перебігу ТХ [49, 116, 117].

I – гострий (період гострої реакції на травму)	Тривалість періоду – до 2 діб. Характеризується взаємодією травматичного процесу з реакціями пошкодження та реакціями захисту.
II – період ранніх проявів ТХ	Тривалість періоду до 14 діб. Відбувається організація пошкоджень та запуск компенсаторно-приспосувальних реакцій
III – період пізніх проявів ТХ	Тривалість періоду – більше 14 діб. Характеризується розвитком дегенеративно-деструктивних та регенеративно-репаративних процесів з повним, або частковим клінічним одужанням.
IV – період реабілітації	Відбувається часткове або повне відновлення функцій та структур організму.

Тож, виходячи з сучасного патогенезу черепно-мозкової травми, можна зробити висновок про те, що вона є лише початком – тригером, який запускає каскад фізіологічних, молекулярних та морфологічних змін, причому не лише в осередку

безпосереднього механічного пошкодження, а й в різних органах та системах організму.

1.3. Морфогенез патологічних змін внутрішніх органів при черепно-мозковій травмі різного ступеня тяжкості

На сьогоднішній день у сучасній світовій літературі дуже добре освітлені морфологічні порушення головного мозку в гострому періоді тяжкої ЧМТ. Також, серед значної кількості клінічних та експериментальних досліджень продемонстровано, що після важкої ЧМТ виникають системні морфологічні порушення внутрішніх органів [6, 20, 52, 120–123]. Показано, що частіше за все, виникають морфологічні зміни у легенях, шлунково-кишковому тракті (ШКТ), печінці, міокарді та нирках з відповідними проявами клінічної картини [6, 124]. Так, у легенях вже в перші години після тяжкої ЧМТ сповільнюється легеневий кровообіг у 2-3 рази, відкриваються шунти та порушується співвідношення вентиляції та перфузії, що призводить до підвищення проникності судинної стінки з подальшим набряком легень. При гістологічному дослідженні у легенях спостерігаються різко виражені розлади кровообігу у вигляді повнокров'я, стаза та сладж-феноменом с транссудацією плазми крові. В подальшому ці зміни ускладнююся дистелектазами та ателектазами респіраторної частини з інтраальвеолярними крововиливами та скупченням набрякової рідини у альвеолах [18, 19, 122, 124–126].

У шлунково-кишковому тракті при тяжкій ЧМТ існує декілька основних чинників в розвитку дисфункції. В перші години після травми одним з перших факторів є гіповолемія, яка розвивається за рахунок централізації кровообігу та виникненням ішемії слизових оболонок шлунка, тонкої та товстої кишок, в результаті чого виникають ерозії та виразки зі шлунково-кишковою кровотечею [20, 21, 127–130]. Другим чинником який приводить до дисфункції ШКТ є неврологічні пору-

шення, а саме: порушення анатомічної цілісності структури стовбуру мозку, в якому знаходяться ядра черепно-мозкових нервів. Це призводить до патологічних змін в іннервації та парезу глотки, стравоходу, шлунку та тонкої і товстої кишок [127–137].

В печінці у гострому періоді тяжкої ЧМТ виникають функціональні порушення білково-синтетичної, пігментної та вуглеводної функції з виразними порушеннями внутрішньопечінкової гемодинаміки, що призводить до гострої печінкової недостатності [138–140]. При морфологічному дослідженні печінки внаслідок ЧМТ тяжкого ступеня тяжкості виникають патоморфологічні зміни у вигляді дисциркуляторних, обмінно-дистрофічних та деструктивно-некротичних явищ [14, 15, 140–145]. Вже в першу годину після травми в центрі печінкових часточок спостерігаються дисциркуляторні зміни у вигляді венозного повнокров'я з діapedезними крововиливами; через 12 годин після травми приєднуються дистрофічні та некротичні зміни в гепатоцитах, які наростають протягом наступних 48-72 годин та посідають основну площу патоморфологічних уражень [146].

Порушення системної мікроциркуляції в гострому періоді тяжкої ЧМТ призводить до функціональних порушень міокарду та роботи серця в цілому. В перші години після травми виникають порушення ритму та роботи серця які добре відображаються та фіксуються на ЕКГ [17, 147, 148]. Протягом 1-2 доби після ЧМТ, за відсутності необхідної медичної допомоги виникає розвиток гострої серцевої недостатності [149]. При гістологічному дослідженні міокарду в перші години після тяжкої травми мозку спостерігаються діapedезні крововиливи з вираженим перицелюлярним набряком у зоні скорочень м'язових волокон; в артеріолах – яскраво виражений периваскулярний набряк та набряк ендотелію, в просвіті артеріол та венул спостерігаються поодинокі тромбоподібні скупчення. Через 3 доби патоморфологічні зміни ускладнюються дистрофічними та некротичними змінами міокарду [147, 149–154].

У нирках після тяжкої ЧМТ відбуваються дисфункціональні порушення у вигляді гострої ниркової недостатності, яка розвивається внаслідок діенцефально-

катаболічного синдрому [155–157]. Мікроскопічні дослідження нирок у першу годину після тяжкої ЧМТ показують абсолютні дисциркуляторні зміни, які проявляються спазмом судин мілкового та крупного калібру, венозним повнокров'ям та ділянками діapedезних крововиливів на межі між кірковою та мозковою речовинами [6, 16, 123, 158–160]. На 3 добу після травми патоморфологічні процеси ускладнюються дистрофічними та некротичними процесами з проявами ішемічного некрозу епітелію звивистих каналців та інтерстиційним набряком з дезорганізацією сполучної тканини [6, 146].

Таким чином, проаналізувавши сучасну світову літературу, можна заключити, що в гострому періоді тяжкої ЧМТ відбуваються чіткі морфологічні зміни не лише в мозкові, а й в інших органах. Системні порушення серцево-судинної та дихальної систем призводять до погіршення церебральної перфузії з розвитком ішемії, гіпоксії та метаболічного ацидозу. Саме це ускладнює перебіг тяжкої ЧМТ та призводять до поліорганної недостатності.

Серед досліджень головного мозку щурів у гострому періоді ЧМТ середнього ступеня тяжкості виявляються певні морфологічні зміни та показано, що вже в перші години після травми виникають розлади мозкового кровообігу зі змінами в системі гемостазу, які супроводжуються явищами повнокров'я та тромбозом судин дрібного калібру [7, 72, 73, 161–167]. При мікроскопічному дослідженні у тканині головного мозку спостерігаються реактивні зміни нейронів III – V шарів кори півкуль з дегенеративно-дистрофічними змінами. Надалі ці зміни прогресують, так, вже на 3-ю добу після травми виявляється значний периваскулярний та перицелюлярний набряк в усіх шарах кори головного мозку з суттєвими змінами їх гістоархітектоніки [168, 169].

На 5-у добу після ЧМТ середнього ступеня тяжкості в головному мозку мікроскопічно виявляються гемодинамічні розлади, які поєднуються з явищами васкуліту та периваскулярної проліферації мікроглії. Структура мозкової тканини в зоні крововиливів майже не візуалізується. Перифокально виявляються зони некрозів з розпушеною помірно-структурованою глією. У підкіркових структурах мозку доб-

ре помітна дистонія судин у вигляді вазопаралітичної венозної гіперемії зі стазом крові [168–172].

Гістологічні дослідження головного мозку на 14-у добу після травми свідчать про відносне покращення стану структурних компонентів кори головного мозку та зменшення гемодинамічних розладів, що є ознакою запуску компенсаторно-захисних механізмів організму [168, 170].

При ЧМТ середнього ступеня тяжкості виникають дисциркуляторні зміни у печінці, міокарді та нирках, які супроводжуються ішемією, венозним повнокров'ям, макрофагальною та лімфогістіоцитарною інфільтрацією з дилатацією судин різного калібру, які у більш віддаленому періоді ЧМТ (5-а доба) ускладнюються патоморфологічними процесами у вигляді дистрофічних та некротичних змін в усіх досліджуваних органах [124, 125, 172].

Так, вже через 1 добу після травми у нирках розвиваються дисциркуляторні зміни, що проявляються короткочасним спазмом артерій та артеріол. На 3-ю добу з'являється венозне повнокров'я та ділянки діapedезних крововиливів на межі між кірковою та мозковою речовинами. Через 5 діб від моменту травми морфологічні прояви ускладнюються дистрофічними та некротичними змінами у вигляді ішемічного некрозу епітелію звивистих каналців з інтерстиціальним набряком та дезорганізацією сполучної тканини [16, 123, 146].

В печінці на 3-ю добу експерименту виявляються морфологічні порушення у вигляді повнокров'я портальних вен та синусоїдних капілярів з лімфогістіоцитарною інфільтрацією гепатоцитів. На 5-у добу усі морфологічні зміни ускладнюються виникненням масивних ділянок некрозу часточок [14, 146].

При гістологічному дослідженні тканини міокарду, виявляються мікроциркуляторні порушення у вигляді стазу судин дрібного калібру (1 – 3 доба), з подальшими дистрофічними змінами в міокарді (5 доба) [150].

Звертає увагу той факт, що на 14-у добу після ЧМТ середнього ступеня тяжкості у всіх досліджуваних органах щурів спостерігається покращення стану структурних компонентів. Так у нирках виявляється відсутність ознак повнокров'я та

дезорганізації сполучної тканини. В печінці зменшуються дисциркуляторні розлади та деструктивні зміни гепатоцитів. У міокарді морфологічна картина тотожна контрольній групі тварин.

Таким чином, можна заключити, що в гострому періоді ЧМТ середнього ступеня тяжкості так само, як і при тяжкій ЧМТ, в усіх досліджуваних органах виявляються чіткі морфологічні зміни у вигляді дисциркуляторних змін (ішемія, венозне повнокров'я, лімфогістіоцитарна інфільтрація, діapedезне просочування судинної стінки). Проте, на відміну від тяжкої ЧМТ деструктивні процеси (некроз строми та паренхіми органів) виникають пізніше та розвиваються на 5-у добу; а вже на 14-у добу експерименту стають мінімально виразними.

Зважаючи на сказане, з'ясовані системні морфологічні порушення внутрішніх органів тварин у гострому періоді ЧМТ тяжкого та середнього ступеня тяжкості, розроблено нові способи їх діагностики, лікування та профілактики [13, 38, 42, 43, 45, 52, 74, 120, 173–176], оскільки безліч клінічних та експериментальних досліджень доводять розвиток синдрому поліорганної недостатності та навіть летальних наслідків після ЧМТ [19–21, 25, 80, 82, 86, 88, 89, 94, 96, 106, 109, 113, 124, 138, 177].

Проте, в сучасній літературі існує недостатньо інформації стосовно морфологічних порушень внутрішніх органів тварин в гострому періоді ЧМТ легкого ступеня тяжкості. Враховуючи епідеміологічні та клінічні дослідження (в структурі закритої мозкової травми 80 % припадає на легку ЧМТ; повне одужання після легкої ЧМТ настає лише у 20 % постраждалих, у інших зберігаються неврологічні порушення) [178] її експериментальне дослідження набуває неабиякої актуальності та є вкрай гострою необхідністю.

Також, проаналізувавши сучасні наукові джерела, можна зробити висновок про те що лише незначна кількість експериментальних досліджень стосується з'ясування морфології внутрішніх органів у статевонезрілих тварин в гострому періоді ЧМТ, адже відомо, що переважна кількість потерпілих від ЧМТ є діти. Також відомо, що відмінною особливістю динаміки та клінічної картини ЧМТ у дітей є

вплив травматичного чинника на мозок, ріст та розвиток якого ще не закінчився [13, 38, 74]. У зв'язку з цим, навіть ЧМТ легкого ступеня тяжкості у дитячому віці не проходить без наслідків. З іншого боку, головний мозок, формування якого ще не завершено, має великі резерви щодо репарації втрачених функціональних нейронних зв'язків та велику ймовірність відновлення колатерального кровопостачання в зоні пошкодження мозку.

Проаналізувавши сучасні джерела стосовно морфологічних ушкоджень внутрішніх органів тварин після ЧМТ середнього та легкого ступеня тяжкості ми з'ясували, що існують лише поодинокі експериментальні дослідження, які розкривають морфологічну картину уражень внутрішніх органів в гострому періоді ЧМТ середнього ступеня тяжкості. Також щодо морфології внутрішніх органів тварин після легкої ЧМТ майже відсутні достовірні експериментальні дані. В той же час добре описана морфологія тканини мозку.

Зважаючи на зазначене та враховуючи спільні ознаки патогенезу та вираженість вторинних системних порушень, пріоритетним є дослідження морфологічних особливостей головного мозку та внутрішніх органів після ЧМТ середнього та легкого ступеня тяжкості.

Всі чинники, що були розглянуті, надають актуальності для подальших експериментальних досліджень морфологічних змін внутрішніх органів статевонезрілих щурів в динаміці перебігу ЧМТ легкого ступеня тяжкості.

1.4. Експериментальне моделювання закритої черепно-мозкової травми

З метою створення адекватної експериментальної моделі ЧМТ досі триває вивчення її основ патогенезу та наслідків, а також пошук ефективних підходів до корекції виявлених порушень. Вагомі труднощі при моделюванні ЧМТ у експериментальних тварин, пов'язані зі складністю відтворення характеру і обсягу пошко-

дження, що відповідають перебігу ЧМТ у людей. Відомо, що пріоритетними вимогами до експериментальної моделі ЧМТ є обов'язковий облік віку, статі, ваги тіла та генетичних особливостей тварин [179–181]. Не менш важливим є визначення чіткої локалізації пошкодження та тяжкість травми. Принципи моделювання травми повинні бути відомі та легко відтворювані в різних лабораторіях.

Як показує аналіз літератури на теперішній час розроблені й використовуються на тваринах декілька основних різновидів моделювання закритої ЧМТ.

«Рідинно-перкусійна травма мозку» [182–184], є найбільш вивченою моделлю ЧМТ у щурів, і полягає в тому, що під анестезією після розрізу скальпа і виконання трепанації, травму наносять швидким поштовхом болюса рідини на неушкоджену тверду оболонку головного мозку з послідуєчим локальним розповсюдженням рідини в епідуральному просторі. Тиск рідини може регулюватися, що забезпечує моделювання легкої, середньої та тяжкої ЧМТ. При даній моделі відтворюються як місцеві травматичні зміни (вогнища забою кори головного мозку з субарахноїдальними та петехіальними крововиливами), так і травматичні зміни на відстані від первинного вогнища (у гіпокампі, зоровому горбі та інших відділах мозку).

«Модель ударного прискорення» [185, 186] була розроблена з метою подолання ризику виникнення переломів кісток черепа тварин, що рідко трапляється за умов ЧМТ у людей. Після розтину скальпа і оголення черепа до кісток за допомогою зубного цементу фіксується захисний шолом, який являє собою круглу металеву пластинку діаметром 1 см. Травму наносять шляхом падіння з висоти на захисний шолом вантажу з тупою поверхнею, що в свою чергу, забезпечує прискорення руху голови за умов мінімального локального впливу в точці прикладання травмуючої сили. Регулюючи вагу вантажу та висоту його падіння відтворюється ЧМТ легкого, середнього та тяжкого ступеня тяжкості. Дана модель характеризується виникненням дифузного пошкодження мозку, а також локальним ураженням кори, яка прилягає до ділянки черепа, що травмована.

«Модель контрольованого кіркового пошкодження» [179, 180, 187, 188] передбачає вплив жорстким ударником на інтактну тверду оболонку головного мозку. Голова тварини при цьому фіксована. Ударник приводиться в рух за допомогою пневматичного пристрою, який дозволяє регулювати швидкість, час і глибину впливу механічної енергії на мозок. Завдяки невеликій механічній енергії відтворюється струс головного мозку або ЧМТ легкого ступеня тяжкості. Дана модель дозволяє вивчати травматичні зміни у віддалених відділах мозку, особливо в гіпокампі, зубчастій звивині та зоровому горбу.

Модель «ЧМТ у результаті падіння вантажу» [179,183,186,187]. ЧМТ відтворюють шляхом вільного падіння вантажу на голову. Голова при цьому може бути як фіксована, так і не фіксована. Тяжкість травми регулюється зміною енергії удару, яка залежить від ваги вантажу та висоти його падіння. Відсутність необхідності виконання трепанації черепа та нетривалість підготовки тварини до нанесення травми роблять цю модель простою та зручною. При даній моделі має місце широкий діапазон пошкоджень мозку, від струсу мозку та легкої ЧМТ до вогнищевих уражень у місці контакту тягарця з черепом.

Показано, що більшість дослідників для оцінки тяжкості ЧМТ використовують ряд морфологічних та неврологічних критеріїв [179, 189–192]. Морфологічно досліджують стан судинного русла, присутність периваскулярних набряків, нейрогліальні та нейро-вазальні співвідношення. В нейронах та їх виростках виявляють ступінь структурних пошкоджень ядра та елементів цитоплазми.

Доведено [179, 193, 194], що для комплексної оцінки неврологічних пошкоджень найбільш прийнятною є 100-бальна шкала оцінки ступіня неврологічного дефіциту за Євтушенко А. Я. (2003), при якій окремо в балах проводять оцінку рівня свідомості, дихальних та рухових розладів і поведінкових реакцій тварин [193]. При цьому в подальшому можна використовувати не тільки показник сумарного балу, але й показники окремих розладів. Показано, що оцінка даним методом не потребує багато часу та прийнятна для проведення масових і багаторазових досліджень.

Матеріали, викладені в розділі 1, опубліковані:

1. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Сучасні погляди на морфологічні порушення внутрішніх органів після черепно-мозкової травми. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 3(145): 46-50. [195]

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Відбір тварин для дослідження

Робота виконана на базі науково-дослідної лабораторії кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Одеського національного медичного університету (свідоцтво про атестацію № 047/14 від 16 грудня 2014 р).

Дослідження проводили на 70 статевозрілих (3-місячних, масою 180-230г) і 70 статевонезрілих (20-тиденних, масою 20-25г) білих щурах лінії Вістар. Всі тварини були поділені на чотири групи:

I – контрольна група (10 статевозрілих щурів);

II – контрольна група (10 статевонезрілих щурів);

III – статевозрілі щури, яким моделювали механічну черепно-мозкову травму легкого ступеня тяжкості (60 тварин);

IV – статевонезрілі щури, яким моделювали механічну черепно-мозкову травму легкого ступеня тяжкості (60 тварин);

Тварини третьої та четвертої дослідних груп виводили з експерименту на 1-у, 3-ю, 5-у, 7-у, 14-у та 21-у добу після моделювання ЧМТ.

Щурів утримували на стандартному харчовому раціоні віварію із вільним необмеженим доступом до води. Усіх тварин утримували в умовах віварію Одеського національного медичного університету, експерименти проводилися з дотриманням норм Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986), Директиви Ради Європи 86/609/EE (1986), та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі етапи експериментів затвердженні Комісією з питань біоетики ОНМедУ (протокол № 109-А від 04.11.2016).

В роботі використовувались наступні методи дослідження:

- 1) препарування;
 - 2) морфологічний/гістологічний – дослідження гістологічних препаратів (виготовлення, забарвлення гістологічних зрізів та світлова мікроскопія отриманих препаратів з метою дослідження на мікроструктурному рівні);
 - 3) морфометричне дослідження гемомікроциркуляторного русла та клітинних елементів;
 - 4) патофізіологічний – моделювання експериментальної моделі ЧМТ;
 - 5) математичне та статистичне опрацювання отриманих результатів.
- Досліджували головний мозок, серце, печінку та нирки піддослідних тварин.

2.2. Моделювання черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості

ЧМТ легкого ступеня тяжкості моделювали шляхом вільного падіння вантажу на фіксовану голову тварин, згідно методики [177, 179]. Для відтворення ЧМТ використовували вертикально встановлену в штативі металеву направляючу трубку із внутрішнім діаметром 1 см та висотою 65 см. Трубка була віссю для вільно рухомого тягарця всередині неї. Останній являв собою круглий металевий стержень, до нижнього кінця котрого була приклеєна обкладинка із міцної резини товщиною 3 мм та площею 0,5 см². Підставка штатива також була проклеєна обкладинкою із міцної резини.

Під легким ефірним наркозом тварин розташовували під трубкою таким чином, щоб голова знаходилась чітко під отвором та фіксувалась експериментатором. Потім тягарець здійснював вільне падіння з наступним ударом по черепу тварини. Таким чином, центр удару приходився чітко по сагітальній лінії вперед на 5 мм від інтраурікулярної лінії.

Для відтворення ЧМТ легкого ступеня тяжкості статевозрілим щурам вико-

ристовували тягарець масою 34,5 г, що розвивав енергію удару 0,220 Дж [177].

Для статевонезрілих щурів імперичним шляхом був підібраний тягарець масою 15 г, що розвивав енергію удару 0,112 Дж.

Для підтвердження тяжкості ЧМТ використовували шкалу неврологічного дефіциту Євтушенко А. Я. в модифікації Ельського В. Н. та гістологічне дослідження тканин мозку [179, 193]. Виводили тварин з експерименту шляхом евтаназії (інгаляційне передозування ефіром). За допомогою стандартного пристрою робили миттєву декапітацію.

2.3. Морфологічні методи дослідження

Матеріалом для гістологічного дослідження використовували тканини головного мозку, серця, печінки та нирок. Блоки органів фіксували в розчині нейтрального формаліну концентрацією 10 % і в азотній кислоті концентрацією 7,5 %, після чого виконувалася проводка через спирти зростаючої концентрації (60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % по 2 години та двічі 100 % по 30 хвилин) з подальшим зануренням в парафіно-воскову суміш у термостаті при температурі 60° з проміжним проведенням у спирт-ксилолі (50 на 50). Мікротомні зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином, за Ван-Гізоном, за Малорі, трихромом та за Масоном. Мікроскопічне дослідження препаратів проводили з використанням світлового мікроскопу «Leica-DMLS» з імерсійним об'єктивом x 100, та об'єктивами x 40, x 20. Фотографували гістологічні зразки камерою Canon EOS 550D з перехідником MA 150/50 і адаптером MA 986 зі збільшенням x 1.9. Калібрування для проведення морфометрії проводили за допомогою слайду Meiji MA 285 з визначенням коефіцієнту співвідношення пікселя до мікрометра для кожного збільшення.

2.4. Морфометричні методи дослідження

Усі морфометричні дослідження проводились виключно з первинними, нередагованими фотографіями формату Jpeg роздільною здатністю 5184*3456 з однаковими калібровочними даними для кожного збільшення (співвідношення пікселів до мкм). Калібрування для проведення морфометрії проводили за допомогою слайду Meiji MA285 з визначенням коефіцієнту співвідношення пікселя до мікрометра.

Всі лінійні розміри та калібрування знімків проводили за допомогою програми ImageJ ver.1.48u [193, 194, 196] із використанням інструменту «straight line» при відповідному калібруванні для кожного збільшення.

Для встановлення неупередженої точки заміру на зображення накладали сітку з ліній із площею клітини 1000 мкм за допомогою інструмента «Grid» з метою визначення точки перетину ліній із об'єктом замірів, як первинної точки лінії заміру. Від неї проводили перпендикулярну лінію до протилежної ділянки об'єкту [197–198]. Після проведення пілотних замірів було встановлено оптимальний об'єм вибірки на кожен термін (не менше 200) та мінімальну кількість опрацьованих ділянок на кожен термін (не менше 10).

Результати обрахунку в програмі ImageJ отримували у вигляді електронної таблиці у форматі csv із конвертуванням у файли формату xls для подальшого статистичного аналізу.

2.5. Статистичні методи дослідження

З метою вибору методу представлення даних та критеріїв визначення достовірності різниці показників між групами тварин, проводилась перевірка нормаль-

ності розподілу отриманих нами даних із використанням аналізу гістограм розподілу, «ящиків з вусами», показників коефіцієнтів асиметрії, ексцесу та критерій Шапіро-Уїлка (рівень достовірності для критерію Шапіро-Уїлка $p < 0,1$).

Дані, розподіл яких був подібним до нормального, були представлені у вигляді $M \pm SD$, де M – значення середнього, SD – стандартне відхилення.

Дані, розподіл яких був визначений таким, що відрізняється від нормального, були представлені у вигляді $Me [25\%; 75\%]$, де Me – медіанна, 25% – перший квартиль (25-й процентіль), 75% – третій квартиль (75-й процентіль).

Для даних, що мали нормальний характер розподілу, для оцінки достовірності різниці при порівнянні більше, ніж між двома групами, використовували дисперсійний аналіз ANOVA із подальшим використанням пост-хок критерію Тьюкі для попарного порівняння (Tukey post hoc test).

Для виявлення статистичної достовірності різниці між даними, що мали розподіл, відмінний від нормального, було використано непараметричний критерій Н Краскела-Уолліса для трьох та більше незалежних груп із подальшим пост-хок аналізом із використанням тесту Дана (Dunn's test). Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05 ($\alpha = 0,05$). Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Всі статистичні обрахунки проводилися із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

РОЗДІЛ 3

МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ПЕЧІНКИ, НИРОК ТА МІОКАРДУ В ІНТАКТНИХ СТАТЕВОЗРІЛИХ ТА СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ

3.1. Гістологічні дослідження головного мозку щурів

Для з'ясування впливу черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості на структуру головного мозку щурів було досліджено та співставлено структуру мозку інтактних тварин обох контрольних груп – статевозрілих та статевонезрілих. У інтактних щурів мікроскопічно головний мозок мав будову, ідентичну описаній в літературних джерелах.

При мікроскопічному дослідженні кори головного мозку добре візуалізується 6 шарів нервових клітин (рис. 3.1), зовні всередину розташовані в наступному порядку: 1) молекулярний шар; 2) зовнішній зернистий шар; 3) зовнішній пірамідний шар; 4) внутрішній зернистий шар; 5) внутрішній пірамідний шар; 6) поліморфний шар. Відзначаються капіляри, як розташовані переважно в 1, 2 та 3 шарах (рис. 3.2).

3.2. Морфологічний стан печінки щурів

Для з'ясування можливого впливу ЧМТ на морфологію внутрішніх органів нами було досліджено стан печінки, нирок та міокарду щурів.

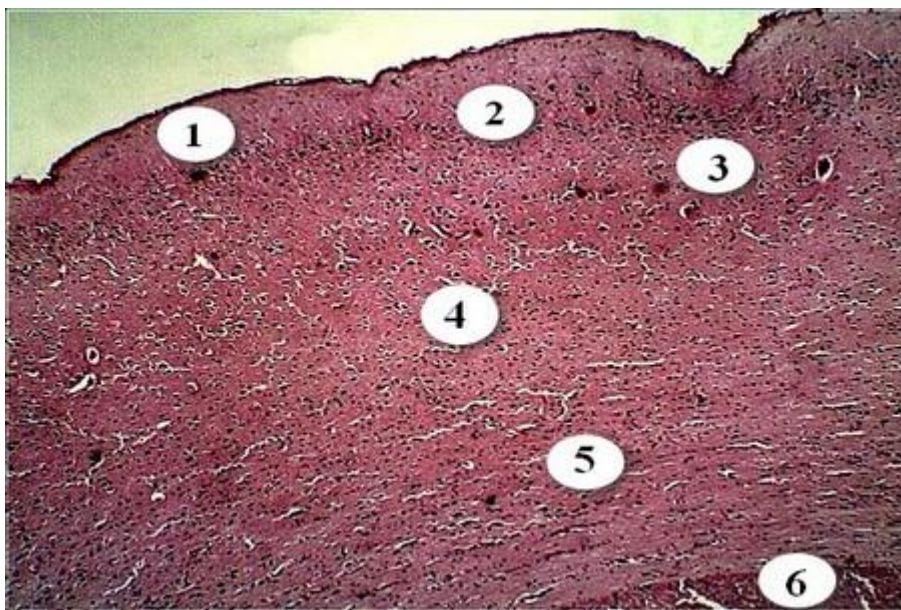


Рис. 3.1. Шари кори головного мозку інтактного статевозрілого щура. 1 – молекулярний шар; 2 – зовнішній зернистий шар; 3 – зовнішній пірамідний шар; 4 – внутрішній зернистий шар; 5 – внутрішній пірамідний шар; 6 – поліморфний шар. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 40.

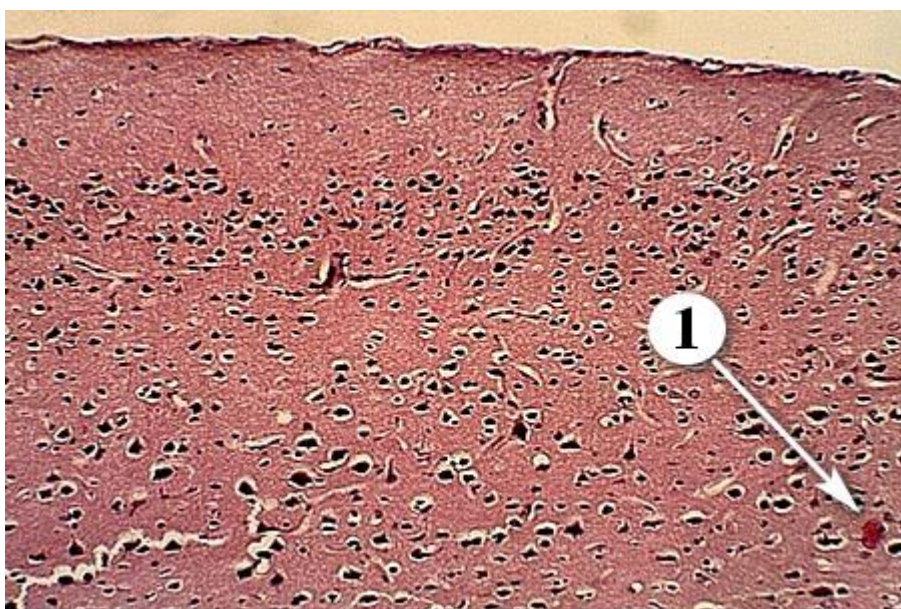


Рис. 3.2. Кора головного мозку інтактного статево незрілого щура. Капіляр (1). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 100.

Вага печінки щурів у нормі становить 11-16 г у статевозрілих тварин та 6-8 г у статево незрілих, складається з 6 часток: права бокова, ліва бокова, права центра-

льна, ліва центральна, хвостова частка та додаткова частка. Печінка щура зовні покрита сполучно-тканинною капсулою, яка щільно зрощена з вісцеральним листком очеревини. При цьому зв'язковий апарат слабо виражений. На вісцеральній поверхні розташовані ворота печінки із ворітною веною, власною печінковою артерією та печінковими протоками, що формують спільну жоїчну протоку. Жовчний міхур у щурів відсутній, натомість у спільну жовчну протоку впадають множинні протоки підшлункової залози. За внутрішньою будовою печінка складається з паренхіми та стромы. Паренхіма печінки представлена печінковими часточками. Печінкові часточки були полігональної 5-6-тигранної форми та склалися з печінкових балок і міжчасточкових синусоїдних капілярів (рис. 3.3).

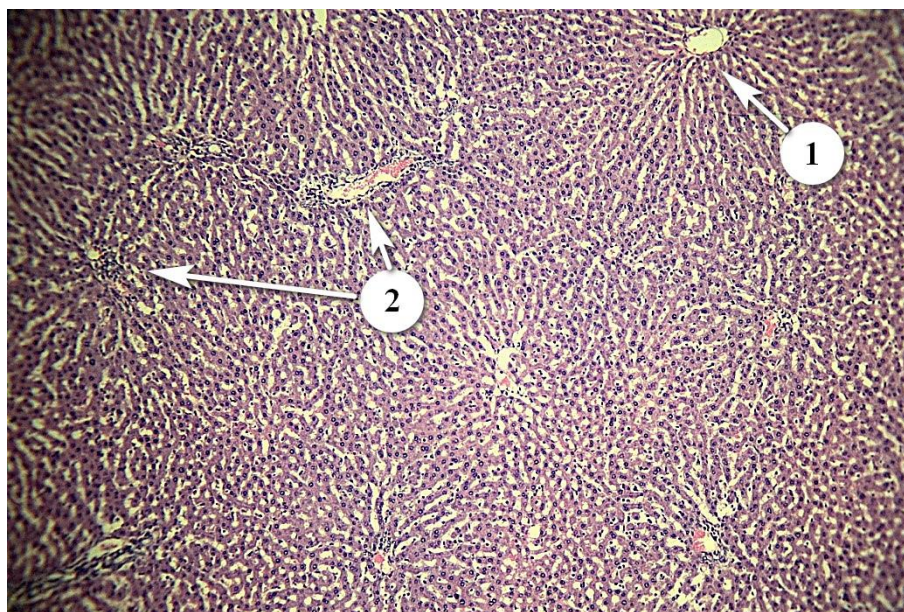


Рис. 3.3. Печінка інтактного статевозрілого щура. Класичні печінкові часточки із центральною веною (1) та печінковими тріадами (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 100.

В кутах між печінковими часточками визначалися помірно виражені прошарки пухкої сполучної тканини з присутніми в них компонентами печінкової тріади: гілками власної печінкової артерії та ворітної вени, жовчними протоками та лімфатичними судинами. Також у клітинному складі пухкої сполучної тканини містились фібробласти з поодинокими лімфоцитами та макрофагами. В центрі часточки

знаходиться центральна вена. Навколо строми елементів триад визначають невеликий простір, що має назву простір Мола. Печінкові балки утворені гепатоцитами та розташовані в радіальному напрямку. Гепатоцити в балках розташовуються двома рядами і пов'язані між собою десмосомами. Гепатоцити за формою багатогранні. Іноді між часточками розташовуються поодинокі сегментарні триади (рис. 3.4) із вираженим периваскулярним простором.

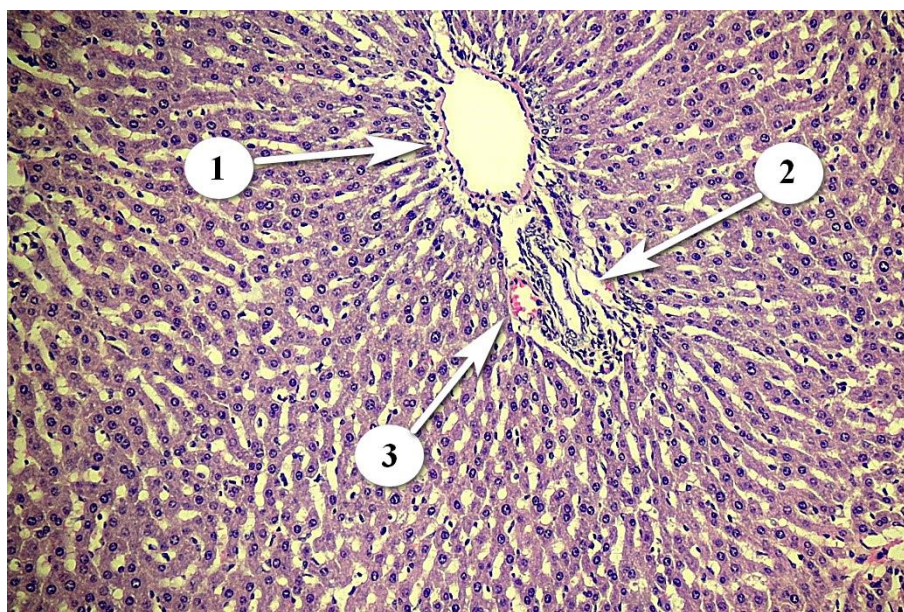


Рис. 3.4. Печінка інтактного статевозрілого щура. Печінкові балки та синусоїдні капіляри печінки інтактного статевозрілого щура. Елементи сегментарної печінкової триади – гілка ворітної вени (1), жовчна протока (2), гілка власної печінкової артерії (3). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 200.

За діаметром гепатоцити статево незрілих щурів на 26 % більші за гепатоцити дорослих тварин – середнє значення діаметра гепатоцитів становить $16,15 \pm 4,16$ мкм у статево незрілих тварин та $12,82 \pm 2,77$ мкм у статево зрілих тварин, різниця є статистично значущою ($p < 0,001$). При цьому у статево незрілих тварин частіше зустрічаються гепатоцити із світлою цитоплазмою, особливо у ділянках, наближених до капсули печінки. Ядра гепатоцитів мають сферичну форму. Близько 20 % гепатоцитів містять по 2 ядра, виявлено також клітини і з трьома ядрами. У статево незрілих щурів багатоядерні клітини трапляються частіше. Між печінковими часточ-

ками добре простежувались жовчні капіляри, які переходили в короткі трубочки – холангіоли, та впадали в міжчасточкову жовчну протоку.

На периферії часточок та у субкапсулярній зоні гепатоцити мають овальну форму, з наближенням до центральних вен клітини стають більш видовженими (рис. 3.5).

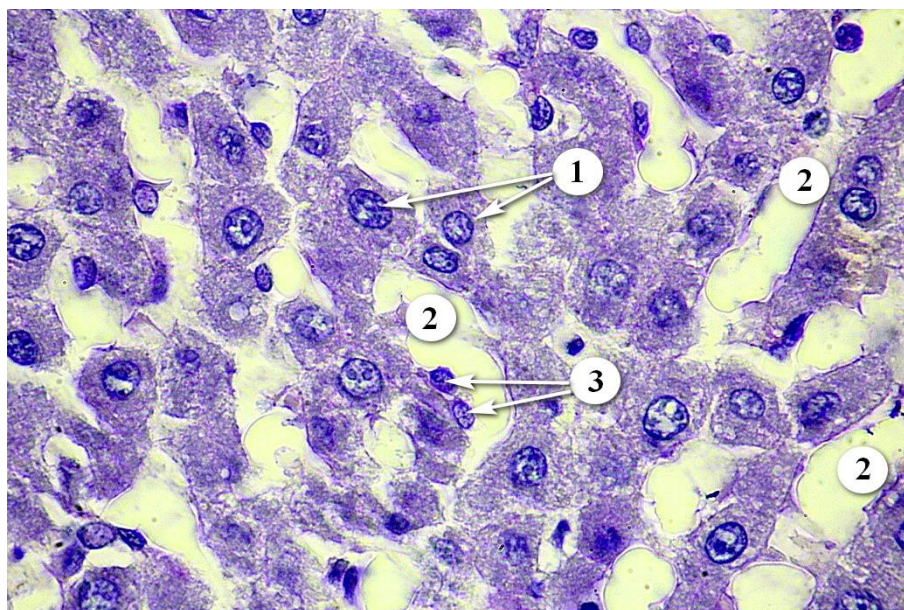


Рис. 3.5. Печінка інтактного статевозрілого щура. Ядра гепатоцитів (1), просвіт синусоїдних капілярів (2), макрофаги біля стінки капіляра (3). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 1000.

Строма печінки представлена міжчасточковою сполучною тканиною. У щурів межі печінкових часточок візуалізуються лише за напрямом печінкових балок та характеризуються ділянками із хаотично розташованими гепатоцитами та портопортальними шунтами. Лише навколо міжчасточкових судин та судин великого калібру спостерігаються більш виражені прошарки сполучної тканини.

Синусоїдні капіляри печінки інтактних тварин мали радіальний напрямок від периферії печінкових часточок до центральної вени, були дещо звивистими та мали рівномірний діаметр, що становив 4,07 [3,56; 4,68] мкм у статевозрілих тварин та коливався від мінімального значення 2,49 мкм до максимального – 7,33 мкм. У ста-

тевонезрілих тварин діаметр синусоїдних капілярів становив 3,43 [3,06; 4,09] мкм та коливався від 1,72 мкм до 7,03 мкм (рис. 3.6).

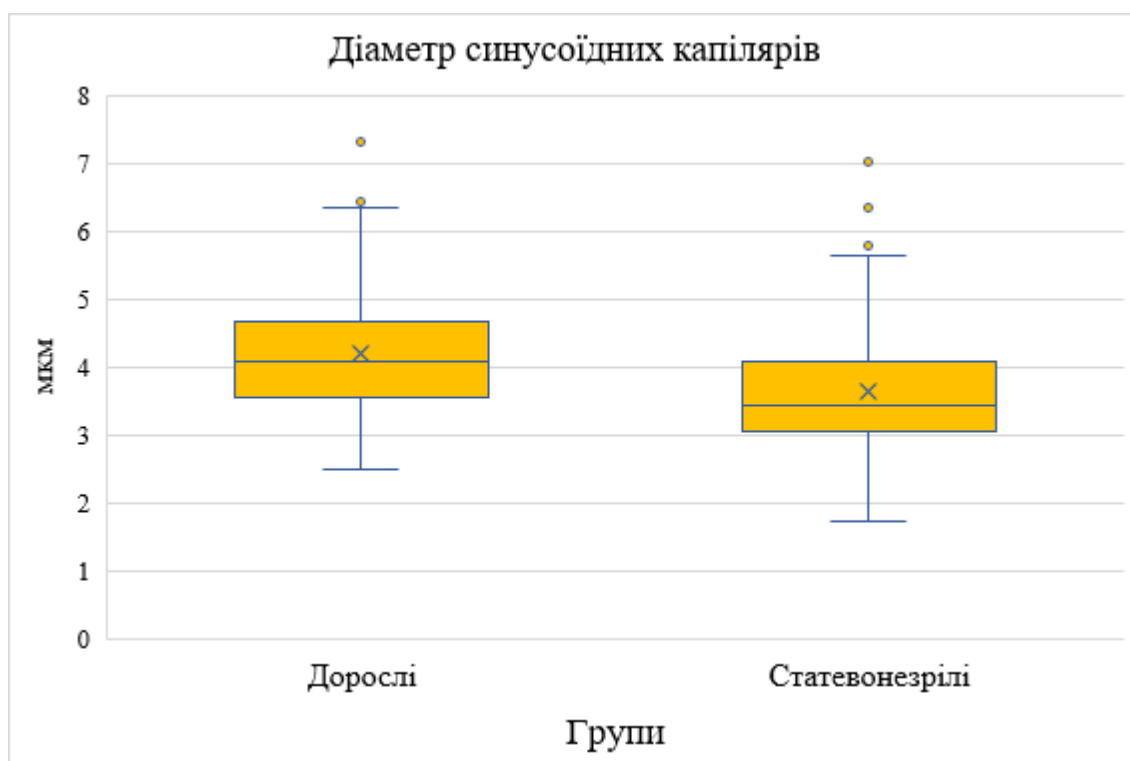


Рис. 3.6. Діаграма діаметрів синусоїдних капілярів інтактних щурів.

Різниця в діаметрі синусоїдних капілярів між статевозрілими та статевонезрілими щурами була статистично значущою ($p < 0,001$), що унеможливорює пряме порівняння діаметрів синусоїдних капілярів статевозрілих та статевонезрілих щурів у динаміці експерименту. Тому порівняння буде лише динаміки змін показників.

3.3. Морфологічний стан нирок щурів

Нирки щурів інтактної групи представляли собою парний щільний орган бобоподібної форми, розташований ретроперитонеально та оточений жировою тканиною. Речовина нирок ззовні вкрита фіброзною капсулою та складалася з щільної

колагенової тканини. Фібозна капсула нирки легко відокремлювалася. Маса нирок статевозрілих щурів коливалась від 14 до 16 г, статевонезрілих від 0,5 до 0,19 г.

При гістологічному дослідженні нирок статевозрілих та статевонезрілих щурів виявлено, що паренхіма органу представлена нирковими тільцями, прямими та звивистими (проксимальними та дистальними) канальцями. Кіркова речовина нирки містить ниркові тільця та проксимальні звивисті канальці. Мозкова речовина нирки щура, представлена одною пірамідою, що є складнішою за будовою, та розділена на два шари – зовнішній та внутрішній, який завершується сосочком піраміди (рис. 3.7).

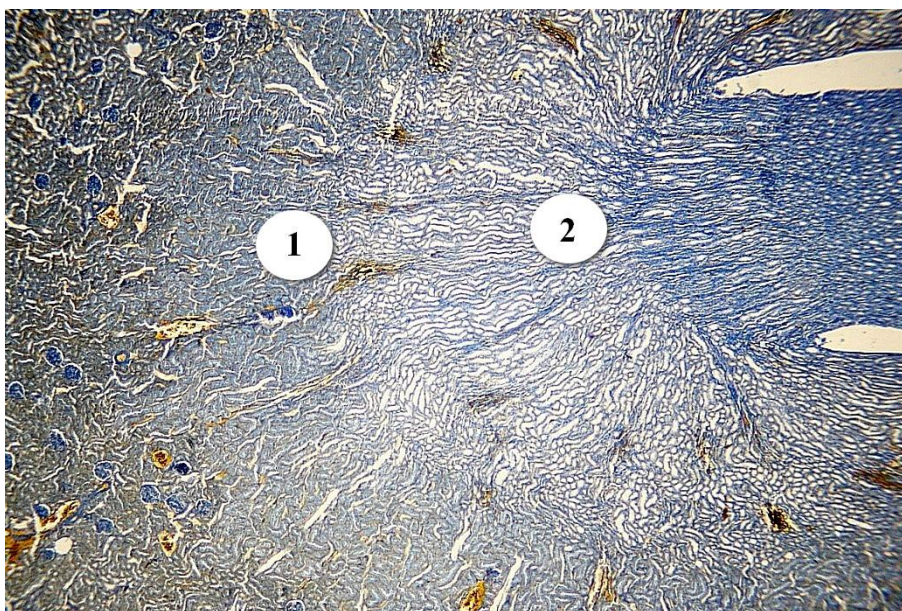


Рис. 3.7. Нирка статевозрілого інтактного щура. Зовнішній (1) та внутрішній (2) шари піраміди мозкової речовини. Маллорі. Зб.: x 40.

Зовнішній шар мозкової речовини, в свою чергу, розділяється на зовнішню та внутрішню стрічки. Зовнішня стрічка зовнішнього шару мозкової речовини містить дистальні сегменти проксимальних канальців, висхідну товсту частину дистальних та збірних канальців. Внутрішня стрічка зовнішнього шару мозкової речовини та внутрішній шар містять збірні канальці та сегменти петель нефронів із дистальними канальцями, що межують із розташованими між ними *vasa recta* та стромальними клітинами. Ниркові тільця округлої, або близької до овальної форми і склада-

ються з клубочка кровоносних капілярів та капсули, що охоплює клубочок (рис. 3.8).

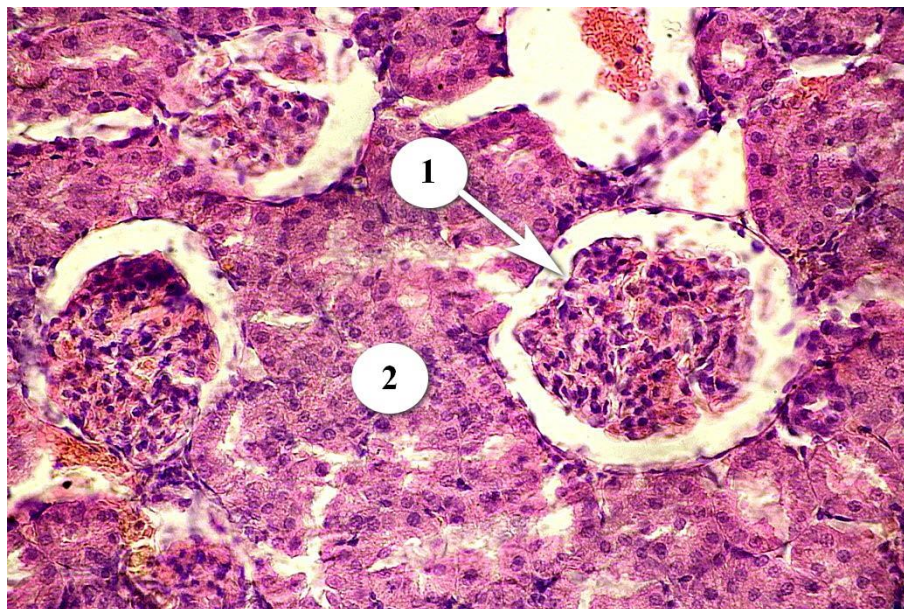


Рис. 3.8. Клубочки нирки статевозрілого інтактного щура (1). Кіркова речовина нирки (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

Капсула складається із зовнішнього та внутрішнього листків, між якими утворюється щілиноподібний простір – порожнина капсули. Судинний клубочок являє собою розгалуження кровоносних капілярів між приносяною та виносяюю артеріолами. Строма органу представлена прошарками пухкої сполучної тканини, яка розташована між канальцями, і оточує кровоносні судини.

Канальцевий відділ нефрона представлений округлими або порожніми структурами, стінки яких утворені епітеліальними клітинами різної форми, що лежать на базальній мембрані. Проксимальні звивисті канальці, що розташовані переважно у кірковій речовині, починаються від порожнини капсули клубочків та утворюють декілька вигинів у безпосередній близькості до ниркового тільця. Дистальні канальці, розташовані переважно у зовнішньому шарі мозкової речовини, складаються з прямого і звивистого відділів. Прямий відділ проходить у піраміді разом з тонкою низхідною частиною петлі і збірною трубочкою у супроводі артеріол та венул.

При морфометричному дослідженні елементів нирки статевозрілих щурів

встановлено наступні показники: середній діаметр капілярів каналців нефрону становив $4,60 \pm 1,72$ мкм. Середній діаметр капілярів клубочка нефрону становив $4,30 \pm 1,22$ мкм. Середній діаметр капсули нефрону становив $79,90 \pm 12,30$ мкм. Середній діаметр клубочків нефрону становив $66,46 \pm 10,57$ мкм (рис. 3.9).

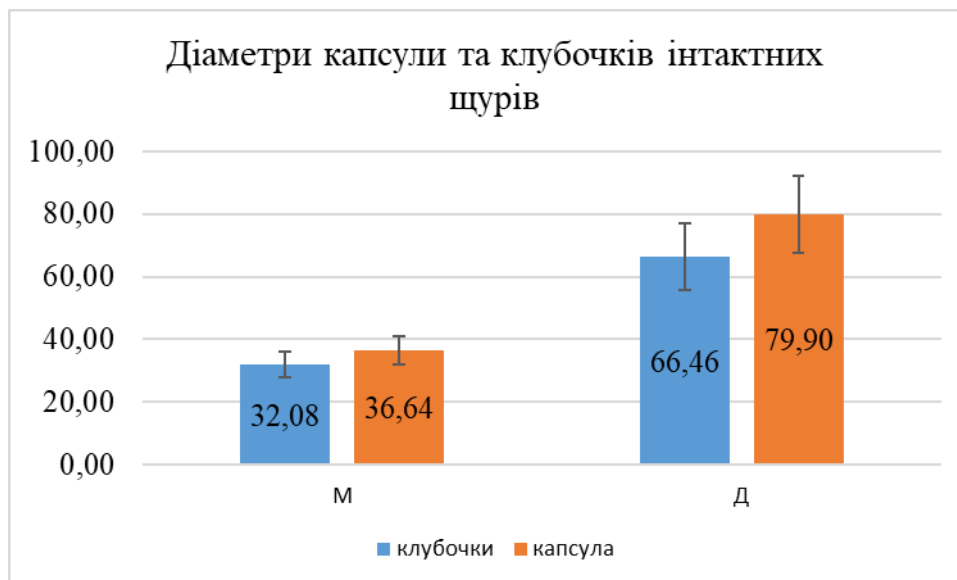


Рис. 3.9. Морфометричні показники клубочків та капсули нефронів статевозрілих (Д) та статевонезрілих щурів (М).

Попри те, що структурно нирка статевонезрілих щурів на 20-й день від народження має всі частини, що й нирка статевозрілих щурів, частини нефрона є неповністю зрілими як структурно, так і функціонально. Тому відмінності виявляються на макроскопічному та мікроскопічному рівнях. Епітелій каналцевого апарату ще остаточно не диференційований, зокрема, епітелій проксимальних каналців не має характерних ворсинок на поверхні, як у статевонезрілих щурів. Немає чіткої диференціації епітелію звивистих та прямих частин каналців. Тому проксимальні та дистальні каналці нефрона та їхні частини, як і сегменти петель нефронів, диференціюються переважно за розташуванням та напрямком. У деяких випадках простір капсули ще не сформований (рис. 3.10).

Капілярні петлі клубочків візуалізуються не чітко. Мозкові промені є меншими за розмірами і менш вираженими, ніж у статевозрілих тварин, а їхні елементи по-

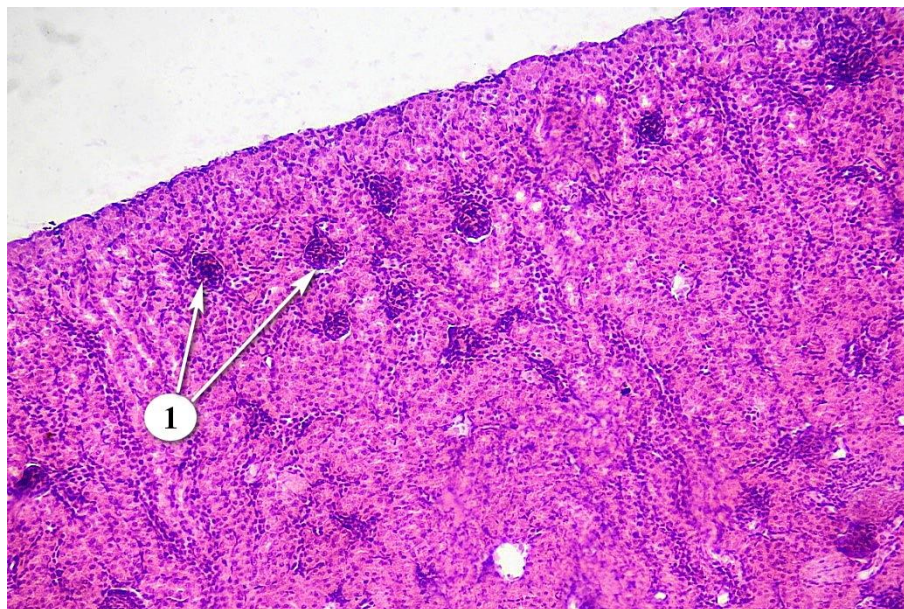


Рис. 3.10. Кіркова речовина нирки статевонезрілого щура інтактної групи. Тільця нефронів (1). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 40.

гано диференціюються. Функціонально та анатомічно нирка щура досягає повного розвитку наприкінці 6 тижня життя.

При морфометричному дослідженні елементів нирки статевонезрілих щурів встановлено наступні показники: середній діаметр капілярів каналців нефрону становив $3,77 \pm 3,7$ мкм, що на 18 % менше, аніж у статевозрілих щурів ($4,60 \pm 1,72$ мкм). Середній діаметр капілярів клубочка нефрону становив $3,30 \pm 0,35$ мкм, що на 23,26 % менше, ніж у статевозрілих тварин ($4,30 \pm 1,22$ мкм). Середній діаметр капсули нефрону становив $36,64 \pm 4,53$ мкм (див. рис. 3.9), що на 54 % менше, аніж у статевозрілих щурів ($79,90 \pm 12,30$ мкм). Середній діаметр клубочків нефрону становив $32,08 \pm 4,07$ мкм, що на 51,73 % менше, ніж у статевозрілих тварин ($66,46 \pm 10,57$ мкм). Різниця є статистично значущою ($p < 0,001$). Слід відмітити, що капіляри клубочків та каналців у статевонезрілих щурів важко візуалізувати, особливо це проявилось у експериментальних групах, що призвело до труднощів в оцінці

об'єктивності цього показника, тому даний параметр був виключений із подальшого аналізу.

Отже, в результаті проведених макроскопічних, гістологічних та морфометричних досліджень виявлена будова компонентів нефрону нирки статевозрілих та статевонезрілих інтактних щурів, які відповідають описаним в літературі закономірностям. Певні відмінності між розмірами ниркових тілець не дозволяють проводити пряме порівняння динаміки їхніх змін в експерименті, що буде враховано в аналізі результатів дослідження.

3.4. Морфологічний стан міокарду щурів

Серце щура є чотирикамерним органом кровоносної системи, що розташований у середостінні за грудниною. Має два передсердя, що розділені міжпередсердною перегородкою, та два шлуночка, між якими є міжшлуночкова перегородка. Вісь серця щура направлена більш вертикально, таким чином задня поверхня серця щура є аналогом діафрагмальної поверхні людини. Судини міокарду розташовані не на поверхні, а в глибині міокарду. Навколо серця є перикард, який утворює перикардіальну порожнину та прикріплюється до основи серця. Листки перикарда щура є тонкими. Фактично при дослідженні гістологічного препарату шар клітин перикарду щура візуально зливається із шаром клітин епікарду, тому в окремих літературних джерелах ці структури не відокремлюються.

Міокардіоцити, що наближені до епікарду, розташовані більш щільно, порівняно із клітинами у глибині міокарду, проміжки інтерстицію є вужчими, або не візуалізуються (рис. 3.11).

Вага серця щура коливається від 0,5 грам у молодих щурів до 2,5 грам у дорослих тварин. Так само тонкими є шари ендокарду та епікарду, а стромальний компонент та «скелет» серця слабо виражений у гризунів.

За мікроскопічною будовою серце щура дуже подібне до серця людини. Майже вся площа препарату заповнена кардіоміоцитами, що є основною функціональною клітиною серця. Клітини є різновидом посмугованих м'язових волокон,

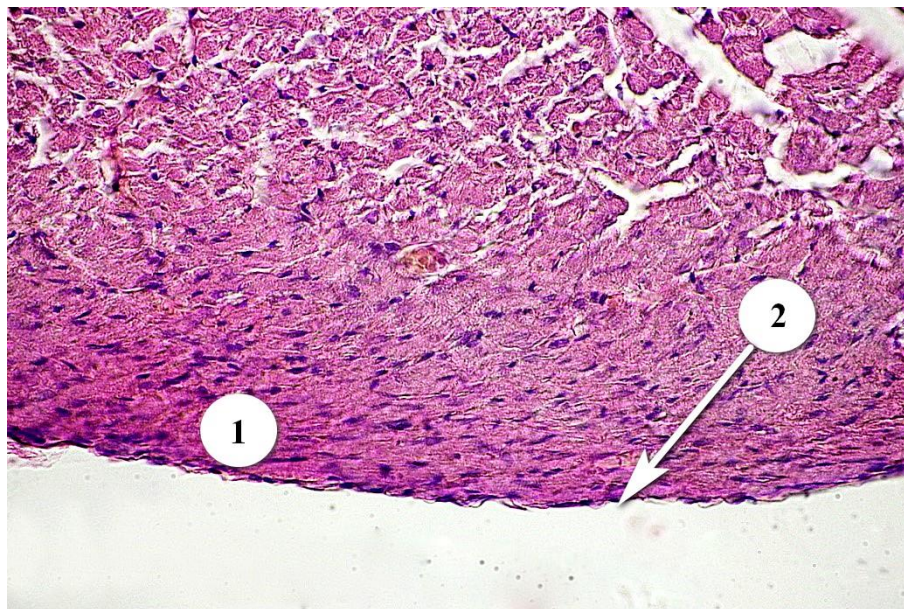


Рис. 3.11. Міокард інтактного статевозрілого щура. Щільне розташування кардіоміоцитів (1) під епікардом (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

видовженими за формою, як правило, багатоядерні. Кардіоміоцити передсердь, як правило, менші за розміром, тонші та більш видовжені, у порівнянні із клітинами шлуночків. Між собою клітини з'єднані щільними контактами та оточені капілярами. В середині клітин міститься 1-2 ядра видовженої форми та посмуговані волокна.

Міжклітинні з'єднання та структуру м'язових волокон, зокрема посмугованість, краще вивчати при повздовжньому зрізі, тоді як судини міокарду, зокрема капіляри та великі судини, краще досліджувати на поперечних зрізах (рис. 3.12).

Інтерстицій містить поодинокі фібробласти, лімфоцити та макрофаги. Щодо відмінностей у статевозрілих та статево незрілих щурів, слід відмітити, що всі проліферативні процеси міокарду закінчуються у щурів у віці до 15 діб після народження. Після 15-го дня від народження ріст серця відбувається за рахунок гіпертрофії кардіоміоцитів, розростання судинної сітки, структури міжклітинного матри-

ксу та дозрівання структури клапанів. Сама же організація міокарду морфологічно є подібною у статевозрілих і статевонезрілих тварин.

Візуально кардіоміоцити у статевонезрілих тварин є меншими в діаметрі,

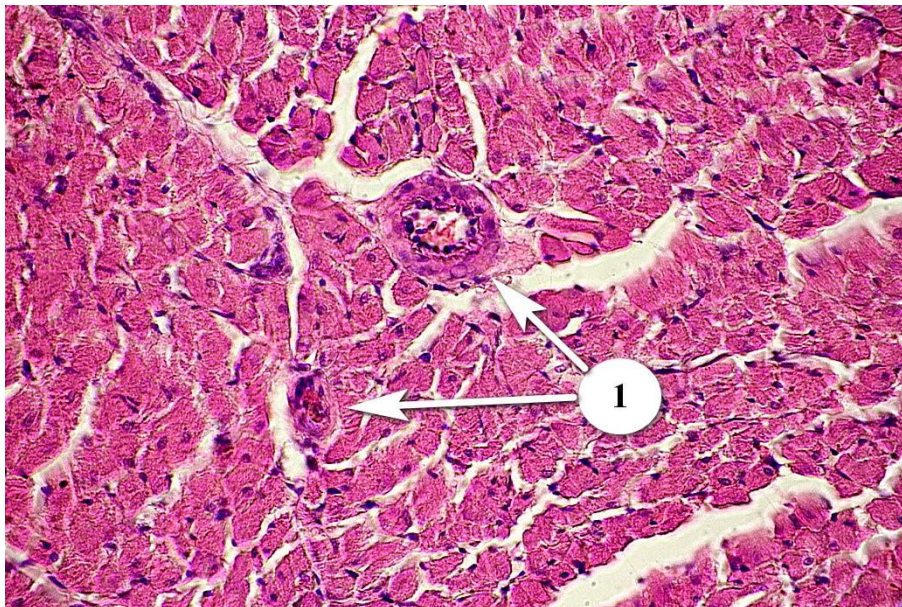


Рис. 3.12. Міокард інтактного статевозрілого щура. Артерії (1) в глибині міокарду. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

більш видовженими, частіше містять декілька ядер. При цьому капілярна сітка є не настільки розвиненою, як у зразків статевозрілих тварин. Діаметр капілярів статевозрілих тварин контрольної групи становить $4,00 \pm 0,64$ мкм, а діаметр капілярів у контрольній групі статевонезрілих тварин є дещо меншим і становить $3,21 \pm 0,73$ мкм, що на 19,75 % менше. Різниця є статистично достовірною, $p < 0,001$.

При дослідженні із використанням забарвлення за Маллорі добре візуалізуються колагенові волокна – тонкі поодинокі прошарки ендомізію навколо окремих клітин та тонкі пучки перимізію навколо груп кардіоміоцитів. Також великі скупчення колагену спостерігаються навколо судин міокарду (рис. 3.13).

Узагальнюючи результати, що представлені в даному розділі дисертаційного дослідження, можна зробити наступні висновки:

1. Будова головного мозку інтактних статевозрілих та статевонезрілих щурів ідентична описаній у літературних джерелах. Чітко візуалізуються шари кори ГМ та капіляри у молекулярному, зовнішньому зернистому та зовнішньому пірамідно-

му шарах. Суттєвої різниці між статевозрілими та статевонезрілими щурами не виявлялось.

2. В печінці статевонезрілих тварин чітко візуалізуються гепатоцити із світлою

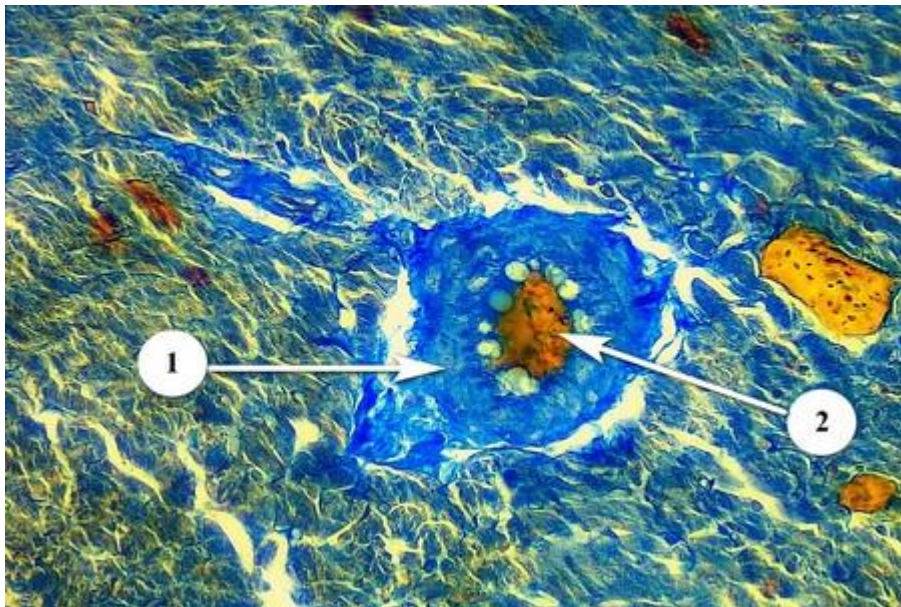


Рис. 3.13. Міокард інтактного щура. Колаген (1) навколо артерії (2). Забарвл. по Маллорі. Зб.: x 400.

цитоплазмою, особливо у ділянках, наближених до капсули печінки. Близько 20 % гепатоцитів містять по 2 ядра, які мають круглясту форму. При морфометричному дослідженні було виявлено, що за діаметром гепатоцити статевонезрілих щурів на 25,98 % більші за гепатоцити статевозрілих тварин. Важливо, що у печінці статевонезрілих тварин діаметр синусоїдних капілярів коливався від 1,72 мкм до 7,03 мкм, що унеможлиблює пряме порівняння діаметрів синусоїдних капілярів дорослих та статевонезрілих щурів протягом експерименту. Тому в подальших дослідках ми з'ясували лише порівняння динаміки змін показників.

3. Нирка статевонезрілих щурів на 20-й день від народження має всі частини, що й нирка статевозрілих щурів, проте, частини нефрона є неповністю зрілими як структурно, так і функціонально. Епітелій проксимальних каналців не має характерних ворсинок на поверхні, як у статевонезрілих щурів. Немає чіткої диференціації епітелію звивистих та прямих частин каналців. У деяких випадках простір капсули ще не сформований. Капілярні петлі клубочків візуалізуються не чітко. Моз-

кові промені є меншими за розмірами і менш вираженими, ніж у статевозрілих тварин, а їхні елементи погано диференціюються. При морфометричному дослідженні елементів нирки статевонезрілих щурів встановлено, що середній діаметр капілярів каналців нефрону становив на 18 % менше, аніж у статевозрілих щурів. Середній діаметр капілярів клубочка нефрону на 23 % менше, ніж у статевозрілих тварин. Середній діаметр капсули на 54 % менше, аніж у статевозрілих щурів. Середній діаметр клубочків нефрону на 51 % менше, ніж у статевозрілих тварин.

4. Організація міокарду морфологічно є подібною у статевозрілих і статевонезрілих тварин. Візуально кардіоміоцити у статевонезрілих тварин є меншими в діаметрі, більш видовженими, частіше містять декілька ядер. При цьому капілярна сітка є не настільки розвиненою, як у зразків статевозрілих тварин. Морфометрія показала, що діаметр капілярів статевонезрілих тварин на 19,75 % менше, аніж у статевозрілих тварин контрольної групи.

Матеріали, викладені в розділі 3, опубліковані:

1. Kholodkova O, Prus R, Sadovska Y, Horiuk I, Ternovyi D. Peculiarities of structural changes in the liver, myocardium and kidneys of rats at different age under conditions of craniocerebral injury *Deutscher Wissenschaftsherold. German science herald*. 2017;(3):39-41.

2. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні особливості печінки та нирок статевозрілих та статевонезрілих щурів після модельованої черепно-мозкової травми. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017;2(4):160-3.

3. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні зміни печінки, міокарда і нирок щурів у динаміці перебігу експериментальної черепно-мозкової травми залежно від віку. *Досягнення біології та медицини*. 2018;(1):13-7.

РОЗДІЛ 4

МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ПЕЧІНКИ, НИРОК ТА МІОКАРДУ У СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЛЕГКОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

4.1. Гістологічні дослідження головного мозку статевозрілих щурів після модельованої черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості

Через 1 добу після моделювання ЧМТ гістологічне дослідження кори головного мозку статевозрілих щурів показало порушення внутрішньомозкової мікрогемодинаміки. В судинах оболонок мозку та мікросудинах кори виявляються дифузні однотипні розлади кровообігу: більшість капілярів та артеріол були частково спазмовані, на поперечних зрізах їхні просвіти містили незначну кількість формених елементів крові (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Кора головного мозку статевозрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Спазмовані та повнокровні капіляри (1). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 100.

У венозних судинах оболонок мозку та кори відзначаються морфологічні зміни у вигляді розширення судин з їх повнокров'ям (рис. 4.2, рис. 4.3).

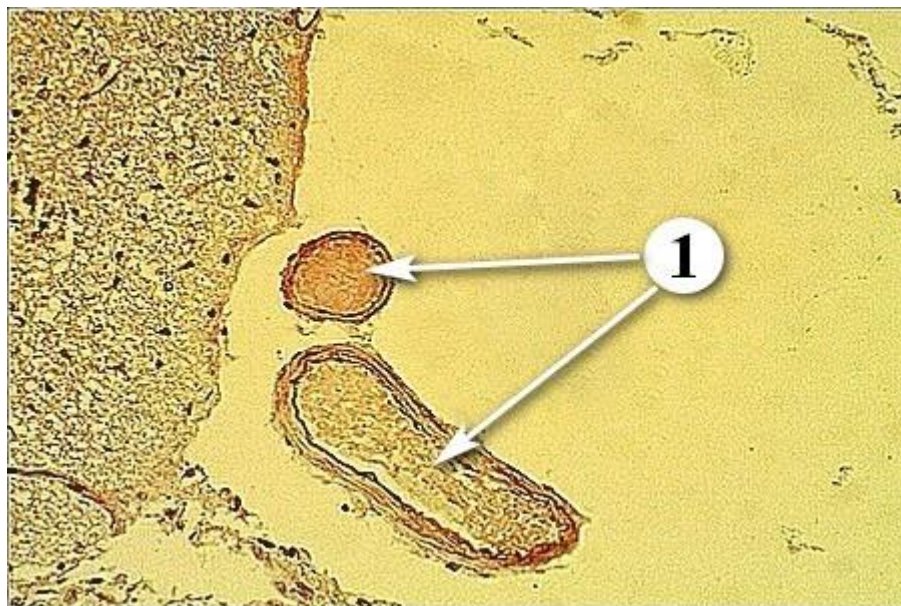


Рис. 4.2. Повнокров'я судин (1) оболонки головного мозку статевозрілого щура на 1-у добу після травми. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 100.

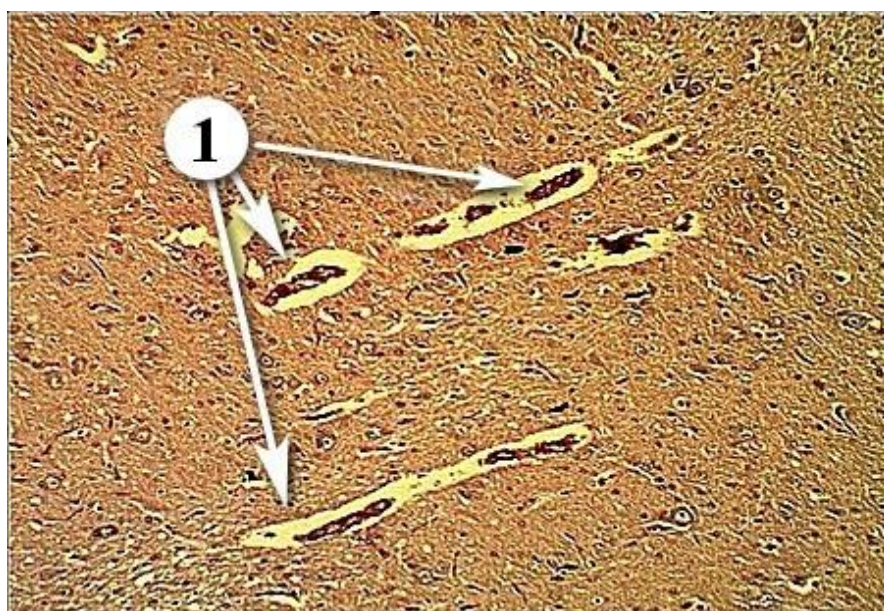


Рис. 4.3. Повнокров'я судин (1) кори головного мозку статевозрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 100.

У молекулярному, зовнішньому зернистому, зовнішньому пірамідному та

у внутрішньому зернистому шарі визначається периваскулярний набряк зі зміною їх гістоархітекtonіки (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Периваскулярний набряк з порушенням гістоархітекtonіки у молекулярному (1), зовнішньому зернистому (2), зовнішньому пірамідному (3) та внутрішньому зернистому (4) шарах кори головного мозку статевозрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 100.

4.2. Морфологічні та морфометричні особливості печінки статевозрілих щурів після травми

При дослідженні гістологічних препаратів печінки статевозрілих щурів на 1-у добу після травми виявлено виражену реакцію судинного русла, яка проявлялась повнокров'ям гілок портальної вени, синусоїдних капілярів, рідше - гілок печінкової артерії та центральних вен. Повнокров'я судин супроводжувалось еритроцитарними складками та агрегацією еритроцитів до стінок судин, явищами діapedезних крововиливів.

Характерна балково-радіальна структура печінкових часточок була збереже-

на, однак відмічалась вогнищева дисконкомплексція гепатоцитів з помірною макрофагальною та лімфогістіоцитарною інфільтрацією, особливо в периваскулярних та субкапсулярних зонах. (рис. 4.5).

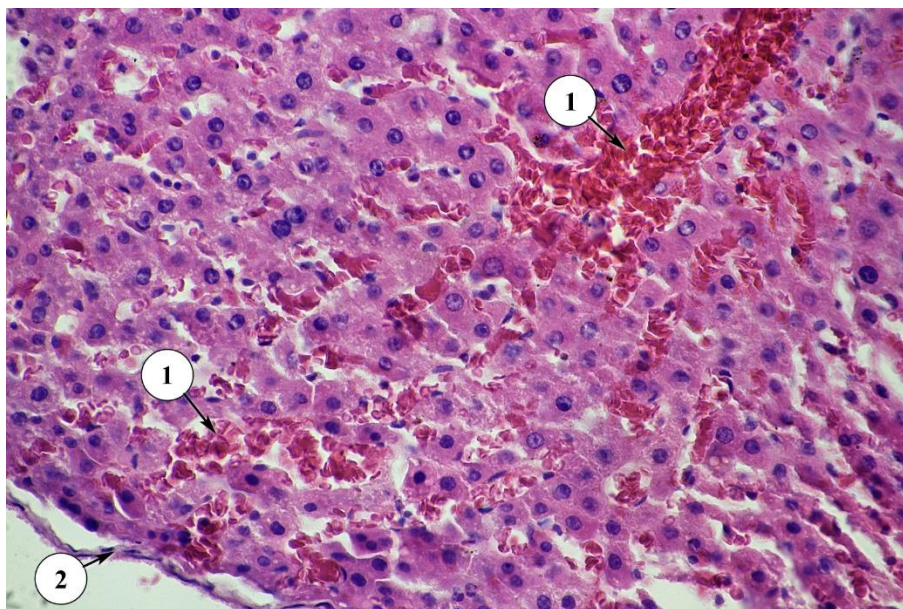


Рис. 4.5. Дилатація синусоїдних капілярів (1) із стазом крові та еритроцитарними складжами біля капсули печінки (2) статевозрілого щура на 1-у добу після черепно-мозкової травми. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

При морфометричному дослідженні спостерігалось збільшення діаметра синусоїдних капілярів до значення 6,03 [4,44; 8,68] мкм (рис. 4.6, табл. 4.1), що на 142,17 % більше показника контрольної групи. В окремих ділянках відмічалась дилатація капілярів більше 15 мкм із максимальним значенням 40,06 мкм. Найбільше дилатованих капілярів спостерігали в субкапсулярній зоні. Збільшення діаметру синусоїдних капілярів на 1-у добу експерименту було статистично достовірне, в порівнянні із показником контрольної групи ($p < 0,001$).

На 3-ю добу експерименту в печінці статевозрілих щурів спостерігалась тенденція до наростання порушень у судинному руслі печінки. Крім того, при збереженні часточкової структури печінки спостерігалася вогнищева дисконкомплексція гепатоцитів з помірно вираженою вогнищевою дистрофією гепатоцитів із пікнозом ядер. Характерним для цього терміну є і поява навколо окремих портальних триад

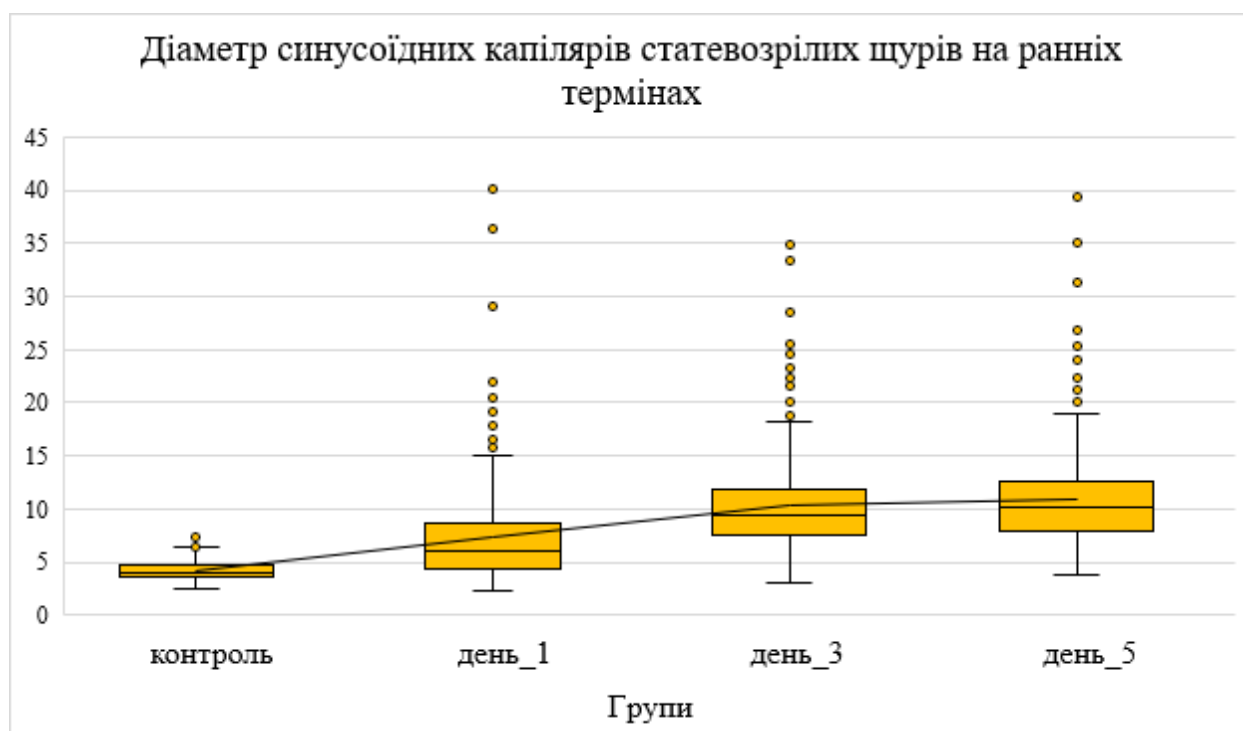


Рис. 4.6. Графік зміни діаметра синусоїдних капілярів на ранніх термінах експерименту.

Таблиця 4.1

Діаметр синусоїдних капілярів печінки статевозрілих щурів.

Групи	N	M ± SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	208	4.195±0.832	4.071 [3.564; 4.680]	
На 1 добу	275	7.439±4.806	6.025 [4.441; 8.687]	<0.001
На 3 добу	321	10.42±4.580	9.400 [7.619; 11.82]	<0.001
На 5 добу	246	10.94±4.857	10.17 [7.914; 12.67]	<0.001
На 7 добу	244	9.227±4.552	8.374 [6.155; 11.01]	<0.001
На 14 добу	277	10.54±4.616	9.525 [7.288; 12.71]	<0.001
На 21 добу	205	7.765±2.441	7.775 [5.814; 9.166]	<0.001

Примітки: N – кількість спостережень, M – середнє значення, SD – стандартне відхилення, Me – медіана, 25 % – перший кватиль, 75 % – третій кватиль, p – достовірність відмінностей при порівнянні із показником контрольної групи.

лімфоцитарних та макрофагальних інфільтратів, що в окремих випадках досягали діаметра 40-60 мкм. Паренхіма печінки активно реагувала на пролонговані судинні порушення, які характеризувались нерівномірно вираженим повнокров'ям центральних вен та синусоїдних капілярів зі стазом крові. Повнокров'я синусоїдних капілярів, що на попередньому терміні переважно було виражене в ділянках, наближених до капсули печінки, тепер спостерігалось і в глибині паренхіми (рис. 4.7).

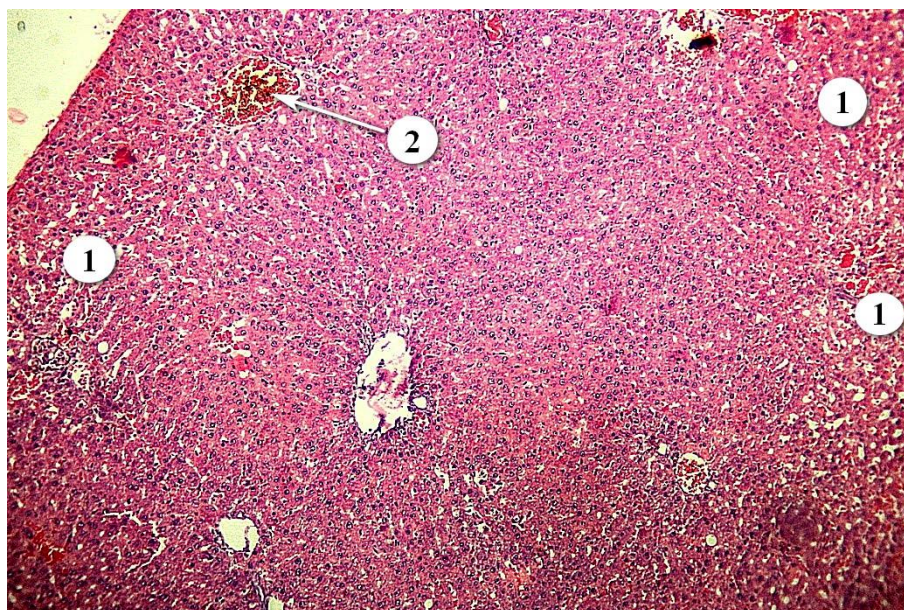


Рис. 4.7. Дилатація синусоїдних капілярів із стазом крові та еритроцитарними складжами (1) печінки статевозрілого щура на 3-ю добу після ЧМТ. Стаз крові у центральній вені із адгезією еритроцитів до стінки (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 150.

Така тенденція змін ГМЦР підтверджується морфометрією синусоїдних капілярів, так на 3-ю добу дослідження їхній діаметр становив 9,40 [7,62; 11,82] мкм (див. рис. 4.6, табл. 4.1), що на 277,5 % було достовірно більше показника контрольної групи ($p < 0,001$) і на 55,89 % більше показника попереднього терміну експерименту ($p < 0,001$).

Мінімальний показник діаметра синусоїдних капілярів на 3-ю добу експерименту не опускався менше 3,00 мкм, а максимальне значення становило 34,77 мкм.

При цьому спостерігали велику кількість дилатованих капілярів діаметром більше 20 мкм із еритроцитарним стазом та пристінковими тромбами (див. рис. 4.7).

На 5-у добу після травми при гістологічному дослідженні печінки зміни судинного русла не мали вираженої динаміки, в порівнянні із попереднім терміном дослідження. Так морфометричне дослідження печінки на 5 добу експерименту показало, що діаметр синусоїдних капілярів збільшився на 308,4 % та становив 10,17 [7,91; 12,67] мкм (див. рис. 4.6, табл. 4.1), що було достовірно більше показника контрольної групи ($p < 0,001$). Попри подальшу незначну тенденцію до збільшення, не мало достовірної різниці при порівнянні із попереднім терміном ($p = 0,53$).

Як і у попередньому терміні, спостерігали велику кількість дилатованих капілярів діаметром більше 20 мкм із еритроцитарним стазом, складжами та пристінковими тромбами. Максимальний показник діаметру синусоїдних капілярів на 5-у добу експерименту становив 39,30 мкм, а мінімальне значення становить 3,78 мкм. Виражене повнокров'я супроводжувалося дрібновогнищевими периваскулярними крововиливами та інфільтратами. Характерним для цього терміну є більша кількість лімфоцитарних периваскулярних інфільтратів навколо судин великого калібру та, зокрема, перипортальних інфільтратів, товщина яких коливається від 20 мкм до 70 мкм. Дилатація та гіперемія судин охоплювала усі ланки мікроциркуляторного русла і судин дрібного калібру, наростав набряк та розширення перисинусоїдного простору.

Іншою характерною ознакою на цьому терміні дослідження є зміна структури часточок, зокрема, наявність великих ділянок паренхіми із хаотичним розташуванням гепатоцитів без класичної балкової будови. При цьому такі гепатоцити мають переважно нерівномірно забарвлену та фрагментовану цитоплазму, що може трактуватися, як ознаки незначної дистрофії. Класична будова часточок відновлювалась, переважно, із наближенням до центральних вен. На окремих гістопрепаратах було виявлено ділянки вогнищевого некрозу гепатоцитів, хоча такі зміни і не були системними (рис. 4.8).

Гістологічне дослідження печінки статевозрілих щурів на 7-у добу після че-



Рис. 4.8. Печінка щура на 5-у добу після ЧМТ. Стаз крові у печінковій вені (1). Периваскулярний та фокальні лімфоцитарні інфільтрати (2). Дискомплексації печінкових балок субкапсулярної зони (3). Вогнищевий некроз гепатоцитів (4). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 200.

репно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості виявило тенденцію до зниження інтенсивності проявів гемомікроциркуляторних порушень. При цьому з'являються ознаки компенсації порушень, що були виявлені на попередніх термінах.

У зазначений термін судинні порушення і надалі набували дифузного характеру. Так у стінках судин дрібного калібру посилюється плазматичне просочування з фіброзним набуханням. Зберігається повнокров'я елементів печінкових триад всіх калібрів та синусоїдних капілярів із наявними в їхньому просвіті еритроцитарними складками та пристінковими тромбами, деякі з повною оклюзією просвіту (рис. 4.9).

Ендотеліоцити з чіткими дистрофічними змінами, набряклі та округлої форми. В периферичних відділах печінкових часточок досі відзначалися ознаки дистрофії гепатоцитів які проявлялися вогнищевим некрозом, однак, як і на попередньому терміні, це явище не набуває системного характеру. Характерним є поліморфізм ядер гепатоцитів – зустрічаються як дрібні, так і гігантські ядра, часто овальної форми. В окремих гепатоцитах з'являються ознаки вогнищевої вакуольної дистрофії. Вакуолі дрібні та середні за розмірами та заповнені прозорою рідиною.

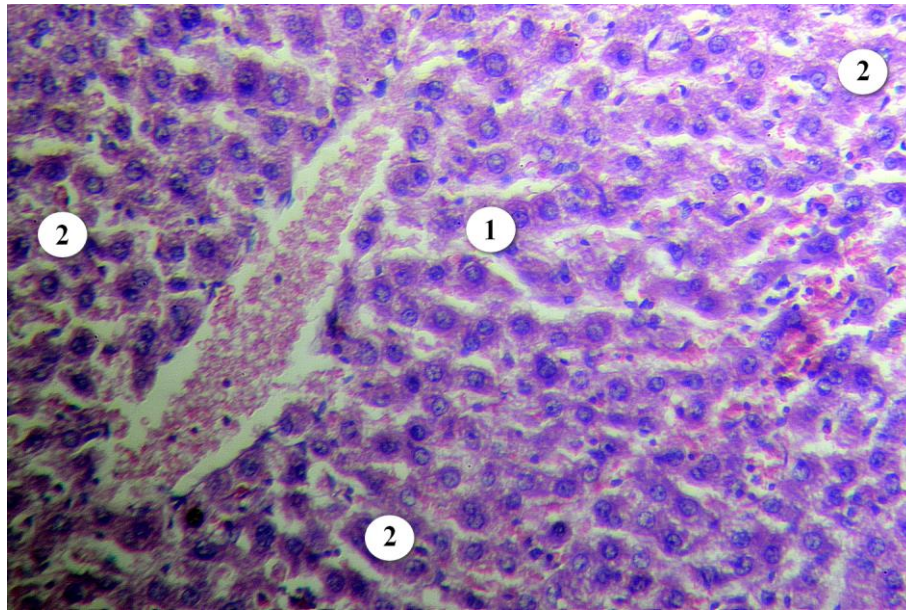


Рис. 4.9. Печінка щура на 7-у добу після ЧМТ. Стаз крові у печінковій вені (1). Дискомплексації печінкових балок субкапсулярної зони (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 200.

Однак зустрічаються і поодинокі ділянки із фокальним некрозом, діapedезними крововиливами та лімфоцитарною інфільтрацією. Інфільтрати спостерігаються і на місцях попередніх фокальних некрозів, у таких ділянках виявляються фібробласти та волокна колагену.

Стосовно морфометричних показників, то на 7-у добу експерименту діаметр синусоїдних капілярів зменшився на 17,70 % і становив 8,37 [6,16; 11,01] мкм (див. рис. 4.6, табл. 4.1). Цей показник був достовірно меншим за показник попереднього терміну ($p < 0,001$), при цьому залишався достовірно більшим на 236,1 % за показник контрольної групи ($p < 0,001$). Спостерігалась також тенденція до зменшення кількості до діаметру дилатованих синусоїдних капілярів – максимальний показник становив 29,18 мкм (див. рис. 4.6, табл. 4.1). Хоча і на сьомий день експерименту в усіх дилатованих капілярах виявляли тромби та еритроцитарні складжі, часто із повною оклюзією просвіту.

На 14-у добу експерименту продовжились позитивні зрушення в динаміці структурних і мікроциркуляторних порушень у печінці статевозрілих щурів. Досі зберігалася загальна закономірність морфологічних змін, описаних у попередніх

термінах, але ступінь їх проявів був дещо меншим.

У просвіті судин всіх калібрів спостерігалось помірне повнокров'я, проте без тенденції до еритроцитарного складу. Дистрофічні зміни гепатоцитів були менш виражені і проявлялись лише в окремих ділянках у вигляді скупчень клітин паренхіми із нерівномірним забарвленням та фрагментацією цитоплазми. Перисинусоїдальний простір іноді розширений, ендотеліоцити часто із набряком цитоплазми та ядра.

Лише в декількох місцях на препаратах відмічалися фокальні ділянки крововиливів та некроз клітин (рис. 4.10).

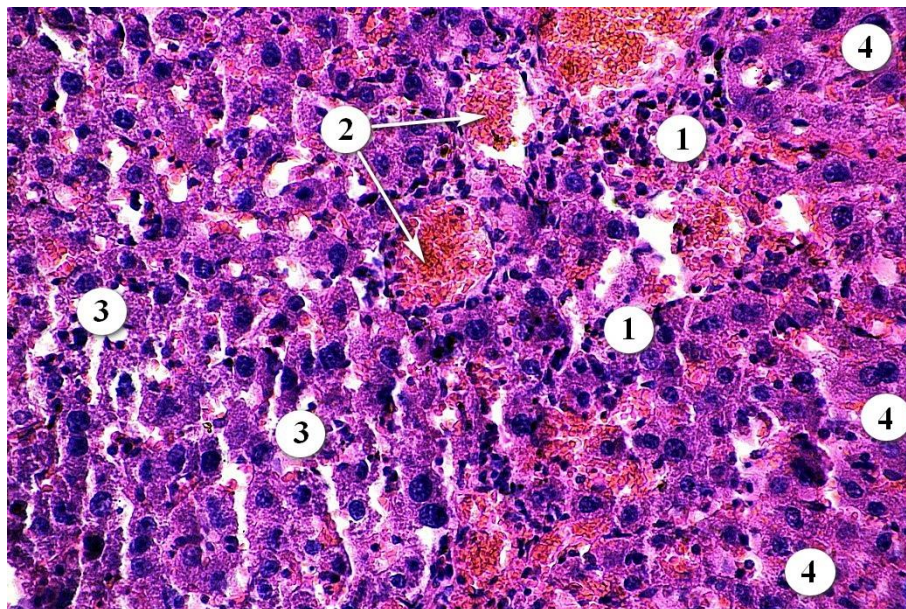


Рис. 4.10. Печінка статевозрілого щура на 14-у добу після ЧМТ. Лімфоцитарний інфільтрат в ділянці фокального некрозу (1) із стазом крові (2) в судинах та дилатацією синусоїдних капілярів (3). Ділянка із порушеною балковою структурою (4). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 100.

Морфометрія просвіту синусоїдних капілярів показала їх розширення на 13,86 %, їхні діаметри становили 9,53 [7,29; 12,71] мкм (див. рис. 4.6, табл. 4.1), що є статистично достовірним при порівнянні із попереднім терміном ($p < 0,05$). При порівнянні із контрольною групою, діаметр синусоїдних капілярів збільшився на 282,7 %, що є статистично достовірним ($p < 0,001$).

Характерним для цього терміну, крім пристінкових тромбів в синусоїдних капілярах, лімфоцитів, лейкоцитів та макрофагів в просвіті, було поява колагену, найчастіше це спостерігалось навколо елементів портальних триад та центральних вен (рис. 4.11).

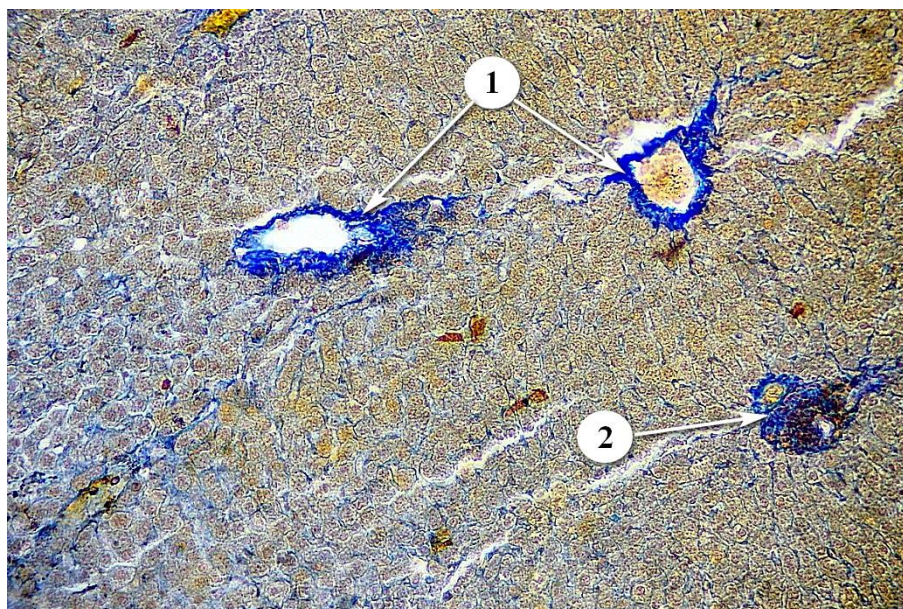


Рис. 4.11. Печінка статевозрілого щура на 14-у добу після ЧМТ. Колаген у стінці центральних вен (1) та навколо печінкової триади (2). Заб. по Маллорі. Зб.: x 200.

Також, на деяких препаратах спостерігали як дрібні лімфогістіоцитарні інфільтрати, так і фокальні, діаметром до 120 мкм, а також периваскулярні інфільтрати навколо судин всіх калібрів, особливо виразними були перипортальні інфільтрати (рис. 4.12).

На останню 21-у добу експерименту відзначалось продовження регенеративних процесів у паренхімі печінки щура та зниження інтенсивності змін у гемомікроциркуляторному руслі з морфологічними ознаками пристосувально-компенсаторних змін.

При помірному повнокров'ї синусоїдних капілярів у окремих ділянках та чисельних лімфоцитарних інфільтратах навколо судин та в місцях фокальних некрозів, виявлялися великі ділянки паренхіми без видимих змін у мікроциркуляторному руслі. Зменшення інтенсивності та поширеності реактивних змін гемомікроциркуля-

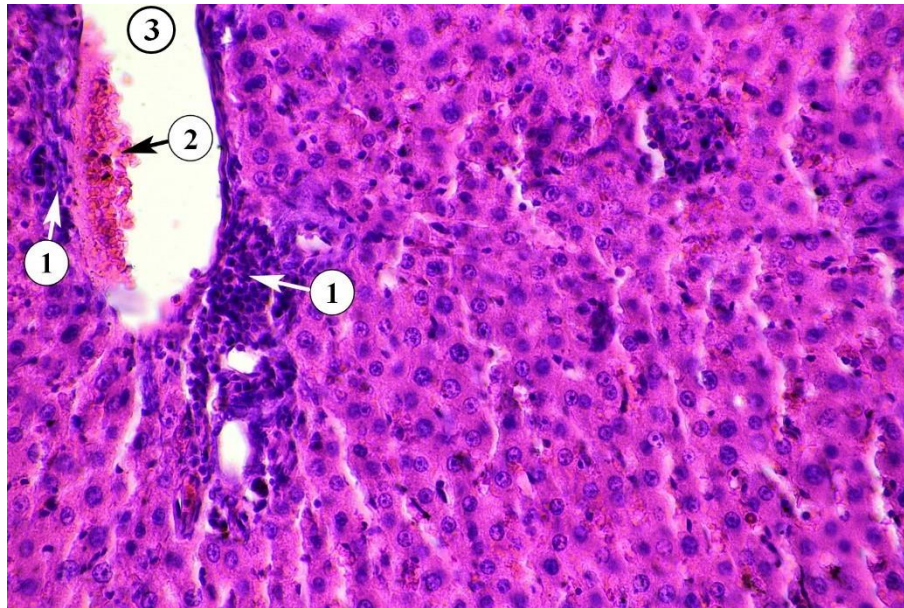


Рис. 4.12. Перипортальний лімфоцитарний інфільтрат (1) та адгезія еритроцитів (2) до стінки портальної вени (3) печінки щура на 14-у добу після ЧМТ. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

торного русла підтверджується, в тому числі і зменшенням діаметра синусоїдних капілярів на 20 % порівняно із показником минулого терміну – до значення 7,78 [5,81; 9,17] мкм (рис. 4.13). Хоча цей показник і залишається статистично достовірно більшим за показник контрольної групи ($p < 0,001$).

Досі вогнищево спостерігається закупорка тромбами просвіту синусоїдних капілярів, однак майже відсутні дилатовані капіляри, а максимальний зафіксований діаметр становив лише 18,41 мкм. Окремі ділянки паренхіми містять синусоїдні капіляри, що за формою та діаметром не відрізняються від таких у щурів контрольної групи. Реактивними залишаються синусоїдні капіляри навколо центральних вен та у субкапсулярній зоні.

Спостерігається потовщення стінок судин портальних трактів за рахунок колагенових волокон. На тлі зменшення кількості клітин паренхіми із дистрофічними змінами, спостерігалось посилення репаративних процесів, що проявлялися збільшенням кількості двоядерних та малих одноядерних гепатоцитів. Простежувалися як спазмовані, так і дистонічні судини, що вказувало на поліпшення гемодинамічних розладів. У стромі портальних трактів та навколо центральних вен виявлялись

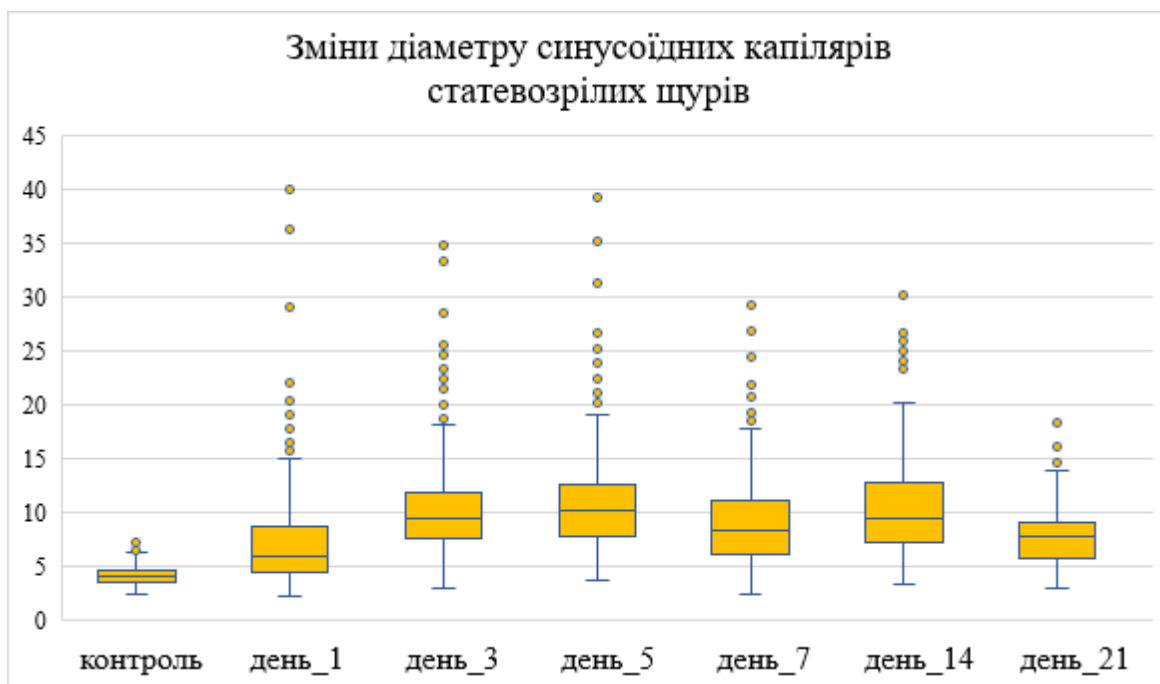


Рис. 4.13. Графік зміни діаметра синусоїдних капілярів статевозрілих щурів протягом експерименту.

відкладення колагену з вогнищами помірної інфільтрації (рис. 4.14).

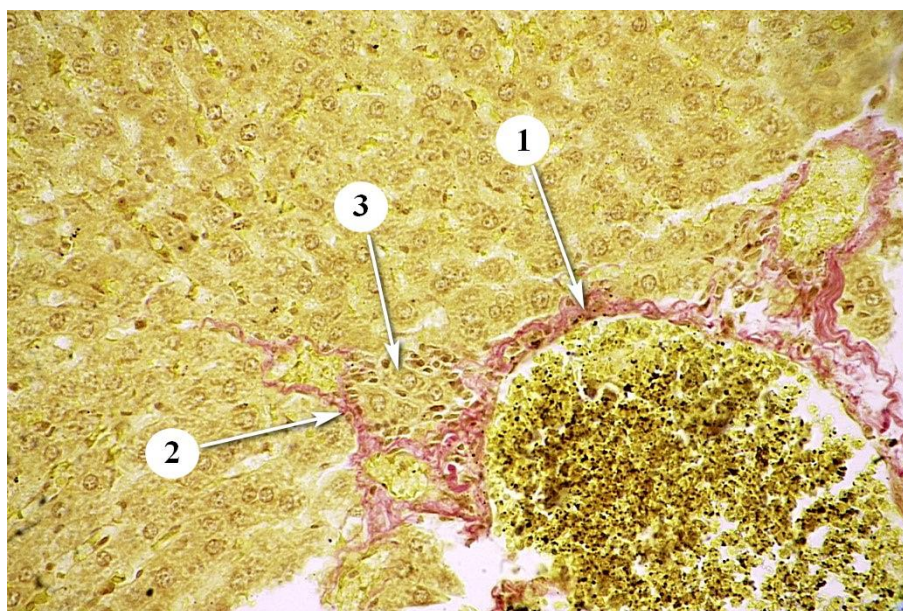


Рис. 4.14. Печінка щура на 21-у добу після ЧМТ. Колаген (1) навколо елементів портального тракту частковою із інвазією (2) в напрямку паренхіми та інфільтрат (3) на місці фокального некрозу. Ван-Гізон. Зб.: x 400.

4.3. Морфологічні та морфометричні особливості нирок статевозрілих щурів після травми

На 1-у добу після ЧМТ легкого ступеня тяжкості у нирках статевозрілих щурів відзначалися чіткі морфологічні зміни у вигляді розладів кровообігу в мікроциркуляторному руслі та морфологічними змінами як кіркового, так і мозкового шарів нирки.

У кірковій речовині нирок спостерігалось помірне повнокров'я стромы, в деяких клубочках порожнина капсули розширена, клубочки переважно фрагментовані, капіляри розширені, разом з тим деяка частина клубочків була без ознак кровонаповнення. У порожнині окремих клубочків спостерігається скупчення білкових мас, капіляри клубочків при цьому здавлені. Фокально простежувалась лімфоцитарна інфільтрація з помірно вираженим нерівномірним набряком, переважно такі ділянки спостерігались біля звивистих частин проксимальних канальців. Самі канальці були розширеними. Дилатація спостерігалась в усіх відділах канальцевого апарату нирки щура – проксимальних та дистальних, канальців петлі нефрона та збірних канальців (рис. 4.15).

Канальцеві капіляри та вени мозкового шару – розширені. В судинах – повнокров'я, стаз крові еритроцитарними складками. Середній діаметр капілярів канальців збільшується до $6,75 \pm 1,98$ мкм (рис. 4.16, табл. 4.2), що на 46,74 % більше показнику контрольної групи ($4,60 \pm 1,73$ мкм), та статистично підтверджено ($p < 0,001$).

Приносні артеріоли досягали у діаметрі 10-15 мкм. Окремі вени розширені, із стазом еритроцитів у їхньому просвіті. За діаметром вени досягали 40-60 мкм. Еритроцитарний стаз спостерігався і в просвіті артерій середнього калібру.

Епітелій проксимальних та дистальних канальців нефрона зазнавав дистрофічних змін, проте щільно прилягав до базальної мембрани (рис. 4.17).

Клубочки нефрона фрагментовані, їхній діаметр становить $67,76 \pm 14,15$ мкм, що не має достовірної різниці у порівнянні із контрольною групою ($p > 0,05$). Капі-

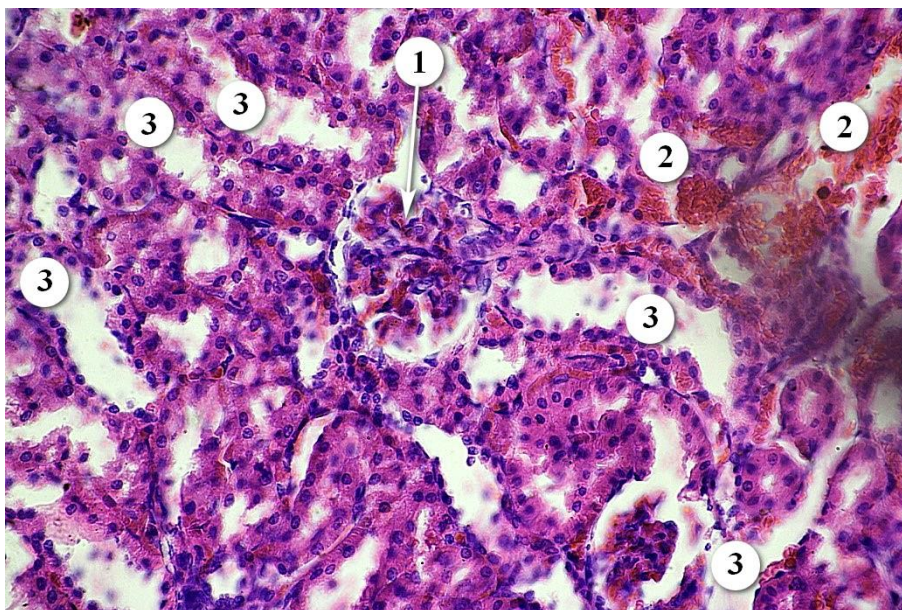


Рис. 4.15. Нирка статевозрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Фрагментація клубочка із дилатацією капілярів (1). Повнокров'я судин (2) та розширення проксимальних каналців (3). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

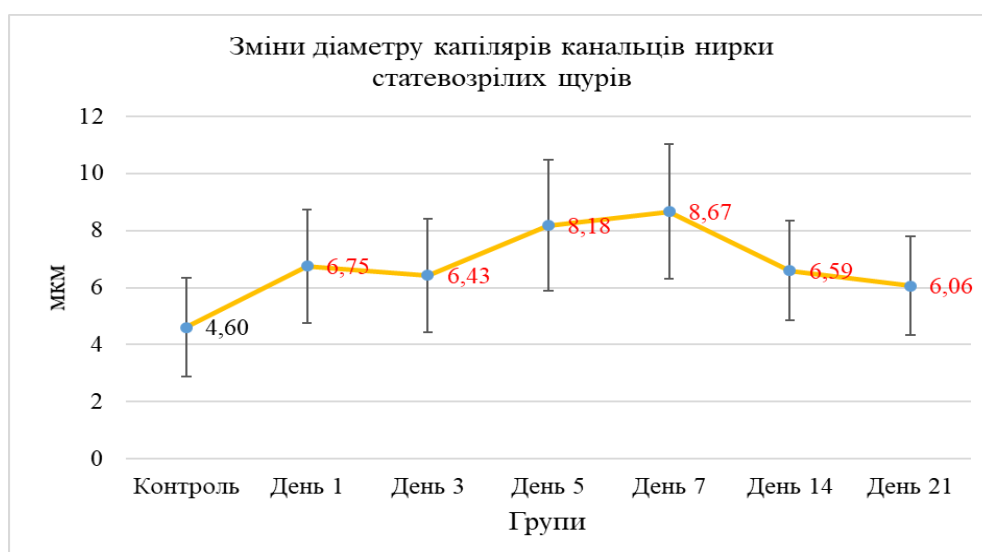


Рис. 4.16. Графік зміни діаметра капілярів каналців нефронів статевозрілих щурів протягом експерименту.

Таблиця 4.2

Діаметр капілярів каналців нефронів нирки статевозрілих щурів.

Групи	N	M±SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	36	4.603±1.725	4.515 [3.514; 5.645]	

Продовження табл. 4.2

На 1 добу	53	6.752±1.981	6.945 [5.268; 7.922]	<0.001
На 3 добу	72	6.433±1.983	6.093 [4.817; 7.681]	<0.001
На 5 добу	97	8.181±2.298	8.093 [6.162; 9.212]	<0.001
На 7 добу	97	8.669±2.358	8.702 [6.746; 9.821]	<0.001
На 14 добу	80	6.589±1.748	6.419 [5.479; 7.411]	<0.001
На 21 добу	80	6.059±1.735	5.762 [5.032; 6.954]	<0.05

Примітки: N – кількість спостережень, M – середнє значення, SD – стандартне відхилення, Me – медіана, 25 % – перший кuartиль, 75 % – третій кuartиль, p – достовірність відмінностей при порівнянні із показником контрольної групи.



Рис. 4.17. Нирка статевозрілого щура на 1-у добу після травми. Розширення компонентів каналцевого апарату (1) із стазом крові у судинах зовнішнього шару (2) мозкової речовини. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 150.

ляри клубочків звужені – до 2,44 мкм (рис. 4.18, табл. 4.3), так і розширені – максимальнє значення досягає 9,91 мкм, що на 21,3 % більше, аніж у контрольної групи (максимальний показник становить 7,80 мкм), та статистично значущим ($p < 0,001$). Середнє значення становить $5,25 \pm 1,51$ мкм, що є достовірно більше за

показник контрольної групи ($p < 0,05$). Характерним також є збільшення різниці між середніми значеннями діаметра клубочка нефрона та капсули, що становить 18,79 мкм, що може характеризувати ступінь набряку капсули нефрона, або підвищення тиску фільтрату у капсулі. У той же час капсула нефрона у діаметрі збільшена до середнього значення $86,55 \pm 12,89$ мкм (хоча таке збільшення і не є статистично достовірним), а в окремих випадках досягає значення 120,6 мкм (рис. 4.19, табл. 4.4).

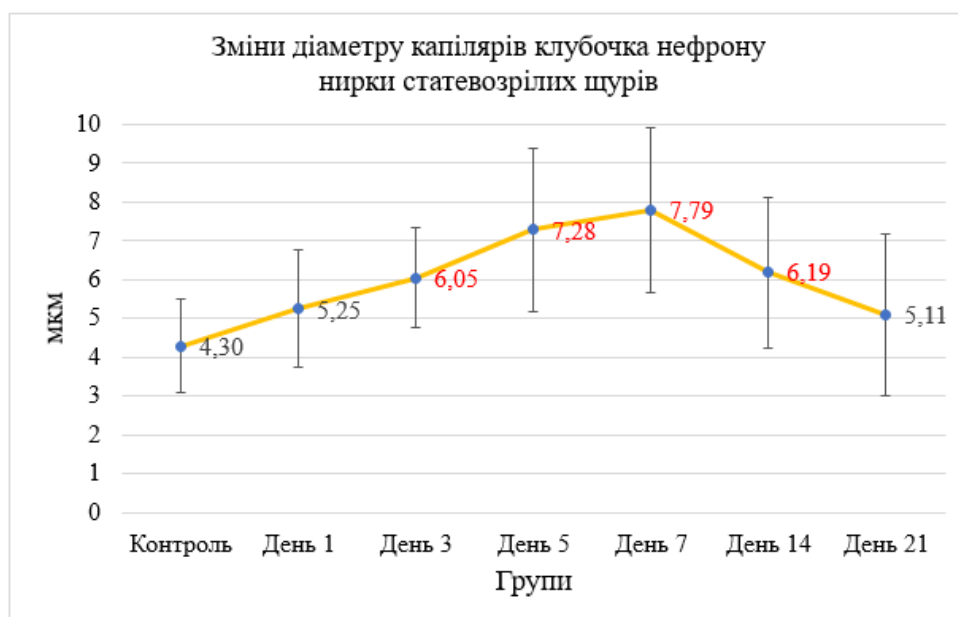


Рис. 4.18. Графік зміни діаметра капілярів клубочка нефронів статевозрілих щурів протягом експерименту.

Таблиця 4.3

Діаметр капілярів клубочка нефронів нирки статевозрілих щурів.

Групи	N	M±SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	52	4.296±1.219	4.165 [3.501; 5.003]	
На 1 добу	70	5.245±1.510	5.382 [4.089; 6.157]	>0.05
На 3 добу	82	6.049±1.294	5.756 [5.218; 6.500]	<0.001
На 5 добу	67	7.281±2.096	6.982 [5.755; 8.391]	<0.001
На 7 добу	67	7.788±2.119	7.526 [6.265; 8.863]	<0.001
На 14 добу	73	6.190±1.945	6.006 [5.016; 7.035]	<0.001
На 21 добу	72	5.107±2.083	5.132 [3.795; 5.815]	>0.05

Примітки: N – кількість спостережень, M – середнє значення, SD – стандартне відхилення, Me – медіана, 25 % – перший кuartиль, 75 % – третій кuartиль, p – достовірність відмінностей при порівнянні із показником контрольної групи.

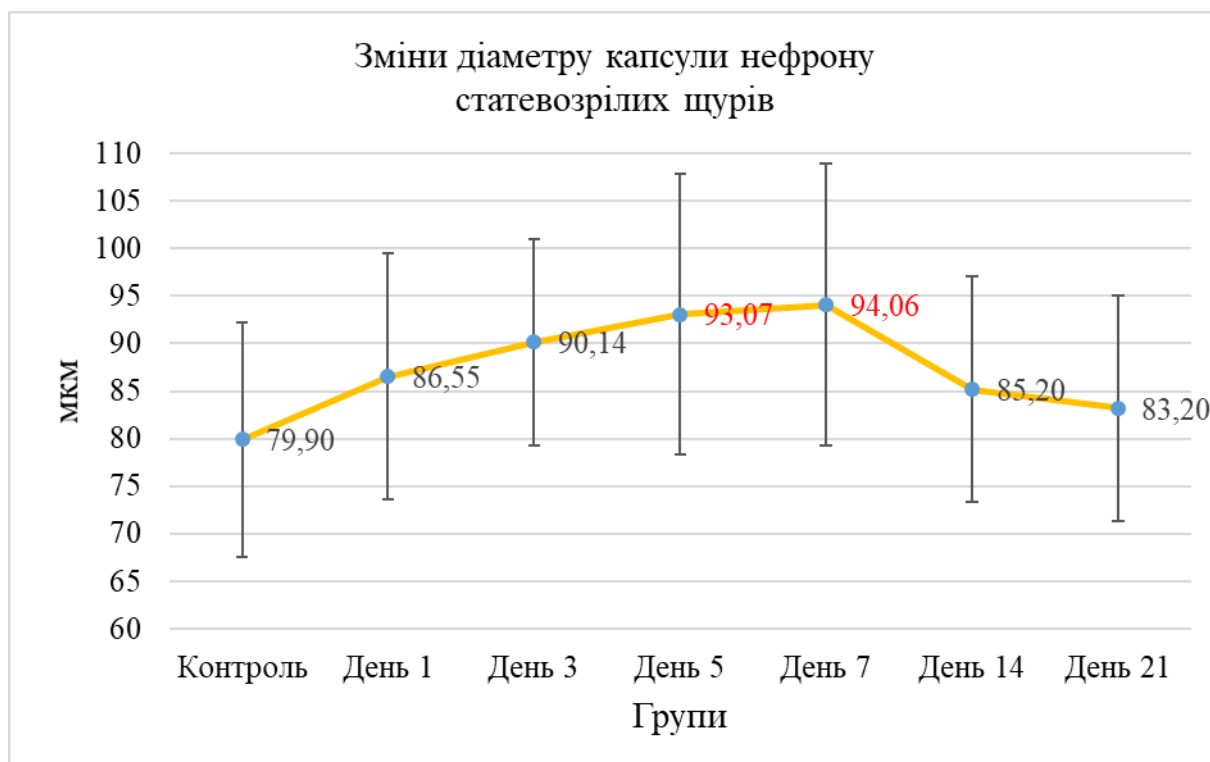


Рис. 4.19. Графік зміни діаметра капсули нефронів щура протягом експерименту.

Таблиця 4.4

Діаметр капсули нефрона нирки статевозрілих щурів.

Групи	N	M±SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	28	79.90±12.30	77.05 [73.88; 84.86]	
На 1 добу	39	86.55±12.89	85.97 [76.44; 92.45]	>0.05
На 3 добу	30	90.14±10.90	87.41 [82.42; 95.67]	>0.05
На 5 добу	56	93.07±14.76	92.35 [81.98; 103.48]	<0.001
На 7 добу	56	94.06±14.82	93.55 [83.19; 104.85]	<0.001
На 14 добу	40	85.20±11.85	84.20 [76.90; 92.17]	>0.05
На 21 добу	40	83.20±11.87	82.35 [75.02; 89.99]	>0.05

Примітки: N – кількість спостережень, M – середнє значення, SD – стандартне відхилення, Me – медіана, 25 % – перший кuartиль, 75 % – третій кuartиль, p – достовірність відмінностей при порівнянні із показником контрольної групи.

На 3-ю добу після травми у нирках статевозрілих щурів наростали гемомікроциркуляторні порушення у вигляді повнокров'я, стазом крові в судинах різного калібру та еритроцитарними складжами у капілярах.

МофрOMETричне дослідження капілярів каналців вказує на більший їхній діаметр, у порівнянні із контрольною групою. В окремих ділянках їхній діаметр досягає 12,12 мкм, що збільшується на 163,5 % від показника контрольної групи, а середнє значення становить $6,43 \pm 1,98$ мкм, та є достовірно більше показника контрольної групи ($p < 0,001$). Еритроцитарний стаз спостерігається також у венах усіх калібрів із розширенням їх в окремих ділянках до 40-50 мкм.

Строма нирки зазнавала значних патоморфологічних змін у вигляді діapedезних крововиливів з вогнищевими дистрофічними змінами епітелію клубочків (рис. 4.20).

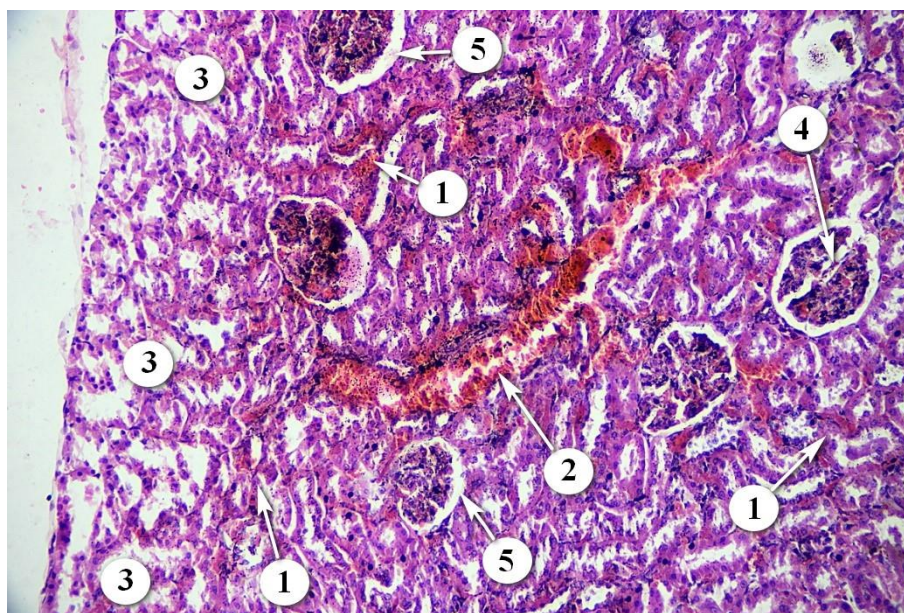


Рис. 4.20. Нирка статевозрілого щура на 3-у добу після травми. Діapedезні крововиливи стромы (1) та стаз крові в судинах (2) із дилатацією каналців та дистрофією їхнього епітелію (3), фрагментація клубочків (4) та розширенням просвіту капсули нефрона (5). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 200.

Характерним є і розширення прямих судин (*vasa recta*), що досягають у діаметрі 12-15 мкм, із еритроцитарним стазом у їхньому просвіті. Показник діаметра

капсули нефрона продовжує збільшуватись і досягає значення 90.14 ± 10.90 мкм, що на 12,82 % більше від показника контрольної групи ($p < 0,05$) (див. рис. 4.19, табл. 4.4). Зростає і середнє значення діаметру клубочка нефрона на 74.24 ± 10.74 мкм, що на 11,71 % більше від показника норми (рис. 4.21, табл. 4.5), хоча дане збільшення за показником ϵ на межі обраного рівня достовірності – $p = 0,05$.

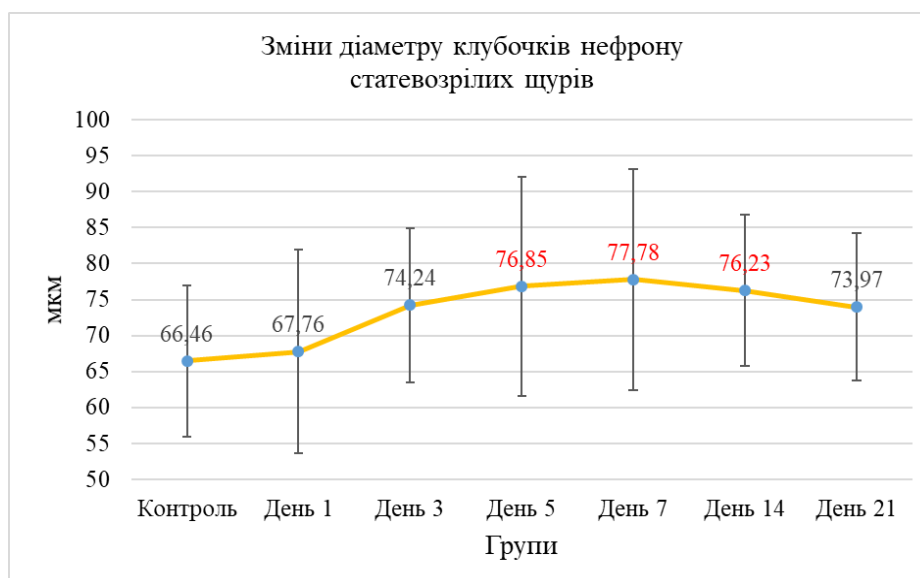


Рис. 4.21. Графік зміни діаметра клубочків нефронів статевозрілих щурів протягом експерименту.

Таблиця 4.5

Діаметр клубочків нефрона нирки статевозрілих щурів.

Групи	N	M \pm SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	48	66.46 \pm 10.57	65.63 [58.66; 71.68]	
На 1 добу	40	67.76 \pm 14.15	67.19 [56.76; 73.67]	>0.05
На 3 добу	33	74.24 \pm 10.74	73.37 [68.27; 84.21]	>0.05
На 5 добу	52	76.85 \pm 15.19	76.31 [63.87; 90.67]	<0.05
На 7 добу	52	77.78 \pm 15.31	77.90 [64.82; 92.01]	<0.001
На 14 добу	40	76.23 \pm 10.52	75.20 [68.92; 82.28]	<0.05
На 21 добу	40	73.97 \pm 10.23	72.72 [67.66; 79.90]	>0.05

Примітки: N – кількість спостережень, M – середнє значення, SD – стандартне відхилення, Me – медіана, 25 % – перший кватиль, 75 % – третій кватиль, p – достовірність відмінностей при порівнянні із показником контрольної групи.

В деяких окремих клубочках їх капсули були розширені зі стиснутими капілярами, а в деяких клубочках спостерігається повнокров'я. Зберігається дилатація каналців кортикального апарату – проксимальних, дистальних каналців та сегментів петлі нефрона капілярів (рис. 4.22).

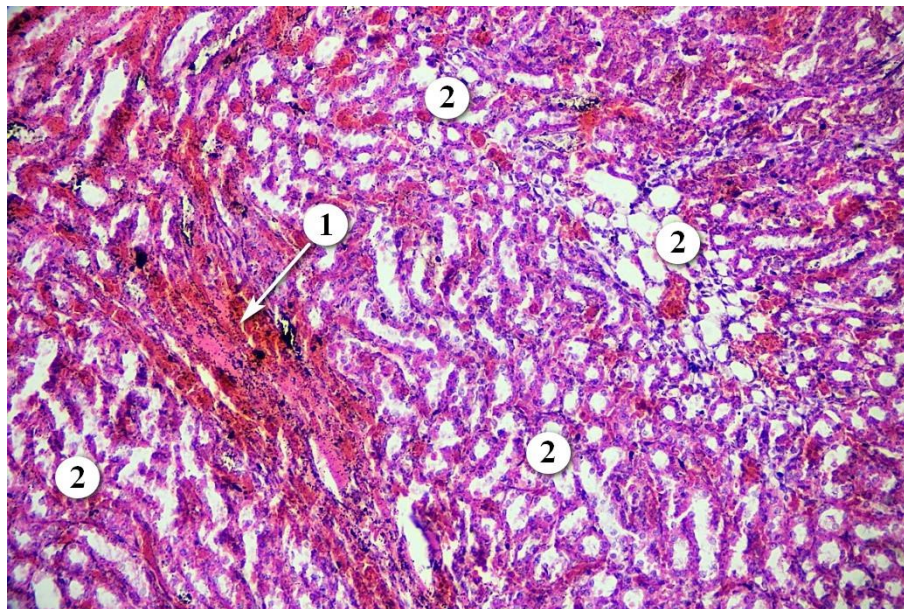


Рис. 4.22. Нирка статевозрілого щура на 3-ю добу після травми. Дилатація та стаз крові (1) у судинах зовнішнього шару мозкової речовини. Розширення компонентів каналцевого апарату нирки (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 200.

Показник діаметра капілярів клубочка зростає до значення $6,05 \pm 1,29$ мкм, при чому таке зростання є достовірним як при порівнянні із показником контрольної групи ($p < 0,001$), так і при порівнянні із цим показником на попередньому терміні експерименту ($p < 0,05$).

На 5-у добу експерименту на тлі пролонгованих гемодинамічних розладів відзначались наростання дистрофічно-деструктивних змін компонентів у кірковому шарі нирки. У цей термін виявлялось повнокров'я судин як кіркового, так і мозкового шарів нирки з вогнищевими та периваскулярними крововиливами на межі шарів нирки. У кірковому шарі зміни мікроциркуляторного русла найбільш вираженими були у ділянках, наближених до капсули нирки (4.23).

При морфометричному дослідженні нирок на 5-у добу експерименту характерним виявлялось розширення дугоподібних та прямих вен із стазом крові у їхньо-

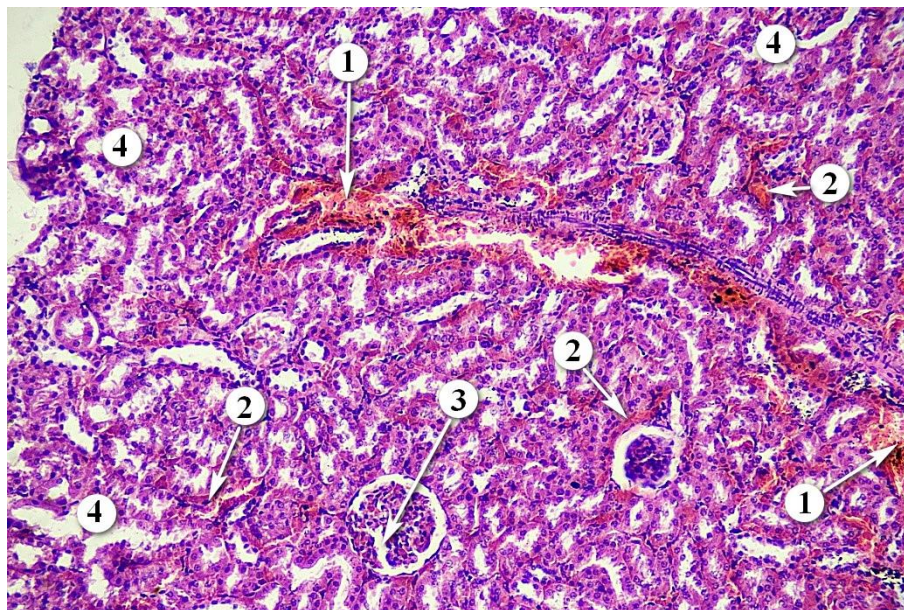


Рис. 4.23. Нирка статевозрілого щура на 5-у добу після травми. Повнокров'я судин (1) кіркового шару нирки із периваскулярним крововиливом (2). Фрагментований клубочок (3) та дилатація компонентів канальцевого апарату (4). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 200.

му просвіті.

У діаметрі прямі вени досягають 50-80 мкм. Капіляри канальців за діаметром досягають максимального показника протягом експерименту – $8,18 \pm 2,20$ мкм. При чому переважно за рахунок дилатації капілярів кіркового шару, що наближені до капсули нирки, а окремі капіляри досягають у діаметрі 15,46 мкм. Таке збільшення є достовірним як при порівнянні із контрольною групою, так і при порівнянні із попереднім терміном ($p < 0,001$).

Також у кірковому шарі нирки іноді спостерігалися периваскулярні інфільтрати зі стазом крові у судинах різного калібру та фрагментацією деяких клубочків нефрону (рис. 4.24).

У мозковому шарі зміни мікроциркуляторного русла були найбільш вираженими на межі між зовнішнім та внутрішнім шарами. Також просліджувалися прогресуючі зміни капсули клубочка та судин клубочків. Капсули деяких клубочків

були стиснуті, а порожнини капсул розширені. В той же час, просвіт проксимальних, дистальних та збірних канальців залишався розширеним. В епітелії звивистих

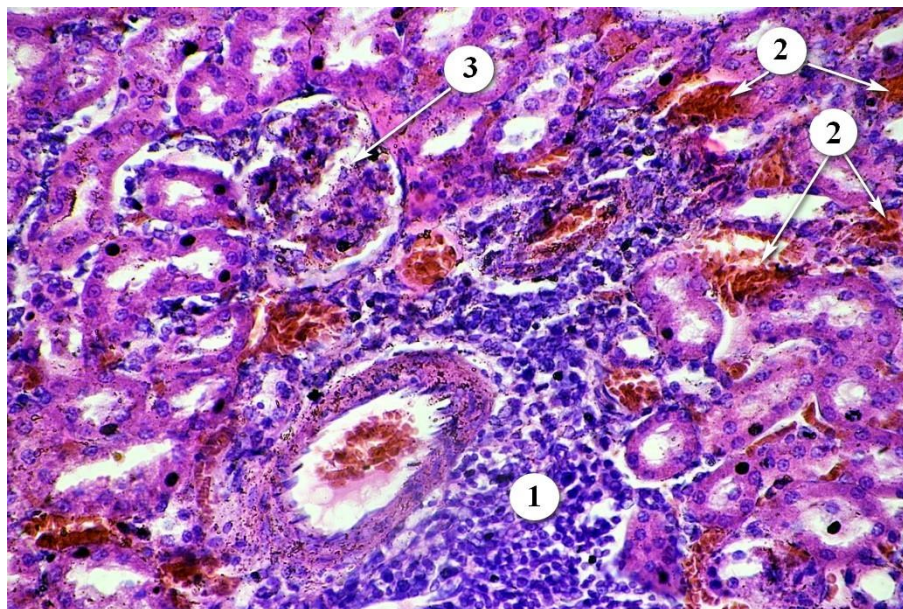


Рис. 4.24. Периваскулярний лімфоцитарний інфільтрат (1) кіркового шару нирки статевозрілого щура на 5-у добу після ЧМТ. Стаз крові (2) у судинах та фрагментація клубочка (3) нефрона. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

та прямих канальців нефрону відзначались помірні дистрофічні зміни з потовщенням базальної мембрани (рис. 4.25).

Максимальних показників протягом дослідження досягає і діаметр капілярів клубочків нефрона – середнє значення становить $7,28 \pm 2,09$ мкм, що на 69,3 % більше від показника контрольної групи (див. рис. 4.21, табл. 4.5) Таке збільшення також є достовірним як при порівнянні із контрольною групою, так і при порівнянні із попереднім терміном ($p < 0,001$).

Діаметр клубочків збільшився на 15,63 % та становив $76,85 \pm 15,19$ мкм, що статистично більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$). Розміри капсули нефронів також продовжують збільшуватись і досягають значень $93,07 \pm 14,76$ мкм, що на 16,48 % більше при порівнянні із контрольною групою ($p < 0,001$) (див. рис. 4.19, рис. 4.21, табл. 4.4, табл. 4.5).

Діаметри капілярів клубочка та капілярів канальців теж продовжують збільшуватись на 69,30 % та на 77,83 % відповідно, що є достовірним при порівнянні із контрольною групою ($p < 0,001$).

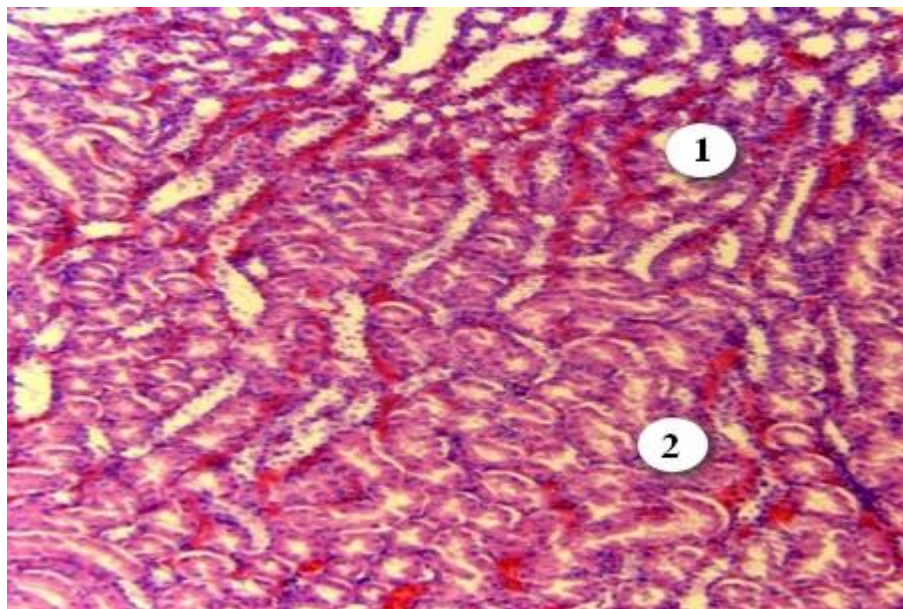


Рис. 4.25. Нирка статевозрілого щура на 5-у добу після травми. Дистрофічні зміни епітелію звивистих (1) та прямих (2) канальців нефрону. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 100.

На 7-у добу експерименту у нирках статевозрілих щурів відзначалися подібні із попередніми термінами морфологічні зміни. У кірковій і мозковій речовині нирки відзначалися множинні вогнища крововиливів. Судини строми нирки різко розширені, повнокровні. Епітелій канальців набряклий, просвіти канальців різко звужені, в клітинах подекуди відсутні ядра. Подекуди ниркові тільця частково зруйновані або фрагментовані, спостерігаються звуження простору між клубочками та капсулою. Дрібні артерії переповнені кров'ю, зокрема скупченнями еритроцитів та еритроцитарними складками.

Периваскулярний простір із просяканням формених елементів крові та масивними лейкоцитарними інфільтратами, а в окремих ділянках спостерігається периваскулярні крововиливи.

Серед елементів крові є брили гемосидерину коричневого кольору. Капіляри клубочків стиснуті а порожнина капсули дещо розширена (рис. 4.26).

В мозковій речовині спостерігаємо ділянки з явищами інфаркту нирки, руйнування проксимальних та дистальних звивистих канальців, ниркових тілець (рис. 4.27).

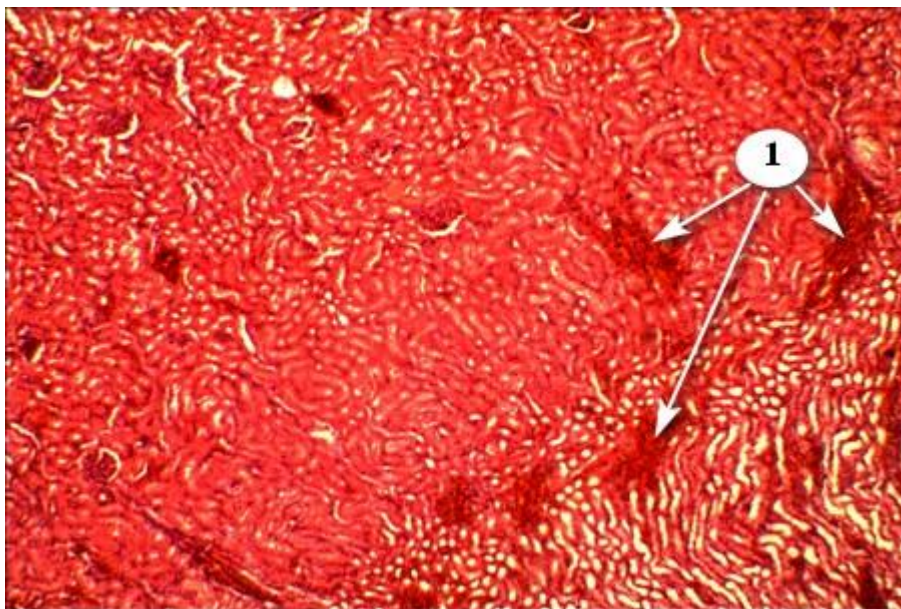


Рис. 4.26. Нирка статевозрілого щура на 7-у добу після травми. Брили гемосидерину (1) коричневого кольору. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 40.

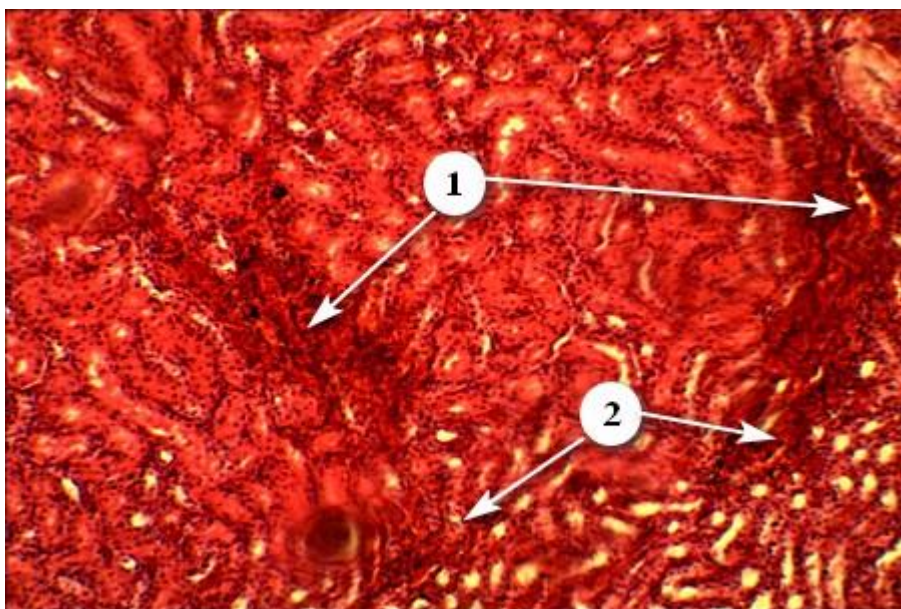


Рис. 4.27. Нирка статевозрілого щура на 7-у добу після травми. Розширені та повнокровні судини строми нирки (1). Набряклий епітелій канальців з різко звуженими просвітами канальців (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 100.

Морфометричні дослідження нирок щурів на 7-у добу показали, що усі морфометричні показники мають тенденцію до подальшого зростання, хоча інтенсивність їх знижується. Так діаметр клубочків досяг свого максимального значення протягом експерименту і становить $77,78 \pm 15,31$ мкм (див. рис. 4.21, табл. 4.5), що на 17,03 % достовірно більше за показник контрольної групи, однак не був достовірно більшим за показник попереднього терміну ($p < 0,001$).

Діаметр капілярів клубочка нефрону збільшився на 81,16 % та становить $7,79 \pm 2,12$ мкм (див. рис. 4.18, табл. 4.3). Діаметр капілярів каналців нефрону збільшився на 88,48 % та становив $8,67 \pm 2,36$ мкм (див. рис. 4.16, табл. 4.3). Таке збільшення діаметрів є достовірним при порівнянні із показниками контрольної групи ($p < 0,001$).

Подібне спостерігалось і серед інших морфометричних показників. Діаметр капсули нефрону збільшився на 17,72 % та становив $94,06 \pm 14,82$ мкм (див. рис. 4.19, табл. 4.4).

Морфологічна картина нирок статевозрілих щурів на 14-у добу після травми мала тенденцію до покращення морфологічних елементів нирок, порівняно із попередніми термінами. Зокрема, окремі ділянки кіркового шару морфологічно не відрізнялися від таких у інтактних тварин. Характерним для цього терміну є поява на препаратах склеротично змінених ниркових тілець, також візуалізуються ділянки мозкової речовини з масивними периваскулярними інфільтатами та початковими ознаками склерозування периваскулярних просторів. Місцями ниркові тільця зруйновані, на їхньому місці інфільтрати та ознаки формування сполучної тканини.

В той же час, зменшується кількість дилатованих судин всіх калібрів, найбільше їх залишається на межі між кірковою та мозковою речовиною та у верхньому шарі мозкової речовини (рис. 4.28).

Морфометричні дослідження на 14-у добу після травми характеризуються вираженою тенденцією до зменшення всіх морфометричних показників, хоча вони залишаються більшими за відповідні показники контрольної групи.

Діаметр капсули клубочків знижується на 9,42 % і середнє значення на цьому терміні становить $85,20 \pm 11,85$ мкм (див. рис. 4.19, табл. 4.4), наближаючись до показника контрольної групи. При цьому таке зниження є достовірним у порівнянні із попереднім терміном ($p < 0,05$). Деяка частина клубочків залишалася розширена



Рис. 4.28. Нирка (1) статевозрілого щура на 14-у добу після ЧМТ. Дилатація та стаз крові у судинах мозкової речовини. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 100.

зі стиснутими капілярами.

Зокрема зменшується кількість дилатованих капілярів канальців і їхнє значення на цьому терміні становить $6,59 \pm 1,75$ мкм (див. рис. 4.16, табл. 4.2), що на 43,26 % достовірно більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$), однак і менше на 23,99 % за показник попереднього терміну ($p < 0,001$).

Зменшуються на 20,54 %, в порівнянні із попереднім терміном і капіляри клубочків нефронів – їхнє значення становить $6,19 \pm 1,95$ мкм (див. рис. 4.18, табл. 4.3), що залишається достовірно більшим за показник контрольної групи ($p < 0,001$), однак, як і діаметр капілярів канальців, є меншим за показник попереднього терміну ($p < 0,001$).

Діаметр вен коливається в діапазоні 15-30 мкм. В окремих же ділянках кіркового шару гемомікроциркуляторне русло не відрізнялось візуально від контрольної групи. Найменшу динаміку зниження на цьому терміні має діаметр клубочків неф-

рону, середнє значення якого становить $76,23 \pm 10,52$ мкм (див. рис. 4.21, табл. 4.5), що лише на 1,99 % та 1,55 мкм менше за значення попереднього терміну. Різниця у порівнянні із контрольною групою залишається достовірною ($p < 0,01$).

На останню, 21 добу експерименту, у нирках піддослідних тварин спостерігається подальша позитивна динаміка змін, що було виявлено на попередньому терміні. Зокрема і надалі зменшуються в діаметрі, дилатовані на попередніх термінах, проксимальні та дистальні канальці. Фокально, як і на 14-у добу після ЧМТ, спостерігаються склеротичні зміни капсули або клубочка нефронів та поява колагену навколо окремих судин (рис. 4.29).

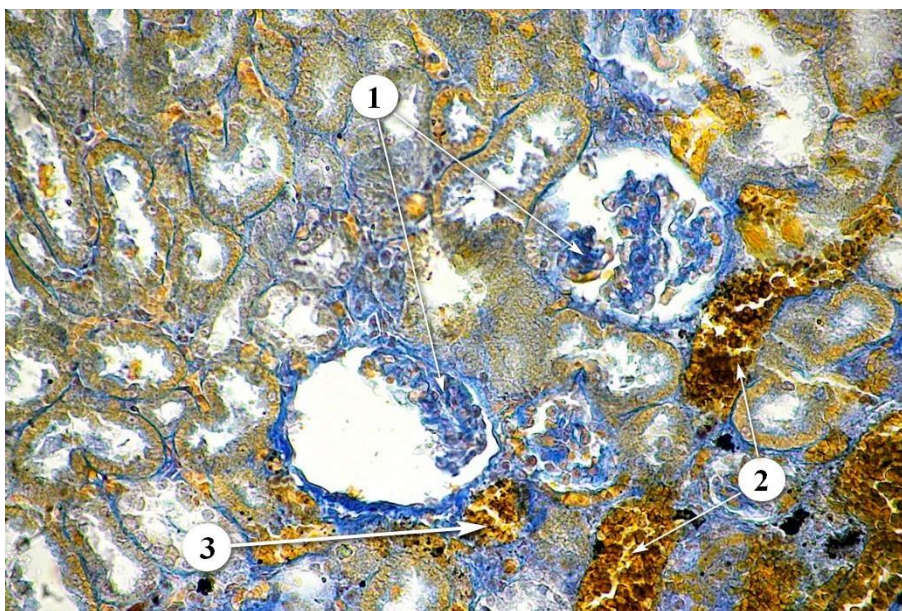


Рис. 4.29. Нирка статевозрілого щура на 21-у добу після травми. Фрагментовані клубочки нефронів із склерозом капсули нефрона (1). Стаз крові у венах (2) та артерії (3). Трихром. Зб.: х 400.

Зменшуються і прояви змін у гемомікроциркуляторному руслі, хоча і надалі спостерігається дилатація окремих судин, в першу чергу окремих вен та стаз крові у них. Хоча ці зміни і не були системними.

Мофрометричні дослідження нирок статевозрілих щурів на 21-у добу після травми демонструють, що продовжується тенденція до зниження усіх морфомет-

ричних показників, хоча всі параметри залишаються більше відповідних значень показників контрольної групи.

Діаметр капсули нефрона зменшився на 2,35 % порівняно із 14 добою та становив $83,20 \pm 11,87$ мкм (див. рис. 4.19, табл. 4.4). Діаметри капілярів клубочків нефрона та каналців знизилися на 17,45 % і 8,04 % відповідно, та становили $5,11 \pm 2,08$ мкм (див. рис. 4.18, табл. 4.3) та $6,05 \pm 1,74$ мкм (див. рис. 4.19, табл. 4.2), хоча окремі капіляри були дилатовані до 11-12 мкм.

Діаметр клубочків нефронів щура на 21-у добу зменшився на 2,96 % в порівнянні із попереднім терміном, та становить $73,97 \pm 10,23$ мкм (див. рис. 4.21, табл. 4.5), що залишалось більше показника контрольної групи, хоча вже не мало статистичного підтвердження ($p=0,09$).

В усіх показниках не виявлено статистично доведеної достовірності у порівнянні із відповідними показниками контрольної групи.

4.4. Морфологічні та морфометричні особливості міокарду статевозрілих щурів після травми

На 1-у добу після травми у міокарді статевозрілих щурів спостерігаються виражені зміни ГМЦР. Зокрема це проявляється розширенням артерій, вен та капілярів із стазом крові у судинах всіх калібрів. У дрібних судинах часто спостерігається сладж-синдром (рис. 4.30).

Виявляється периваскулярний набряк навколо окремих артерій та вен міокарду. Між пучками кардіоміоцитів та окремими клітинами спостерігається набряк інтерстицію (рис. 4.31).

Більшу вираженість такі зміни мають у ділянках міокарду ближче до епікарду та ендокарду. В той же час в глибині міокарду зберігаються ділянки без виражених морфологічних змін.

При морфометричному дослідженні встановлено, що середнє значення діаметру капілярів збільшується на 60,75 % і становить $6,43 \pm 2,81$ мкм ($p < 0,001$), а максимальний показник становив 19,14 мкм, що на 378,5 % більше показника контрольної групи ($p < 0,001$). Середнє значення діаметру капілярів на цьому терміні дослідження було максимальним, що ми спостерігали протягом експерименту (рис. 4.32,

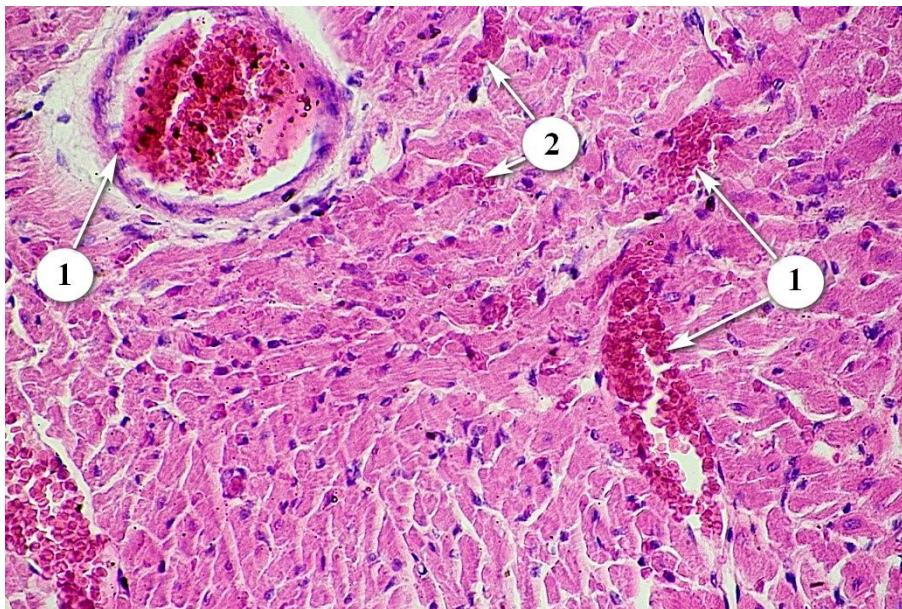


Рис. 4.30. Міокард статевозрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Стаз крові у великих судинах (1) та капілярах (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: х 400.

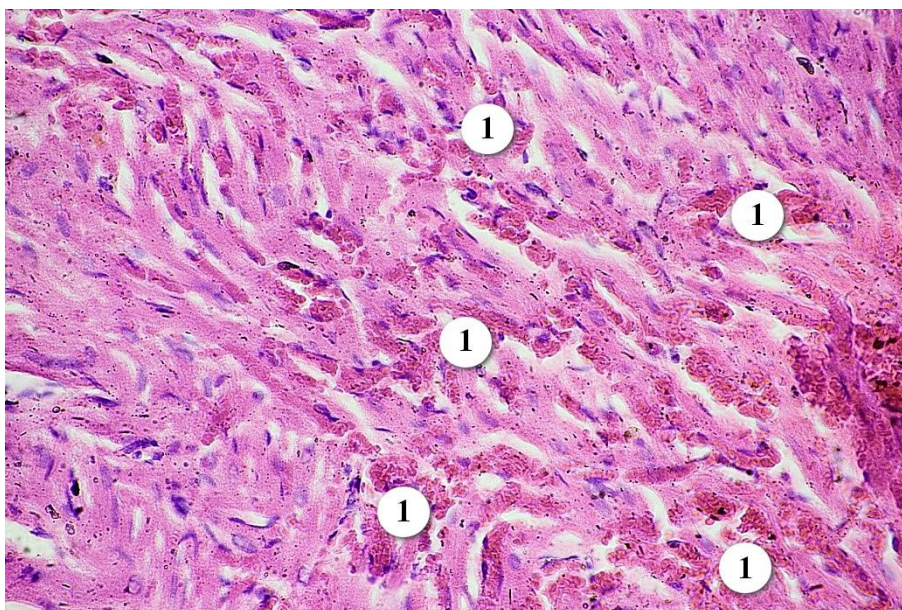


Рис. 4.31. Дилатація капілярів із еритроцитарними складжами та набряком інтерстицію мокарду (1) статевозрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Гематоксилін-еозин. Зб.: х 400.

табл. 4.6).

Товщина стінок артерій коливається в межах 10-30 мкм. Вenuли в діаметрі коливаються в межах від 10 мкм до 15 мкм. Вени дилатовані до 45 мкм.

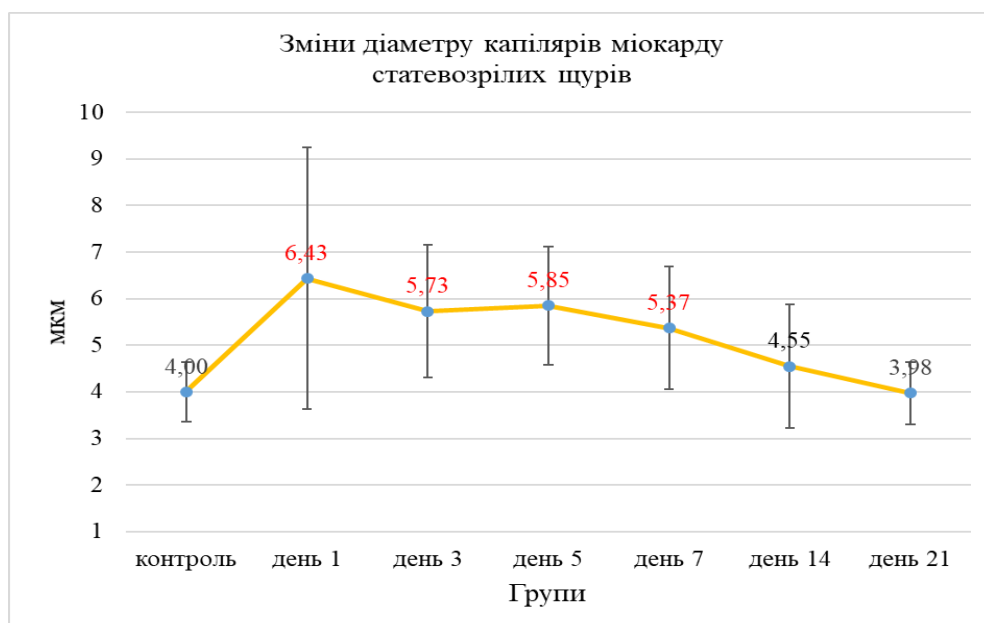


Рис. 4.32. Діаграма зміни діаметра капілярів міокарду статевозрілих щурів протягом дослідження.

Таблиця 4.6

Діаметр капілярів міокарду статевозрілих щурів.

Групи	N	M±SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	48	4.000±0.640	4.081 [3.492; 4.325]	
На 1 добу	144	6.434±2.809	5.715 [4.464; 7.245]	<0.001
На 3 добу	89	5.731±1.414	5.553 [4.784; 6.582]	<0.001
На 5 добу	100	5.851±1.262	5.573 [4.865; 6.598]	<0.001
На 7 добу	100	5.370±1.318	5.052 [4.428; 6.123]	<0.001
На 14 добу	100	4.546±1.328	4.302 [3.570; 5.306]	>0.05
На 21 добу	44	3.978±0.668	4.122 [3.570; 4.353]	>0.05

Примітки: N – кількість спостережень, M – середнє значення, SD – стандартне відхилення, Me – медіана, 25 % – перший кватиль, 75 % – третій кватиль, p – достовірність відмінностей при порівнянні із показником контрольної групи.

На 3-ю добу після ЧМТ у міокарді дорослих тварин спостерігаються зміни, що є подібними до попереднього терміну дослідження. Виявлено зміни у гемомікроциркуляторному руслі, хоча вони були менш вираженими, ніж на 1-у добу дослідження. Зокрема спостерігалось розширення капілярів та фокальне скупчення дилатованих венул до 20 мкм у діаметрі із стазом крові та еритроцитарними складжками в них та у більшості вен, особливо більшого калібру (рис. 4.33).

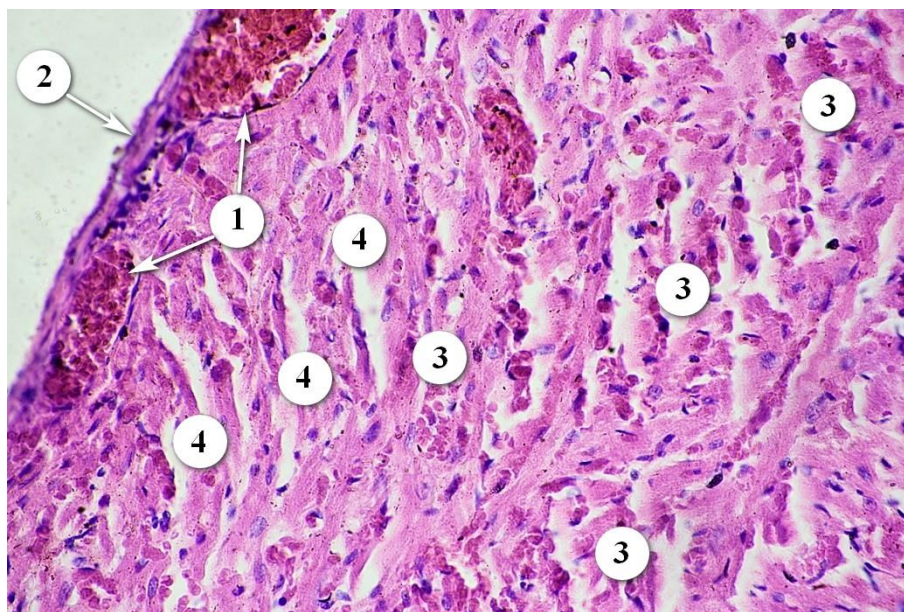


Рис. 4.33. Міокард статевозрілого щура на 3-ю добу після ЧМТ. Стаз крові у венах (1) під епікардом (2) та дилатація капілярів із еритроцитарними складжками міокарду (3). набряк інтерстицію (4). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

Діаметр артерій коливається в межах 18-73 мкм. Дилатовані капіляри зустрічаються менше, ніж на попередніх термінах. Діаметр капілярів становив $5,73 \pm 1,41$ мкм, що на 43,25 % достовірно більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$), однак при цьому цей показник на 10,89 % був меншим за значення діаметра капілярів попереднього терміну дослідження ($p < 0,05$) (див. рис. 4.32, табл. 4.6).

В той же час просвіт великих судини був, у більшості випадків, без ознак стазу крові. Набряк інтерстицію спостерігався фокально між окремими пучками кардіоміоцитів. В інтерстиції в окремих ділянках спостерігається більша кількість лейкоцитів, що іноді утворюють дрібні інфільтрати.

На 5-у добу після черепно-мозкової травми при дослідженні препаратів серця статевозрілих щурів виявлено подальшу позитивну динаміку змін гемомікроциркуляторного русла. Зустрічалися лише окремі дещо розширені капіляри, однак різко дилатованих капілярів не виявлено, максимальний показник становив 9,19 мкм.

Діаметр капілярів на цьому терміні був $5,73 \pm 1,41$ мкм, що на 43,25 % було достовірно більшим за показник контрольної групи ($p < 0,001$) і на рівні показника попереднього терміну (див. рис. 4.32, табл. 4.6). Щодо великих судин – у венах та окремих артеріях спостерігався стаз крові, часто із адгезією еритроцитів до стінок судин та пристінковими тромбами (рис. 4.34).

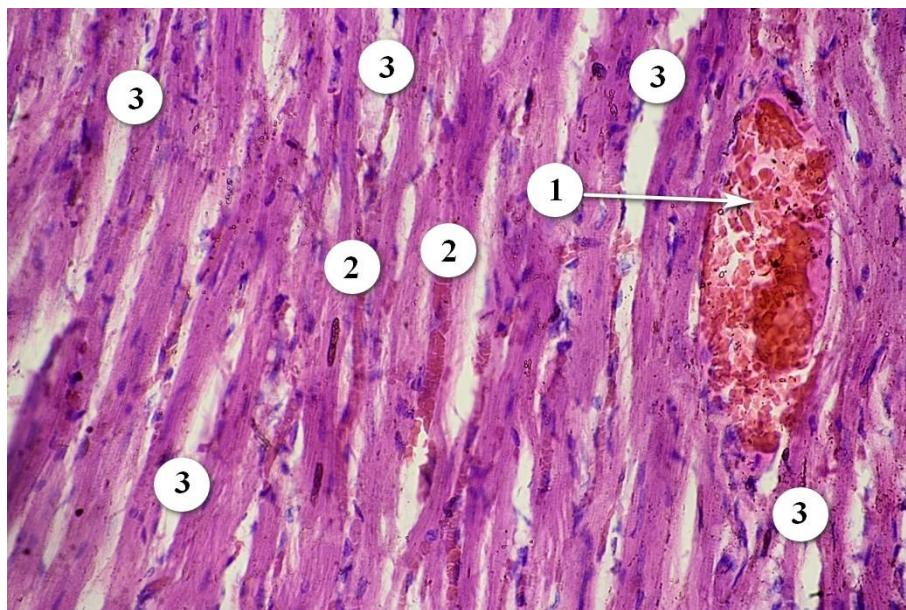


Рис. 4.34. Міокард статевозрілого щура на 5-у добу після ЧМТ. Стаз крові із адгезією еритроцитів до стінки вени (1). Дилатований капіляр із еритроцитарним складжем (2). Набряк інтерстицію (3). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

Зустрічаються ділянки міокарду із набряком інтерстицію, а в окремих препаратах було виявлено фокальні інфільтрати як в глибині міокарду, так і під епікар-

дом. Як і на попередньому терміні спостерігається фокально набряк інтерстицію між окремими пучками кардіоміоцитів. В окремих ділянках інтерстицію спостерігається велика кількість лейкоцитів, які іноді утворюють дрібні інфільтрати.

Спорадично виявлялися поодинокі набряклі кардіоміоцити із дещо базофільною цитоплазмою, набряком ядер та втратою поперечної посмугованості, в одному препараті виявлено скупчення подібних клітин із лімфоцитарною інфільтрацією (рис. 4.35).

На 7-у добу у гістологічних препаратах серця статевозрілих щурів виявлено

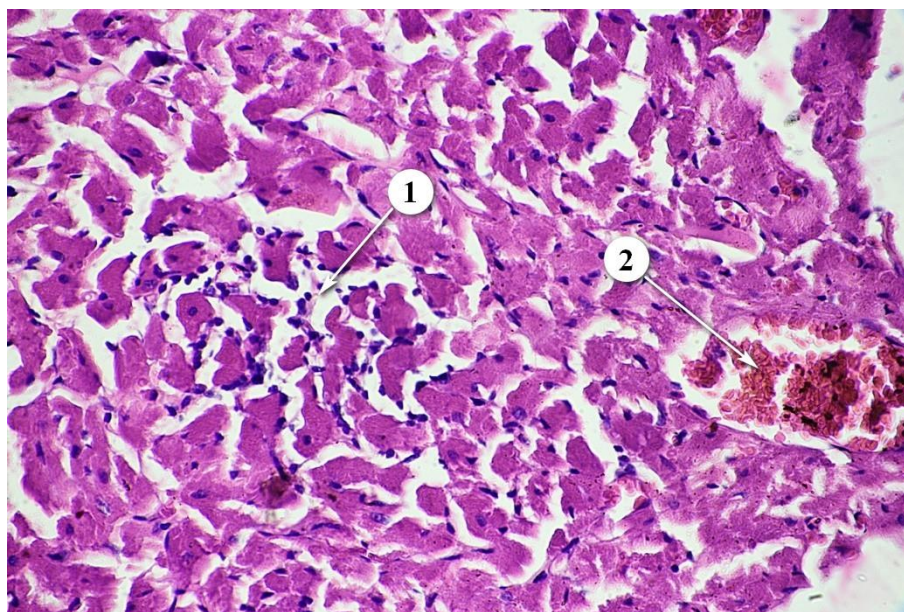


Рис. 4.35. Міокард статевозрілого щура на 5-у добу після ЧМТ. Кардіоміоцити із базофільною цитоплазмою та лімфоцитарний інфільтрат (1). Стаз крові у вені із адгезією еритроцитів до стінки судини (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

подальшу позитивну динаміку змін в цілому. Більшість ділянок міокарду на препараті мали будову, подібну до такої у інтактних тварин. Лише в окремих венах виявлено стаз крові.

Діаметр капілярів продовжував зменшуватися і становив на цьому терміні $5,37 \pm 1,32$ мкм (див. рис. 4.32, табл. 4.6), що на 34,25 % залишалось достовірно більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$). Як і на попередньому терміні, виявлялися поодинокі набряклі кардіоміоцити із базофільною цитоплазмою, набряком ядер та втратою посмугованості.

Також фокально залишалися ділянки із набряком інтерстицію та поодинокими невеликими лімфоцитарними інфільтратами. Характерним для цього терміну є збільшення інтенсивності накопичення колагену в інтерстиції, у порівнянні із інтактними тваринами, який виявлений за допомогою забарвлення препаратів за Маллорі (рис. 4.36).

На 14-у та 21-у добу після ЧМТ морфологія міокарду щурів є подібною. На гістологічних препаратах не відрізняється за будовою від такої у контрольних щурів. Однак, як і на попередньому терміні, у окремих венах ви-

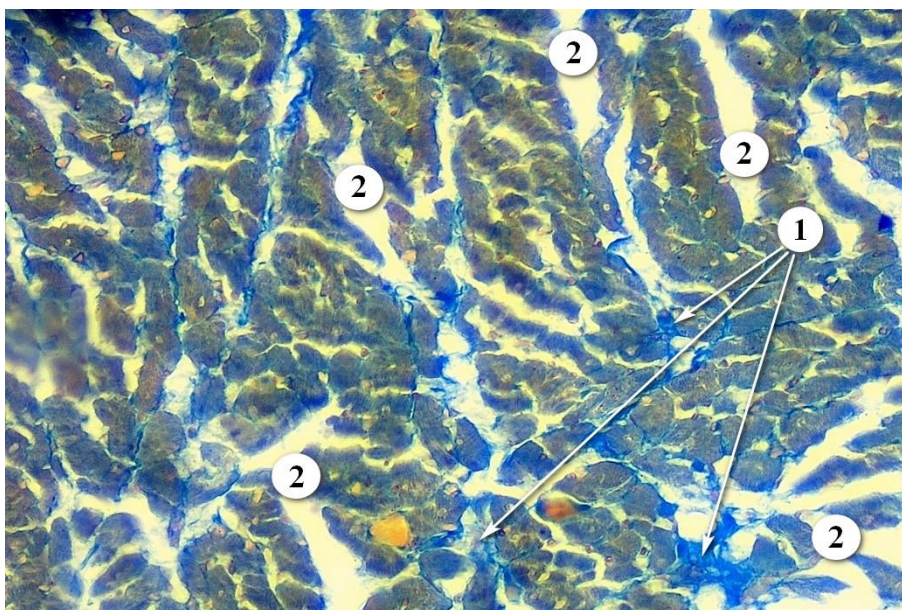


Рис. 4.36. Міокард статевозрілого щура на 7-у добу після ЧМТ. Колаген (1) та розширення інтерстицію (2). Маллорі. Зб.: x 400.

являли стаз крові. Зустрічалися поодинокі набряклі кардіоміоцити із базофільною цитоплазмою та дрібні лімфоцитарні інфільтрати. Діаметр капілярів продовжує знижуватися і становив $4,55 \pm 1,33$ мкм та $3,98 \pm 0,67$ мкм (див. рис. 4.32, табл. 4.6) на 14-у та 21-у добу відповідно, при цьому в обох термінах ця різниця не була достовірною у порівнянні із показником контрольної групи.

В той же час виявляли велику кількість гіпертрофованих кардіоміоцитів і, на відміну від набряку інтерстицію на попередніх термінах, спостерігалось звуження міжклітинного простору (рис. 4.37). При забарвленні за Ван-Гізоном та Маллорі виявлено фокальне посилення інтенсивності накопичення колагену в інтерстиції

між окремими м'язовими пучками, хоча ці зміни і не були системними, однак зустрічалися в усіх обстежених препаратах (рис. 4.38).

Узагальнюючи результати дисертаційного дослідження, що наведені у даному розділі, можна зробити наступні висновки:

1. Після модельованої ЧМТ легкого ступеня тяжкості виникають чіткі морфологічні зміни у всіх шарах кори ГМ з явищами гемомікроциркуляторних та дистрофічних порушень у вигляді повнокров'я, стазу та інфільтрації. Дані зміни співвідносяться з дослідженнями інших авторів та демонструють наявність черепно-

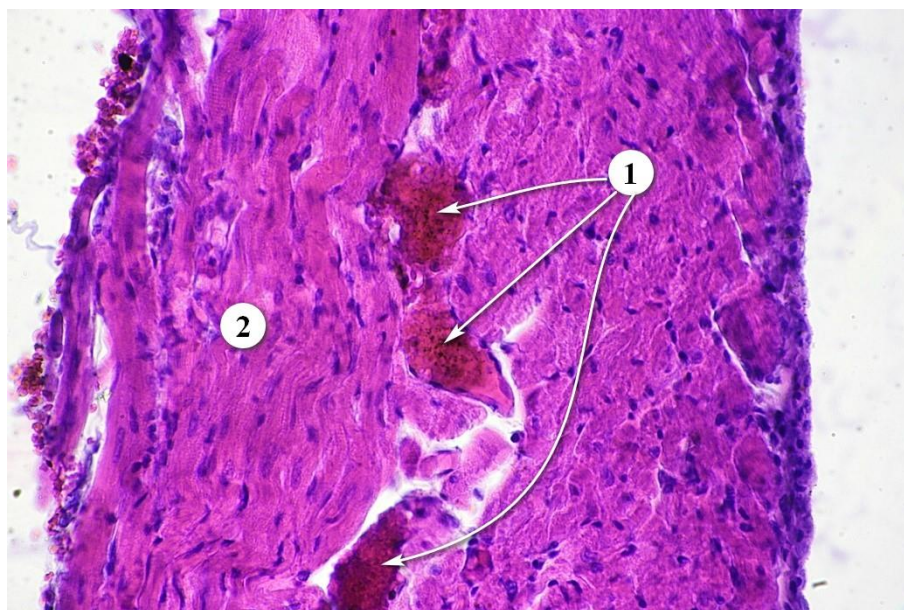


Рис. 4.37. Міокард статевозрілого щура на 21-у добу після ЧМТ. Стаз крові у венах (1), гіпертрофія кардіоміоцитів та звуження міжклітинних проміжків міокарду (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

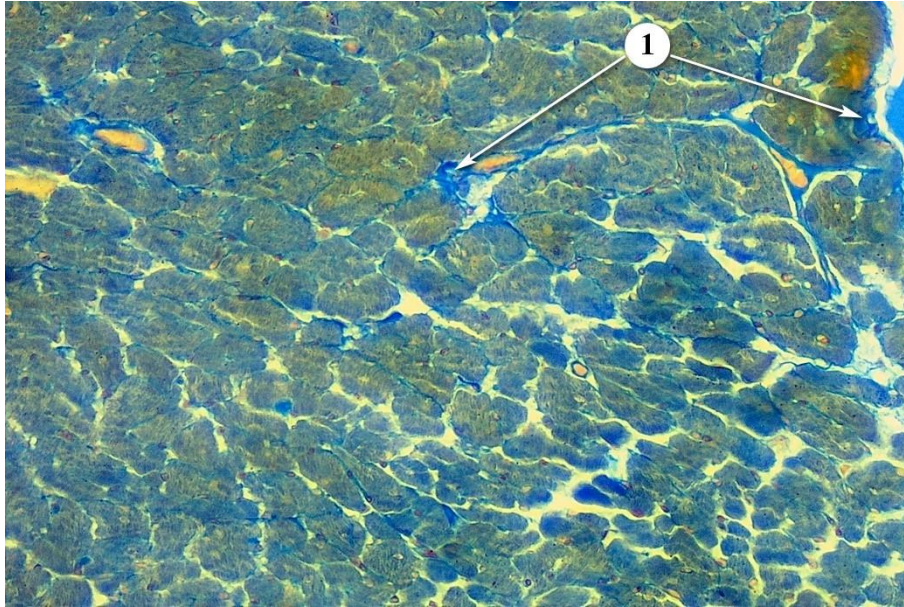


Рис. 4.38. Міокард статевозрілого щура на 21-у добу після ЧМТ. Колаген між пучкам кардіоміоцитів та навколо дрібних судин міокарду (1). Маллорі. Зб.: x 400.

мозкової травми саме легкого ступеня тяжкості.

2. У печінці статевозрілих щурів протягом дослідження переважали зміни гемомікроциркуляторного русла у вигляді, переважно, повнокров'я центральних і портальних вен та синусоїдних капілярів зі стазом крові, що супроводжувались периваскулярними та перипортальними лімфоцитарними інфільтратами. Зміни гемомікроциркуляторного русла статевозрілих щурів досягли максимального ступеня проявів на 5-у добу після ЧМТ, зокрема діаметр синусоїдних капілярів печінки піддослідних тварин збільшився на 308,4 % від показника контрольної групи ($p < 0,001$). У стромі портальних трактів на останніх термінах дослідження простежувалися відкладення колагену, відбувалось потовщення стінок судин портальних трактів за рахунок колагенових волокон. Активність лімфоцитів та макрофагів, а також зміни ендотеліоцитів у вигляді набряку ядер та цитоплазми також були характерними для печінки статевозрілих щурів. А от дистрофічні зміни клітин паренхіми носили скоріше спорадичний характер і не можуть оцінюватись як тенденційні.

3. У нирках статевозрілих щурів, в ході нашого дослідження виявлена така закономірність розвитку патологічних змін:

3.1. На 1-у – 3-ю добу ми маємо розвиток переважно дисциркуляторних змін, що проявляються спазмом артеріол, розширенням капілярів і венозного русла зі стазом крові у судинах та еритроцитарними складжами. Зміни є системними та проявляються в усіх відділах нирки.

3.2. На 5-у – 7-у добу дисциркуляторні зміни наростають і супроводжуються ділянками фокального руйнування звивистих каналців і ниркових тілець. Такі зміни разом із скупченням та ділянками діапедезу та периваскулярних крововиливів найкраще проявляються між корою та мозковим мозком та на ділянках, близьких до ниркової капсули. Ці патологічні зміни можуть пояснити порушення процесів фільтрації та реабсорбції сечі у посттравматичному періоді і характерні для стадії гострої ниркової недостатності.

3.3. На 14-у – 21-у добу зменшується інтенсивність дисциркуляторних та деструктивних змін. Переважають ділянки, що за будовою подібні до тварин контрольної групи, хоча є вказівки на вогнищевий периваскулярний склероз, периваскулярні інфільтрати та вказівки на склероз деяких ниркових тілець.

4. У міокарді статевозрілих щурів виявились найбільші зміни ГМЦР на 1-у – 7-у добу у вигляді стазу крові у судинах всіх калібрів, адгезії еритроцитів до стінок судин та формуванням пристінкових тромбів, а також розширення капілярів, що було максимальним на 1-у добу після ЧМТ, а саме на 378,5 % більше показника контрольної групи ($p < 0,001$), та поступово знижувалась до показника контрольної групи на 21-й день. Це супроводжувалось набряком інтерстицію із незначним збільшенням кількості лімфоцитів у ньому, фокальними дрібними лімфоцитарними інфільтратами та появою поодиноких набряклих кардіоміоцитів із базофільною цитоплазмою, втратою посмугованості та набряком ядер.

Матеріали, викладені у розділі 4, опубліковані:

1. Прус РВ. Морфологічні зміни міокарду у тварин при черепно-мозковій травмі. Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення: Збірник матеріалів

міжнар. наук.-практ. конф. Дніпро, 14 -15 жовтня 2016 р. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2016. С. 98-9. [199]

2. Прус РВ, Прус ІВ, Горюк ІА, Терновий ДП. Морфологічні зміни печінки щурів при черепно-мозковій травмі. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена, Одеса, 27-28 квітня 2017 р. Одеса: ОНМедУ, 2017. С. 24-5. [200]

3. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні особливості печінки статевозрілих та статевонезрілих щурів у динаміці черепно-мозкової травми. Key issues of education and sciences: development prospects for Ukraine and Poland, 20-21 July, Vol. 5, Stalowa Wola. Republic of Poland, 2018. P. 72-3. [201]

4. Аппельханс ОЛ, Прус РВ, Прус ІВ. Морфометричні особливості печінки статевозрілих щурів після модельованої експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в динаміці. Збірник тез доповідей VII Конгресу наукового товариства АГЕТ України, Одеса 2-4 жовтня, 2019 р. Одеса: Бондаренко МО, 2019. С. 365. [202]

5. Прус РВ, Прус ІВ. Морфологічні та морфометричні особливості міокарда статевозрілих щурів після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна, Одеса, 9-10 квітня 2020 р. Одеса: ОНМедУ, 2020. С. 25. [203]

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ, ПЕЧІНКИ, НИРОК ТА МІОКАРДУ У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЛЕГКОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

5.1. Гістологічні дослідження головного мозку статевонезрілих щурів після травми

У статевонезрілих щурів *на 1-у добу* після травми теж відзначаються розлади внутрішньомозкової мікрогемодинаміки у тканині головного мозку, які за своїми проявами подібні до змін у статевозрілих щурів. Спостерігається звуження капілярів та артеріол розташованих в зовнішньому зернистому та пірамідному шарах з виразним периваскулярним набряком (рис. 5.1).

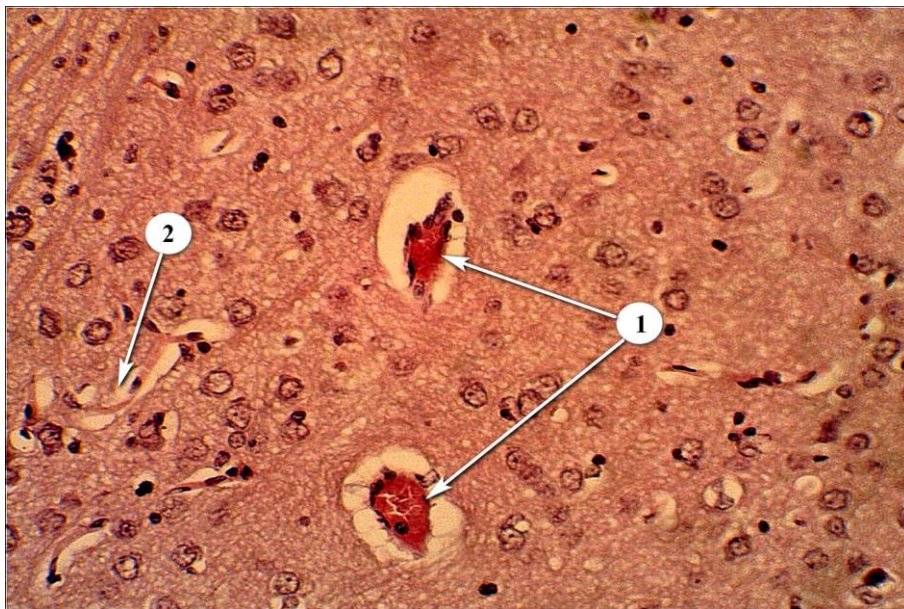


Рис. 5.1. Кора головного мозку статевонезрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Звуження капілярів та артеріол у зовнішньому зернистому (1) та пірамідному шарі (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 200.

На відміну від статевозрілих щурів, у статевонезрілих щурів повнокров'я венозних судин спостерігається у всіх шарах кори головного мозку (рис. 5.2).

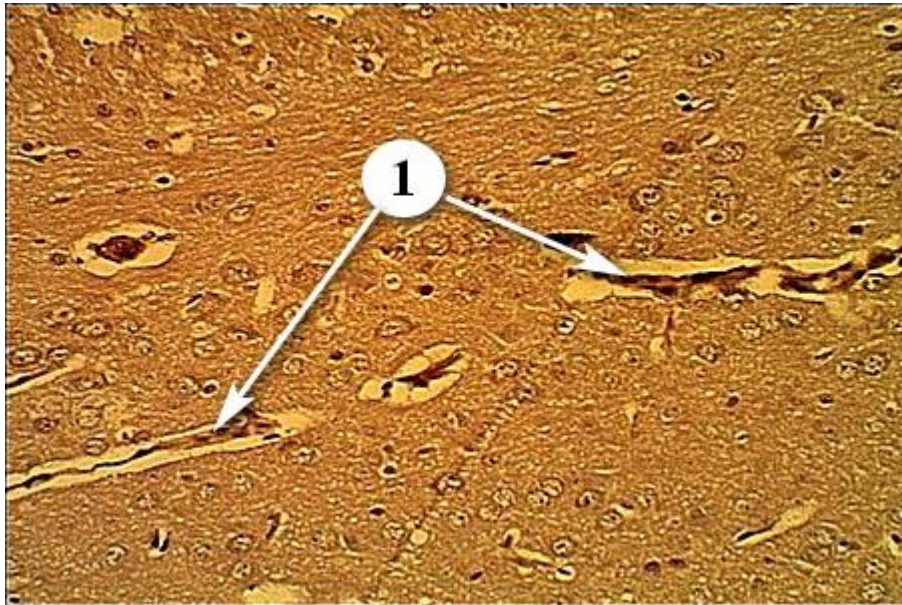


Рис. 5.2. Кора головного мозку статевонезрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Повнокров'я венозних судин (1). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 200.

Також, більш вираженим було порушення гістоархітекtonіки шарів кори мозку. У всіх шарах кори ГМ молодих щурів визначається периваскулярний набряк з дистрофічними змінами у нейронах. Більшість нейронів мали кулясту та овальну форму з набуханням ядер (рис. 5.3).

5.2. Морфологічні та морфометричні особливості печінки статевонезрілих щурів після травми

При дослідженні гістологічних препаратів печінки статевонезрілих щурів на 1-у добу після травми виявлено реакцію судинного русла, подібну до такої у статевозрілих щурів. Це проявлялось повнокров'ям портальних вен та синусоїдних капілярів (в першу чергу – субкапсулярної зони), рідше – гілок власної печінкової артерії та

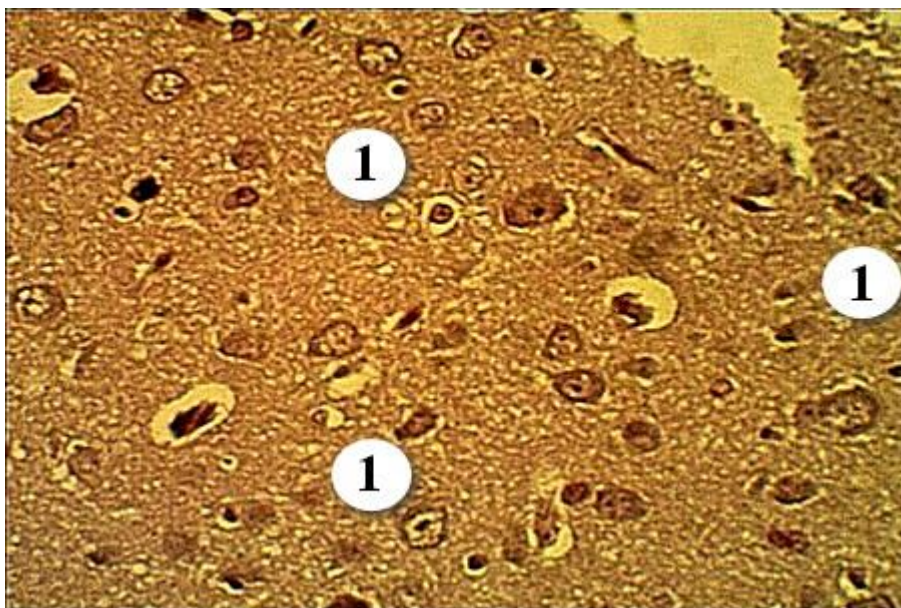


Рис. 5.3. Кора головного мозку статевонезрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Дистрофічні зміни в нейронах (1). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 200.

центральної вен. Повнокров'я судин також супроводжувалось еритроцитарними складками та агрегацією еритроцитів до стінок судин (рис. 5.4).

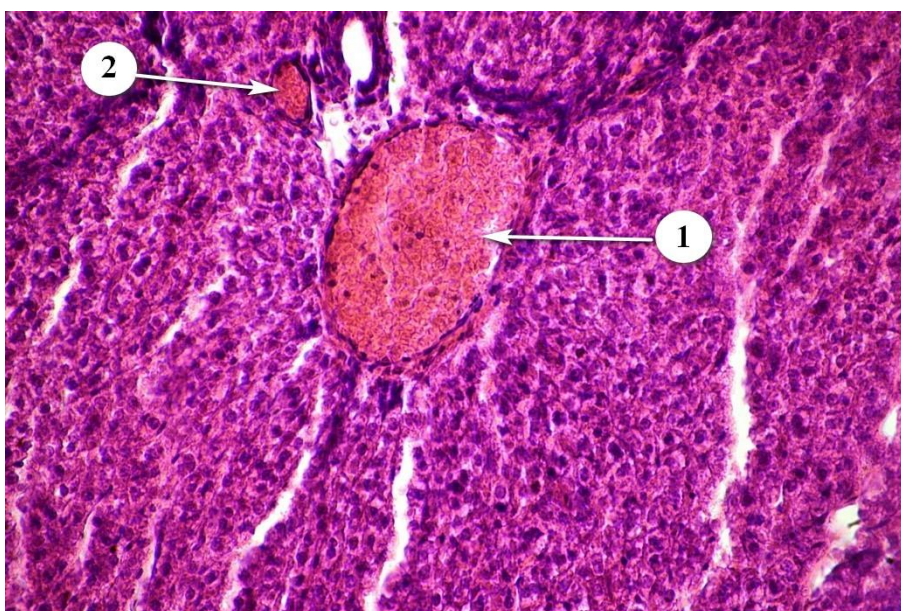


Рис. 5.4. Печінка статевонезрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Стаз крові у портальній вені (1) та печінковій артерії (2) із адгезією еритроцитів до стінки судин. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

Така динаміка підтверджується і певною зміною діаметрів синусоїдних капілярів – їхній показник становить 3,72 [2,88; 4,90] мкм (табл. 5.1), що на 8,45 % більше показника контрольної групи, хоча збільшення не було статистично достовірним ($p=0,61$), однак збільшення міжквартильного розмаху та зміщення боксплоту (рис. 5.5) підтверджує тенденцію візуальних змін, що була виявлена на гістологічних препаратах.

Таблиця 5.1

Діаметр синусоїдних капілярів печінки статевонезрілих щурів.

Групи	N	M ± SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	131	3.627±0.896	3.428 [3.069; 4.086]	
На 1 добу	188	4.104±1.576	3.722 [2.876; 4.898]	>0.05
На 3 добу	142	2.518±0.881	2.375 [1.922; 2.845]	<0.001
На 5 добу	126	3.086±1.478	2.640 [2.121; 3.673]	<0.001
На 7 добу	111	3.086±1.807	2.599 [2.142; 3.439]	<0.001
На 14 добу	111	3.480±1.840	3.162 [2.614; 3.935]	>0.05
На 21 добу	111	3.498±1.829	3.195 [2.419; 3.981]	>0.05

Примітки: N – кількість спостережень, M – середнє значення, SD – стандартне відхилення, Me – медіана, 25 % – перший квартиль, 75 % – третій квартиль, p – достовірність відмінностей при порівнянні із показником контрольної групи.

Зміни гемомікроциркуляторного русла на 3-ю добу проявляються подібно до попереднього терміну – повнокров'ям порталних вен та синусоїдних капілярів із еритроцитарними складжами та агрегацією еритроцитів до стінок судин. Через три дні після легкої ЧМТ при дослідження гістологічних препаратів печінки статевонезрілих щурів виявлено появу великої кількості гепатоцитів із ознаками дистрофії. Цитоплазма у таких клітин просвітлена, забарвлена нерівномірно, або взагалі не містить барвника.

Часто зустрічаються клітини із вакуолями середнього розміру. Локалізація таких клітин – переважно субкапсулярна зона та дифузно в глибині паренхіми у

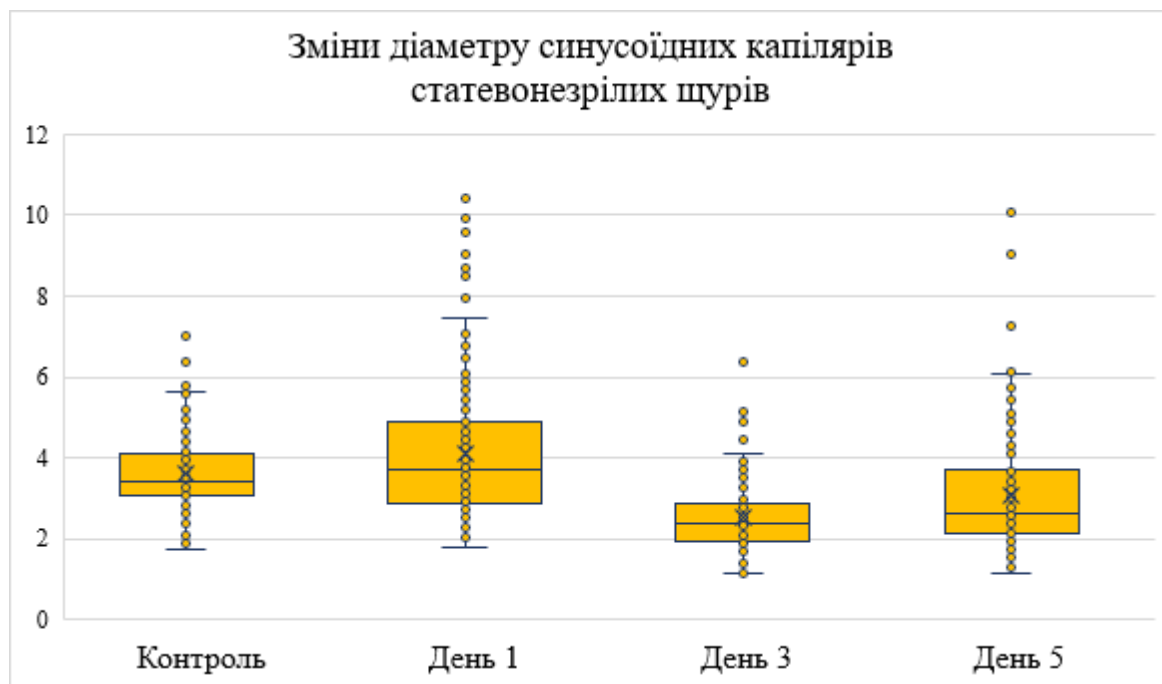


Рис. 5.5. Графік зміни діаметра синусоїдних капілярів статевонезрілих щурів на ранніх термінах експерименту.

вигляді невеликих скупчень по 50-100 клітин (рис. 5.6).

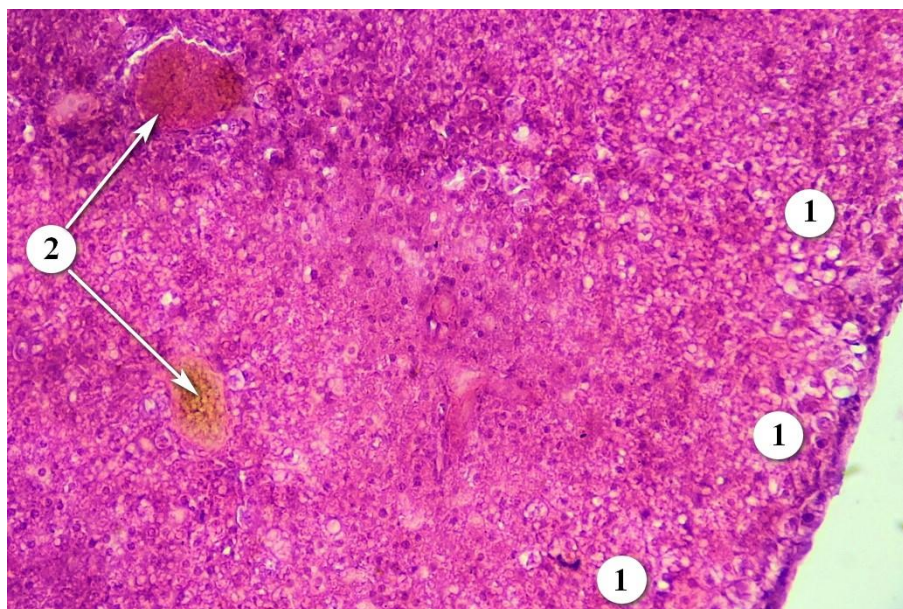


Рис. 5.6. Печінка статевонезрілого щура на 3-ю добу після ЧМТ. Вакуолізація гепатоцитів субкапсулярної зони (1) та стаз крові у центральних венах (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 200.

Однак діаметр синусоїдних капілярів різко зменшився на 30,61 % при порівнянні із попереднім терміном та зменшився на 36,02 % при порівнянні із контрольною групою і становив 2,38 [1,92; 2,85] мкм (див. рис. 5.5, табл. 5.1), що було підтверджено статистично ($p < 0,001$). При цьому видимих змін ендотеліоцитів синусоїдних капілярів не було виявлено – морфологічно вони були подібні до таких у контрольній групі.

На 5-у добу після травми при дослідження гістологічних препаратів печінки статевонезрілих щурів виявлено продовження наростання змін, що були описані на попередніх термінах. Так, переважна кількість гепатоцитів на обстежених гістопрепаратах були із ознаками дистрофії у вигляді просвітленої або спустошеної цитоплазми, спостерігалась велика кількість клітин із пікнозом ядер (рис. 5.7).

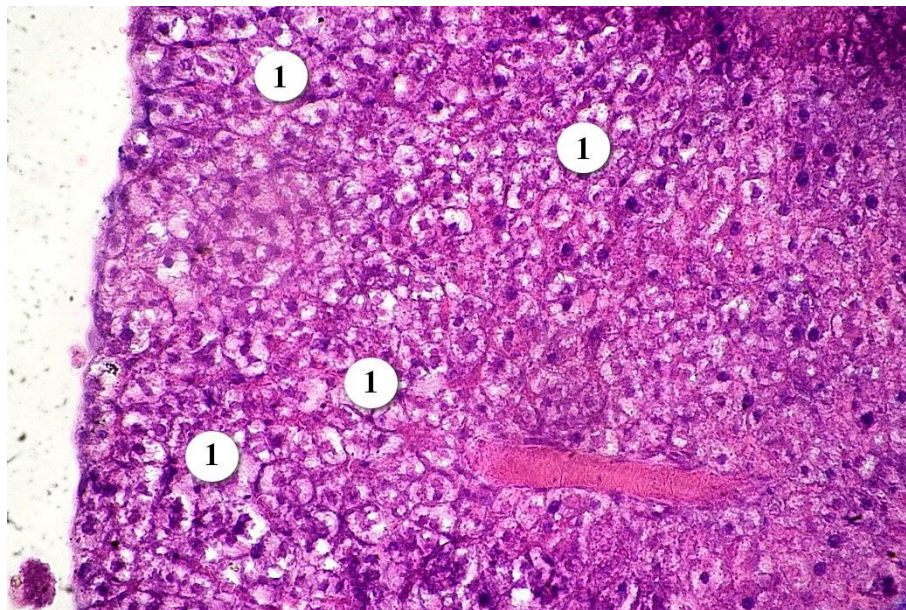


Рис. 5.7. Печінка статевонезрілого щура на 5-у добу після ЧМТ. Великі гепатоцити із спустошеною цитоплазмою (1) у субкапсулярній зоні. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

Цитоархітектоніка печінки статевонезрілих щурів в окремих ділянках порушена, більшість гепатоцитів у таких ділянках є меншими за розмірами та розташовані хаотично. Повнокров'я спостерігалось і в портальних, і в центральних венах.

При морфометричних дослідження печінки статевонезрілих щурів виявили, що синусоїдні капіляри спрямлені за формою, їхній діаметр збільшився на 10,92 %, порівняно із попереднім терміном ($p=0,01$) і становив 2,64 [2,12; 3,67] мкм (див. рис. 5.5, табл. 5.1), однак залишався на 23,03 % менше, при порівнянні із показником контрольної групи ($p<0,001$). Окремі синусоїдні капіляри дилатовані до 10 мкм, у їхніх просвітах виявляються еритроцитарні складжі та стаз крові.

На деяких препаратах зустрічаються ділянки фокального некрозу. Характерним є відсутність вираженої інфільтрації в ділянках некрозів, що спостерігалась у статевозрілих щурів (рис. 5.8).

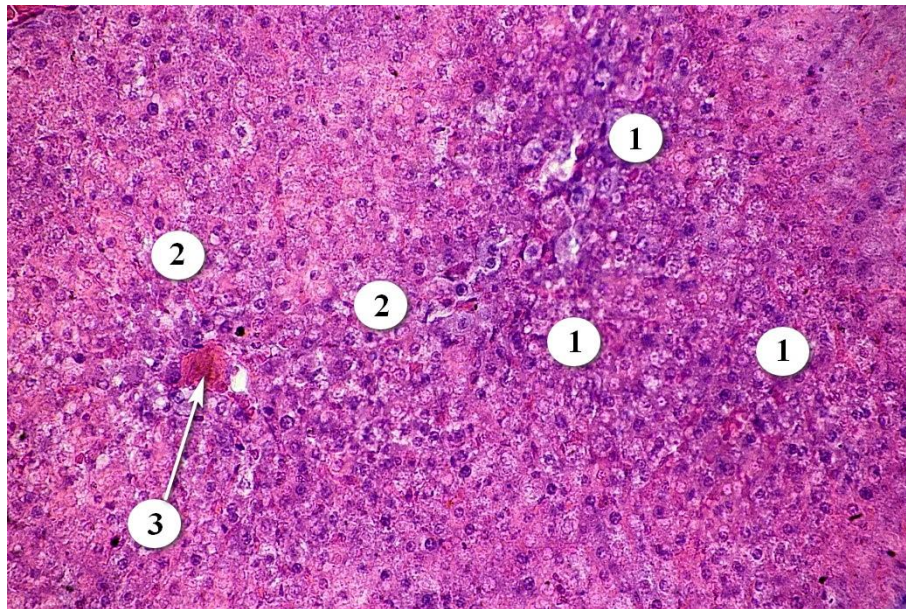


Рис. 5.8. Печінка статевонезрілого щура на 5-у добу після ЧМТ. Фокальний некроз (1), гепатоцити із світлою цитоплазмою (2) та стаз крові у центральній вені (3). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

На 7-у добу після легкої ЧМТ при дослідженні гістологічних препаратів печінки статевонезрілих щурів виявлено нерівномірність змін у різних зразках. Так в окремих препаратах виявлено велику кількість гепатоцитів із світлою цитоплазмою, що часом утворюють масивні скупчення. Іноді такі вогнища локалізовані під капсулою печінки, іноді – в глибині у вигляді кільцеподібних або зливних вогнищ на межі часточок.

Діаметр таких клітин коливається в межах 25-33 мкм, максимальний показник становив 35,24 мкм. Такі вогнища межують із скупченнями дрібних молодих гепатоцитів діаметром 10-15 мкм. Різновекторність змін діаметрів клітин призводить до того, що середнє значення залишається наближеним до показника контрольної групи і становить $17,44 \pm 6,12$ мкм (у тварин контрольної групи цей показник становив $16,15 \pm 4,16$ мкм, різниця статистично недостовірна, $p=0,065$).

У 3-й зоні класичної печінкової часточки виявленні дистрофічні гепатоцити (рис. 5.9).

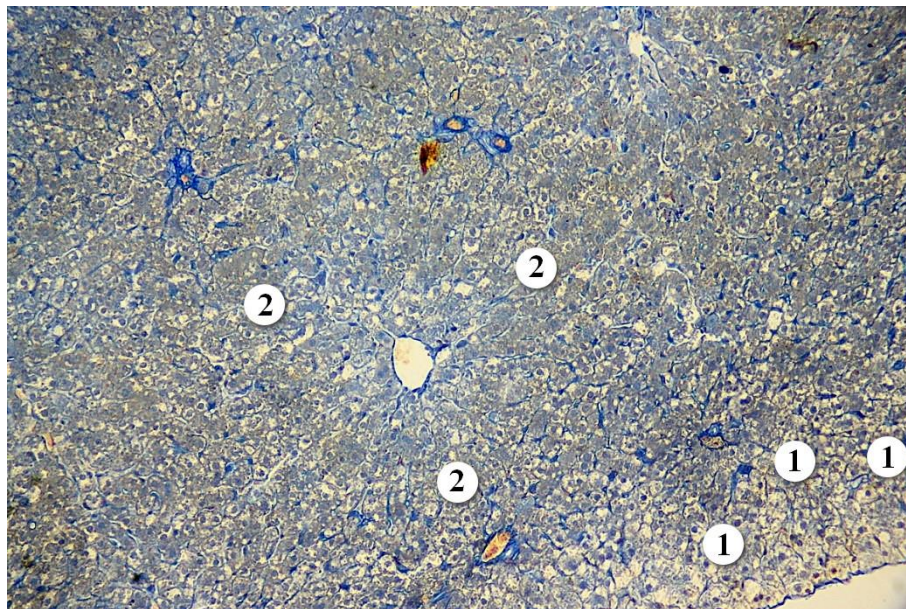


Рис. 5.9. Печінка статевонезрілого щура на 7-у добу після ЧМТ. Дистрофічні гепатоцити субкапсулярної зони (1) та 3-ї зони класичної печінкової часточки (2). Маллорі. Зб.: x 200.

Зустрічаються поодинокі фокальні некрози із діapedезними крововиливами. У ділянках із дистрофічними гепатоцитами синусоїдні капіляри звужені до 1,4 мкм, або спостерігається їхня повна оклюзія. Зустрічаються і дилатовані синусоїдні капіляри, максимальне зафіксоване значення становило 15,45 мкм. В цілому, синусоїдні капіляри, як і на попередньому терміні, спрямлені, їхній діаметр також залишається на рівні значення попереднього терміну і становить $2,60 [2,14; 3,44]$ мкм (табл. 5.1), що є достовірно меншим за відповідний показник контрольної групи

($p < 0,001$). Зміни є нерівномірними і залежать від розміру частки – в менших частках спостерігаються більш виражені гемодинамічні зміни, тоді як у більших частках печінки – більша кількість гепатоцитів із просвітленою цитоплазмою та менша вираженість гемодинамічних змін, в той же час, в глибині великих часток зберігаються інтактні ділянки із незміненими гепатоцитами.

На 14-у добу після ЧМТ легкого ступеня на гістологічних препаратах печінки молодого щура переважають ознаки компенсаторних змін. Зокрема зменшується площа ділянок із клітинами паренхіми, що мають дистрофічні зміни. Натомість з'являється велика кількість ділянок із дрібними, молодими гепатоцитами діаметром 12-17 мкм, що мають рівномірно забарвлену, еозинофільну цитоплазму. Синусоїдні капіляри набувають більш звивистої форми, в порівнянні із попереднім терміном дослідження. Збільшується і їхній діаметр – до показника 3,16 [2,61; 3,93] мкм (табл. 5.1), що наближається до показника контрольної групи і знаходиться на межі статистично достовірної різниці при порівнянні ($p = 0,052$). Зустрічається потовщення стінок судин портальних триад із слабко вираженим периваскулярним набряком на поодинокими лімфоцитами в перипортальному просторі, також спостерігається поява невеликої кількості колагену в стінці центральних вен, однак ці зміни не носять системного характеру (рис. 5.10).

На останньому терміні спостереження (на 21-у добу) після ЧМТ легкого ступеню при дослідженні гістологічних препаратів печінки статевонезрілих щур виявлено подальше наростання позитивної динаміки попереднього терміну. Так дистрофічно змінені великі клітини спостерігалися лише фокально. Переважали ділянки із дрібними клітинами та клітинами середнього розміру із збереженою цитоархітектонікою будови печінки. Зменшилися і прояви змін у ГМЦР – повнокров'я фіксувалось лише спорадично в окремих гілках портальної вени. В деяких венах, в тому числі центральних, спостерігалось адгезія еритроцитів до стінки судин. Діаметр синусоїдних капілярів залишався на рівні попереднього терміну і становив 3,19 [2,42; 3,98] мкм (табл. 5.1). Інтенсивність появи колагену була невеликою, на відміну від статевозрілих щурів. Переважно він знаходився навколо елементів портальних три-

ад, в стінці центральних вен (рис. 5.11), в поодиноких випадках – в просторі Діссе, переважно у синусоїдних капілярах субкапсулярної зони.

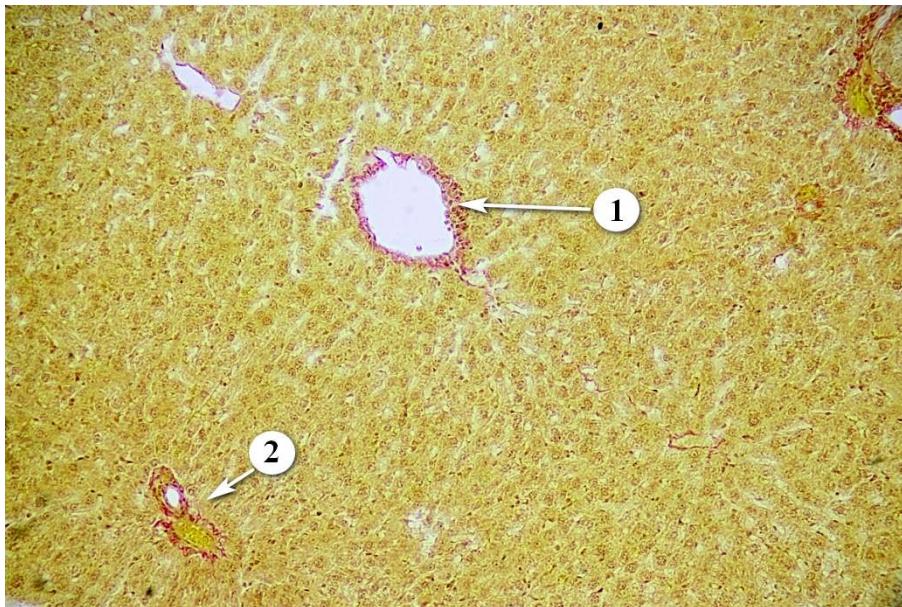


Рис. 5.10. Печінка статевонезрілого щура на 14-у добу після ЧМТ. Колаген та периваскулярний інфільтрат навколо центральної вени (1). Печінкові тріади (2) на периферії класичної печінкової часточки. Ван-Гізон. Зб.: x 200.

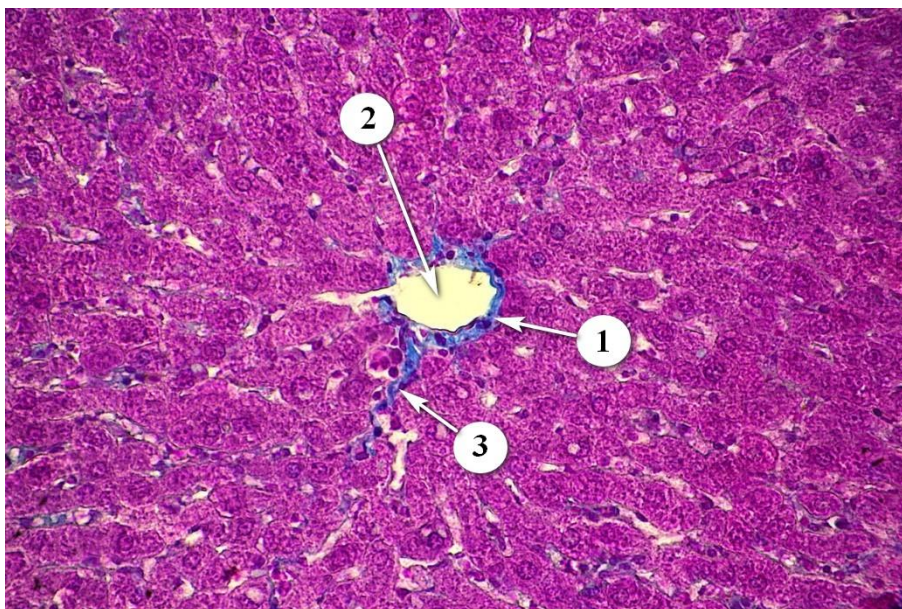


Рис. 5.11. Печінка статевонезрілого щура на 21-у добу після ЧМТ. Колаген (1) у стінці центральної вени (2) та формування колагенового тяжу (3) в глибину паренхіми. Трихром. Зб.: x 400.

5.3. Морфологічні та морфометричні особливості нирок статевонезрілих щурів після травми

На 1-у добу після легкої ЧМТ у нирках статевонезрілих щурів спостерігаються морфологічні зміни, що частково подібні до таких у статевозрілих тварин.

Однак, зміни гемомікроциркуляторного русла, у вигляді переважно стазу крові у венах, не є домінуючими на цьому терміні. Більш виразним є набряк кіркового шару, дилатація та набряк дистальних канальців нефрона та компонентів петель нефронів. Клітини епітелію дистальних канальців часто із світлою цитоплазмою та дрібними ядрами. В той же час збірні канальці та внутрішній шар піраміди нирки без видимих змін.

В окремих нефронах ширина просвіту капсули досягає 7-8 мкм, у просвіті капсули спостерігаються еритроцити (рис. 5.12). Хоча у переважній кількості нефронів просвіт капсули залишається звуженим, подібно до такого у інтактних тварин.

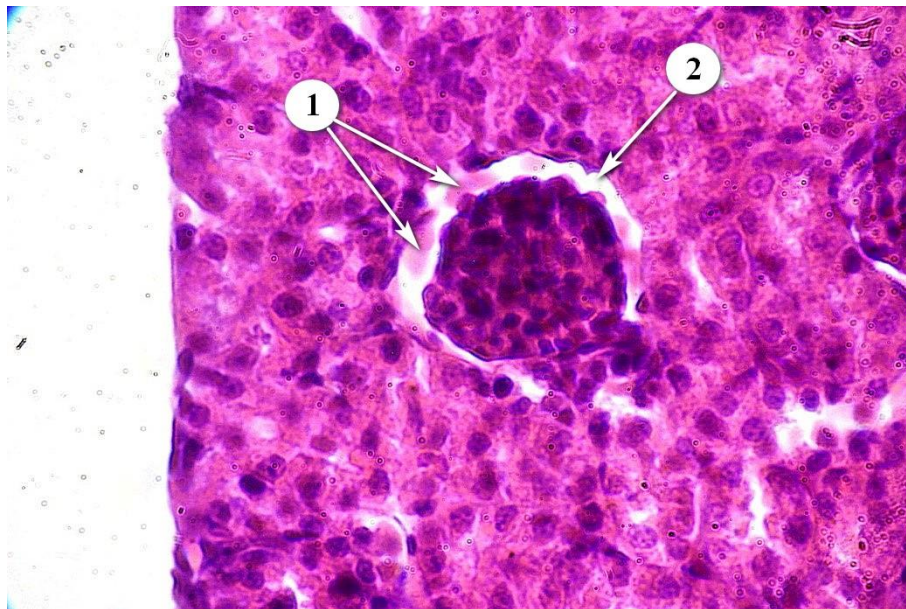


Рис. 5.12. Нирка статевонезрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Еритроцити (1) у розширеному просвіті капсули клубочка (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 1000.

Морфометричне дослідження клубочків вказує, що їх діаметр збільшився на 12,06 % та становив $35,95 \pm 4,61$ мкм (рис. 5.13), що є достовірно більше за відповідний показник контрольної групи ($p < 0,001$). Діаметр капсули нефрона теж збільшився становив на 11,14 % та становив $40,72 \pm 4,70$ мкм (рис. 5.14), що більше показника контрольної групи ($p < 0,001$).

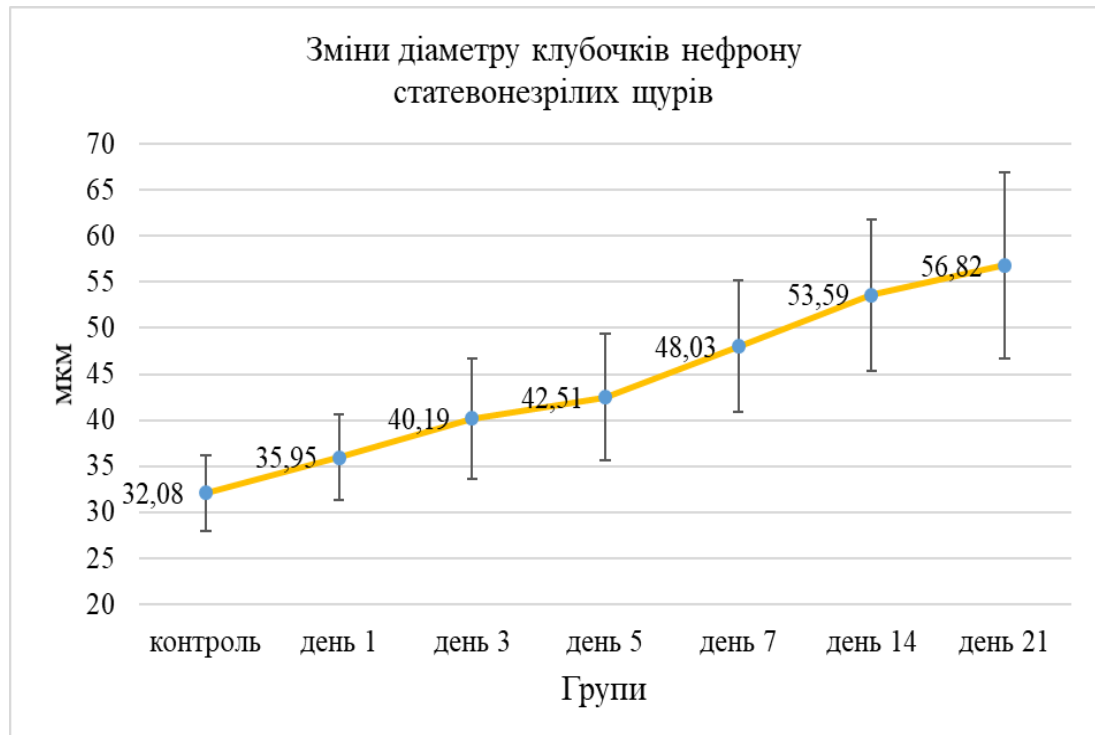


Рис. 5.13. Графік зміни діаметра клубочків нефронів статевонезрілих щурів протягом експерименту.

На 3-ю добу після легкої ЧТМ у нирках статевонезрілих щурів спостерігається виражений набряк звивистих каналців та елементів петлі нефрона – ці явища продовжують наростати. В той же час окремі проксимальні каналці та більшість каналців внутрішньої стрічки зовнішнього шару мозкової речовини нирки мають розширений просвіт. Розширені збірні каналці, дистальні звивисті каналці. Зустрічаються поодинокі нефрони із розширеним просвітом капсули до 13 мкм та еритроцитами у їхньому просвіті.

На цьому терміні з'являються виражені зміни гемомікроциркуляторного русла у вигляді дилатації вен та стазу крові у них. Спостерігається дилатація капілярів

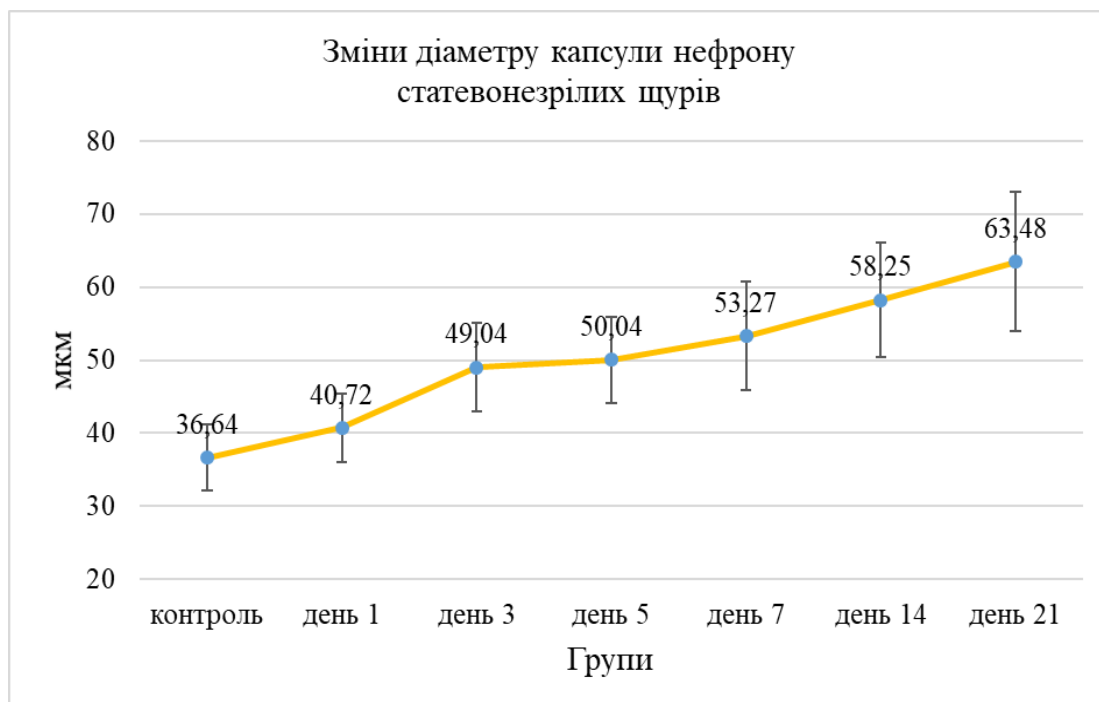


Рис. 5.14. Графік зміни діаметра капсули нефронів статевонезрілих щурів протягом експерименту.

каналців та петель нефрона, дилатація капілярів внутрішнього шару піраміди в ділянці сосочка (рис. 5.15).

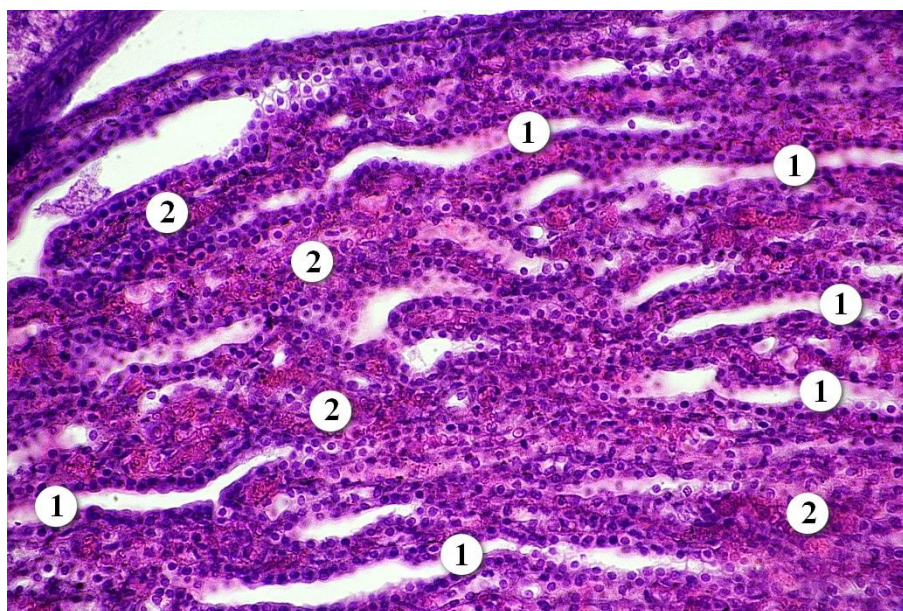


Рис. 5.15. Нирка статевонезрілого щура на 3-ю добу після ЧМТ. Дилатація капілярів (1) з еритроцитатними складжами (2) сосочкової частини піраміди. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

Дилатація вен та венул, виражена у всіх відділах піраміди, у просвіті судин - еритроцитарні складжі, стаз крові у артеріях, особливо виражений у vasa recta. Тільки нефронів деформовані, їхні клубочки часто фрагментовані, просвіт капсули розширений до 10-13 мкм, в просвіті зустрічаються поодинокі еритроцити.

Діаметр капсули збільшився до показника 49.04 ± 6.08 мкм (див. рис. 5.14, табл. 5.2), що на 33,84 % більше показника контрольної групи, та на 20,43 % більше за показник попереднього терміну ($p < 0,001$). Діаметр клубочків збільшився на 25,28 % і становив $40,19 \pm 6,57$ мкм (див. рис. 5.13, табл. 5.3), що більше показника як контрольної групи так і попереднього терміну ($p < 0,001$).

Таблиця 5.2

Діаметр капсули нефронів нирки статевонезрілих щурів протягом експерименту.

Групи	N	M \pm SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	38	36.64 \pm 4.526	35.90 [32.75; 39.69]	
На 1 добу	58	40.72 \pm 4.704	41.32 [37.44; 43.53]	>0.05
На 3 добу	51	49.04 \pm 6.080	48.77 [44.76; 52.59]	<0.001
На 5 добу	51	50.04 \pm 5.902	49.84 [45.83; 53.83]	<0.001
На 7 добу	60	53.27 \pm 7.417	52.86 [48.20; 59.58]	<0.001
На 14 добу	59	58.25 \pm 7.898	58.01 [52.13; 64.93]	<0.001
На 21 добу	59	63.48 \pm 9.512	64.16 [57.79; 69.41]	<0.001

Примітки: N – кількість спостережень, M – середнє значення, SD – стандартне відхилення, Me – медіана, 25 % – перший кuartиль, 75 % – третій кuartиль, p – достовірність відмінностей при порівнянні із показником контрольної групи.

Таблиця 5.3

Діаметр клубочків нефронів нирки статевонезрілих щурів протягом експерименту.

Групи	N	M \pm SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	41	32.08 \pm 4.071	32.26 [29.02; 34.10]	
На 1 добу	62	35.95 \pm 4.612	35.84 [32.50; 39.06]	>0.05

Продовження табл. 5.3

На 3 добу	55	40.19±6.568	39.99 [35.87; 44.43]	<0.001
На 5 добу	55	42.51±6.830	41.64 [37.92; 47.02]	<0.001
На 7 добу	59	48.03±7.178	46.68 [43.69; 52.83]	<0.001
На 14 добу	59	53.59±8.181	52.92 [49.22; 59.26]	<0.001
На 21 добу	59	56.82±10.13	56.02 [50.13; 62.77]	<0.001

Примітки: N – кількість спостережень, M – середнє значення, SD – стандартне відхилення, Me – медіана, 25 % – перший кватиль, 75 % – третій кватиль, p – достовірність відмінностей при порівнянні із показником контрольної групи.

На 5-у добу дослідження спостерігається подальша динаміка змін, що були виявлені на попередніх термінах. Набряк каналців більше виражений у проксимальних каналцях та звивистій частині дистальних, при цьому поширеність змін менша, ніж на попередньому терміні. В той же час, зміни у елементах петель нефронів та збірних каналцях мають позитивну динаміку, однак зберігається дилатація всіх елементів каналцевого апарату. Іноді зустрічаються деформовані ниркові тільця із фрагментованими клубочками та розширеним просвітом капсули. Однак ці зміни не є системними і розширення просвіту становить не більше 8-10 мкм.

Зміни ГМЦР виражені помірно, порівняно із попереднім терміном. Найбільше зміни ГМЦР спостерігаються у зовнішньому шарі мозкової речовини у вигляді дилатації судин всіх калібрів, в першу чергу vasa recta та стазу крові у їхньому просвіті (рис. 5.16).

Середнє значення діаметра капсули нефрону на цьому терміні становило 50,04±5,90 мкм (див. рис. 5.14, табл. 5.2), що на 36,57 % більше від показників контрольної групи (p < 0,001). Діаметр клубочків збільшився на 32,51 % та становив 42,51±6,83 мкм (див. рис. 5.13, табл. 5.3), що достовірно більше за показник контрольної групи (p<0,001).

На 7-у добу дослідження у нирці статевонезрілих щурів продовжується позитивна динаміка, що була виявлена на попередньому терміні. Залишаються дилатованими збірні каналці та окремі компоненти петель нефронів, в той же час зменшується прояв дилатації у звивистих каналцях (рис. 5.17).

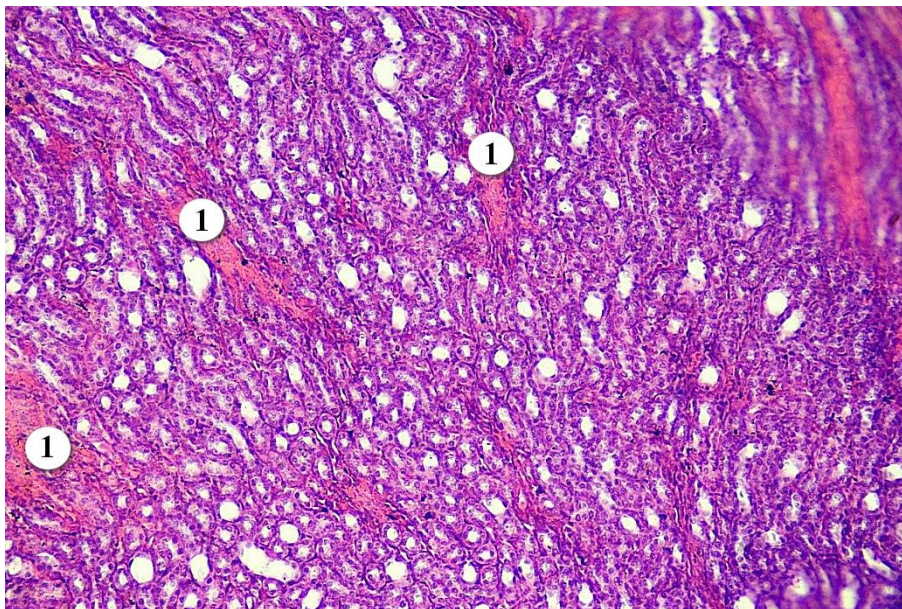


Рис. 5.16. Нирка статевонезрілого щура на 5-у добу після ЧМТ. Дилатація судин та стаз крові у їхньому просвіті (1) у зовнішньому шарі мозкової речовини. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 200.

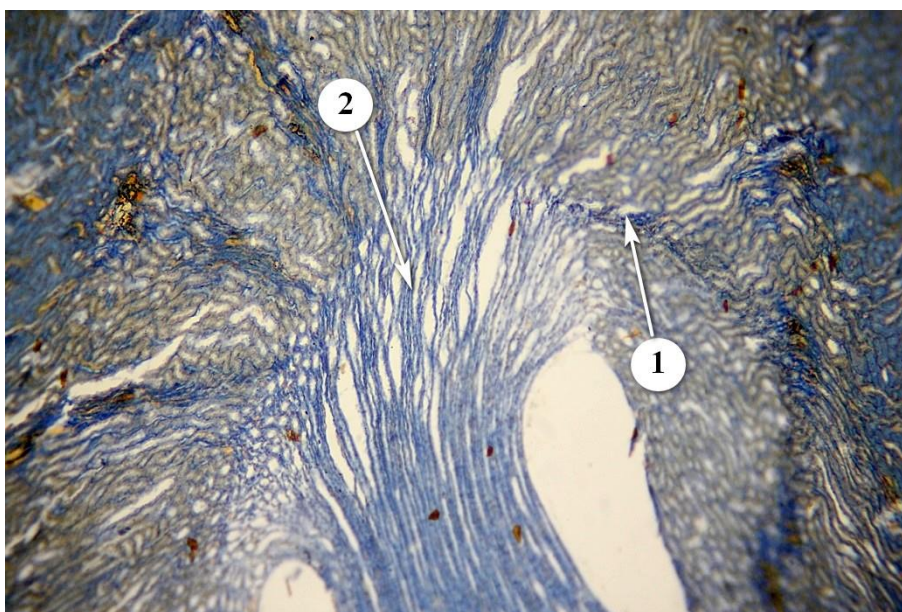


Рис. 5.17. Нирка статевонезрілого щура на 7-у добу після ЧТМ. Дилатація збірних канальців (1) та петель нефронів (2) у внутрішній стрічці зовнішнього шару мозкової речовини. Маллорі. Зб.: x 100.

Ниркові тільця переважно правильної округлої форми. Зустрічаються лише поодинокі деформовані тільця із фрагментованими клубочками.

Діаметр клубочків нефронів на цьому терміні становив $48,03 \pm 7,18$ мкм (див. рис. 5.13, табл. 5.3), що на 49,72 % більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$). Діаметр капсули нефрона збільшився на 45,39 % до значення $53,27 \pm 7,42$ мкм (див. рис. 5.14, табл. 5.2), що достовірно більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$). Ширина просвіту капсули клубочків не перевищує 8 мкм, а різниця між середніми значеннями діаметрів клубочків та капсул становить 5,24 мкм.

Набряк канальців з ознаками дистрофії канальцевого епітелію спостерігається вогнищево і переважно проксимальних звивистих канальців у кірковій речовині (рис. 5.18).

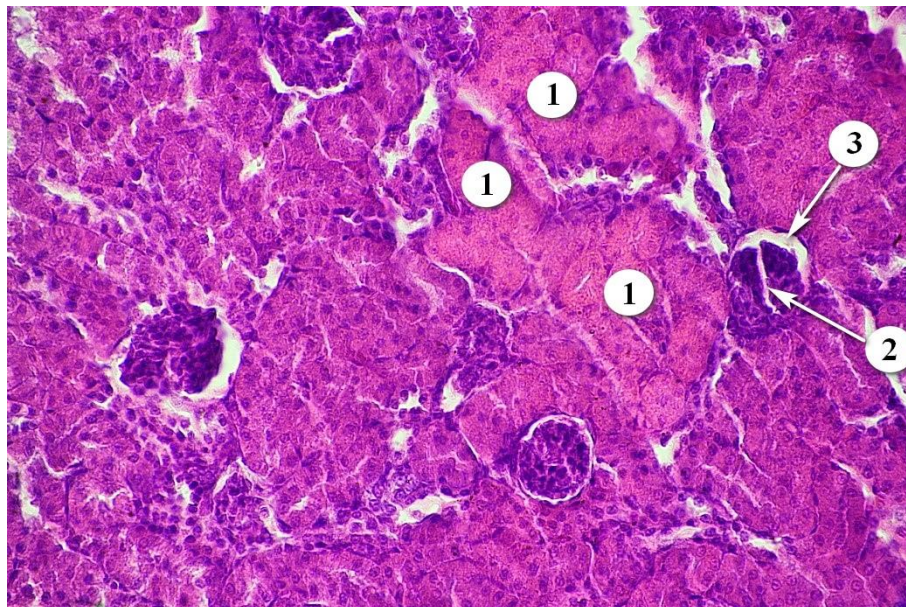


Рис. 5.18. Нирка статевонезрілого щура на 7-у добу після ЧТМ. Фокальний набряк із дистрофічними змінами епітелію проксимальних звивистих канальців (1) кіркової речовини. Фрагментація клубочка (2) нефрона із розширенням просвіту його капсули (3). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

На 14-у добу після ЧМТ у нирках статевонезрілих щурів спостерігаються лише незначні фокальні морфологічні зміни. Так у зовнішньому шарі мозкової речовини спостерігаються окремі розширені капіляри та вени зі стазом крові. Також зберігається незначна дилатація збірних канальців та компонентів петель нефронів із прямою частиною дистальних канальців (рис. 5.19).

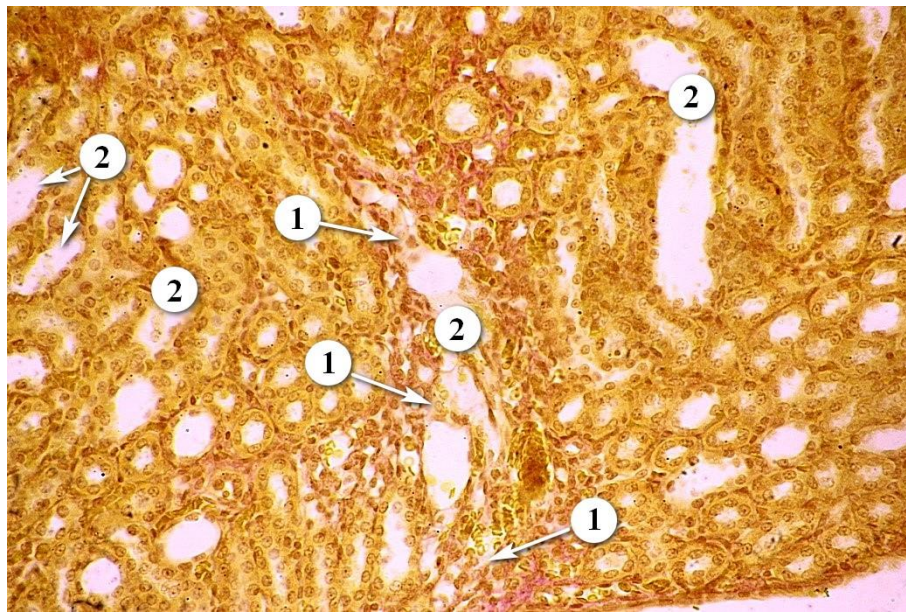


Рис. 5.19. Нирка статевонезрілого щура на 14-у добу після ЧМТ. Колаген (1) навколо збірних канальців (2). Ван-Гізон. Зб.: х 400.

В той же час велика кількість ділянок препарату морфологічно не відрізняється від такої у контрольних щурів. Клубочки нефронів, як правило, були правильної форми, а діаметр клубочків становив $53,59 \pm 8,18$ мкм (див. рис. 5.13, табл. 5.2), що на 67,05 % достовірно більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$). Просвіт капсули не перевищував 3-6 мкм, а діаметр становив $58,25 \pm 7,90$ мкм (див. рис. 5.14), що на 58,98 % більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$). Характерним для цього терміну є фокальна поява невеликої кількості колагену навколо окремих елементів канальцевого апарату, зокрема навколо петель нефронів та збірних канальців (рис. 5.20).

На 21-у добу після травми при дослідження гістологічних препаратів нирки статевонезрілих щурів виявлено структуру строми та паренхіми, що, як і на попередньому терміні, переважно подібна до такої у щурів контрольної групи. Так, канальцевий апарат нирки без ознак набряку, лише зустрічаються окремі дилатовані проксимальні канальці, переважно у наближеній до капсули ділянках.

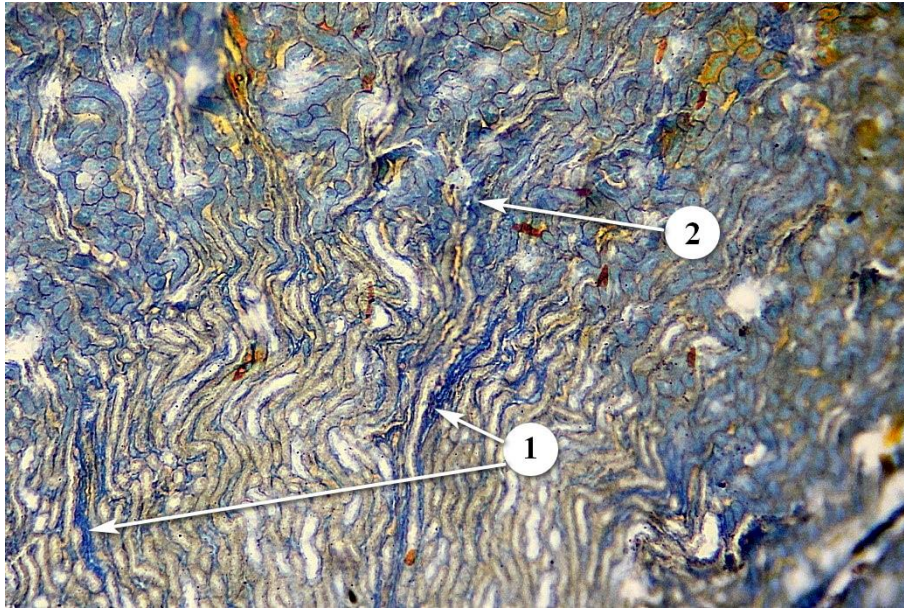


Рис. 5.20. Нирка статевонезрілого щура на 14-у добу після ЧМТ. Відкладення колагену навколо петель нефронів (1) та збірних канальців (2) у зовнішньому шарі мозкової речовини. Маллорі. Зб.: x 100.

Діаметр клубочків збільшився на 77,12 % і становить $56,82 \pm 10,13$ мкм (див. рис. 5.13, табл. 5.3), що більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$). Так само збільшився і показник середнього значення капсули, він становить на цьому терміні $63,48 \pm 9,51$ мкм (див. рис. 5.14, табл. 5.2), що на 73,25 % достовірно більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$).

Також дещо дилатованими залишаються окремі збірні канальці у зовнішньому шарі мозкової речовини нирки. Клубочки та їхні капсули переважно круглої або овальної форми без видимих змін (рис. 5.21). В той же час, як і на попередньому терміні, спостерігаються окремі вогнища появи колагенових волокон навколо елементів канальцевого апарату (рис. 5.22).

Переважаю такі вогнища спостерігаються у зовнішній стрічці зовнішнього шару мозкової речовини та навколо компонентів мозкових променів (рис. 5.23).



Рис. 5.21. Нирка статевонезрілого щура на 21-у добу після ЧМТ. Клубочки нефронів (1) у кірковій речовині. Ван-Гізон. Зб.: x 400.

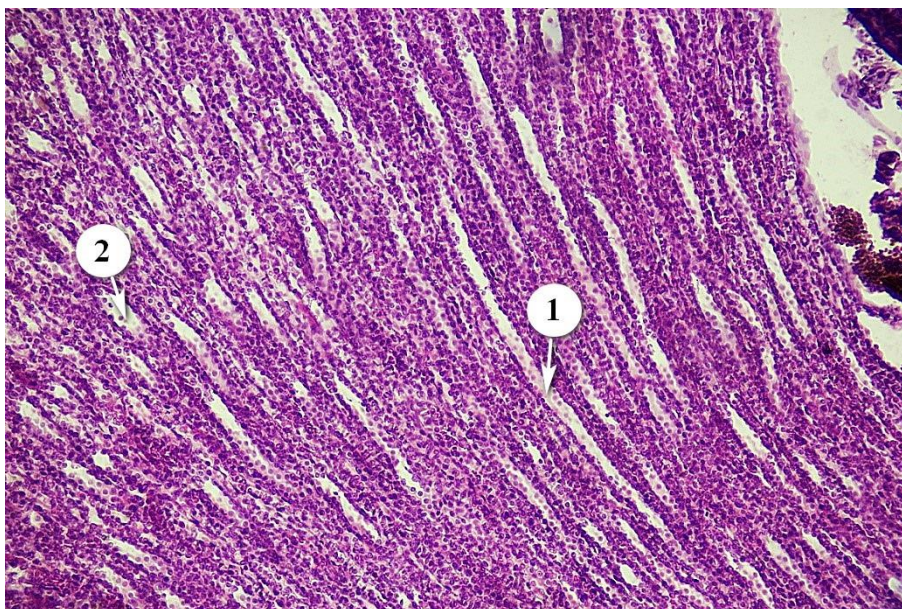


Рис. 5.22. Нирка статевонезрілого щура на 21-у добу після ЧМТ. Збірні каналці (1) та фрагменти петель нефронів (1) у внутрішній стрічці зовнішнього шару мозкової речовини. Ван-Гізон. Зб.: x 200.

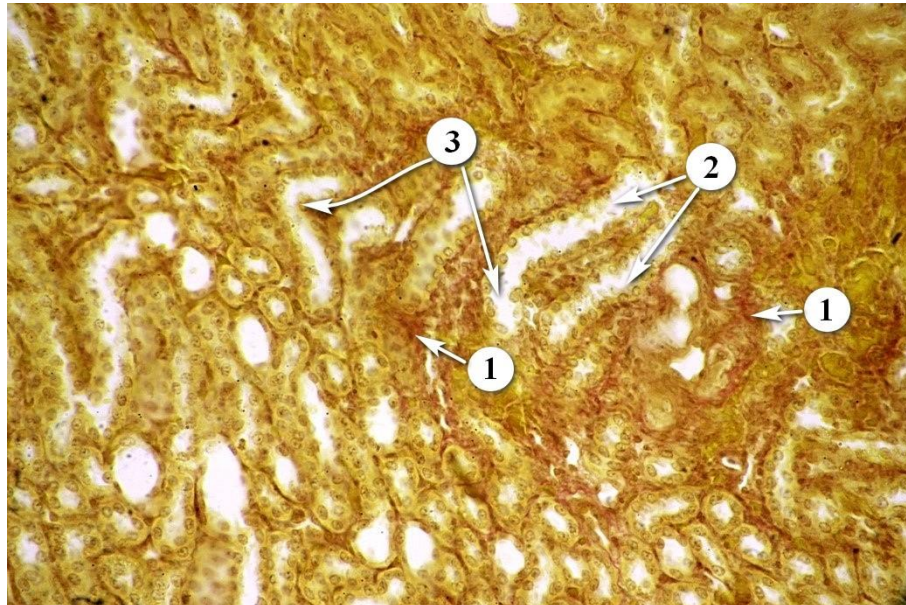


Рис. 5.23. Нирка статевонезрілого щура на 21-у добу після ЧМТ. Колаген (1) навколо збірних каналців (2) та елементів петель нефронів (3). Ван-Гізон. Зб.: x 400.

5.4. Морфологічні та морфометричні особливості міокарду статевонезрілих щурів після травми

На 1-у добу у статевонезрілих щурів після черепно-мозкової травми при дослідженні гістологічних препаратів виявлено морфологічні зміни міокарду. Ширина ділянки із такими змінами досягає 20-30 мкм. Клітини в цій зоні мають просвітлену зернисту цитоплазму, ядра погано візуалізуються, гіпохромні, або не виявляються взагалі, поперечна посмугованість не виявляється. В окремих зразках подібні кардіоміоцити зі світлою або спустошеною цитоплазмою із втраченою посмугованістю спостерігались у глибині міокарду, як поодинокі, так і у вигляді груп. Однак у глибині міокарду ці клітини мали великі або гігантські гіпохромні ядра. Спостерігається набряк та дистрофія кардіоміоцитів у субепікардальній зоні (рис. 5.24).

В одному зразку такі клітини формували скупчення, в центрі якого спостерігалися клітини із спустошеною цитоплазмою, що мали ознаки гідропічної дистрофії (рис. 5.25).



Рис. 5.24. Міокард статевонезрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Кардіоміоцити (1) субепікардіальної зони та стаз крові у артеріях (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

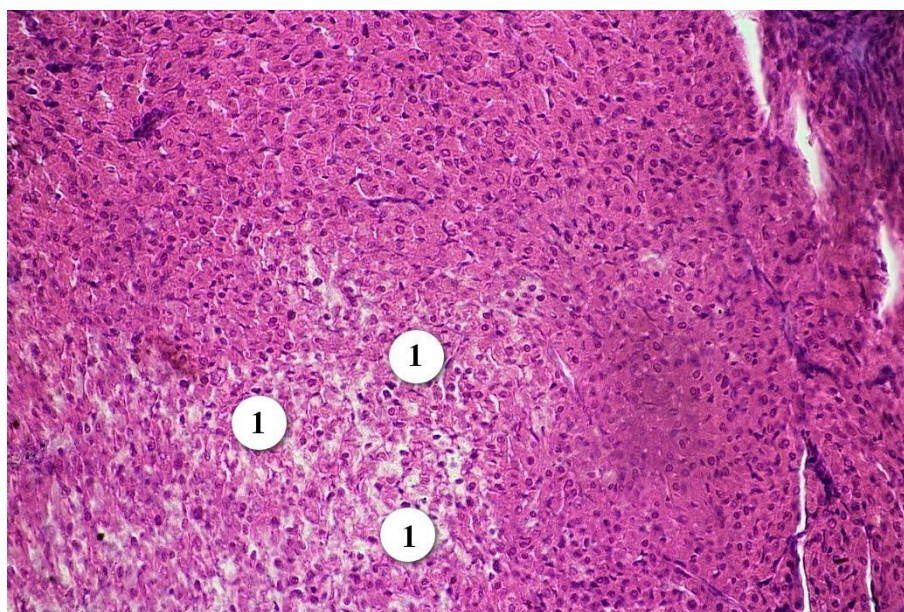


Рис. 5.25. Міокард статевонезрілого щура на 1-у добу після ЧМТ. Скупчення кардіоміоцитів із спустошеною цитоплазмою (1). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

Велика кількість клітин у глибині міокарду набряклі, без видимих морфологічних змін. Навколо таких клітин та у наближених ділянках спостерігалось звуження міжклітинного простору, що призводило до ущільнення кардіоміоцитів. Капіляри у таких ділянках візуалізувалися погано. Діаметр капілярів збільшився до показника $3,94 \pm 0,95$ мкм (рис. 5.26, табл. 5.4), що на 22,74 % більше показника контрольної групи ($p < 0,001$). Однак різко дилатованих капілярів, на відміну від дорослих тварин, не було виявлено, а максимальний діаметр становив 6,93 мкм (див. рис. 5.26, табл. 5.4).

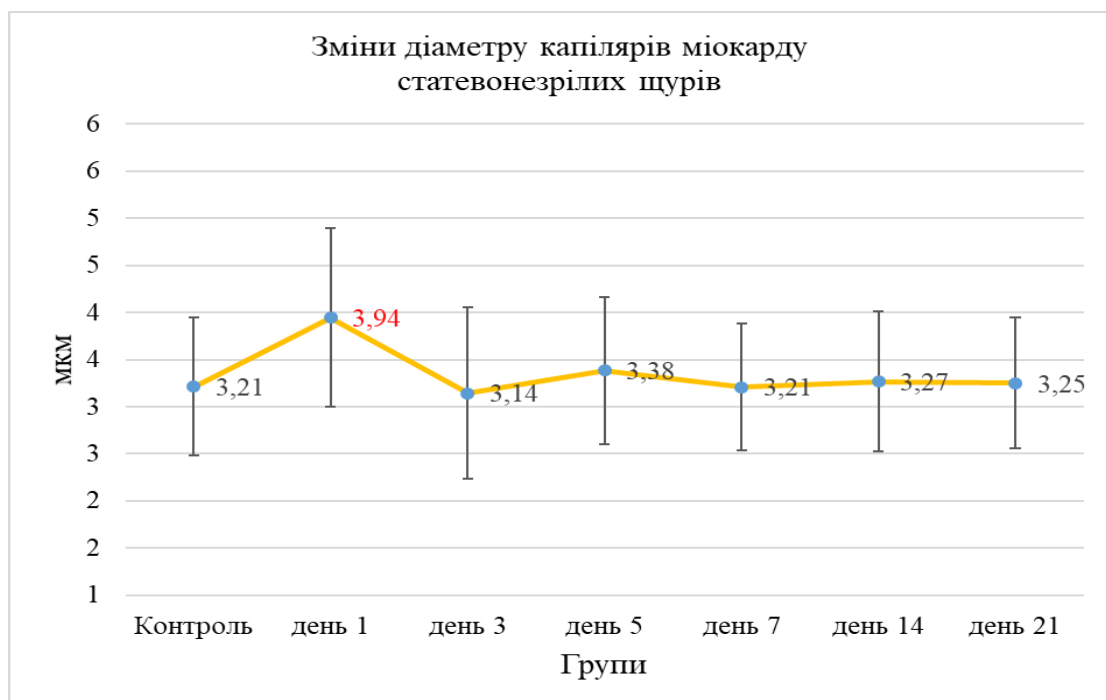


Рис. 5.26. Діаграма зміни діаметра капілярів міокарда статевонезрілих щурів протягом дослідження.

Таблиця 5.4

Діаметр капілярів міокарду статевонезрілих щурів.

Групи	N	M \pm SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	53	3.213 \pm 0.729	3.109 [2.713; 3.576]	

Продовження табл. 5.4

На 1 добу	130	3.943±0.946	3.752 [3.337; 4.529]	<0.001
На 3 добу	120	3.143±0.907	3.070 [2.522; 3.680]	>0.05
На 5 добу	105	3.383±0.778	3.410 [2.807; 3.836]	>0.05
На 7 добу	124	3.208±0.674	3.094 [2.828; 3.607]	>0.05
На 14 добу	121	3.269±0.747	3.192 [2.850; 3.631]	>0.05
На 21 добу	121	3.249±0.694	3.266 [2.817; 3.778]	>0.05

Примітки: N – кількість спостережень, M – середнє значення, SD – стандартне відхилення, Me – медіана, 25 % – перший кватиль, 75 % – третій кватиль, p – достовірність відмінностей при порівнянні із показником контрольної групи.

На 3-ю добу після травми, як і на попередньому терміні дослідження, кардіоміоцити субепікардіальної зони були набряклі, мали світле забарвлення цитоплазми із її зернистістю та гіпохромними ядрами, або взагалі без ядер (рис. 5.27).

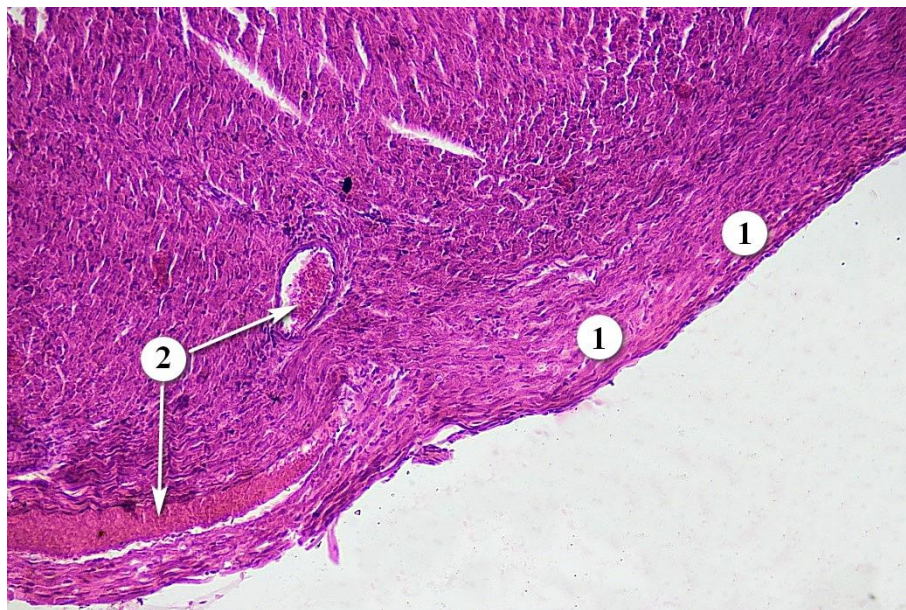


Рис. 5.27. Міокард статевонезрілого щура на 3-ю добу після ЧМТ. Кардіоміоцити субепікардіальної зони (1) та стаз крові у судинах міокарду (2). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

Ядра більшості клітин є поліморфними за розмірами та формою. За шириною ця ділянка досягає місцями 50-100 мкм. Характерним для цього терміну є збільшення кількості в окремих зразках ділянок із скупченням подібних кардіоміоцитів

у глибині міокарду. В той же час багато кардіоміоцитів є гіпертрофованими. Капіляри важко візуалізуються, звужені до 1,5-2 мкм, або повністю облітеровані. Особливо у ділянках із набряком кардіоміоцитів. Середнє значення діаметру капілярів на цьому терміні знизилося до показника контрольної групи (див. рис. 5.26, табл. 5.4) і становило $3,14 \pm 0,91$ мкм ($p=0,99$).

У великих судинах, як артеріях, так і венах, спостерігається стаз крові, адгезія еритроцитів до стінок судин та пристінкові тромби. В той же час багато ділянок міокарду не мали морфологічної відмінності від тварин контрольної групи, а ступінь прояву патологічних змін різко відрізняється у різних зразках.

На 5-у та 7-у добу після черепно-мозкової травми у статевонезрілих тварин виявлено зміни в субепікардіальній зоні шириною 50-100 мкм. При цьому капіляри у даній ділянці погано візуалізуються. В глибині – зміни кардіоміоцитів різного характеру. Клітини в таких ділянках розташовані щільно, часто набряклі, міжклітинний проміжок фактично відсутній, капіляри звужені або не візуалізуються. Локалізація подібних вогнищ є безсистемною, однак у глибині міокарду вони зустрічаються частіше.

Кардіоміоцити субепікардіальної зони переважно із світлою, або спустошеною цитоплазмою без міофібрил, а також набряклі клітини із зернистою цитоплазмою (рис. 5.28).



Рис. 5.28. Міокард статевонезрілого щура на 5-у добу після ЧМТ. Світлі кардіоміоцити (1) субепікардіальної ділянки. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

У просвіті капілярів спостерігалися чисельні еритроцити, однак еритроцитарні складжі зустрічалися рідко (рис. 5.29). В той же час в багатьох ділянках міокарду кардіоміоцити незмінні і вираженої системної реакції з боку ГМЦ не спостерігається, а навіть при наявності стазу крові у просвіті судин, адгезії до стінок не спостерігалося.

Вираженість таких проявів у різних зразках також є різною. Дилатації судин

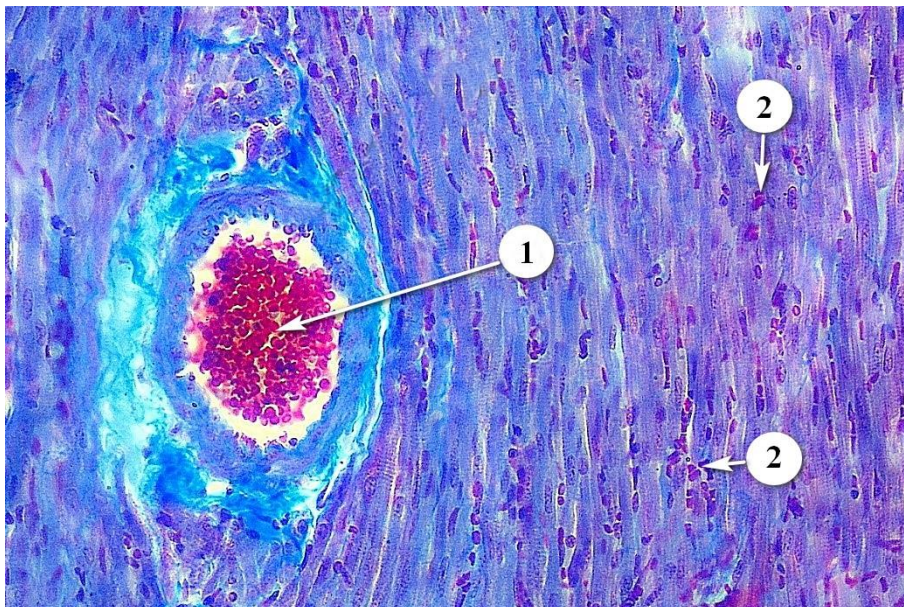


Рис. 5.29. Міокард статевонезрілого щура на 7-у добу після ЧМТ. Артерія (1) в глибині міокарду та еритроцити у капілярах (2). Трихром. Зб.: x 400.

не було відмічено, а діаметр капілярів на 5-у добу був більше лише на 22,74 % від показника контрольної групи (див. рис. 5.26, табл. 5.4).

На 7-у добу після ЧМТ діаметр капілярів взагалі був наближеним до показника контрольної групи і становив $3,21 \pm 0,67$ мкм, відповідно (див. рис. 5.26, табл. 5.4).

В двох зразках на 7-у добу, при забарвленні за Ван-Гізоном та трихромом, виявлено свіжі колагенові рубці. В одному випадку такий рубець було виявлено в глибині міокарду, в іншому – в ділянці під ендокардом (рис. 5.30).

В інших зразках завдяки забарвленню за Маллорі вдалось виявити волокна колагену між кардіоміоцитами та навколо дрібних судин (рис. 5.31).

Як і у статевозрілих тварин, морфологія міокарду *на 14-у та 21-у добу* не мала вираженої різниці. Переважна кількість клітин та структура інтерстицію була подібною до такої у тварин контрольної групи. На відміну від статевозрілих тварин, ці зміни були більш системними і також зустрічалися в усіх обстежених препаратах. Однак для статевонезрілих тварин не була характерною наявність лімфоцитарних інфільтратів – їх не було виявлено в жодному зразку. Діаметр капілярів як на 14-у так і на 21-у добу після черепно-мозкової травми був наближеним до показника конт-

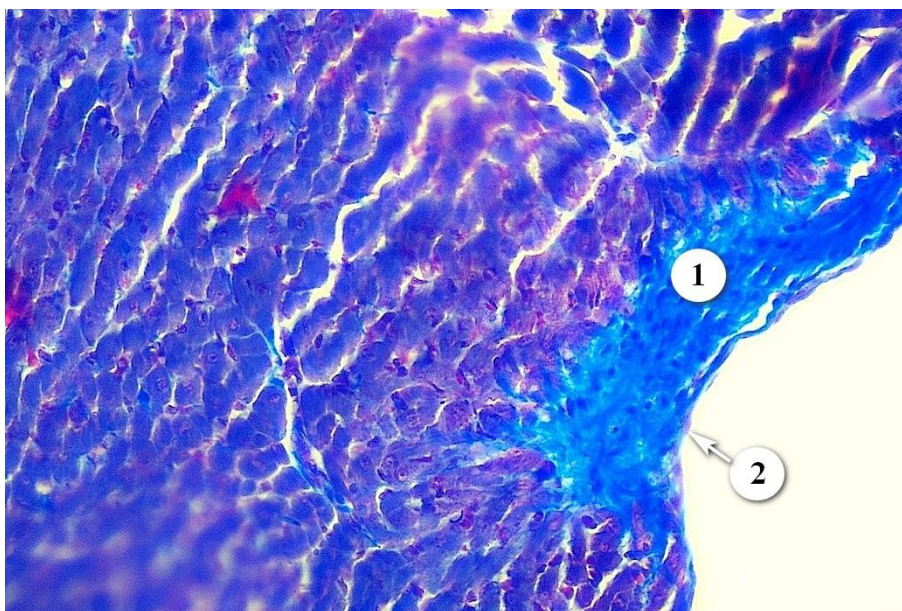


Рис. 5.30. Міокард статевонезрілого щура на 7-у добу після ЧМТ. Колагеновий рубець (1) під ендокардом (2). Трихром. Зб.: x 400.

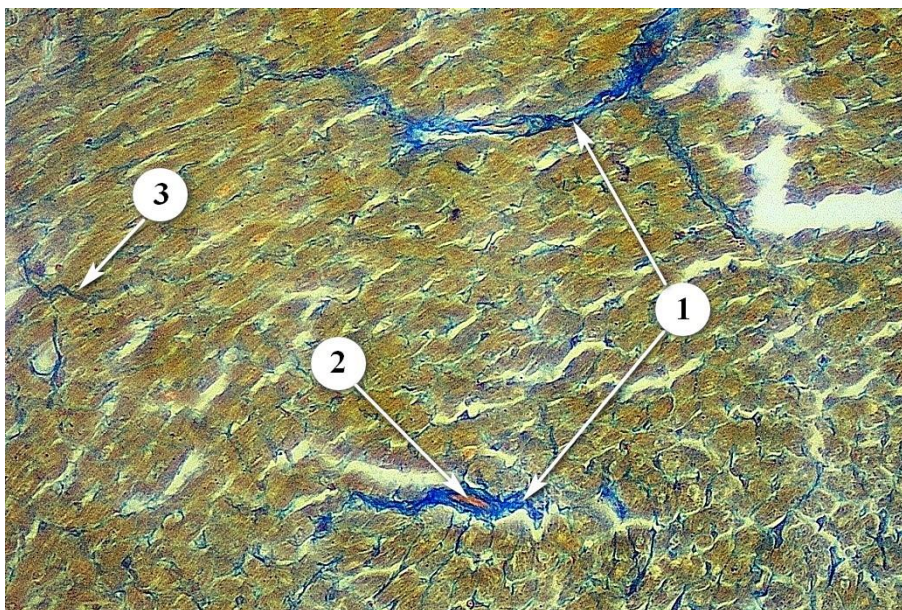


Рис. 5.31. Міокард статевонезрілого щура на 7-у добу після ЧМТ. Волокна колагену (1) навколо дрібних судин (2) та між кардіоміоцитами (3). Маллорі. Зб.: x 400.

рольної групи (див. рис. 5.26, табл. 5.4) і становив $3,27 \pm 0,75$ мкм та $3,25 \pm 0,69$ мкм відповідно (в обох випадках різниця не була достовірною).

Однак при забарвленні за Ван-Гізеном (рис. 5.32) виявлено фокальне посилення інтенсивності накопичення колагену в інтерстиції між окремими м'язовими пучками. При забарвленні за Маллорі, також виявлено фокальне посилення інтенсивності накопичення колагену в інтерстиції (рис. 5.33).

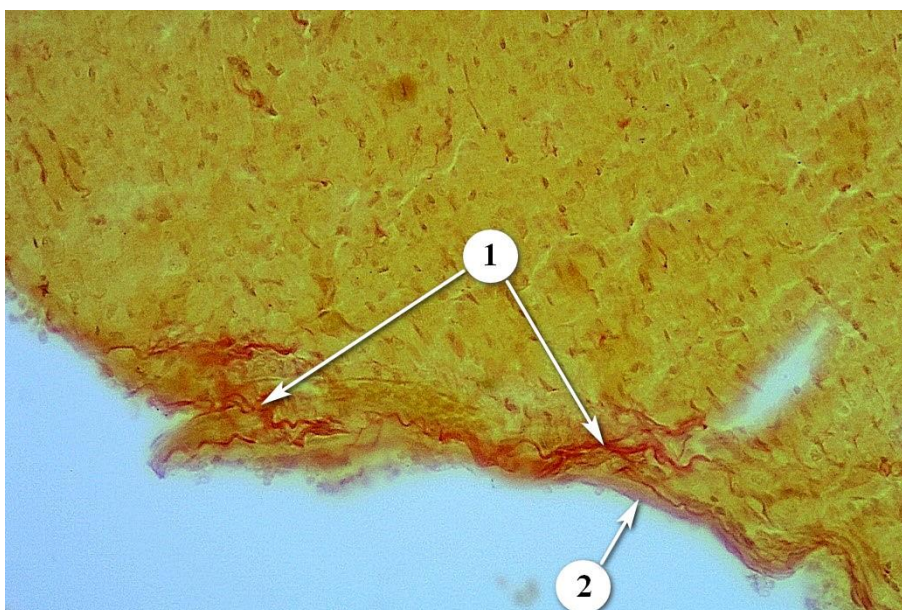


Рис. 5.32. Міокард статевонезрілого щура на 21-у добу після ЧМТ. Колаген (1) між кардіоміоцитами в ділянці під ендокардом (2). Ван-Гізон. Зб.: x 400.



Рис. 5.33. Міокард статевонезрілого щура на 21-у добу після ЧМТ. Колаген між кардіоміоцитами (1) лівого шлуночка. Маллорі. Зб.: x 400.

Узагальнюючи результати дисертаційного дослідження, що наведені у даному розділі, можна зробити наступні висновки:

1. Гістологічне дослідження головного мозку статевонезрілих щурів показало, що виникають чіткі морфологічні зміни у всіх шарах кори з явищами гемомікроциркуляторних та дистрофічних порушень у вигляді повнокров'я, стазу та інфільтрації. Виявлені морфологічні особливості ГМ статевонезрілих щурів відповідають черепно-мозковій травмі легкого ступеня тяжкості.

2. У печінці статевонезрілих щурів протягом дослідження переважали зміни клітин паренхіми, що проявлялось їхньою дистрофією поряд із наявністю вогнищ активної регенерації гепатоцитів. Зміни гемомікроциркуляторного русла також відмічалися у статевонезрілих щурів, однак спільними із дорослими щурами були лише повнокров'я вен та синусоїдних капілярів зі стазом крові. Діаметр синусоїдних капілярів статевонезрілих щурів, на відміну від такого показника у статевозрі-

лих тварин, мав тенденцію до зниження протягом експерименту в порівнянні із контрольною групою, за виключенням 1 дня дослідження (рис. 5.5).

3. У нирках статевонезрілих щурів нами виявлено наступну динаміку морфологічних змін:

3.1. Для початкових термінів більш характерним був набряк елементів каналцевого апарату із дистрофічними змінами епітелію каналців, що, фактично, був домінуючою ознакою протягом всього дослідження. Набряк супроводжувався дилатацією компонентів каналцевого апарату, однак прояв такої дилатації був меншим у порівнянні із статевозрілими щурами, що частково може бути пов'язано як із набряком, так і із неповним морфологічним та функціональним розвитком епітелію каналців у статевонезрілих щурів.

3.2. Зміни гемомікроциркуляторного русла також були присутні, однак проявлялись активно вони лише на 3-ю добу і не мали такого ступеню прояву та поширеності, як спостерігалось у статевозрілих щурах.

3.3. Зміни клубочків та капсули нефронів також були максимальними на 3-ю добу дослідження, в першу чергу характерним було збільшення просвіту капсули і найбільший показник різниці діаметрів капсули та клубочків.

3.4. Наступною відмінністю у порівнянні із статевозрілими щурами була відсутність фокальних запальних реакцій у вигляді лімфоцитарних інфільтратів, що може бути пов'язане із особливостями функціонування імунної системи статевонезрілих щурів та меншою активністю системи цитокінів.

4. У міокарді статевонезрілих тварин гемомікроциркуляторне русло також демонструвало зміни внаслідок ЧМТ, однак, на відміну від дорослих тварин, характерним була менша дилатація капілярів, що спостерігалась тільки на 1-у добу після ЧМТ. На подальших же термінах значення діаметра капілярів у статевонезрілих тварин було подібним до показника контрольної групи (рис. 5.26). Функціональна недорозвинутість капілярної сітки у статевонезрілих тварин у сукупності із меншою компенсаторною реакцією судинного русла призвела до того, що дистрофічні зміни кардіоміоцитів різного характеру у статевонезрілих щурів зустрічаються час-

тіше, а ступінь проявів був більшим. При цьому – частіше у вигляді фокальних вогнищ, а в одному препараті – у вигляді скупчення клітин із ознаками гідропічної дистрофії. У молодих тварин були відсутні, навіть незначні, лімфоцитарні інфільтрати, у дорослих тварин вони спостерігалися на всіх термінах спостереження.

Матеріали, викладені у розділі 5, опубліковані:

1. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні особливості печінки та нирок статевозрілих та статевонезрілих щурів після модельованої черепно-мозкової травми. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 2(4): 160-3. [204]

2. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні зміни печінки, міокарда і нирок щурів у динаміці перебігу експериментальної черепно-мозкової травми залежно від віку. Досягнення біології та медицини. 2018; (1): 13-7. [205]

3. Прус РВ, Прус ІВ, Горюк ІА, Садовська ЮА, Терновий ДП. Морфологические изменения внутренних органов неполовозрелых крыс в острый период диффузной черепно-мозговой травмы. Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта: наук.-практ. конф. Одеса, 26 квітня 2017 р. Одеса: ОНМедУ, 2017. С. 67-8. [206]

4. Prus R, Kholodkova O, Ternovyi D, Sadovska Yu, Horiuk I. Morphological features of the internal organs of the mature and immature rats in the acute period of diffusive craniocerebral trauma. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2017; 77(1): 57-8. [207]

5. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Особливості структурних змін міокарду статевозрілих та статевонезрілих щурів після експериментальної черепно-мозкової травми. Морфологія людини та тварин: матеріали III Всеукраїнської наук.-практ. конференції, присвяченої 70-ій річниці з дня народження професора О. І. Цебржинського, Миколаїв, 02-03 листопада 2017 р. Миколаїв: Миколаївський нац. ун. імені В. О. Сухомлинського, 2017. С. 61-2. [208]

6. Прус РВ, Головашич ЮО, Горюк ІА, Терновий ДП. Морфологічні зміни нирок у статевонезрілих щурів після черепно-мозкової травми. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-

практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова, Одеса, 19-20 квітня 2018 р. Одеса: ОНМедУ, 2018. С. 25-6. [209]

7. Прус РВ, Прус ІВ, Аппельханс ОЛ, Логаш МВ. Інтенсивність появу колагеногенезу в печінці, нирках та міокарді статевонезрілих щурів після експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в динаміці. Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини: матеріали Всеукраїнської конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 9-11 квітня 2020 р. Тернопіль: ТНМУ, 2020; (1): 173-5. [210]

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

У сучасній світовій медицині досі зберігаються захворювання з великим рівнем інвалідизації та смертності населення, серед яких провідним є черепно-мозкова травма (ЧМТ) [27, 30, 57, 71, 120, 173]. У різних регіонах України частота ЧМТ щорічно становить від 400 до 420 випадків на 100 тисяч населення [1, 2, 12, 31]. Епідеміологічна статистика свідчить, що переважна кількість потерпілих від ЧМТ є діти (поширеність ЧМТ становить 37,6 % від загальної структури травматизму) та люди молодого і працездатного віку. В структурі закритої черепно-мозкової травми (ЗЧМТ) 20 % припадає на важку ЧМТ, а 80 % – на легку. Незважаючи на відносно легкий перебіг ЗЧМТ легкого ступеня тяжкості, у посттравматичному періоді проявляються її віддалені наслідки, що призводять до втрати працездатності, і навіть до інвалідності [8, 28, 71, 196–198].

ЧМТ є потужним стрес-фактором та має генералізований вплив на організм, викликаючи загальну адаптаційну реакцію, яка проявляється комплексом патофізіологічних та патоморфологічних змін не лише в осередку безпосереднього механічного пошкодження, а й в різних органах та системах організму [6, 13, 22, 23, 26, 38, 55, 59, 61, 62, 68–70, 79, 197]. Під дією великої кількості цитокінів виникає активація симпато-адреналової системи, внаслідок чого підвищується концентрація катехоламінів у крові, лікворі та добовій сечі, що призводить до різноманітних вегето-вісцеральних реакцій з проявами артеріальної гіпертензії, підвищення основного обміну, гіпертермії, зростанням білкового катаболізму та ін. [25, 63, 64, 77–81]. Показано, що після важкої ЧМТ виникають системні морфологічні порушення внутрішніх органів [6, 47, 49, 51, 53, 54, 61, 70].

Експериментальні дослідження показують, що вже першу годину після ЧМТ середнього та тяжкого ступеня тяжкості виникають морфологічні зміни у легенях, шлунково-кишковому тракті (ШКТ), печінці, міокарді та нирках з відповідними проявами клінічної картини [16, 18–21, 125, 127, 129, 131, 135, 138–140, 144, 146,

149, 151, 153, 157]. Проте, на сьогоднішній день бракує достовірних даних щодо морфологічних особливостей печінки, міокарду та нирок у щурів після ЧМТ легкого ступеня тяжкості. Також, майже відсутні дані щодо структурних особливостей зазначених органів у статевонезрілих щурів, зокрема після ЧМТ легкого ступеня тяжкості.

Враховуючи все вищенаведене, метою даної роботи було встановлення особливостей морфологічних змін головного мозку, печінки, міокарду та нирок щурів різного віку на 1-у, 3-ю, 5-у, 7-у, 14-у та 21-у добу після експериментальної механічної ЧМТ легкого ступеня тяжкості.

ЧМТ моделювали шляхом вільного падіння вантажу на фіксовану голову тварин, згідно відомої методики [179]. Для відтворення ЧМТ легкого ступеня тяжкості статевозрілим щурам використовували тягарець масою 34,5 г, що розвивав енергію удару 0,220 Дж, а статевонезрілим щурам використовували тягарець масою 15 г, що розвивав енергію удару 0,112 Дж.

При аналізі результатів нашого експерименту в динаміці ми будемо використовувати розподіл на періоди перебігу травматичної хвороби, що був описаний у попередніх розділах. Таким чином, результати зразків на 1-й день після ЧМТ будуть відповідати періоду гострої реакції на травму. 3-й, 5-й та 7-й дні – відповідають динаміці періоду ранніх проявів, а зразки 14 та 21-го днів – будуть відображати морфологічні зміни органів, що можуть спостерігатися у періоді пізніх проявів та періоді реабілітації. Зрозуміло, що прямої відповідності у змінах органів у динаміці у щурів та людини не можна робити не стільки через певні відмінності у морфології, скільки через принципово різну інтенсивність метаболізму та регенеративних процесів. В першу чергу це стосується статевонезрілих щурів, у яких у цей період ще відбувається функціональне дозрівання органів та систем, що за динамікою у рази перевищує відповідні зміни у організмі людини. І якщо 21-й день у щура це початок самостійного життя після відлучення від матері, то 25-35 – це вже ранній підлітковий період, а 36-50 – підлітковий [213, 214]. Отже наш дослід із 21 по 42 дні життя тварин охоплює великий період розвитку. Однак у загальному тенденція

змін у тварин може дати краще розуміння протікання цих процесів і у людини.

Аналіз необхідно проводити, розглядаючи зміни трьох компонентів – гемомікроциркуляторного русла органів, їхньої паренхіми та строми.

Зміни гемодинаміки є першими, які відмічають більшість дослідників у різних органах, що відбуваються внаслідок ЧМТ [19, 20, 22, 53, 55, 130, 141, 145, 153, 198]. Реакція гемомікроциркуляторного русла на рівень катехоламінів, на ендотоксикацію та участь у системних запальних процесах змінює гемодинаміку в усіх органах, що, у свою чергу, не може не вплинути на стан паренхіми та функціонування цих органів.

Зміни паренхіми свідчать про пристосувально-компенсаторні, або патологічні реакції на чинник, що їх викликав. Серед них, як було зазначено, стресорна реакція, зміни ендокринної системи, ендотоксикація, системне запалення та реакція гемомікроциркуляторного русла, катаболічні процеси та інше. Зрозуміло, що такі прояви залежать від ступеню ЧМТ і в першу чергу від ступеню пошкодження мозку та інтенсивності локальних катаболічних та запальних процесів [25, 64, 80, 88, 91–93, 95, 98, 99, 103, 108, 109, 111, 215].

Наступним ключовим моментом є аналіз змін строми у вигляді склеротичних змін, оскільки саме це є ознакою незворотних наслідків любого патологічного процесу, зокрема і черепно-мозкової травми. Як правило, при гострих змінах незначної інтенсивності, регенеративні процеси перебудовують та відновлюють тканини органів без видимих склеротичних змін із повним відновленням структури та, відповідно, функції органу. Наявність же, як наслідків, навіть незначних склеротичних змін, свідчить про перехід компенсаторних реакцій у фазу хронізації та активацію мезенхімальних клітин та міофібробластів із подальшою появою вогнищ склерозу [216], або про наявність значних руйнувань паренхіми у гостру фазу, що призводить до незворотної перебудови структури органу. Оцінку активності сполучної тканини у відповідь на травму ми оцінювали, використовуючи забарвлення гістологічних препаратів за Ван-Гізеном, трихромом та за Масоном.

Зрозуміло, що морфологічні зміни у внутрішніх органах статевозрілих та ста-

тевонезрілих щурів напряду будуть залежати від ступеня тяжкості ЧМТ та інтенсивності потоку ноцицептивних сигналів із зони ураження кори мозку в центральну нервову систему. Що призведе до активації стрес-реалізуючої реакції імунної системи з підвищенням експресії цитокінів і в подальшому призведе до каскаду патологічних реакцій і процесів, які в кінцевому результаті призведуть до синдрому системної запальної відповіді і синдрому поліорганної недостатності. Тому, перед дослідженням морфологічних особливостей внутрішніх органів щурів, зумовлених травмою, доцільно було дослідити ступінь ураження кори головного мозку тварин, задля відповідності ЧМТ легкого ступеню тяжкості в умовах використаної нами методики. З цією метою через 1 добу після травми ми досліджували морфологічні зміни у корі головного мозку статевозрілих та статевонезрілих щурів.

Через 1 добу після експериментальної ЧМТ легкого ступеня тяжкості у щурів різного віку мали місце порушення внутрішньомозкової мікрогемодинаміки. У статевозрілих щурів виявлялись дифузні однотипні розлади кровообігу в судинах оболонок мозку та мікросудинах кори. Більшість капілярів та артеріол були частково спазмовані зі змістом незначної кількості формених елементів крові. У венозних судинах оболонок мозку та кори відзначались морфологічні зміни у вигляді розширення судин з їх повнокров'ям. На тлі виявлених судинних порушень спостерігались дистрофічні зміни нейронів, а саме периваскулярний набряк зі зміною гістоархітектоніки у молекулярному, зовнішньому зернистому, зовнішньому пірамідному і внутрішньому зернистому шарах кори головного мозку.

У статевонезрілих щурів виявлялися морфологічні зміни подібні до змін у дорослих тварин. Зокрема, просліджувались виражені розлади кровообігу у капілярах, артеріолах та венулах кори головного мозку. Проте, на відміну від статевозрілих щурів, у статевонезрілих щурів повнокров'я венозних судин просліджувалося у всіх шарах кори головного мозку. Також, більше виразнішим було порушення гістоархітектоніки шарів кори мозку. Так, у молекулярному, зовнішньому зернистому, зовнішньому пірамідному, внутрішньому зернистому, внутрішньому пірамідному та поліморфному шарах визначалися периваскулярний набряк з дистрофіч-

ними змінами у нейронах (більшість нейронів мали кулясту та овальну форму з набуханням ядер).

Отримані нами експериментальні результати корелюються з даними інших дослідників, та показали, що виявлені морфологічні зміни у корі головного мозку як статевозрілих так і статевонезрілих щурів співвідносяться та відповідають ЧМТ легкого ступеня тяжкості [7, 72, 73, 161, 163–166]. Крім того, отримана нами картина морфологічних змін головного мозку свідчить про можливий системний вплив на органи не тільки стресорного фактору, а і активної участі діенцефально-катаболічного механізму навіть при ЧМТ легкого ступеню.

Відомо, що вторинні ушкодження головного мозку при ЧМТ викликають гостру запальну реакцію на стрес та залучають в патологічний процес центральні (гіпоталамо-гіпофізарні) та периферичні (нирково-надниркові) механізми регуляції водно-електролітного та осмотичного гомеостазу, порушуючи їх регуляцію [83, 88, 88, 97, 98, 177]. Що в подальшому призводить до втрати води нирковими каналцями, зменшення вмісту натрію, азоту, сечовини, креатиніну, та ускладнюється розвитком гіперосмолярного синдрому, внаслідок чого виникає абсолютний збій адапційної імунної відповіді організму на стрес-фактор, з порушенням тканинного обміну, результатом чого є порушення мікроциркуляції у всіх паренхіматозних органах [92, 118, 141]. З метою оцінки морфологічного стану внутрішніх органів тварин після ЧМТ легкого ступеня тяжкості, завданнями нашого дослідження стало вивчення морфологічних та морфометричних особливостей нирок, печінки та міокарду статевозрілих та статевонезрілих щурів після ЧМТ легкого ступеня тяжкості в динаміці (на 1-у, 3-ю, 5-у, 7-у, 14-у та 21-у добу після травми).

Огляд отриманих нами результатів ми починаємо із аналізу гемодинаміки. Зміни гемодинаміки, очікувано, спостерігалися в усіх досліджених нами органах як у статевозрілих, так і у статевонезрілих щурів. Однак вираженість, динаміка та прояви цих змін відрізнялись як у різних органах, так і у різних групах тварин.

У гострий період та у період ранніх проявів після ЧМТ найбільш активною реакція ГМЦ була у печінці та нирках. Однак вираженість та динаміка була різною

у дорослих та молодих тварин. Так, у печінці та нирках статевозрілих тварин домінувало венозне повнокров'я, стаз крові у судинах усіх калібрів, розширення капілярів у нирках та синусоїдних капілярів у печінці, периваскулярні набряки та інфільтрати. Максимального значення у 10,17 [7,91; 12,67] мкм діаметр синусоїдних капілярів печінки статевозрілих тварин досягав на 5-ту добу експерименту, що на 149,9 % більше показника контрольної групи ($p < 0,001$) із подальшим зниженням. Максимальне значення діаметра капілярів клубочків та каналців дорослих тварин ми зафіксували на 7-му добу – $7,79 \pm 2,12$ мкм та $8,67 \pm 2,36$ мкм, що на 81,16 % та 88,48 % відповідно більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$), також із тенденцією до подальшого зниження. У той же час, максимальне значення діаметра капілярів міокарду дорослих тварин спостерігалось вже на 1-у добу після ЧМТ і становило $6,43 \pm 2,81$ мкм із подальшим зниженням діаметра, що на 60,75 % більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$). Системні зміни у ГМЦ серця також були максимальними на 1-у добу, поступово знижуючись на подальших термінах. Тоді як у печінці та нирках наростання змін ГМЦ спостерігалось до 5-7 доби. Таку відмінність у реакції ГМЦ у нирках, печінці та серці дорослих тварин можна пояснити тим, що судини серця реагують в першу чергу на первинний стресорний фактор у період гострої реакції на травму, тоді як нирки та печінка, окрім первинної реакції на високий рівень катехоламінів, активно приймають участь у подальшій компенсації ендотоксикації, регуляції порушень водного електролітного балансу та катаболітичних процесів, що збільшує їхнє функціональне навантаження, а отже проявляється реакцією ГМЦ і у періоді ранніх проявів ТХ. В той же час слід підкреслити принципову відмінність реакції ГМЦ органів статевонезрілих щурів. Так, у печінці статевонезрілих тварин діаметр синусоїдних капілярів досягає максимального показника протягом експерименту вже на 1-у добу після ЧМТ – $3,72$ [2,88; 4,90] мкм, що на 8,45 % більше показника контрольної групи ($p < 0,001$), при подальшому різкому зниженні вже на 3-й день на 30,61 % до показника $2,38$ [1,92; 2,85] мкм. Зменшений діаметр синусоїдних капілярів печінки статевонезрілих щурів спостерігався до останнього терміну дослідження включно. Спільними із статевоз-

рілими тваринами у реакції ГМЦ були повнокров'я та стаз крові у венах та окремих артеріях із еритроцитарними сладжами та адгезією еритроцитів до стінок судин, що проявлялось, в першу чергу, на початкових термінах. Це можна трактувати як первинну дилатацію синусоїдних капілярів печінки статевонезрілих тварин на 1-й день внаслідок збільшення серцевого викиду, як результат активації стресорного механізму серцево-судинної системи у відповідь на травму. В подальшому зменшення діаметру синусоїдних капілярів статевонезрілих щурів, ймовірно, відбулося за рахунок появи великої кількості великих дистрофічних гепатоцитів та фокального порушення цитоархітектоніки печінки, що могло спричинити їхню компресію та порушення кровотоку. Фокальна дилатація та спрямлення капілярів у місцях збереженої цитоархітектоніки, що свідчить про локальне збільшення тиску крові у синусоїдних капілярах, свідчить на користь даного припущення. Зміни ГМЦ у нирках статевонезрілих щурів на 1-у добу після ЧМТ взагалі були помірними, і тільки на 3-ю добу відбувається наростання змін ГМЦ, що проявляється розширенням вен усіх калібрів та капілярів зі стазом крові та еритроцитарними сладжами. Так само більш помірними були і зміни ГМЦ серця статевонезрілих щурів. Системними можна вважати лише дилатацію капілярів на 1-у добу після ЧМТ та стаз крові, адгезія еритроцитів до стінок судин та пристінкові тромби у великих судинах на 1-3 доби дослідження. В подальшому (на 3-21 добу) в усіх досліджуваних органах статевонезрілих щурів домінували зміни паренхіми та строми. Така особливість реакції ГМЦ молодих тварин може бути пов'язана із віковими особливостями симпатoadреналової та ендокринної систем, що характерно як для тварин, так і для людей [213]. Зокрема відмічається принципова функціональна відмінність лімбічно-гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вісі у щурів віком до 2-х тижнів [217], що впливає в цілому на баланс глюко- та мінералокортикоїдів, механізми їх регуляції під час стресу, та після. Цей період характеризується пониженою реакцією на стрес із подальшою неможливістю швидко відновити баланс глюкокортикоїдів. Лімбічно-гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова система є основною структурою, що регулює стрес-індуковану реакцію організму. Із багатьох аспектів її функціонування нас ці-

кавить, в першу чергу, активація виділення кортикотропін-релізінг фактору та вазопресину у портальну систему гіпофізу. Як наслідок, активується виділення адрено-кортикотропного гормону, що стимулює активність кори наднирників, змінюючи баланс у бік збільшення виділення глюкокортикоїдів (кортизолу). Вивільнення глюкокортикоїдів допомагає у налаштуванні метаболічних процесів у період відповіді на стресорну ситуацію. При цьому ці гормони є активними імуносупресорами. Глюкокортикоїди, що є потужним механізмом регуляції багатьох функцій в організмі дорослих, приймають участь і у регуляції росту та розвитку у статевонезрілих тварин [218], зокрема відповідальні за дозрівання та розвиток головного мозку. Тому різке збільшення рівня глюкокортикоїдів у молодих тварин може призвести до розвитку катаболічних змін, що на тлі пригнічення імунітету може призвести до наростання посттравматичної ендотоксикації та більшій маніфестації змін паренхіми у порівнянні із дорослими тваринами, так як кортизол є потужним імуносупресором [219, 220]. При цьому не слід забувати, що ранній стрес, як ізольований фактор, може призвести до подальших серцевих, метаболічних, ендокринних та психічних ускладнень [213] навіть без урахування фактору наявності ЧМТ.

Наступним важливим чинником, що може впливати на різну картину відтермінованих ускладнень у дорослих тварин та у статевонезрілих, є здатність гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи знижувати рівень глюкокортикоїдів до нормального рівня через деякий час після стресової ситуації. В нормі високий рівень кортизолу ініціює зворотну відповідь, що призводить до зменшення виділення кортикотропін-релізінг фактору, що знижує рівень глюкокортикоїдів. Однак, по-перше, після ЧМТ може спостерігатися порушення взаєморегуляції у ланці імунна-ендокринна система [221], по-друге, у молодому віці (зокрема і у тварин), спостерігається як більша концентрація глюкокортикоїдів у відповідь на стрес, так і порушення у відновленні балансу глюкокортикоїдів після стресової ситуації через недостатню сформованість ланки зворотнього зв'язку [222]. Все це призводить до збільшення ролі кортизолу у наявності віддалених наслідків після ЧМТ у молодих тварин, зокрема, може впливати і на низький рівень імунної відповіді.

Узагальнюючи отримані нами експериментальні дані та звіти, що містяться в дослідницькій літературі, а також дані власного дослідження, можна зробити висновок про чітку залежність динаміки розвитку та ступеня патологічних змін пренхіми та стромі органів щурів у цілому від ступеня тяжкості травматичного ураження мозку, а також від віку піддослідних тварин.

У разі легкої ЧМТ зміни у паренхімі та стромі нирок статевозрілих щурів, що було виявлено нами, з'являються вже на 1-й день після ЧМТ у вигляді дилатації компонентів каналцевого апарату та змінами його епітелію, фрагментації клубочків нефронів та лімфоцитарною інфільтрацією. Ці зміни досягають максимуму на 5-7-й день після травми та мають чітку тенденцію до зниження після цього. Супроводжуються вони, як було зазначено вище, вираженою реакцією гемомікроциркуляторного русла. Особливо такі зміни є домінуючими у перехідній ділянці між мозковою та кірковою речовиною та у зовнішньому шарі мозкової речовини нирки щура. Хоча динаміка змін має позитивну тенденцію на 7-у добу дослідження і на 14-у та 21-у добу переважають ділянки, що морфологічно є подібними до таких у інтактних щурів, однак морфологічні зміни у вигляді периваскулярного склерозу та вогнищеві зміни ниркових тілець свідчать про ознаки можливого розвитку хронічної ниркової недостатності навіть після легкої ЧМТ, особливо у разі наявності супутньої патології.

В той же час, згідно даних літератури, вже через 3 години після ЧМТ середнього ступеню тяжкості відбуваються абсолютні дисциркуляторні зміни, які проявляються спазмом судин мілкового та крупного калібру, венозним повнокров'ям та ділянками діapedезних крововиливів на межі між кірковою та мозковою речовинами. Дані зміни на 5-ту добу доповнюються некрозом епітелію звивистих каналців з інтерстиціальним набряком та дезорганізацією сполучної тканини [146, 223]. Такі дані літератури корелюються із отриманими нами результатами. Цікавим виявляється те, що при ЧМТ середнього ступеня тяжкості на 14 добу після травми теж просліджуються позитивна динаміка морфологічних змін. Стосовно супутньої патології при ЧМТ, виходячи з досліджень Мерецького В. М. [123], ми бачимо що

ЧМТ середнього ступеня тяжкості ускладнена цукровим діабетом призводить до прогресування морфологічних змін від початку експерименту до 14 доби, при цьому не відбувається повноцінного відновлення структур [223, 224].

Для статевонезрілих щурів більш характерним були зміни каналцевого апарату у вигляді набряку каналців нефрону та ознак дистрофії каналцевого епітелію. Такі зміни набули максимального прояву на 3-й день експерименту і супроводжувались реакцією гемомікроциркуляторного русла та розширенням елементів каналцевого апарату та просвіту капсули нефрона. Подібні прояви можуть бути пов'язані не лише із реакцією на стресорний фактор та вторинну неспецифічну поліорганну запальну реакцію, що є основним механізмом у статевозрілих тварин, а й із функціональним перевантаженням каналцевого апарату в умовах підвищених вимог системних реакцій та в сукупності із неповним функціональним розвитком нирки щура у цьому віці. Адже, як було відмічено раніше, до кінця 6-го тижня проходить дозрівання епітелію каналцевого апарату нирки щура та ниркових тілець [225]. Така морфологічна відмінність може призводити до менших адаптаційних можливостей сечовидільної системи статевонезрілих тварин при різних функціональних та патологічних станах, що було описане, зокрема, при зневодненні [226]. При цьому слід відмітити, що, хоча у людини формування нирки завершується до моменту народження [227, 228], однак багато відмінностей нирки новонароджених та дітей у порівнянні із дорослими були описані давно [229]. Зокрема це стосується макробудови – різниця у формі та розташуванні, часточкова структура, інше співвідношення кіркової та мозкової речовини та розмір елементів ГМЦ. Різні елементи нефрону нирки людини дозрівають у період 2-5 років – це стосується в першу чергу епітелію клубочків та каналцевого апарату, а також розмірів та співвідношення елементів каналцевого апарату нефрону та сечових каналців, а за розмірами клубочки нефрону досягають показників дорослої людини у 18-19 років [230, 231]. Однак найбільш активно функціональне дозрівання нирки людини відбувається протягом першого року життя, а нирковий кровоток досягає рівня дорослої нирки в кінці 2 року життя. Хоча, як видно із даних літератури, відповідність віку

щуре та людини стосовно функціональної зрілості нирки має дещо інше співвідношення на початок дослідження [232, 233] (фактично, 21 день умовного «раннього підліткового віку» щуре за функціональним розвитком нирки не відповідає людині), це співвідношення функціонально майже співпадає із загальним віковим співвідношенням у розвитку між людиною та щуром, особливо на пізніх термінах нашого дослідження. Тому висновки стосовно впливу ЧМТ на нирки щуре можна використовувати і у моделюванні можливих змін у людини.

Слід наголосити, що динаміку морфометричних показників у статевонезрілих щурів важко оцінювати із точки зору патологічних змін, оскільки, як було згадано раніше, на 20 день (початок експерименту) нирка щуре за структурою не є повністю розвиненою. Це стосується як канальцевого апарату, так і тілець нефронів. Тому поступове збільшення діаметрів капсули та клубочків можна оцінювати лише з точки зору різниці значень середнього між ними, що є підтвердженням дилатації просвіту капсули. За цим показником також переважає термін 3-го дня дослідження – у цей період різниця значень середнього становила 8,85 мкм.

Для печінки дорослих тварин, як було виявлено в ході нашого експерименту, зміни паренхіми не є характерними і проявлялися лише появою фокальних вогнищ із дистрофічно зміненими гепатоцитами, спорадичними фокальними некрозами та ділянками із зміненою цитоархітектонікою. Однак ці зміни не мали системного характеру. А от лімфоцитарні інфільтрати, зокрема периваскулярні, зустрічалися часто в усіх досліджених нами зразках печінки дорослих тварин. Вираженими ці інфільтрати ставали на 5-у добу після ЧМТ і спостерігалися по 21-у добу включно, хоча і спостерігалася тенденція до зменшення їхнього розміру. Наступною характерною рисою, як і у випадку із змінами у нирках дорослих тварин, було накопичення колагену в стромі, зокрема навколо центральних вен, а в окремих ділянках і у перисинусоїдальному просторі, хоча системними зміни у просторі Діссе не були. Ці прояви зафіксовано нами вперше у зразках печінки дорослих тварин на 7-у добу після ЧМТ із тенденцією до посилення на 14-у та 21-у добу після ЧМТ. Такі зміни, у комплексі із лімфоцитарними інфільтратами, вказують на те, що навіть у період пі-

зніх проявів травматичної хвороби та у періоді реабілітації присутні залишкові явища, ініційовані травмою. У той же час, для морфології печінки статевонезрілих тварин було характерним та домінуючим як раз зміни паренхіми, а не ГМЦ чи реакція імунної системи. Вже на 3-ю добу дослідження нами виявлено вогнища дистрофічно змінених гепатоцитів у субкапсулярній зоні та дифузно в глибині паренхіми. Надалі ці зміни наростають на 5-у – 7-у добу дослідження. Морфологічно такі зміни проявлялися скупченням гепатоцитів із світлою або спустошеною цитоплазмою, пікнозом ядер гепатоцитів, порушенням цитоархітектоніки та появою вогнищ регенерації після 7-ї доби експерименту. При цьому, на відміну від статевозрілих тварин, лімфоцитарні інфільтрати не було нами виявлені в жодному зразку. Спостерігали лише поодинокі скупчення навколо великих судин на пізніх термінах дослідження. Зміни інтенсивності накопичення колагену, хоча і були зафіксовані нами у зразках печінки статевонезрілих тварин у вигляді скупчення колагену периваскулярно навколо центральних вен та деяких портальних трактів, а також в окремих ділянках у перисинусоїдальному просторі, однак були несистемними і не мали такого вираженого прояву, як у печінці статевозрілих тварин.

Зміни у міокарді тварин внаслідок ЧМТ, що було виявлено нами протягом дослідження, також відрізнялися в залежності від віку щурів. Для міокарду статевозрілих тварин характерним було наявність набряку інтерстицію із лімфоцитарними інфільтратами, поодинокі набряклі кардіоміоцити із базофільною цитоплазмою, набряком ядер та втратою поперечної посмугованості. У статевонезрілих щурів нами виявлено подібні зміни, однак вони носили більш системний характер. Зокрема в усіх досліджених нами зразках було виявлено зміни кардіоміоцитів субепікардіальної зони. Більша вираженість змін міокарду у статевонезрілих тварин може бути через неповну сформованість гемомікроциркуляторного русла, зокрема капілярної сітки. Як було відмічено нами раніше, структурно міокард статевонезрілих тварин після 15 доби від народження є подібним до такого у статевозрілих щурів [226]. Подальший розвиток проходить за рахунок гіпертрофії. Як наслідок, капілярна сітка відстає у рості за гіпертрофією кардіоміоцитів, що може вплинути на фу-

нкціональний резерв ГМЦ міокарду при навантаженні, зокрема і при різних патологічних станах. Це припущення співзвучне із основним, на нашу думку, механізмом появи морфологічних змін печінки та нирок, описаних нами, – ендотеліальне ураження елементів ГМЦ різного рівня, що ініціює подальші патологічні зміни. Єдине, що залишається незрозумілим і потребує подальшого вивчення – більша виразність змін кардіоміоцитів субепікардіальної зони статевонезрілих тварин.

Слід окремо підкреслити системну відмінність у локальній імунній реакції у статевозрілих та статевонезрілих щурів. Для усіх досліджених нами зразків органів статевозрілих тварин було характерно наявність запальної реакції у вигляді набряку та лімфоцитарних інфільтратів у інтерстиції або периваскулярно на різних термінах. У той же час системно фокальних запальних реакцій у вигляді лімфоцитарних інфільтратів у статевонезрілих тварин ми не спостерігали. Така відмінність підтверджує запропоновану нами теорію про провідну роль гіпоталама-гіпофізарно-адренальної осі та відмінності у механізмах регулюванні рівня глюкокортикоїдів у моделюванні різниці у морфологічних змінах органів статевозрілих та статевонезрілих тварин. Зокрема ключовим, на нашу думку, залишається вищий рівень глюкокортикоїдів та довший період стабілізації цього рівня у статевонезрілих тварин, що було згадано нами раніше. Хоча не можна відкидати і наявність інших механізмів такої вікової залежності у проявах наслідків ЧМТ. Поява інфільтратів є закономірною відповіддю на неспецифічну загальну запальну реакцію організму на ЧМТ, що описана у літературі. Реакція імунної системи на ЧМТ є одним із ключових факторів, що моделює наслідки травми. На думку деяких дослідників, саме дисбаланс імунної системи потенцією дегенеративні зміни у білій речовині мозку людини протягом декількох років після ЧМТ [234], що морфологічно проявляється активованою мікроглією та макрофагами, аксональною дегенерацією та тканинною атрофією, що супроводжується хронічною запальною реакцією. А кореляція змін імунної системи із інтенсивністю накопичення колагену у стромі органів, що було відмічено нами, підкреслює також роль імунної системи у розвитку склеротичних змін паренхіматозних органів у наслідок ЧМТ.

Якщо прогнозувати можливі наслідки виявлених нами змін у нирках та печінці, то необхідно розділити це питання на два періоди – гострий (до 7 днів, відповідає періоду ранніх проявів травматичної хвороби) та відтермінований (14 та більше днів, відповідає періоду пізніх проявів травматичної хвороби та періоду реабілітації). Морфологічна картина пізніх термінів нашого експерименту у вигляді фокальних проявів склерозу окремих елементів нирки, зокрема окремих тілець нефронів у статевозрілих щурів та елементів каналцевого апарату у статевонезрілих щурів, не вказує на можливість появи виражених відтермінованих ускладнень, що первинно ініційовані легкою ЧМТ. Однак такі наслідки можуть погіршити перебіг іншої патології, пов'язаної із сечостатевою системою та поглибити ступінь його ураження, зокрема при появі ниркової недостатності різного генезу. З іншого боку, морфологічні зміни на 3-7 дні дослідження в обох експериментальних групах щурів вказують на ризик ускладнення з боку сечостатевої системи при наявності супутньої патології як до травми, так і якщо легка ЧМТ була частиною політравми або при інфекційному ускладненні перебігу посттравматичного періоду, що є характерним для любої травми.

Подібні висновки можна зробити і стосовно змін у печінці. Домінування пристосувально-компенсаторних змін, дистрофія клітин, запальна реакція та реакція ГМЦ у ранніх термінах на тому рівні, що ми спостерігали, не може викликати функціональне перевантаження здорової печінки, однак може ускладнити перебіг супутньої патології або погіршити стан пацієнта у випадку політравми. Стосовно фіброзних проявів на 14-у та 21-у добу після ЧТМ легкого ступеню у печінці піддослідних тварин, то, з огляду на збереження цитоархітектоніки органу, подібні зміни, навіть більшого ступеню, малоімовірно будуть мати вплив на функціональний стан печінки. Однак при появі супутньої патології можуть моделювати розвиток фіброзу із подальшими наслідками.

Фіброзні зміни міокарду характеризуються вогнищевим чи дифузним надлишковим накопиченням колагену I та III типу, характерні для гострих процесів у випадку вогнищєвого фіброзу (заміщення рубцем кардіоміоцитів, що загинули), та

хронічних процесів у випадку дифузного фіброзу (накопичення колагену в інтерстиції чи периваскулярному просторі, часто без загибелі кардіоміоцитів) [235]. Міокардіальний фіброз зустрічається при таких захворюваннях, як цукровий діабет [236], гіпертонічна хвороба, інфекційні та аутоімунні захворювання і т.п.. При цьому вчені акцентують увагу на системності фіброзних змін органів (зокрема печінки) через участь у таких процесах ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [237]. Основними причинами називають гіпоксію, запальні процеси, перевантаження тиском та порушення системи перекисного окислення ліпідів. Такі зміни призводять до проблем із скоротливою функцією міокарду та порушень провідності із відповідними наслідками. Фіброзні зміни, що ми спостерігали у міокарді піддослідних тварин, на відміну від таких у печінці та нирках, важко систематизувати через спорадичність та несистемність цих змін у зразках та термінах. Однак наявність, хоча і спорадичних, як локальних вогнищ накопичення колагену (рубців), так і збільшення кількості колагену в інтерстиції та периваскулярно, особливо у статевонезрілих тварин, вказує на можливість появи таких змін у наслідок ЧМТ в окремих випадках. З іншого боку, такі прояви є ознакою того, що ЧМТ легкого ступеню викликає не тільки компенсаторно-приспосувальні реакції, а наслідки її впливу на серцево-судинну систему більше залежать від індивідуальних особливостей, ніж у випадку змін у нирках та печінці.

Склеротичні зміни в органах можуть бути свідченням також змін балансу системи закису азоту [238], які пов'язують, зокрема, і із змінами гемоциркуляції, в тому числі і із наростанням портальної гіпертензії у випадку склерозу печінки та ураженням стінок синусоїдних капілярів різного генезу. Порушення балансу системи закису азоту, яка функціонально тісно пов'язана як із системою перекисного окислення ліпідів, так і із системою вазорегуляції, може ініціювати склеротичні зміни у різних органах і є одним із ключових медіаторів склеротичних процесів [239, 240]. Однак як у печінці, так і в нирках, на нашу думку, фокальні склеротичні зміни ініційовані, в першу чергу, змінами у гемомікроциркуляторному руслі і, зокрема, впливом ЧМТ на ендотелій капілярів нирки та синусоїдних капілярів печінки,

із подальшим залученням системи перикисного окислення ліпідів, системи закису азоту та імунної системи, що призводить до активації фібробластів та міофібробластів. У печінці, додатково, ключову роль у розвитку фіброзних змін у просторі Діссе мають перисинусоїдальні клітини Іто [241]. Склеротичні зміни у серці щурів, що ми спостерігали в першу чергу у статевонезрілих тварин, хоча і були спорадичними, можуть свідчити про гіпоксичний стан окремих клітин міокарду, як наслідок змін ГМЦ та неспецифічного запального процесу.

Об'ємні висновки, що ми можемо зробити, ґрунтуючись на нашому дослідженні змін морфології внутрішніх органів унаслідок ЧМТ, ставлять не менше запитань стосовно патогенетичних механізмів цих змін. Наявних у літературі даних недостатньо, щоб повноцінно та комплексно трактувати виявлені нами зміни у печінці, нирках та серці тварин. Для подальшого розкриття патогенезу таких проявів унаслідок ЧМТ легкого ступеню та формування тактики лікування та профілактики їхніх наслідків, необхідні подальші дослідження із залученням біохімічних показників. Зокрема, динаміку змін глюкокортикоїдів після ЧМТ, змін у балансі системи перекисного окислення ліпідів, системи закису азоту та ін.. Незрозумілим залишається також, чи є зміни внаслідок ЧМТ легкого ступеню лише наслідком стресової ситуації, чи локальні катаболічні зміни у головному мозку мають більш системні наслідки також. Зрозуміло, що діенцефально-катаболічний синдром виходить на перший план у випадку ЧМТ важкого та середнього ступеню, однак відкидати його вплив при легкій ЧМТ остаточно не можна, тим більше, що не всі зміни, виявлені нами, можна пояснити лише системними проявами стресової ситуації. Роль кожного із цих чинників, як і шляхи компенсації їхнього впливу, мають бути предметом подальших досліджень у цьому напрямку.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення наукового завдання, що полягає у вивченні морфологічних особливостей головного мозку, печінки, нирок та міокарду у щурів різного віку за умов черепно-мозкової травми (ЧМТ) легкого ступеня тяжкості в динаміці.

1. У статевозрілих щурів контрольної групи морфологічні показники мозку, печінки, міокарду та нирок відповідають нормі здорових тварин. У статевонезрілих щурів мозок та міокард мали будову відповідну до норми здорових тварин. У печінці візуалізуються гепатоцити зі світлою цитоплазмою, близько 20 % гепатоцитів містять по 2 ядра, які мають кулясту форму. Нирки мають усі структури, характерні для статевозрілих щурів, проте, проксимальні та дистальні каналці з петлею нефрона є неповністю зрілими як структурно, так і функціонально.

2. Після експериментальної ЧМТ виникають морфологічні зміни в мозковій тканині, як статевозрілих так і в статевонезрілих щурів, а саме гемомікроциркуляторні та дистрофічні порушення у вигляді повнокров'я, стазу та інфільтрації і візуалізуються у молекулярному, зовнішньому зернистому, зовнішньому пірамідному та у внутрішньому зернистому шарах кори головного мозку, що відповідає діагнозу ЧМТ легкого ступеня тяжкості.

3. Внаслідок ЧМТ у печінці статевозрілих тварин протягом всього терміну спостереження відбуваються морфологічні зміни в паренхімі та гемомікроциркуляторному руслі, але найбільш виразними вони стають на 5-у добу. Виявили дрібно-вакуольна дистрофія гепатоцитів, фокальні некрози та порушення цитоархітекtonіки органу; розширення синусоїдних капілярів, стаз крові в судинах усіх калібрів, еритроцитарні складжі та периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати. При чому, діаметр синусоїдних капілярів на 5-у добу становить 10,17 мкм, що майже у 1,5 рази вище показника контрольної групи ($p < 0,001$). У печінці статевонезрілих тварин найбільш виразні зміни виявляли на 3-ю добу, коли діаметр синусоїдних капілярів

зменшується до 2,375 мкм, що на 44,12 % нижче показника контрольної групи ($p < 0,001$), хоча на 14-у та 21-у добу поступово зростає, наближаючись до значення показника контрольної групи. Також спостерігали дистрофію гепатоцитів поряд із наявністю вогнищ активної регенерації, повнокров'я вен та синусоїдних капілярів зі стазом крові.

4. Внаслідок ЧМТ в нирках статевозрілих щурів виникає дилатація судин, гемостаз, еритроцитарні складжі, фокальні периваскулярні діapedезні крововиливи. На 5-у та 7-у добу експерименту дисциркуляторні зміни стають більш виразними й супроводжуються ураженням каналцевого апарату у вигляді набряку та дистрофії епітелію каналців. На 7-у добу експерименту діаметр капілярів каналців нефрону збільшується на 88,5 % ($p < 0,001$), діаметр капілярів клубочка нефрону збільшується на 81,2 % ($p < 0,001$). На початкових термінах після ЧМТ у статевонезрілих тварин встановлено значний набряк елементів каналцевого апарату з дистрофічними змінами епітелію каналців. Найбільш виражені зміни виявляли на 3-у добу експерименту, коли діаметр капсули клубочка нефрону збільшився на 33,84 %, ($p < 0,001$), діаметр клубочків – на 25,3 % порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,001$).

5. У міокарді статевозрілих тварин на 1-7-у добу експерименту виникають зміни у вигляді стазу крові в судинах всіх калібрів, адгезії еритроцитів до стінок судин та формуванням пристінкових тромбів, а також розширенням капілярів та подальшим набряком інтерстицію з незначним збільшенням кількості лімфоцитів у ньому. На 1-у добу діаметр капілярів міокарду мав найбільше значення і збільшився на 60,75 % порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,001$) із подальшим поверненням до показника контрольної групи тільки на 14-у добу. У міокарді статевонезрілих тварин виникають дистрофічні зміни кардіоміоцитів різного характеру у вигляді фокальних вогнищ. Діаметр капілярів міокарду статевонезрілих тварин зростав на 22,74 % відносно показника контрольної групи ($p < 0,001$) тільки на 1-у добу після травми. На подальших термінах діаметр капілярів міокарду статевонезрілих щурів не відрізнявся достовірно від значення тварин контрольної групи.

6. Морфологічні зміни печінки, нирок та міокарду в експериментальних тварин після ЧМТ легкого ступеня тяжкості мають чіткі ознаки залежно від віку: у статевозрілих щурів у всіх досліджуваних органах спостерігаються більш виразні порушення гемомікроциркуляторного русла (розширення синусоїдних капілярів, гемостаз у судинах усіх калібрів, еритроцитарні складжі та периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати, фокальні периваскулярні діapedезні крововиливи), а в статевонезрілих щурів – у паренхімі печінки та нирок (дистрофія гепатоцитів, набряк та дистрофії епітелію каналців), а також дистрофічні зміни кардіоміоцитів різного характеру у вигляді фокальних вогнищ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Кириченко АГ. Клініко-епідеміологічні аспекти первинної інвалідності внаслідок черепно-мозкової травми. Проблеми екології та медицини. 2012;16(1):30-3.
2. Лехан ВМ, Гук АП. Особливості епідеміології черепно-мозкової травми в Україні. Україна Здоров'я нації. 2010;(2):7–14.
3. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation*. 2007;22(5):341–53.
4. Bailes JE, Petraglia AL, Omalu BI, Nauman E, Talavage T. Role of subconcussion in repetitive mild traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2013;119(5):1235–45.
5. Shanko YG, Sidarovich RR, Tanin AL, Naledzka AN, Zurauleu UA. Epidemiology of traumatic brain injury in the Republic of Belarus. *International neurological journal*. 2017;5(91):31–7.
6. Фурсов ИВ, Могила ВВ. Внечерепные осложнения тяжелой черепно – мозговой травмы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;Т.16. 3(3):146-9.
7. Mittal P. Diffuse axonal injury: pathological and clinical aspects. *Forensic Res Criminol Int J*. 2015;1(4):157-60.
8. Молчанов ДК. Ранние и отдаленные последствия черепно–мозговой травмы: медико-социальные аспекты и возможности нейропротекции. *Здоров'я України*. 2009;5(1):45.
9. Крылов ВВ, Пурас ЮВ. Патофизиологические механизмы вторичного повреждения мозга при черепно-мозговой травме. *Неврологический журнал*. 2013;(4):4–7.
10. Пурас ЮВ, Талыпов АЭ, Петриков СС, Крылов ВВ. Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме. *Неотложная медицинская помощь*. 2012;(2):59–65.

11. Skowronek R, Kobek M, Jankowski Z, Zielińska-Pająk E, Pałasz A, Pilch-Kowalczyk J, и др. Traumatic basal subarachnoid haemorrhage or ruptured brain aneurysm in 16-year-old boy? - case report. Arch med sadowej kryminol. 2016;66(1):32–40.
12. Победенный АЛ. Распространенность и структура черепно-мозговой травмы в крупном промышленном регионе. Український нейрохірургічний журнал. 2011;(3):32–5.
13. Карпов СМ, Лубенец АЕ, Шевченко П.П. Диагностика когнитивных нарушений в остром периоде детской черепно-мозговой травмы. Кубанский научный медицинский вестник. 2011;5(128):73–5.
14. Ладейщиков ВМ, Фрейнд ГГ, Коротун ВН. Морфофункциональные изменения печени при черепно-мозговой травме. Вестник ВолГМУ. 2008;2(26):24-6.
15. Машарипов АС, Искандаров АИ. Экспертная оценка давности черепно-мозговой травмы по морфологическим изменениям внутренних органов. Сибирский медицинский журнал. 2010;(2):51–2.
16. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís M^Á. Augmented renal clearance in critically ill patients: A systematic review. Clin pharmacokinet. 2018;57(9):1107–21.
17. Зяблицев СВ, Коровка СЯ, Чернобривцев ПА. Механізми формування посттравматичної міокардіодистрофії при черепно-мозковій травмі. Таврический медико-биологический вестник. 2012; Т.15. 4(60): 403-6.
18. Сундуков ДВ, Голубев АМ, Алисиевич ВИ, Шаман П, Лелиовская АА, Баширова АР, и др. Динамика морфологических изменений легких при тяжелой черепно-мозговой травме, осложненной аспирацией крови. Вестник Российского университета дружбы народов. 2011;(3):50–2.
19. Khudobiak MM, Marushchak MI, Holovatiuk LM, Datsko TI. Morphological changes in lungs, heart and liver caused by experimental associated chest and thighs trauma. International Journal of Medicine and Medical Research. 2017;3(1):79–83.

20. Шабанов АК, Картавенко ВИ, Петриков СС, Марутян ЗГ, Розумный ПА, Черненькая ТВ и др. Тяжелая сочетанная черепно-мозговая травма: особенности клинического течения и исходы. Неотложная медицинская помощь. 2017;6(4):324–30.
21. Крылов КЮ, Савин ИА, Петрова МВ, Сергиенко АД, Яковлева АВ, Мурадян КР. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта у больных в остром периоде тяжелой изолированной черепно-мозговой травмы. Трудный пациент. 2018;15(5):27–30.
22. Пурас ЮВ, Талыпов АЭ, Петриков СС, Крылов ВВ. Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме часть 1. Внутричерепные и внечерепные факторы вторичного повреждения мозга. Неотложная медицинская помощь. 2012;(1):56–65.
23. McAllister TW. Neurobiological consequences of traumatic brain injury. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(3):287–300.
24. Munakomi S, Cherian I. Newer insights to pathogenesis of traumatic brain injury. *Asian J Neurosurg*. 2017;12(3):362–4.
25. Шевченко КВ, Четвертных ВА, Кравцов ЮИ. Баланс цитокинов при тяжёлой черепно-мозговой травме. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009;3(2):14–6.
26. Huffman JC, Brennan MM, Smith FA, Stern TA. 19 - Patients with Neurologic Conditions I. Seizure Disorders (Including Nonepileptic Seizures), Cerebrovascular Disease, and Traumatic Brain Injury. *Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry*. 2010;(6):237-53.
27. Аханов ГЖ, Дюсембеков ЕК, Нурбакыт АН. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2017;2(47):65–71.
28. Кириченко АГ. Клініко-епідеміологічні аспекти первинної інвалідності внаслідок черепно-мозкової травми. *Проблеми екології та медицини*. 2012;16(1–2):30–3.

29. Овсянников ДМ, Чехонацкий АА, Колесов ВН, Бубашвили АИ. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы. Саратовский научно-медицинский журнал. 2012;8(3):777–85.
30. Сабиров ДМ, Росстальная АЛ, Махмудов МА. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма. Вестник экстренной медицины. 2019;12(2):61–6.
31. Гук АП. Закономірності смертності від травм голови та черепно-мозкових травм в Україні. Україна Здоров'я нації. 2010;(3):48–53.
32. Peeters W, Van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, и др. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. Acta Neurochir (Wien). 2015;157(10):1683–96.
33. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung Y-C, Punchak M, и др. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. Journal of Neurosurgery. 2018;130(4):1080–97.
34. Adekoya N, Majumder R. Fatal traumatic brain injury, West Virginia, 1989–1998. Public Health Rep. 2004;(119):486–492.
35. Dijkstra JTJM van, Dijkman MD, Ophuis RH, Ruiters GCW de, Peul WC, Polinder S. In-hospital costs after severe traumatic brain injury: A systematic review and quality assessment. PLOS ONE. 2019;14(5):e0216743. Доступно: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216743>
36. Хобзей НК, Педаченко ЕК, Голик ВА, Гук АП, Гондуленко НА. Эпидемиология инвалидности вследствие черепно-мозговых травм в Украине. Україна Здоров'я нації. 2011;(3):30–4.
37. Marin JR, Weaver MD, Mannix RC. Burden of USA hospital charges for traumatic brain injury. Brain Inj. 2017;31(1):24–31.
38. Колмаков ДВ. Диагностика и лечение черепно-мозговой травмы у детей. Бюллетень сибирской медицины. 2009;(1):61–4.
39. Berney J, Favier J, Froidevaux AC. Paediatric head trauma: influence of age and sex. Childs Nerv. Syst. 1994;10(8):509–516.

40. Boswell J, McErlean M, Verdile V. Prevalence of traumatic brain injury in an ED population. *Am. J. Emerg. Med.* 2002;20(3):177-180.
41. Bouma GL, Muizelaar JP. Cerebral blood flow in severe clinical head injury. *New Horiz.: Sci. Pract. Acute Med.* 1995;3:384 -394.
42. Григорова ІА, Куфтеріна НС. Динаміка когнітивних змін у хворих із наслідками закритої черепно-мозкової травми. *Международный неврологический журнал.* 2011;2(40):88–92.
43. Бофанова НС, Ермолаева АИ. Клинико-функциональные особенности и лечение последствий легкой черепно-мозговой травмы различной этиологии. *Известия высших учебных заведений Поволжский регион Медицинские науки.* 2014;1(29):37–45.
44. Лихтерман ЛБ. Классификация черепно-мозговой травмы - часть I. предпосылки и история. *Судебная медицина.* 2015;1(1):42–6.
45. Percival H Pangilinan, Jr, MD. Classification and Complications of Traumatic Brain Injury: Practice Essentials, Epidemiology, Pathophysiology. *Medscape.* 2020;1-20. Доступно: <https://emedicine.medscape.com/article/326643-overview>
46. Hawryluk GWJ, Manley GT. Chapter 2 - Classification of traumatic brain injury: past, present, and future. *Handbook of Clinical Neurology.* 2015;(127):15-21. Доступно: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444528926000027>
47. Лихтерман ЛБ. Классификация черепно-мозговой травмы - часть II. Современные принципы классификации ЧМТ. *Судебная медицина.* 2015;1(2):37–48.
48. Saatman KE, Duhaime A-C, Bullock R, Maas AIR, Valadka A, Manley GT. Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies. *J Neurotrauma.* июль 2008;25(7):719–38.
49. Лихтерман ЛБ. Классификация черепно-мозговой травмы - часть III. Слагаемые диагноза ЧМТ и принципы его построения. *Судебная медицина.* 2015;1(4):34–40.
50. Смычѣк ВБ, Пономарѣва ЕН. Современная классификация черепно-мозговой травмы. *Медицинские новости.* 2012;(1):17–22.

51. Бабчин ИС. Патогенетическая классификация закрытой черепно-мозговой травмы. Вестник хирургии. 1964;(9):61–70.
52. Чепкий ЛП, Мінов СВ, Чернищов ВІ. Патогенез, клініка, прогнозування та профілактика поліорганної недостатності при черепно-мозковій травмі. Український нейрохірургічний журнал. 2011;(2):56-9.
53. Живолупов СА, Самарцев ИН, Коломейцев СВ. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции. Журн неврологии и психиатрии им СС Корсакова. 2009;109(10):42–6.
54. Бояринов ГА, Бояринова ЛВ, Дерюгина АВ, Соловьева ОД, Зайцев РР, Военнов ОВ и др. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активизации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. Общая реаниматология. 2016;12(5):42-51.
55. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. British Journal of Anaesthesia. 2007;99(1):4–9.
56. Baum J, Entezami P, Shah K, Medhkour A. Predictors of Outcomes in Traumatic Brain Injury. World Neurosurg. 2016;90:525–9.
57. Ng SY, Lee AYW. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. Front Cell Neurosci. 2019;13(528):1-23.
58. Geyer K, Meller K, Kulpan C, Mowery BD. Traumatic brain injury in children: acute care management. Pediatr Nurs. 2013;39(6):283–9.
59. Kinoshita K. Traumatic brain injury: pathophysiology for neurocritical care. Journal of Intensive Care. 2016;4(1):29.
60. Яхно НН, Штульман ДР. Болезни нервной системы: руководство для врачей. Том 1. Москва: Медицина; 2001. 744 с. Доступно: <https://www.booksmed.com/nevrologiya/878-bolezni-nervnoj-sistemy-yahno-shtulman.html>
61. Чурляев ЮА, Вереин МЮ, Данцигер ДГ, Кан СЛ, Мартыненко ВЯ, Григорьев ЕВ. Нарушения микроциркуляции, внутричерепного и церебрального перфузионного давления при тяжелой черепно-мозговой травме. Общая реаниматология. 2008;4(5):5-9.

62. Лихтерман ЛБ. Черепно-мозговая травма: диагностика и лечение. Москва: Геотар – Медиа; 2014. 479 с.
63. Беляевский АД, Лебедева ЕА, Белоусова МЕ. Цитокины, оксидантный стресс и антиоксидантная защита при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2009;5(6):36 .
64. Thelin EP, Hall CE, Gupta K, Carpenter KLH, Chandran S, Hutchinson PJ, и др. Elucidating Pro-Inflammatory Cytokine Responses after Traumatic Brain Injury in a Human Stem Cell Model. *J Neurotrauma*. 2018;35(2):341–52.
65. Pushkarna A, Bhatoe H, Sudambrekar S. Head Injuries. *Med J Armed Forces India*. 2010;66(4):321–4.
66. Лихтерман ЛБ. Принципы современной периодизации течения черепно-мозговой травмы. *Вопросы нейрохирургии*. 1990;(6):13–6.
67. Blumbergs PC, Scott G, Manavis J, Wainwright H, Simpson DA, McLean AJ. Topography of axonal injury as defined by amyloid precursor protein and the sector scoring method in mild and severe closed head injury. *J Neurotrauma*. 1995;12(4):565–72.
68. Wong B, Ong BB, Milne N. The source of haemorrhage in traumatic basal subarachnoid haemorrhage. *J Forensic Leg Med*. 2015;(29):18-23.
69. Prins M, Greco T, Alexander D, Giza CC. The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance. *Dis Model Mech*. 2013;6(6):1307–15.
70. Galgano M, Toshkezi G, Qiu X, Russell T, Chin L, Zhao L-R. Traumatic Brain Injury. *Cell Transplant*. 2017;26(7):1118–30.
71. Rahaman P, Del Bigio MR. Histology of Brain Trauma and Hypoxia-Ischemia. *Acad Forensic Pathol*. сентябрь 2018;8(3):539–54.
72. Cheng X, Wang J, Sun X, Shao L, Guo Z, Li Y. Morphological and functional alterations of astrocytes responding to traumatic brain injury. *J Integr Neurosci*. 30 2019;18(2):203–15.
73. Чухловина МЛ. Особенности диагностики черепно-мозговой травмы в детском возрасте. *Педиатр*. 2013;4(4):56–60.

74. Григорова ИА, Некрасова НА, Григоров СМ. Церебролизин в лечении больных молодого возраста с черепно-мозговой и кранио-фациальной травмой. Международный неврологический журнал. 2006;(6):45–8.
75. Araki T, Yokota H, Morita A. Pediatric Traumatic Brain Injury: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *Neurol Med Chir.* 2017;57(2):82–93.
76. Селянина НВ, Каракулова ЮВ. Взаимодействие серотонина и цитокинов в патогенезе ушиба головного мозга. Фундаментальные исследования. 2013;7(3):638–41.
77. Кузнецова ВЛ, Соловьева АГ. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. Современные проблемы науки и образования. 2015;(4). Доступно: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>
78. Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury. *Neurotherapeutics.* 2010;7(1):22–30.
79. Helmy A, Carpenter KLN, Menon DK, Pickard JD, Hutchinson PJA. The cytokine response to human traumatic brain injury: temporal profiles and evidence for cerebral parenchymal production. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(2):658–70.
80. Селянина НВ, Каракулова ЮВ, Ерошина ОА. Роль нейромедиаторов и цитокинов в патогенезе острой черепно-мозговой травмы. Вопросы нейрохирургии им НН Бурденко. 2013;(6):22–7.
81. Мінов СВ, Чепкий ЛП, Гавриш РВ. Вплив ранніх синдромів системної запальної відповіді та поліорганної недостатності на летальність при черепно-мозковій травмі. Український нейрохірургічний журнал. 2010;(2):75–80.
82. Pin-on P, Saringkarinkul A, Punjasawadwong Y, Kacha S, Wilairat D. Serum electrolyte imbalance and prognostic factors of postoperative death in adult traumatic brain injury patients. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(45). Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6250545/>
83. Чебыкин АВ, Мельников КН. Анализ применения кардиоинтервалографии в экспертизе временной нетрудоспособности при первичном и повторном сотрясе-

нии головного мозга. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2017;(3):73–7.

84. Яблучанский НИ, Мартыненко АВ. Вариабельность сердечного ритма. Харьков; 2010. 131 с.

85. Волынкин АА, Власов ПН, Петрухин ВА, Ахвледиани КН. Изменение вегетативной регуляции при последствиях черепно-мозговой травмы у беременных. Медицинский альманах. 2017;5(50):79–82.

86. Повереннова ИЕ, Захаров АВ, Мельников КН, Куров МВ. Оценка показателей вариабельности сердечного ритма в комплексной диагностике и экспертизе легкой черепно-мозговой травмы. Ульяновский медико-биологический журнал. 2017;(4):20–5.

87. Марутян ЗГ, Картавенко ВИ, Петриков СС, Киласева ОН, Ховрин ДВ, Бармина ТГ. Водно-электролитные расстройства у пострадавшего с тяжелой черепно-мозговой травмой. Анестезиология и реаниматология. 2016;61(4):300–4.

88. Крамарева ОГ, Згржебловская ЛВ, Малыш ИР. Показатели водно-электролитного баланса у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Медицина неотложных состояний. 2015;1(64):114–6.

89. Рощин ГГ, Малыш НР, Шлапак ИП, Сахно ОВ. Прогностические критерии развития мультиорганной дисфункции у пострадавших с политравмой. Український журнал екстремальної медицини ім ГО Можаяєва. 2008;9(4):27–32.

90. Rhoney DH, Parker D. Considerations in fluids and electrolytes after traumatic brain injury. Nutr Clin Pract. 2006;21(5):462–78.

91. Heifets BD, Tanaka P, Burbridge MA. Fluid management concepts for severe neurological illness: an overview. Curr Opin Anaesthesiol. 2018;31(5):526–31.

92. Lewis SR, Evans DJ, Butler AR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P. Hypothermia for traumatic brain injury. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9(9). Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483736/>

93. Kim HJ, Tsao JW, Stanfill AG. The current state of biomarkers of mild traumatic brain injury. *JCI Insight*. 2018;3(1). Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5821170/>
94. Иванюшко ВЛ, Фрончко ВП. Нарушения белкового и энергетического баланса у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Український нейрохірургічний журнал*. 2009;(2):16–21.
95. Мерецкий ВМ. Нарушения энергетического метаболизма во внутренних органах при черепно-мозговой травме на фоне сахарного диабета. *Запорожский медицинский журнал*. 2013;5(80):46-50.
96. Marino S, Zei E, Battaglini M, Vittori C, Buscalferri A, Bramanti P, и др. Acute metabolic brain changes following traumatic brain injury and their relevance to clinical severity and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(5):501–7.
97. Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered Lipid Metabolism in Brain Injury and Disorders. *Subcell Biochem*. 2008;49:241–68.
98. Adibhatla RM, Hatcher JF. Role of Lipids in Brain Injury and Diseases. *Future Lipidol*. 2007;2(4):403–22.
99. Stovell MG, Yan J-L, Sleigh A, Mada MO, Carpenter TA, Hutchinson PJA, и др. Assessing Metabolism and Injury in Acute Human Traumatic Brain Injury with Magnetic Resonance Spectroscopy: Current and Future Applications. *Front Neurol*. 2017;8(426):1-21.
100. Vagnozzi R, Signoretti S, Cristofori L, Alessandrini F, Floris R, Isgrò E, и др. Assessment of metabolic brain damage and recovery following mild traumatic brain injury: a multicentre, proton magnetic resonance spectroscopic study in concussed patients. *Brain*. 2010;133(11):3232–42.
101. Brooks GA, Martin NA. Cerebral metabolism following traumatic brain injury: new discoveries with implications for treatment. *Front Neurosci*. 2014;8(408):1-13.
102. Jalloh I, Carpenter KLH, Helmy A, Carpenter TA, Menon DK, Hutchinson PJ. Glucose metabolism following human traumatic brain injury: methods of assessment and pathophysiological findings. *Metab Brain Dis*. 2015;30(3):615–32.

103. González-Domínguez R. Medium-chain Fatty Acids as Biomarkers of Mitochondrial Dysfunction in Traumatic Brain Injury. *EBioMedicine*. 2016;12:8–9.
104. McKenna MC, Scafidi S, Robertson CL. Metabolic alterations in developing brain after injury – knowns and unknowns. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2527–43.
105. Prodam F, Gasco V, Caputo M, Zavattaro M, Pagano L, Marzullo P, и др. Metabolic alterations in patients who develop traumatic brain injury (TBI)-induced hypopituitarism. *Growth Horm IGF Res*. 2013;23(4):109–13.
106. Killen MJ, Giorgi-Coll S, Helmy A, Hutchinson PJ, Carpenter KL. Metabolism and inflammation: implications for traumatic brain injury therapeutics. *Expert Rev Neurother*. 2019;19(3):227–42.
107. Li M, Sirko S. Traumatic Brain Injury: At the Crossroads of Neuropathology and Common Metabolic Endocrinopathies. *J Clin Med*. 2018;7(3):59.
108. Polozova A, Bojarinov G, Ivashchenko M, Samodelkin A, Deryugina A. Endogenous Intoxication and the Role of Antioxidants in Motion Activity Correction with Traumatic Brain Injury in Rat Model. *International Journal of Biomedicine*. 2019;9:61–5.
109. Козак ДВ. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в умовах політравми. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2012;(1):69–71.
110. Волотовська НВ, Гудима АА. Особливості реакції пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та цитолізу під впливом травми різного ступеня тяжкості. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2012;(1):29–33.
111. Ziablytsev SV, Elskyy VM. Stage of endogenous intoxication syndrome in experimental brain injury. *Травма*. 2019;20(4):80–7.
112. Algattas H, Huang JH. Traumatic Brain Injury Pathophysiology and Treatments: Early, Intermediate, and Late Phases Post-Injury. *Int J Mol Sci*. 2013;15(1):309–41.
113. Beloshitskiĭ VV. [The use of enterosorption for the correction of endogenous intoxication in the acute period of severe craniocerebral trauma]. *Klin Khir*. 1998;(1):25–6.

114. Ступницький МА, Жуков ВІ, Горбач ТВ, Павленко АЮ, Білецький ОВ. Динаміка концентрації молекул середньої маси в пацієнтів із тяжкою поєднаною то-ракальною травмою в гострому періоді травматичної хвороби. Травма. 2014;15(4):46-50.
115. Yepifantseva N, Borshchikova T, Churlyayev Y, Dantsiger D, Nikiforova N, Kheringson L. Endogenous Intoxication in Pulmonary Complications in Patients with Severe Brain Injury. *General Reanimatology*. 2008;4:36.
116. Ельський ВН, Зяблицев СВ. Моделирование черепно-мозговой травмы. Донецк: Новый мир; 2008. 140 с.
117. Калинин ОГ. Травматическая болезнь. Травма. 2013;14(3):59–65.
118. McGarry LJ, Thompson D, Millham FH, Cowell L, Snyder PJ, Lenderking WR, и др. Outcomes and costs of acute treatment of traumatic brain injury. *J Trauma*. 2002;53(6):1152–9.
119. McKinlay A, Grace RC, Horwood LJ, Fergusson DM, Ridder EM, MacFarlane MR. Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: prospective evidence from a birth cohort. *Brain Inj*. 2008;22(2):175–81.
120. Kerr NA, de Rivero Vaccari JP, Abbassi S, Kaur H, Zambrano R, Wu S, и др. Traumatic Brain Injury-Induced Acute Lung Injury: Evidence for Activation and Inhibition of a Neural-Respiratory-Inflammasome Axis. *J Neurotrauma*. 2018;35(17):2067–76.
121. Мерецький ВМ. Морфофункціональні зміни у внутрішніх органах при експериментальній черепно-мозковій травмі. Шпитальна хірургія. 2012;(2):43–5.
122. Hu PJ, Pittet J-F, Kerby JD, Bosarge PL, Wagener BM. Acute brain trauma, lung injury, and pneumonia: more than just altered mental status and decreased airway protection. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2017;313(1):1–15.
123. Zhu CS, Grandhi R, Patterson TT, Nicholson SE. A Review of Traumatic Brain Injury and the Gut Microbiome: Insights into Novel Mechanisms of Secondary Brain Injury and Promising Targets for Neuroprotection. *Brain Sci*. 2018;8(6):1-13.

124. Yang Z, Yan K, Williams S, Lew HL. An unusual cause of abdominal pain in a patient with severe traumatic brain injury (TBI): intussusception of the jejunum. *Am J Phys Med Rehabil.* 2009;88(10):864–5.
125. Bansal V, Costantini T, Kroll L, Peterson C, Loomis W, Eliceiri B, и др. Traumatic Brain Injury and Intestinal Dysfunction: Uncovering the Neuro-Enteric Axis. *J Neurotrauma.* 2009;26(8):1353–9.
126. Olsen AB, Hetz RA, Xue H, Aroom KR, Bhattarai D, Johnson E, и др. Effects of traumatic brain injury on intestinal contractility. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(7):593-e463.
127. Terré R, Mearin F. A randomized controlled study of neuromuscular electrical stimulation in oropharyngeal dysphagia secondary to acquired brain injury. *Eur J Neurol.* 2015;22(4):687-e44.
128. Hang C-H, Shi J-X, Li J-S, Wu W, Yin H-X. Alterations of intestinal mucosa structure and barrier function following traumatic brain injury in rats. *World J Gastroenterol.* 2003;9(12):2776–81.
129. Lee WK, Yeom J, Lee WH, Seo HG, Oh B-M, Han TR. Characteristics of Dysphagia in Severe Traumatic Brain Injury Patients: A Comparison With Stroke Patients. *Ann Rehabil Med.* 2016;40(3):432–9.
130. Alain B-N, Wang Y. Cushing’s ulcer in traumatic brain injury. *Chin J Traumatol.* 2008;11(2):114–9.
131. Doll H, Maegele M, Bohl J, Störkel S, Kipfmueller F, Schaefer U, и др. Pharyngeal selective brain cooling is associated with reduced CNS cortical lesion after experimental traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma.* 2010;27(12):2245–54.
132. Terré R, Mearin F. Prospective evaluation of oro-pharyngeal dysphagia after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2007;21(13–14):1411–7.
133. Katzenberger RJ, Ganetzky B, Wassarman DA. The gut reaction to traumatic brain injury. *Fly (Austin).* 2015;9(2):68–74.
134. Дзяк ЛА, Зозуля ОА. Поэтапная модель прогноза исходов тяжелой черепно-мозговой травмы. *Медицина неотложных состояний.* 2016;4(75):79–83.

135. Дзяк ЛА, Зозуля ОА. Прогноз исхода тяжелой черепно-мозговой травмы при различной степени повреждения головного мозга. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2002;(4):55–8.
136. Nizamutdinov D, DeMorrow S, McMillin M, Kain J, Mukherjee S, Zeitouni S, и др. Hepatic alterations are accompanied by changes to bile acid transporter-expressing neurons in the hypothalamus after traumatic brain injury. *Sci Rep*. 2017;(7):1-10.
137. Nguyen JH. Blood-brain barrier in acute liver failure. *Neurochem Int*. 2012;60(7):676–83.
138. Villapol S. Consequences of hepatic damage after traumatic brain injury: current outlook and potential therapeutic targets. *Neural Regen Res*. 2016;11(2):226–7.
139. Nyanzu M, Siaw-Debrah F, Ni H, Xu Z, Wang H, Lin X, и др. Improving on Laboratory Traumatic Brain Injury Models to Achieve Better Results. *Int J Med Sci*. 2017;14(5):494–505.
140. Lustenberger T, Talving P, Lam L, Inaba K, Branco BC, Plurad D, и др. Liver cirrhosis and traumatic brain injury: a fatal combination based on National Trauma Databank analysis. *Am Surg*. 2011;77(3):311–4.
141. Mirzayan MJ, Probst C, Krettek C, Samii M, Pape HC, van Griensven M, и др. Systemic effects of isolated brain injury: an experimental animal study. *Neurol Res*. 2008;30(5):457–60.
142. Мерецький ВМ, Корда ММ. Морфологічні зміни у внутрішніх органах у періоді ранніх проявів після черепно-мозкової травми за умов цукрового діабету. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013;(1):96–9.
143. Krishnamoorthy V, Mackensen GB, Gibbons EF, Vavilala MS. Cardiac Dysfunction After Neurologic Injury. *Chest*. 2016;149(5):1325–31.
144. Hashemian AM, Ahmadi K, Taherinia A, Sharifi MD, Ramezani J, Jazayeri SB, и др. ECG changes of cardiac origin in elderly patients with traumatic brain injury. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29:306.

145. Cuisinier A, Maufrais C, Payen J-F, Nottin S, Walther G, Bouzat P. Myocardial function at the early phase of traumatic brain injury: a prospective controlled study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016;(24):129.
146. Бояринов ГА, Дерюгина АВ, Зайцев РР, Бояринова ЛВ, Яковлева ЕИ, Соловьева ОД, и др. Морфологические изменения в кровеносных сосудах миокарда при экспериментальной черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология.* 2016;12(2):20–9.
147. Krishnamoorthy V, Prathep S, Sharma D, Gibbons E, Vavilala MS. Association between electrocardiographic findings and cardiac dysfunction in adult isolated traumatic brain injury. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(9):570–4.
148. Gregory T, Smith M. Cardiovascular complications of brain injury. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2012;12(2):67–71.
149. Бояринов ГА, Дерюгина АВ, Зайцев РР, Яковлева ЕИ, Никольский ВО, Бояринова ЛВ, и др. Морфологические изменения миокарда при черепно-мозговой травме. *Судебно-медицинская экспертиза.* 2017;60(1):4–7.
150. Ulvik A, Kvåle R, Wentzel-Larsen T, Flaatten H. Multiple organ failure after trauma affects even long-term survival and functional status. *Crit Care.* 2007;11(5):R95.
151. Wu C-L, Kor C-T, Chiu P-F, Tsai C-C, Lian I-B, Yang T-H, и др. Long-term renal outcomes in patients with traumatic brain injury: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One.* 2017;12(2):12. Доступно на <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5308784/>
152. Dias C, Gaio AR, Monteiro E, Barbosa S, Cerejo A, Donnelly J, и др. Kidney-brain link in traumatic brain injury patients? A preliminary report. *Neurocrit Care.* 2015;22(2):192–201.
153. Potapov AA, Krylov VV, Gavrilov AG, Kravchuk AD, Likhтерman LB, Petrikov SS, и др. Guidelines for the management of severe head injury. Part 1. Neurotrauma system and neuroimaging. *Vopr neirokhir.* 2015;79(6):100.
154. Ramtinfar S, Chabok SY, Chari AJ, Reihanian Z, Leili EK, Alizadeh A. Early detection of nonneurologic organ failure in patients with severe traumatic brain injury:

Multiple organ dysfunction score or sequential organ failure assessment? *Indian J Crit Care Med.* 2016;20(10):575–80.

155. Shepherd JM, Cole E, Brohi K. Contemporary Patterns of Multiple Organ Dysfunction in Trauma. *Shock.* 2017 ;47(4):429–35.

156. Комольцев ИГ, Лёвшина ИП, Новикова МР, Степаничев МЮ, Тишкина АО, Гуляева НВ. Изменения коры большого мозга после дозированной черепно-мозговой травмы у крыс разного возраста. *Морфология.* 2015;148(5):14-20.

157. Мякотных ВС, Бальберт АА, Самойлова ВН. Клинико-морфологические сопоставления у больных с отдаленными последствиями современной боевой закрытой черепно-мозговой травмы. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2010;(30):52–6.

158. Михальский СА, Савицкая ДВ, Белошицкий ВВ, Квитницкая-Рыжова Т.Ю. морфологические изменения в сенсомоторной коре и гиппокампе крыс разного возраста после черепно-мозговой травмы. *Мир Медицины и Биологии.* 2014;10(46):120–6.

159. Balan IS, Saladino AJ, Aarabi B, Castellani RJ, Wade C, Stein DM, и др. Cellular Alterations in Human Traumatic Brain Injury: Changes in Mitochondrial Morphology Reflect Regional Levels of Injury Severity. *J Neurotrauma.* 2013;30(5):367–81.

160. Girgis F, Pace J, Sweet J, Miller JP. Hippocampal Neurophysiologic Changes after Mild Traumatic Brain Injury and Potential Neuromodulation Treatment Approaches. *Front Syst Neurosci.* 2016;10(8):1-10. Доступно на:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4746250/>

161. Bisht A, Garg K, Agarwal D, Singh PK, Satyarthee GD, Gupta D, и др. Histological changes in thalamus in short term survivors following traumatic brain injury: an autopsy study. *Neurol India.* 2013;61(6):599–605.

162. Bramlett HM, Dietrich WD. Long-Term Consequences of Traumatic Brain Injury: Current Status of Potential Mechanisms of Injury and Neurological Outcomes. *J Neurotrauma.* 2015;32(23):1834–48.

163. Носов АТ, Каджая НВ. Морфофункциональные изменения в ткани головного мозга при повторной легкой черепно-мозговой травме (экспериментальное исследование). Український нейрохірургічний журнал. 2006;(1):91–8.
164. Hellstrom T, Westlye LT, Sigurdardottir S, Brunborg C, Soberg HL, Holthe O, и др. Longitudinal changes in brain morphology from 4 weeks to 12 months after mild traumatic brain injury: Associations with cognitive functions and clinical variables. *Brain Inj.* 2017;31(5):674–85.
165. Liu M, Zhang C, Liu W, Luo P, Zhang L, Wang Y, и др. A Novel Rat Model of Blast-Induced Traumatic Brain Injury Simulating Different Damage Degree: Implications for Morphological, Neurological, and Biomarker Changes. *Front Cell Neurosci.* 2015;9(168):1-12.
166. Truettner JS, Bramlett HM, Dietrich WD. Hyperthermia and Mild Traumatic Brain Injury: Effects on Inflammation and the Cerebral Vasculature. *J Neurotrauma.* 2018;35(7):940–52.
167. Мерецький ВМ, Головата ТК. Морфологічні зміни у внутрішніх органах тварин в різні періоди черепно-мозкової травми на тлі цукрового діабету. Клінічна хірургія. 2013;(4):73–5.
168. Казаков ВЕ. Современные взгляды на психопатологию последствий черепно-мозговой травмы. Український медичний альманах. 2011;14(6):235–40.
169. Williams DH, Levin HS, Eisenberg HM. Mild head injury classification. *Neurosurgery.* 1990;(27):422–428.
170. Гузева ВИ, Охрим ИВ, Максимова НЕ, Гузева ОВ, Гузева ВВ, Абрамова НН, и др. Особенности острого периода черепно-мозговой травмы у детей с гемофилией. *Педиатр.* 2017;8(3):159–63.
171. Chong S-L, Lee KP, Lee JH, Ong GY-K, Ong MEH. Pediatric head injury: a pain for the emergency physician? *Clin Exp Emerg Med.* 2015;2(1):1–8.
172. Mckee AC, Daneshvar DH. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2015;127:45–66.

173. Вышлова ИА, Карпов СМ, Апагуни АЭ, Стародубцев АИ. Последствия Легкой Черепно-Мозговой Травмы (обзорная Статья). *Международный Журнал Экспериментального Образования*. 2014;(5–1):27–31.
174. Ostergard T, Sweet J, Kusyk D, Herring E, Miller J. Animal models of post-traumatic epilepsy. *J Neurosci Methods*. 2016;272:50–5.
175. Briones TL. Chapter 3 animal models of traumatic brain injury: is there an optimal model that parallels human brain injury? *Annu Rev Nurs Res*. 2015;33:31–73.
176. Дмитриенко ЕВ, Филатенкова ТА, Рыбакина ЕГ, Корнева ЕА. Поведенческие реакции животных после экспериментальной черепно-мозговой травмы: влияние препарата нуклеотидной природы. *Экспериментальная медицина*. 2014;11(3):180–190.
177. Радьков ИВ, Лаптев ВВ, Плехова НГ. Технологии моделирования диффузной черепно-мозговой травмы - Современные проблемы науки и образования. 2018;(4). Доступно на: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27744>
178. Сысоев ЮИ, Оковитый СВ. Моделирование черепно-мозговых травм у лабораторных животных в нейрофармакологии. *Вестник образования и развития науки Российской академии естетсвенных наук*. 2018;22(3):66–73.
179. Mychasiuk R, Farran A, Angoa-Perez M, Briggs D, Kuhn D, Esser MJ. A Novel Model of Mild Traumatic Brain Injury for Juvenile Rats. *Journal of Visualized Experiments*. 2014;(94):1–7. Доступно на: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396946/>
180. Белошицкий ВВ. Принципы моделирования черепно-мозговой травмы в эксперименте. 2008;(4):9–15.
181. Pitkänen A, Immonen RJ, Gröhn OHJ, Kharatishvili I. From traumatic brain injury to posttraumatic epilepsy: what animal models tell us about the process and treatment options. *Epilepsia*. 2009;50(2):21–9.
182. Xiong Y, Mahmood A, Chopp M. Animal models of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(2):128–42.

183. Wojnarowicz MW, Fisher AM, Minaeva O, Goldstein LE. Considerations for Experimental Animal Models of Concussion, Traumatic Brain Injury, and Chronic Traumatic Encephalopathy—These Matters Matter. *Front Neurol.* 2017;(8):1-14. Доступно на: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2017.00240/full>
184. Hsieh T-H, Kang J-W, Lai J-H, Huang Y-Z, Rotenberg A, Chen K-Y, и др. Relationship of mechanical impact magnitude to neurologic dysfunction severity in a rat traumatic brain injury model. *PLOS ONE.* 2017;12(5):e0178186. Доступно на: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178186>
185. Мартынова ОВ, Анциферов ОВ, Мартынов МА, и др. Исследование нейродинамических нарушений у крыс при черепно-мозговой травме. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(3):50-63.
186. Евтушенко АЯ, Разумов АС, Разумов ПС и др. Липидная пероксидация при терминальных и экстремальных состояниях. *Анестезиология и реаниматология.* 2003;(6):52–5.
187. Стародубська ОО. Ступінь неврологічного дефіциту при черепномозковій травмі та його корекція. *Актуальні проблеми транспортної медицини.* 2017;1(47):143-8.
188. Abràmoff MD, Magalhães PJ, Ram SJ. Image processing with ImageJ. *Biophotonics Int.* 2004;11(7):36–42.
189. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW, others. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012;9(7):671–675.
190. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods.* 2012;9(7):676–682.
191. Coan PM, Ferguson-Smith AC, Burton GJ. Developmental Dynamics of the Definitive Mouse Placenta Assessed by Stereology. *Biol Reprod.* 2004;70(6):1806–13.
192. Howard V, Reed M. *Unbiased Stereology: Three-Dimensional Measurement in Microscopy.* Garland Science; 2004;296.

193. Jensen E, Gundersen H, Osterby R. Determination of membrane thickness distribution from orthogonal intercepts. *J Microsc.* 1979;115(1):19–33.
194. Поліщук МЄ, Гончарук ОМ. Закрита черепно-мозкова травма. Сучасний погляд на проблему. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2015;6(76):72-0.
195. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Сучасні погляди на морфологічні порушення внутрішніх органів після черепно-мозкової травми. *Вісник проблем біології і медицини.* 2018;3(145):46-0.
196. Chan LG, Feinstein A. Persistent Sleep Disturbances Independently Predict Poorer Functional and Social Outcomes 1 Year After Mild Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2015;30(6):67.
197. Narad ME, Riemersma J, Wade SL, Smith-Paine J, Morrison P, Taylor HG, et al. Impact of Secondary ADHD on Long-Term Outcomes After Early Childhood Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2020;35(3):E271.
198. Шогам ИЙ. Отдаленные последствия закрытых черепно-мозговых травм. *Журн невропатологии и психиатрии.* 1991;91(6):55–9.
199. Прус РВ. Морфологічні зміни міокарду у тварин при черепно-мозковій травмі. *Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення: Збірник матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. Дніпро, 14 -15 жовтня 2016 р. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem»;2016, с. 98-9.*
200. Прус РВ, Прус ІВ, Горюк ІА, Терновий ДП. Морфологічні зміни печінки щурів при черепно-мозковій травмі. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена, Одеса, 27-28 квітня 2017 р. Одеса: ОНМедУ;2017, с. 24-5.
201. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні особливості печінки статевозрілих та статевонезрілих щурів у динаміці черепно-мозкової травми. *Key issues of education and sciences: development prospects for Ukraine and Poland, 20-21 July, Vol. 5, Stalowa Wola. Republic of Poland;2018, p. 72-3.*

202. Апфельханс ОЛ, Прус РВ, Прус ІВ. Морфометричні особливості печінки статевозрілих щурів після модельованої експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в динаміці. Збірник тез доповідей VII Конгресу наукового товариства АГЕТ України, Одеса 2-4 жовтня, 2019 р. Одеса: Бондаренко МО; 2019, с. 365.
203. Прус РВ, Прус ІВ. Морфологічні та морфометричні особливості міокарда статевозрілих щурів після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 150-річчю з дня народження ВВ. Вороніна, Одеса, 9-10 квітня 2020 р. Одеса: ОНМедУ; 2020, с. 25.
204. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні особливості печінки та нирок статевозрілих та статевонезрілих щурів після модельованої черепно-мозкової травми. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2(4):160-3.
205. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні зміни печінки, міокарда і нирок щурів у динаміці перебігу експериментальної черепно-мозкової травми залежно від віку. Досягнення біології та медицини. 2018;(1):13-7.
206. Прус РВ, Прус ІВ, Горюк ІА, Садовська ЮА, Терновий ДП. Морфологические изменения внутренних органов неполовозрелых крыс в острый период диффузной черепно-мозговой травмы. Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта: наук.-практ. конф. Одеса, 26 квітня 2017 р. Одеса: ОНМедУ, 2017, с. 67-8.
207. Prus R, Kholodkova O, Ternovyi D, Sadovska Yu, Horiuk I. Morphological features of the internal organs of the mature and immature rats in the acute period of diffusive craniocerebral trauma. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2017;77(1):57-8.
208. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Особливості структурних змін міокарду статевозрілих та статевонезрілих щурів після експериментальної черепно-мозкової травми. Морфологія людини та тварин: матеріали III Всеукраїнської наук.-практ. конференції, присвяченої 70-ій річниці з дня народження професора О. І. Цебржинського,

Миколаїв, 02-03 листопада 2017 р. Миколаїв: Миколаївський нац. ун. імені В. О. Сухомлинського; 2017, с. 61-2.

209. Прус РВ, Головашич ЮО, Горюк ІА, Терновий ДП. Морфологічні зміни нирок у статевонезрілих щурів після черепно-мозкової травми. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова, Одеса, 19-20 квітня 2018 р. Одеса: ОНМедУ; 2018, с. 25-6.

210. Прус РВ, Прус ІВ, Аппельханс ОЛ, Логаш МВ. Інтенсивність появу колагеногенезу в печінці, нирках та міокарді статевонезрілих щурів після експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в динаміці. Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини: матеріали Всеукраїнської конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 9-11 квітня 2020 р. Тернопіль: ТНМУ; 2020;(1):173-5.

211. Abrahamson EE, Foley LM, Dekosky ST, Hitchens TK, Ho C, Kochanek PM, и др. Cerebral blood flow changes after brain injury in human amyloid-beta knock-in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(6):826–33.

212. Romeo RD. The metamorphosis of adolescent hormonal stress reactivity: A focus on animal models. *Front Neuroendocrinol.* 2018;49:43–51.

213. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med.* 2013;4(6):624–30.

214. Mckee AC, Daneshvar DH. The neuropathology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2015;127:45–66.

215. Barnes JL, Gorin Y. Myofibroblast differentiation during fibrosis: role of NAD (P) H oxidases. *Kidney Int.* 2011;79(9):944–956.

216. Eddy AA. Overview of the cellular and molecular basis of kidney fibrosis. *Kidney Int Suppl.* 2014;4(1):2–8.

217. De Kloet ER, Rosenfeld P, Van Eekelen JAM, Sutanto W, Levine S. Stress, glucocorticoids and development. *Progress in Brain Research.* 1998;(73):101-20.

218. Ortega O. Neuroendocrine mediators in the modulation of phagocytosis by exercise: physiological implications. *Exerc Immunol Rev.* 2003;9:70–93.
219. Espelid S, Løkken GB, Steiro K, Bøgwald J. Effects of cortisol and stress on the immune system in Atlantic Salmon. *Fish Shellfish Immunol.* 1996;6(2):95–110.
220. Greenstein A, Munster PN, Sachdev JC, Fleming GF, Grauer A, Shepherd SP. Impact of relacorilant, a selective glucocorticoid receptor antagonist, on the immunosuppressive effects of endogenous cortisol. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):3091-2.
221. Tsoory M, Richter-Levin G. Learning under stress in the adult rat is differentially affected by ‘juvenile’ or ‘adolescent’ stress. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9(6):713–28.
222. Vázquez DM, Akil H. Pituitary-Adrenal Response to Ether Vapor in the Weanling Animal: Characterization of the Inhibitory Effect of Glucocorticoids on Adrenocorticotropin Secretion. *Pediatr Res.* 1993;34(5):646–53.
223. Мерецький ВМ. Морфофункціональні зміни у внутрішніх органах при експериментальній черепно-мозковій травмі. *Шпитальна хірургія.* 2012;2(58):43–5.
224. Parker G, Picut C. *Atlas of Histology of the Juvenile Rat.* Academic Press;2016;(1):1-28.
225. Лобода О. Морфофункціональні зміни в нирках при загальній дегідратації у віковому аспекті [автореферат]. Тернопіль:Терноп. держ. мед. акад. ім. І.Я.Горбачевського. 2004. 21 с.
226. Piscione TD, Waters AM. Structural and Functional Development of the Kidney. *Comprehensive Pediatric Nephrology.* 2008;(6):91–129.
227. Seely JC. A brief review of kidney development, maturation, developmental abnormalities, and drug toxicity: juvenile animal relevancy. *J Toxicol Pathol.* 2017;30(2):125–33.
228. Вільхова ІВ. Гістотопографія нирок у людей різного віку. In: Актуальні питання морфогенезу Матеріали наукової конференції присвяченої 60 річчю проф ВМКруцяка. Чернівці; 1996:66.

229. Возианов А, Майданник В, Бидный В, Багдасарова И. Основы нефрологии детского возраста. Киев: Книга Плюс; 2002:348.
230. Игнатова М. Детская нефрология. Москва: МИА; 2011, с. 696.
231. Zoetis T, Hurtt ME. Species comparison of anatomical and functional renal development. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2003;68(2):111–20.
232. Johnson VE, Stewart JE, Begbie FD, Trojanowski JQ, Smith DH, Stewart W. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury. *Brain.* 2013;136(1):28–42.
233. Каретникова ВН, Кашталап ВВ, Косарева СН, Барбараш ОЛ. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевтический Архив.* 2017;89(1):88–93.
234. Драпкина ОМ, Гегенава ББ. Фиброз Миокарда У Больных Сахарным Диабетом. *Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии.* 2013;9(1):62–5.
235. Драпкина ОМ, Драпкина ЮС. Фиброз сердца и печени: составляющие одного уравнения. *Кардиология.* 2014;54(9):57–62.
236. Олещук О. стан системи Оксиду азоту при експериментальному цирозі печінки. *Вісник проблем біології і медицини.* 2014;3(2):198–202.
237. Dooley A, Bruckdorfer KR, Abraham DJ. Modulation of Fibrosis in Systemic Sclerosis by Nitric Oxide and Antioxidants. 2012:e521958. Доступно на: <https://www.hindawi.com/journals/crp/2012/521958/>.
238. Smith KJ, Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2002;1(4):232–41.
239. Sverdlov AL, Ngo DTM, Chan WPA, Chirkov YY, Gersh BJ, McNeil JJ, et al. Determinants of aortic sclerosis progression: implications regarding impairment of nitric oxide signalling and potential therapeutics. *Eur Heart J.* 2012;33(19):2419–25.
240. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med.* 2019;65:37–55.
241. Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells—a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci.* 2002;7(4):808–826.

ДОДАТКИ

Додаток А

НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні особливості печінки та нирок статевозрілих та статевонезрілих щурів після модельованої черепно-мозкової травми. Вісник проблем біології і медицини. 2017; 2(4): 160-3.

2. Kholodkova O, Prus R, Sadovska Y, Horiuk I, Ternovyi D. Peculiarities of structural changes in the liver, myocardium and kidneys of rats at different age under conditions of craniocerebral injury Deutscher Wissenschaftsverlag. German science herald. 2017; (3): 39-41.

3. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні зміни печінки, міокарда і нирок щурів у динаміці перебігу експериментальної черепно-мозкової травми залежно від віку. Досягнення біології та медицини. 2018; (1): 13-7.

4. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Сучасні погляди на морфологічні порушення внутрішніх органів після черепно-мозкової травми. Вісник проблем біології і медицини. 2018; 3(145): 46-50.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

5. Прус РВ. Морфологічні зміни міокарду у тварин при черепно-мозковій травмі. Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення: Збірник матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. Дніпро, 14 -15 жовтня 2016 р. Дніпро: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2016. С. 98-9.

6. Прус РВ, Прус ІВ, Горюк ІА, Садовська ЮА, Терновий ДП. Морфологические изменения внутренних органов неполовозрелых крыс в острый период диффузной черепно-мозговой травмы. Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-

спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта: наук.-практ. конф. Одеса, 26 квітня 2017 р. Одеса: ОНМедУ, 2017. С. 67-8.

7. Prus R, Kholodkova O, Ternovyi D, Sadovska Yu, Horiuk I. Morphological features of the internal organs of the mature and immature rats in the acute period of diffusive craniocerebral trauma. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2017; 77(1): 57-8.

8. Прус РВ, Прус ІВ, Горюк ІА, Терновий ДП. Морфологічні зміни печінки щурів при черепно-мозковій травмі. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена, Одеса, 27-28 квітня 2017 р. Одеса: ОНМедУ, 2017. С. 24-5.

9. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Особливості структурних змін міокарду статевозрілих та статевонезрілих щурів після експериментальної черепно-мозкової травми. Морфологія людини та тварин: матеріали III Всеукраїнської наук.-практ. конференції, присвяченої 70-ій річниці з дня народження професора О. І. Цебржинського, Миколаїв, 02-03 листопада 2017 р. Миколаїв: Миколаївський нац. ун. імені В. О. Сухомлинського, 2017. С. 61-2.

10. Прус РВ, Головашич ЮО, Горюк ІА, Терновий ДП. Морфологічні зміни нирок у статевонезрілих щурів після черепно-мозкової травми. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова, Одеса, 19-20 квітня 2018 р. Одеса: ОНМедУ, 2018. С. 25-6.

11. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Морфологічні особливості печінки статевозрілих та статевонезрілих щурів у динаміці черепно-мозкової травми. *Key issues of education and sciences: development prospects for Ukraine and Poland*, 20-21 July, Vol. 5, Stalowa Wola. Republic of Poland, 2018. P. 72-3.

12. Апельханс ОЛ, Прус РВ, Прус ІВ. Морфометричні особливості печінки статевозрілих щурів після модельованої експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в динаміці. Збірник тез доповідей VII Конгресу нау-

кового товариства АГЕТ України, Одеса 2-4 жовтня, 2019 р. Одеса: Бондаренко МО, 2019. С. 365.

13. Прус РВ, Прус ІВ. Морфологічні та морфометричні особливості міокарда статевозрілих щурів після черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості. Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених): наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвячена 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна, Одеса, 9-10 квітня 2020 р. Одеса: ОНМедУ, 2020. С. 25.

14. Прус РВ, Прус ІВ, Аппельханс ОЛ, Логаш МВ. Інтенсивність появу колагеногенезу в печінці, нирках та міокарді статевонезрілих щурів після експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості в динаміці. Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини: матеріали Всеукраїнської конф. з міжнар. участю, Тернопіль, 9-11 квітня 2020 р. Тернопіль: ТНМУ, 2020; (1): 173-5.

Апробація результатів дисертації:

- міжнародна науково-практична конференція «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (м. Дніпро, 14-15 жовтня 2016) – публікація, стендова доповідь, доповідь;
- науково-практична конференція «Взаємодія лікаря загальної практики та лікаря-спеціаліста в лікуванні поліморбідного пацієнта» (м. Одеса, 26 квітня 2017) – публікація, стендова доповідь, доповідь;
- 13-th International Congress Polish Neuroscience Society, PTBUN (Warsaw, 28 august 2017) – публікація, стендова доповідь, доповідь;
- науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченій 100-річчю з дня народження І. Г. Герцена «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (м. Одеса, 27-28 квітня 2017) – публікація, стендова доповідь, доповідь;

- III Всеукраїнська науково-практична конференція, присвячена 70-ій річниці з дня народження професора О. І. Цебржинського «Морфологія людини та тварин» (м. Миколаїв, 2-3 листопада 2017) – публікація, стендова доповідь, доповідь;
- науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю з дня народження С. І. Корхова «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)» (м. Одеса, 19-20 квітня 2018) – публікація, стендова доповідь, доповідь;
- development prospects for Ukraine and Poland «*Key issues of education and sciences*» (Stalowa Wola, 20-21 July 2018) – публікація, стендова доповідь, доповідь;
- VII Конгрес наукового товариства АГЕТ України (м. Одеса, 2-4 жовтня 2019) – публікація, стендова доповідь, доповідь;
- науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини (для студентів та молодих вчених)» (м. Одеса, 9-10 квітня 2020) – публікація, стендова доповідь, доповідь;
- Всеукраїнська конференція з міжнародною участю «Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини» (м. Тернопіль, 9-11 квітня 2020) – публікація, стендова доповідь, доповідь.

Додаток Б1

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перша проректорка
Івано-Франківського національного
медичного університету
проф. Ерстемова Т. М.

« ___ » _____



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфологічні особливості головного мозку, печінки, міокарду та нирок щурів різного віку за умов експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості».
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет, асистент кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Прус Руслан Володимирович.
3. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
 - 1) Холодкова О.Л., Прус Р.В. Морфологічні особливості печінки та нирок статевозрілих та статевонезрілих щурів після модельованої черепно-мозкової травми. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. №4. Т.2(140). С. 160-163.
 - 2) О.Л. Холодкова, Р.В. Прус. Морфологічні зміни печінки, міокарда і нирок щурів у динаміці перебігу експериментальної черепно-мозкової травми залежно від віку. *Досягнення біології та медицини*. 2018. №1(31). С. 13-17.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
6. **Термін впровадження:** 2020-2021 навчальний рік.

Завідувачка кафедри анатомії людини
Івано-Франківського національного
медичного університету
д.мед.н., професорка

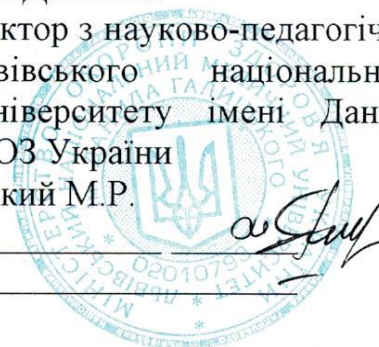
О.Г. Попадинець

Додаток Б2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України проф. Гжегоцький М.Р.

« ___ » _____



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфологічні особливості головного мозку, печінки, міокарду та нирок щурів різного віку за умов експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості» (анатоמו-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет, асистент кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Прус Руслан Володимирович.
3. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
 - 1) Kholodkova O., Prus R et al. Peculiarities of structural changes in the liver, myocardium and kidneys of rats at different age under conditions of craniocerebral injury. *Deutscher Wissenschaftsherold. German science herald.* 2017. №3. P. 39-41.
 - 2) О.Л. Холодкова, Р.В. Прус. Морфологічні зміни печінки, міокарда і нирок щурів у динаміці перебігу експериментальної черепно-мозкової травми залежно від віку. *Досягнення біології та медицини.* 2018. №1(31). С. 13-17.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією.
5. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
6. **Термін впровадження:** 2020-2021 навчальний рік.

/Завідувач кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор

 3.3. Масна

Додаток БЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
НУФВСУ
проф. Дутчак М.В.



2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфологічні особливості головного мозку, печінки, міокарду та нирок щурів різного віку за умов експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості».
2. **Установа-розробник, автор:** Одеський національний медичний університет, асистент кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Прус Руслан Володимирович.
3. **Джерело інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
 - 1) Холодкова О.Л., Прус Р.В. Морфологічні особливості печінки та нирок статевозрілих та статевонезрілих щурів після модельованої черепно-мозкової травми. Вісник проблем біології і медицини. 2017. №4. Т. 2(140). С. 160-163.
 - 2) О.Л. Холодкова., Р.В. Прус. Морфологічні зміни печінки, міокарда і нирок щурів у динаміці перебігу експериментальної черепно-мозкової травми залежно від віку. Досягнення біології та медицини. 2018. № 1(31). С. 13-17.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра медико-біологічних дисциплін Національного університету фізичного виховання і спорту України МОН України.
5. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) кафедри медико-біологічних дисциплін.
6. **Термін впровадження:** 2020-2021 навчальний рік.

Завідувач кафедри
медико-біологічних дисциплін
Національного університету
фізичного виховання і спорту України
д.мед.н, професор

В.А. Пастухова

Додаток Б4

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
д. б. н., проф. Кліщ І. М.
« _____ » _____ 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфологічні особливості головного мозку, печінки, міокарду та нирок щурів різного віку за умов експериментальної черепно-мозкової травми легкого ступеня тяжкості» (анатоמו-експериментальне дослідження).
- 2. Установа розробника, автор:** Одеський національний медичний університет, асистент кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії Прус Руслан Володимирович.
- 3. Джерело інформації:**
 - 1) Холодкова О.Л., Прус Р.В. Морфологічні особливості печінки та нирок статевозрілих та статевонезрілих щурів після модельованої черепно-мозкової травми. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. №4. Т. 2(140). С. 160-163.
 - 2) О.Л. Холодкова., Р.В. Прус. Морфологічні зміни печінки, міокарда і нирок щурів у динаміці перебігу експериментальної черепно-мозкової травми залежно від віку. *Досягнення біології та медицини*. 2018. №1(31). С. 13-17.
- 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
- 5. Форма впровадження:** в матеріали лекцій та практичних занять з гістології та ембріології людини, а також у наукову роботу кафедри.
- 6. Термін впровадження:** 2020-2021 рік.
- 7. Зауваження та пропозиції:** немає.
- 8. Протокол засідання кафедри № 1 від 04 січня 2021 р.**

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології та ембріології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор біологічних наук, професор

З. М. Небесна