

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ім. М.І. ПИРОГОВА

Маєвський Олександр Євгенійович

УДК 591.4:615.05:591.436/.477

**МОРФОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ КОРЕКЦІЇ
МЕКСИДОЛОМ ЗМІН В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ
ПІСЛЯ КРІОДЕСТРУКЦІЇ ШКІРИ**

14.03.01 – нормальна анатомія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2003

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в науково-дослідному центрі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Гунас Ігор Валерійович**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, директор науково-дослідного центру.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, доцент **Гумінський Юрій Йосипович**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ, доцент кафедри нормальної анатомії;

доктор медичних наук, професор **Ковальський Михайло Павлович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри оперативної хірургії і топографічної анатомії.

Провідна установа:

Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, кафедра нормальної анатомії.

Захист відбудеться “27” січня 2004 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.02 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий 9 грудня 2003 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, доцент

О.В. Власенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Серед методів низькотемпературного впливу, які застосовуються в медицині, широко використовується локальна кріодія з метою кріодеструкції тканин [Белоус А.М., Грищенко В.И., 1994; De La Taille A. et al., 2000]. Причому, до останнього часу чисто емпіричне використання цих температур в сучасній медицині випереджає експериментально-теоретичне обґрунтування їх застосування.

З літературних джерел відомо, що локальний вплив наднизькими температурами стимулює розвиток запалення і некрозу в шкірі, а це в свою чергу активує протеолітичні ферменти і збільшує проникність її гістогематичного бар'єру для білків крові, що призводить до виходу в кров продуктів розпаду тканин [Зорин Н.А., 1986; Петренко А.Ю., 1992; Hirvonen J., 2000]. Все це обумовлює відповідну реакцію організму, в тому числі, і печінки [Даценко Г.В., Шаповал О.М., 2001].

В роботах І.В.Гунаса з співавт. [1998; 2002] та О.М.Шаповал [1999] встановлено, що кріодеструкція шкіри площею 9-10 % поверхні тіла та глибиною відповідно опікам III А-Б ступеню викликає значні морфологічні зміни в печінці лабораторних щурів. Однак, мозаїчна картина змін в різних ділянках печінки протягом усього експерименту та не зовсім зрозумілі як з точки зору пошкодження її структурних елементів, так і з точки зору відповідних компенсаторно-приспосувальних перетворень, результати мікроморфометричних та стереометричних досліджень в різних зонах печінкових часточок не дозволили встановити повну морфологічну картину змін в даному органі. Для вирішення цього питання потрібне окреме вивчення динаміки змін мікроморфометричних показників печінки в пошкоджених та непошкоджених ділянках після кріодеструкції шкіри.

Кисень-залежні процеси складають основу метаболізму всіх клітин, визначаючи інтенсивність реакцій акумуляції і трансформації енергії, перекисного окиснення ліпідів, біотрансформації і детоксикації [Величковский Б.Т., 2001; Barros L.F., Stutzin A., 2001]. Порушення окисних процесів при різних патологічних станах є основним метаболічним синдромом, що формує розвиток чисельних морфофункціональних змін [Rauen U., De Groot H., 1998]. Зіставлення в дослідженнях І.В.Гунаса [1998], І.В.Гунаса і О.М. Шаповал [1998] та О.О.Пентюка з співавт. [1998] результатів кількісного морфологічного аналізу і даних біохімічних досліджень стану мембран після опіків та кріодеструкції шкіри вказало на цілком задовільну кореляцію і вказувало на те, що структурні перетворення гепатоцитів внаслідок термічного ушкодження шкіри різного генезу були обумовлені прямою дією продуктів перекисного окиснення ліпідів, що порушують цілісність мембранних компонентів клітини. Тому нами, для подальших морфологічних досліджень необхідних для обґрунтування профілактичних та лікувальних заходів, направлених на корекцію порушень, спричинених в печінці наслідками кріодеструкції шкіри, було обрано синтетичний антиоксидант мексидол, якій згідно літературних даних має виражені антиоксидантні властивості, антигіпоксичні ефе-

кти та виявляє цитопротекторну активність [Дюмаев К.М. с соавт., 1998; Паламарчук О.В., 2003].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена вченою радою медичного факультету Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України (протокол № 2 від 16 листопада 2000 року) і є фрагментом планової наукової роботи науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Вивчення впливу локальної гіпер- та гіпотермії на морфогенез шкіри, легень та печінки щурів» (номер державної реєстрації 0197U003343).

Мета і задачі дослідження. Визначити морфологічні ознаки пошкодження і відповідних компенсаторно-приспосувальних реакцій печінки щурів протягом місяця після кріодеструкції шкіри та на фоні попереднього введення мексидолу.

Для реалізації поставленої мети необхідно вирішити наступні основні задачі:

1. Вивчити динаміку макрометричних змін печінки щурів після кріодеструкції шкіри площею 9-10 % поверхні тіла на глибину включно до підшкірної основи, та при попередньому застосуванні мексидолу.

2. Вивчити динаміку гістологічних змін у печінці щурів після кріодеструкції шкіри та при попередньому застосуванні мексидолу.

3. Вивчити на ультраструктурному рівні зміни в печінкових часточках щурів через 1, 3, 7, 14 і 28 діб після кріодеструкції шкіри та на фоні попереднього застосування мексидолу.

4. Вивчити гісто- та стереометричні зміни в пошкоджених та непошкоджених ділянках печінки щурів протягом місяця після кріодеструкції шкіри та на фоні попереднього введення мексидолу.

Об'єкт дослідження – наслідки впливу на організм кріодеструкції шкіри та їх корекція мексидолом.

Предмет дослідження – морфологічні та морфометричні зміни в печінці щурів.

Методи дослідження – гістологічний та електронномікроскопічний – для вивчення на різних рівнях структурної організації критеріїв пошкодження та компенсаторно-приспосувальних реакцій печінки щурів; макро-, мікроморфометричний та статистичний – для кількісної оцінки змін показників, що відображають процеси пошкодження та компенсаторно-приспосувальних реакцій в печінці щурів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на різних рівнях структурної організації дана комплексна морфологічна оцінка корекції мексидолом пошкоджень, індукованих у печінці щурів наслідками кріодеструкції шкіри (через 1, 3, 7, 14 та 28 діб).

Вперше на основі гісто- та стереометричних досліджень, проведених окремо в пошкоджених та непошкоджених ділянках печінки щурів, розроблені кількісні критерії, що характеризують динаміку пошкодження і відповідних компенсаторних змін у печінці на наслідки кріодеструкції шкіри та по-

переднього застосування мексидолу. Встановлено, що найбільш виражені зміни стерео- та гістометричних показників як в пошкоджених, так і в непошкоджених ділянках печінки відбуваються в проміжній зоні печінкової часточки як після кріодеструкції шкіри, так і при попередньому застосуванні мексидолу (максимально виражено через 7 діб після початку експерименту), а найменш виражені зміни – в перипортальних зонах печінкової часточки.

Попереднє застосування мексидолу призводило до значної корекції негативних змін на різних рівнях структурної організації, викликаних наслідками кріодеструкції шкіри (максимально виражених через 1 та 28 діб після початку експерименту), однак, повної корекції цих змін частіше за все не відбувалось.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані експериментальні результати дозволяють морфологічно обґрунтувати можливість застосування мексидолу для корекції пошкоджень печінки, викликаних наслідками кріодеструкції шкіри площею 9-10 % поверхні тіла на глибину включно до підшкірної основи. На основі отриманих у ході експерименту фундаментальних даних стосовно корекції мексидолом змін у печінці після кріодеструкції шкіри будуть розроблені нові підходи щодо його призначення в практичній медицині як антиоксиданта і гепатопротектора.

На даний час результати досліджень використовуються в лекційних курсах кафедр нормальної анатомії, гістології, цитології та ембріології, оперативної хірургії та топографічної анатомії, загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; кафедри нормальної анатомії Санкт-Петербурзького державного медичного університету ім. акад. І.П. Павлова.

Особистий внесок здобувача. Автор приймав участь в постановці експерименту та заборі матеріалу для світлової і електронної мікроскопії, описав гістологічні препарати та електронограми, провів макро- і мікроморфометрію з наступною статистичною обробкою результатів дослідження. Автором самостійно проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження, сформульовано усі положення і висновки. Автор самостійно написав 5 статей для наукових фахових видань. Особистий внесок здобувача в публікаціях, що написані у співавторстві з науковим керівником та колегами (згідно з переліком праць, опублікованих за темою дисертації та наведених наприкінці автореферату) – в усіх статтях автору належить фактичний матеріал стосовно змін в печінці після кріодеструкції шкіри та на фоні попереднього введення мексидолу.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи викладені та обговорені на науковій конференції, присвяченій пам'яті академіка МАІА професора Б.Й. Когана “Актуальні питання медичної антропології та функціональної морфології” (Вінниця, 2001); 4-му міжнародному конгресі з інтегративної антропології (Санкт-Петербург, 2002); дев'ятій університетській науково-практичній конференції молодих учених та фахівців (Вінниця, 2003); науково-практичній конференції з міжнародною участю „Сучасні методи наукових досліджень в морфології” (Полтава, 2003).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, які повністю відображають зміст проведеного дослідження. Всі праці надруковані в рекомендованих ВАК України наукових журналах та збірниках.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 206 сторінках, з яких 147 сторінок залікового принтерного тексту, і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальненню результатів дослідження, висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Робота ілюстрована 94 рисунками та 39 таблицями. Список використаної літератури містить 174 роботи, із яких 87 викладені кирилицею, 87 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали і методи дослідження. У відповідності до мети та задач дослідження нами був проведений експеримент на 165 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях з початковою масою тіла 180-205 г. Перед початком дослідів щурі знаходились в карантині протягом двох тижнів. Тварини були розділені на три групи: 1 група – інтактні тварини, які утримувались в звичайних умовах віварію; 2 група – щурі, яким проводили кріодеструкцію шкіри площею 9-10 % тіла на глибину включно до підшкірної основи; 3 група – тварини з аналогічною площею та глибиною кріодеструкції шкіри, яким попередньо протягом 7 діб перорально вводили мексидол (розведений в ізотонічному розчині хлориду натрію) з розрахунку 50 мг/кг маси тіла. Тварини утримувались в звичайних умовах віварію. Годування здійснювалось два рази на добу, воду не обмежували. Температуру в приміщенні, де утримували щурів, постійно підтримували в межах 24-26 °С.

Після попереднього внутрішньочеревного наркозу тіопенталом натрію (з розрахунку 25 мг/кг маси тіла), кріодеструкцію шкіри площею 9-10% поверхні тіла на глибину включно до підшкірної основи, здійснювали шляхом прикладання до епільованої шкіри спини щурів з лівого боку на 6 секунд двох мідних пластин (площею 14,5 см² кожна), які попередньо занурювали на 5-7 хвилин в рідкий азот. Тварин контрольної та експериментальних груп виводили з експерименту, після попереднього внутрішньочеревного наркозу тіопенталом натрію (з розрахунку 30-40 мг на 100 г маси тіла), шляхом декапітації через 1, 3, 7, 14 та 28 діб після нанесення холодової травми шкіри.

Масу тварин визначали за допомогою чашкової ваги з точністю до 1 г. Абсолютну масу легень визначали на торсіонних техніко-хімічних терезах І-го класу типу Т-200, з граничним навантаженням 200 г та з точністю при 10 % навантаженні ± 25 мг. Відносну масу печінки розраховували за формулою: $M_{\text{відн}} = \text{абсолютна маса печінки (мг)} / \text{маса тіла (г)} \times 100$. Лінійні розміри печінки (найбільша довжина, ширина і товщина) визначали за допомогою штангенциркуля з точністю до 0,1 мм.

Шматочки печінкової тканини фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал промивали, зневоднювали в серії спиртів зростаючої концентрації, проводили через хлороформ та заливали в парафін [Волков О.В., Елецкий Ю.К., 1982]. Зрізи тканини товщиною 7-8 мкм готували на ротаційному мікротомі, розміщували на склі, фарбували гематоксилін-еозином та заливали в канадський бальзам. Гістологічне дослідження тканини печінки здійснювали на мікроскопі Laborlux S (Leitz) при збільшеннях: 10/0,25x10, 40/0,65x10 і 100/1,25x10.

Для подальшого електронномікроскопічного дослідження щуром, під тіопенталовим наркозом, в черевну порожнину *in situ* вводили 2,5 % розчин глютарового альдегіду. Через 15-20 хвилин шматочки печінки вирізали й фіксували у тому ж розчині протягом години. Потім матеріал проводили за стандартною методикою в 1 % розчині чотирьохокису осмію на фосфатному буфері, 1 % розчині танінової кислоти, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та ацетоні, проводили в сумішах ацетону та епону і заливали в епон [Уикли Б., 1975]. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі LKB-3 (Швеція) та контрастували на мідних опорних сіточках уранілацетатом та цитратом свинцю за Рейнольдсом. Фотографування проводили на електронних мікроскопах Hitachi-9A та Hitachi-12A (Японія).

Гістометричний та стереологічний аналіз тканини печінки проводили на демонстраційному екрані мікроскопа Laborlux S (Leitz) при збільшенні 40/0,65x10 та 100/1,25x10. Він включав в себе визначення: об'ємної густини (відносний об'єм, cm^3/cm^3) пошкоджених гепатоцитів; об'ємної густини гепатоцитів в перипортальних, проміжних та центрлобулярних зонах печінкових часточок (окремо в пошкоджених та в непошкоджених зонах); чисельної щільності профілів пошкоджених гепатоцитів, двоядерних, ди-тетра- та октаплоїдних гепатоцитів в 1 mm^2 площини зрізу в перипортальних, проміжних та центрлобулярних зонах печінкових часточок (окремо в пошкоджених та в непошкоджених зонах). Плоїдність гепатоцитів визначали за об'ємом ядер [Кирилов О.І., 1977]. З кожної тварини методом випадкового відбору відбирали по п'ять гістологічних зрізів, на кожному з яких всі стереологічні параметри знімалися у наведених вище ділянках печінкових часточок в 5-ти полях зору.

Статистичну обробку числових даних проводили на персональному комп'ютері, за допомогою стандартного програмного пакету «Statistica 5.5» (належить ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA). Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів (всі вивчені мікрометричні параметри мали нормальний розподіл). Обчислювали: середнє арифметичне, середнє квадратичне відхилення, середню похибку. Достовірність різниці значень між мікрометричними величинами визначали за критерієм Ст'юдента, а між макрометричними величинами – за допомогою U-критерія Мана-Уїтні. Крім того, для оцінки взаємозв'язку та рівня впливу холодової

травми шкіри на макро- та мікроморфометричні показники, що вивчалися, проводили однофакторний регресійний аналіз.

Результати дослідження та їх аналіз. Встановлено, що найбільш виражені зміни макрометричних показників печінки та величини впливу наслідків кріодеструкції шкіри на зміну цих показників найчастіше відмічаються в проміжку від 3 до 7 доби після холодової деструкції шкіри, особливо через 7 діб. Так наслідки кріодеструкції шкіри через 7 діб після початку експерименту на 29,2 % ($p < 0,05$) обумовлюють збільшення абсолютної маси печінки; на 68,0 % ($p < 0,001$) – відносної маси печінки; на 56,1 % ($p < 0,001$) – ширини печінки. За винятком 7 доби експерименту, попереднє застосування мексидолу призводить до часткової, або повної нормалізації більшості макрометричних показників печінки (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни деяких макрометричних показників печінки щурів після кріодеструкції шкіри та при попередньому застосуванні мексидолу ($M \pm \sigma$).

Показник	Строк	Інтактні	Кріодестр.	Кріодестр.+ мексидол	p	p ₁	p ₂
Відносна маса печінки (%)	1 доба	3,90±0,31	4,09±0,48	3,96±0,39	>0,05	>0,05	>0,05
	3 доба	3,65±0,36	4,12±0,34	3,88±0,30	<0,05	>0,05	>0,05
	7 доба	3,55±0,19	4,16±0,25	3,99±0,27	<0,01	<0,01	>0,05
	14 доба	3,58±0,30	3,80±0,39	3,66±0,15	>0,05	>0,05	>0,05
	28 доба	3,26±0,22	3,41±0,32	3,35±0,24	>0,05	>0,05	>0,05
Ширина печінки (мм)	1 доба	42,9±1,9	44,8±1,9	43,6±1,2	>0,05	>0,05	>0,05
	3 доба	44,7±3,1	42,9±3,5	44,4±2,7	>0,05	>0,05	>0,05
	7 доба	42,4±1,7	46,1±1,8	44,5±2,2	<0,01	>0,05	>0,05
	14 доба	44,4±1,7	43,8±3,4	43,9±2,7	>0,05	>0,05	>0,05
	28 доба	45,0±3,9	43,6±1,6	43,6±3,3	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: p – показник статистичної значності різниці між групами інтактні – кріодеструкція; p₁ – ... між групами інтактні – кріодеструкція+мексидол; p₂ – ... між групами кріодеструкція – кріодеструкція+мексидол.

Відсутність статистично значимої різниці більшості макрометричних показників печінки, як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього застосування мексидолу та величини їх впливу на зміну даних показників через 3 доби після початку експерименту скоріш за все пов'язано з достатньо великою величиною стандартного відхилення, що, в свою чергу, пов'язано з неоднаковими втратами крові із печінки при її заборі та відсутністю можливості цілком однотипної укладки печінки для вимірювання її лінійних розмірів.

Встановлено, що після кріодеструкції шкіри як в пошкоджених, так і в непошкоджених ділянках печінкових часточок найбільш виражені зміни на світлооптичному рівні досліджень спостерігаються в проміжних та центролобулярних зонах часточок. Вже через добу після холодового ушкодження шкіри в ділянках пошкодження печінки відзначається мозаїчна картина кровонаповнення синусоїдів і великих судин та переважно прояви зернистої дистрофії гепатоцитів. Зустрічаються також поодинокі печінкові часточки, в

яких спостерігаються гепатоцити з просвітленою пінистою цитоплазмою, що мають невеликі вакуолі.

Через 3 доби мозаїчна картина кровонаповнення синусоїдів і великих судин зберігається, іноді в проміжній зоні зустрічаються ділянки з невеликими крововиливами. В цих же ділянках печінки вогнищево порушена трабекулярна будова. Як і через добу переважають прояви зернистої дистрофії, однак, в окремих ділянках паренхіми спостерігаються мілковогнищеві некрози гепатоцитів з переважною локалізацією в проміжній зоні. Через 3 доби після кріодеструкції шкіри в проміжній зоні непошкоджених печінкових часточок привертає увагу збільшення, в порівнянні з пошкодженими зонами, кількості гіпертрофованих гепатоцитів з зернистістю в цитоплазмі та великими ядрами, що згідно даних Д.С.Саркісова з співавт. [1987] свідчить про посилення процесів внутрішньоклітинної регенерації.

Максимальний рівень пошкодження паренхіми печінки спостерігається через 7 діб після кріодеструкції шкіри, що відповідає даним І.В.Гунаса з співавт. [1997] та О.М.Шаповал [1999]. В ділянках пошкодження рівномірно виражені явища зернистої і гідропічної дистрофії гепатоцитів, часто спостерігається порушення трабекулярної будови печінки. Вогнищево, частіше в проміжних зонах пошкоджених печінкових часточок зустрічаються групи некротично змінених гепатоцитів зі скупченням в цих ділянках макрофагів, лімфоцитів та нейтрофілів. Привертає увагу значне збільшення кількості гіпертрофованих гепатоцитів з великими ядрами та вираженою зернистістю в цитоплазмі в непошкоджених ділянках печінки в порівнянні з пошкодженими. Однак, на відміну від вищезгаданих досліджень, найбільш виражені пошкодження гепатоцитів, за нашими даними, спостерігаються не навколо центральних вен, а в проміжній зоні печінкової часточки. Не можна погодитись і з даними досліджень І.В.Гунаса [1998] про різке зменшення кількості клітин Купфера в усіх ділянках паренхіми печінки через 7 діб після кріодеструкції шкіри. За нашими даними, зменшення кількості клітин Купфера спостерігається пізніше – через 14 діб після початку експерименту, що можна пояснити зменшенням кількості пошкоджених печінкових ділянок в цей термін. Особливістю 14 доби є також поява, переважно в проміжних та централобулярних зонах, гепатоцитів з мілкими ліпідними краплями, які часто заповнюють всю цитоплазму та відтісняють ядро до периферії клітини. Для цього терміну характерна наявність в вогнищах некрозів гепатоцитів мілких інфільтратів у вигляді скупчення макрофагів та лімфоцитів. Привертає увагу те, що дані ділянки добре васкуляризовані. Через 14 діб після кріодеструкції шкіри, в порівнянні з 7 добою значно збільшується кількість непошкоджених печінкових часточок. Як і в попередні терміни, в цих ділянках, в порівнянні з пошкодженими, зберігається велика кількість гіпертрофованих гепатоцитів з ядрами різних розмірів, переважно великими.

Наприкінці експерименту у тварин після кріодеструкції шкіри більшість гепатоцитів не змінена. Зустрічаються (переважно в централобулярних зонах печінкових часточок) лише поодинокі ділянки паренхіми печінки, в яких спостерігаються гепатоцити з вираженою базофільною зернистістю ци-

топлазми а також гепатоцити з множинними ліпідними краплями. В поодиноких печінкових часточках в проміжній та перипортальній зонах виявляються незначні склеротичні зміни.

Результати нашого дослідження свідчать про те, що попереднє використання мексидолу в ранні терміни після кріодеструкції шкіри призводить до значного зменшення ділянок печінки з дистрофічно зміненими гепатоцитами, причому, прояви гідропічної дистрофії взагалі не спостерігаються. Привертає увагу відсутність крововиливів в паренхіму печінки. Крім того, в проміжних зонах печінкових часточок в ранні терміни не виявлено мілковогнищевих некрозів гепатоцитів. Лише через 7 діб після кріодеструкції шкіри виявляються помірні дистрофічні і некротичні зміни гепатоцитів, проте значно збільшується кількість гіпертрофованих гепатоцитів із зернистістю в цитоплазмі. Починаючи з 14 доби після холодової травми шкіри при попередньому застосуванні мексидолу дистрофічні зміни гепатоцитів (у тому числі і ліпідна дистрофія) практично не зустрічаються, пошкоджені ділянки печінки добре васкуляризовані. Привертає увагу відсутність в печінці наприкінці експерименту явищ склерозу. Тобто, на світлооптичному рівні, попереднє використання мексидолу значно зменшує наслідки впливу холодової деструкції шкіри на печінку та активізує компенсаторно-відновлювальні процеси в цьому органі.

Аналіз даних літератури показав, що зміни ультраструктури гепатоцитів при дії різних за своєю природою факторів, що ушкоджують (інтоксикація, ішемія, аноксія й ін.) носять багато в чому стереотипний характер [Субботина Т.И., 1997; Faubion W.A. et al., 1999; Couteur D.G. et al., 2001], що підтверджується і нашими дослідженнями.

Встановлено, що незалежно від термінів дослідження, починаючи з першої доби і до кінця експерименту дистрофічні зміни в гепатоцитах та гемокапілярах синусоїдного типу після кріодеструкції шкіри та на фоні попереднього застосування мексидолу, на ультраструктурному рівні проявляються практично однотипними змінами в органелах, що відповідають за різні функції цих клітин. Так, часткова чи повна редуція крист мітохондрій, руйнування їх зовнішньої мембрани, гомогенізація чи виражене просвітлення матриксу – свідчать про значні зміни енергетичних процесів, що відбуваються в гепатоцитах та гемокапілярах синусоїдного типу. Множинні лізосоми в різних ділянках цитоплазми пошкоджених гепатоцитів – підтверджують посилення процесів аутолізу в цих клітинах. Фрагментація ГЕС з нерівномірно розташованими та часто відсутніми на її мембранах рибосомами – свідчить про пригнічення біосинтетичної функції клітин, а розростання АЕС, звичайно асоціюється зі стимуляцією процесів біотрансформації ендогенних і екзогенних токсичних компонентів (ксенобіотиків) [Хакимов З.З. с соавт., 1987; Субботина Т.И., 1997].

В ушкоджених гепатоцитах та непаренхіматозних клітинах печінки відзначаються множинні вогнища розрідження нуклеоплазми, скупчення гетерохроматину по периферії ядра, інколи – ділянки руйнування ядерної оболонки і конденсації хроматину. Просвіт жовчних капілярів, в пошкоджених печінкових часточках розширений, нечисленні мікрроворсинки в їхніх просвітах

частково чи цілком редуковані. Слід зазначити, що ознаки внутрішньо-печінкового (точніше, внутрішньо-часточкового) холестазу, згідно літературних даних, свідчить про порушення екскреторної функції печінки [Lierins A., 1989; Song J.Y. et al., 1998].

Простори Діссе в пошкоджених ділянках печінкових часточок розширені, мікроворсинки в їхніх просвітах частково, або повністю зруйновані. Ендотелій синусоїдних капілярів в окремих ділянках частково чи цілком зруйнований, на його поверхні практично не визначаються складки і вирости, а в цитоплазмі видні численні вакуолі, лізосоми і мієліноподібні тіла.

Серед ультраструктурних особливостей, що залежать від терміну після нанесення холодової травми, слід зазначити лише появу множинних ліпідних включень через 14 діб, часту появу пучків колагенових волокон в просторах Діссе через 7, 14 і 28 діб та проростання їх між сусідніми гепатоцитами наприкінці експерименту.

Попереднє застосування мексидолу призводить до суттєвої корекції негативних змін в печінці на ультраструктурному рівні, викликаних наслідками кріодеструкції шкіри. Так через 1, 14 та 28 діб прояви пошкодження гепатоцитів та гемокапілярів синусоїдного типу мінімальні. Множинні ліпідні включення в цитоплазмі гепатоцитів через 14 діб після початку експерименту практично не виявляються. Наприкінці експерименту відсутні прояви надмірного розростання колагенових волокон.

Слід зазначити, що однотипними на ультраструктурному рівні є і прояви компенсаторно-приспосувальних змін в печінкових часточках в різні терміни як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього застосування мексидолу. Вони проявляються вираженою гіперплазією ГЕС з рівномірно розташованими чисельними рибосомами на її мембранах та тісним зв'язком ГЕС з зовнішніми мембранами збільшеної кількості мітохондрій, що свідчить про посилення біосинтетичної та енергетичної функцій клітин. Крім того, розташування частини лізосом в навколоядерній зоні клітки часто пов'язують з активацією синтезу білка [Lierins A., 1989], що теж можна розцінити як прояви компенсаторних процесів.

Найважливішим механізмом матеріального забезпечення постійних адаптаційних коливань функціональної активності органів у повсякденних умовах існування, при тривалих функціональних перевантаженнях, а також у процесі відновлення нормального рівня їхньої життєдіяльності після ушкодження є новоутворення (гіперплазія) структур [Банин с соавт., 1998; Faubion W.A., Gores G.J., 1999]. При цьому, однією з найбільш характерних морфологічних особливостей компенсаторно-приспосувальних процесів організму, що відбувається на всіх рівнях структурної організації, є часте розгортання репаративних і гіперпластичних процесів не в місці ушкодження, а поруч з ним, чи на віддаленні від нього в ураженому органі [Саркисов Д.С., 1987]. Тому для оцінки рівня пошкодження та адаптації як організму в цілому, так і окремих органів, до впливу різних екзо- і ендогенних факторів необхідно проводити кількісні морфометричні дослідження окремо в пошкоджених і непошкоджених ділянках різних органів, що вивчаються.

Проведені нами стерео- та гістометричні дослідження печінки виявили наступну динаміку змін показників, що вивчалися після холодової деструкції шкіри та на фоні попереднього введення мексидолу.

Починаючи з першої доби і до кінця експерименту *відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів* після кріодеструкції шкіри був достовірно більшим ніж у інтактних тварин. Максимальні зміни цього показника найчастіше спостерігаються з 3 до 14 доби, а пік змін припадає на 7 добу від початку експерименту. Так, відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів через 3 доби збільшується на 23,4 %, через 7 діб – на 34,7 %, через 14 діб – на 28,2 %. Попереднє застосування мексидолу призводило до значної корекції цих змін, особливо через 1 та 3 доби і у проміжку від 14 доби і до кінця експерименту. Однак, рівня інтактних тварин, відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів в печінці при попередньому введенні мексидолу не досягав.

Динаміка змін *відносного об'єму гепатоцитів в різних ділянках пошкоджених печінкових часточок* майже однотипна. Встановлено достовірне зменшення цього показника в порівнянні з інтактними тваринами в усіх зонах печінкових часточок, особливо у проміжку від 7 до 14 доби, найбільш виражене у проміжній зоні печінкової часточки (максимум змін також припадає на 7 добу експерименту, коли відносний об'єм гепатоцитів зменшується у проміжній зоні пошкоджених печінкових часточок на 52,8 %). Найменші зміни даного показника в пошкоджених ділянках печінки протягом усього експерименту спостерігаються в перипортальних зонах часточок. Застосування мексидолу призводить до значної корекції цих змін (особливо через 1 та 28 діб після кріодеструкції шкіри в перипортальних та централобулярних зонах пошкоджених печінкових часточок). Найгірше корегуючий ефект мексидолу проявлявся через 7 діб після кріодеструкції шкіри, особливо, у проміжній зоні печінкових часточок.

Практично аналогічна динаміка змін встановлена нами і для *відносного об'єму гепатоцитів в непошкоджених ділянках печінки*. Однак, на відміну від пошкоджених ділянок печінки, максимум змін спостерігається у проміжку від 3 до 7 доби після кріодеструкції шкіри, ці зміни менш виражені, а корекція мексидолом більш повна, особливо, в перипортальних зонах, де вже з 14 доби даний показник практично не відрізнявся від інтактних тварин.

Максимальний вплив наслідків кріодеструкції шкіри на зміну більшості стереометричних показників в *пошкоджених* ділянках печінки найчастіше відбувається у проміжку від 3 до 14 доби експерименту (з максимумом впливу через 7 діб) в проміжній зоні печінкових часточок; а мінімальний вплив – в перипортальній зоні печінкових часточок. Максимальний вплив наслідків кріодеструкції шкіри на зміну більшості стереометричних показників в *непошкоджених* ділянках печінки найчастіше відбувається у проміжку від 3 до 7 доби експерименту (з максимумом впливу через 7 діб) також в проміжній зоні печінкових часточок. Попереднє застосування мексидолу як в пошкоджених, так і в непошкоджених ділянках печінки, призводить до суттєвого зменшення впливу наслідків кріодеструкції шкіри на зміну більшості стереометричних показників протягом усього експерименту.

Чисельна щільність пошкоджених гепатоцитів в різних зонах пошкоджених ділянок печінки як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього застосування мексидолу достовірно вища ніж у інтактних щурів протягом усього експерименту, причому, максимальні зміни встановлені в проміжній зоні, а мінімальні – в перипортальній зоні печінкових часточок. Присвертає увагу те, що після кріодеструкції шкіри чисельна щільність пошкоджених гепатоцитів в пошкоджених ділянках печінки зростає у проміжку від 1 до 7 доби, а потім зменшується к 14 і 28 добам експерименту. При попередньому застосуванні мексидолу, в перші 3 доби даний показник залишається практично на одному і тому ж рівні, потім максимально зростає через 7 діб після кріодеструкції шкіри, а в подальшому зменшується к 14 і, особливо, 28 добі експерименту.

Динаміка зміни чисельної щільності пошкоджених гепатоцитів в різних зонах непошкоджених ділянок печінки як після кріодеструкції, так і на фоні попереднього застосування мексидолу, практично не відрізняється від пошкоджених ділянок (дані показники лише значно менші за абсолютним значенням).

Найбільш виражений вплив наслідків кріодеструкції шкіри на зміну чисельної щільності пошкоджених гепатоцитів як в пошкоджених, так і в непошкоджених ділянках печінки відбувається в різних зонах печінкових часточок у проміжку від 3 до 14 доби експерименту (максимально виражений вплив – через 7 діб після кріодеструкції шкіри). Попереднє застосування мексидолу сприяє значному зменшенню негативного впливу наслідків кріодеструкції шкіри на зміну даного показника як в пошкоджених, так і в непошкоджених ділянках печінки.

Одним з показників активації регенераторних процесів вважається кількість двоядерних гепатоцитів. Нами встановлено, що *чисельна щільність двоядерних гепатоцитів в усіх зонах пошкоджених ділянок печінки (особливо в проміжній і централобулярній) в проміжку від 1 до 7 доби після кріодеструкції шкіри достовірно зменшується у порівнянні з інтактними тваринами. В подальшому вона поступово зростає і наприкінці експерименту практично не відрізняється від показників у інтактних тварин. При попередньому застосуванні мексидолу в проміжній і централобулярній зонах печінкових часточок чисельна щільність двоядерних гепатоцитів в пошкоджених ділянках печінки в перші 7 діб практично не відрізняється від показників після кріодеструкції шкіри. Потім, в цих зонах величина показника зростає і досягає рівня інтактних тварин через 14 діб, а через 28 діб – вона, взагалі, достовірно вище контрольних значень. В перипортальній зоні пошкоджених ділянок печінки чисельна щільність двоядерних гепатоцитів при попередньому застосуванні мексидолу в перші 3 доби та наприкінці експерименту не відрізняється від показника у інтактних тварин, а через 7 та 14 діб – достовірно менше контрольних значень і не відрізняється від показників після кріодеструкції шкіри.*

Практично аналогічна динаміка змін чисельної щільності двоядерних гепатоцитів встановлена нами і в непошкоджених ділянках печінки. Відмінності полягають лише у збільшенні абсолютних значень даного показника як

після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього застосування мексидолу.

Вплив наслідків кріодеструкції шкіри на зміну чисельної щільності двоядерних гепатоцитів незначний протягом усього експерименту (не перевищує 5,4 %) в різних зонах печінкових часточок як в ділянках пошкодження, так і в непошкоджених ділянках печінки. При попередньому застосуванні мексидолу, впливу наслідків кріодеструкції шкіри на зміну чисельної щільності двоядерних гепатоцитів в різних зонах пошкоджених і непошкоджених ділянок печінки або взагалі не встановлено, або він мінімальний і не перевищує 1,8 %.

Еквівалентом клітинного розмноження гепатоцитів при рості печінки вважають їхню поліплоїдизацію [Бродский В.Я., Урываева И.В., 1981]. Необхідно відзначити, що гіперплазія (заснована на збільшенні маси генетичного матеріалу як за рахунок розподілу, так і за рахунок поліплоїдії клітин) і гіпертрофія (при якій клітини тільки збільшуються в обсязі) розгортаються одночасно і забезпечують швидке відновлення втраченої функції органа при його ушкодженні [Meуer D. et al., 1981].

Нами встановлено, що динаміка змін *чисельної щільності диплоїдних гепатоцитів в різних зонах пошкоджених печінкових часточок* після кріодеструкції шкіри різна. Так навколо портальних трактів починаючи з 3 доби і до кінця експерименту величина даного показника в пошкоджених ділянках печінки незначно, однак, достовірно більша ніж у інтактних тварин, а в проміжній зоні – навпаки незначно достовірно менша. В центролобулярній зоні чисельна щільність диплоїдних гепатоцитів в пошкоджених ділянках печінки в перші 7 діб достовірно більша, а з 14 по 28 добу має виражену тенденцію к зменшенню в порівнянні з показниками інтактних тварин. Попереднє застосування мексидолу в усіх зонах пошкоджених ділянок печінки призводить до достовірного збільшення чисельної щільності диплоїдних гепатоцитів з 1 по 14 добу після кріодеструкції шкіри (за винятком центролобулярної зони через 1 добу) і зменшення наприкінці експерименту до рівня інтактних тварин. Максимальне збільшення даного показника в пошкоджених ділянках печінки при попередньому застосуванні мексидолу відбувається у проміжку від 3 до 7 доби після кріодеструкції шкіри.

В непошкоджених ділянках печінки динаміка зміни *чисельної щільності диплоїдних гепатоцитів* після кріодеструкції шкіри та на фоні попереднього застосування мексидолу практично не відрізняється. В перипортальній зоні як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього застосування мексидолу, відмічається максимальне збільшення даного показника в проміжку від 1 до 3 доби експерименту з поступовим зменшенням до 14 доби, а к 28 добі величина чисельної щільності диплоїдних гепатоцитів не відрізняється від інтактних тварин. В проміжній зоні як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього застосування мексидолу чисельна щільність диплоїдних гепатоцитів з 3 до 14 доби достовірно більша ніж у інтактних тварин (причому, величина показника практично на одному рівні в обох експериментальних групах), а наприкінці експерименту – не відрізняється від контрольних

значень. В центролобулярній зоні протягом усього експерименту чисельна щільність диплоїдних гепатоцитів як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього застосування мексидолу в непошкоджених ділянках печінки практично не відрізняється від контрольних значень.

В перипортальній зоні *пошкоджених ділянок печінки чисельна щільність тетраплоїдних гепатоцитів* достовірно менша, ніж у інтактних тварин протягом усього експерименту як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього введення мексидолу, причому, корегуючий ефект мексидолу починає проявлятися лише з 14 доби і зростає наприкінці експерименту. В проміжній зоні пошкоджених ділянок печінки чисельна щільність тетраплоїдних гепатоцитів достовірно більша, ніж в контролі з 3 до 14 доби після кріодеструкції шкіри, а при попередньому застосуванні мексидолу – практично не відрізняється від інтактних тварин протягом усього експерименту. В центролобулярній зоні пошкоджених ділянок печінки чисельна щільність тетраплоїдних гепатоцитів достовірно більша, ніж в контролі з 3 до 28 доби після кріодеструкції шкіри, а при попередньому застосуванні мексидолу – лише через 7 діб після холодового пошкодження шкіри.

В перипортальній зоні *непошкоджених ділянок печінки чисельна щільність тетраплоїдних гепатоцитів* як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього застосування мексидолу з 1 до 14 доби експерименту достовірно менша, ніж у інтактних тварин, а наприкінці експерименту не відрізняється від контрольних значень. В проміжній зоні величина даного показника протягом усього експерименту достовірно менша, ніж у інтактних тварин, а при попередньому застосуванні мексидолу – достовірно менша, ніж в контролі з 1 до 14 доби, і лише на 28 добу не відрізнялась від показників у інтактних тварин. В центролобулярній зоні непошкоджених ділянок печінки як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього застосування мексидолу з 1 до 7 доби чисельна щільність тетраплоїдних гепатоцитів достовірно не відрізнялась від контрольних значень, починаючи з 14 доби і до кінця експерименту після кріодеструкції шкіри була достовірно менша, ніж у інтактних тварин, а при попередньому застосуванні мексидолу мала виражену тенденцію до зменшення.

В перипортальній зоні *пошкоджених ділянок печінки чисельна щільність октаплоїдних гепатоцитів* як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього застосування мексидолу, протягом усього експерименту достовірно не відрізнялась від показників у інтактних тварин. В проміжній і центролобулярній зонах пошкоджених ділянок печінки даний показник протягом усього експерименту після кріодеструкції шкіри був достовірно менший, ніж в контролі. При попередньому застосуванні мексидолу величина даного показника в проміжній зоні пошкоджених ділянок печінки до 14 доби експерименту практично не відрізнялась від показників у інтактних тварин, а через 28 діб – була достовірно більша, ніж в контролі; в центролобулярній зоні – достовірно менша, ніж у інтактних тварин протягом усього експерименту, однак достовірно більша (за винятком 28 доби), ніж після кріодеструкції шкіри.

В перипортальній зоні *непошкоджених ділянок печінки* чисельна щільність октаплоїдних гепатоцитів в перші 7 діб як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього застосування мексидолу (за винятком 1 доби), була достовірно менша, ніж у інтактних тварин, а з 14 по 28 добу експерименту – достовірно не відрізнялась від контрольних значень (причому, абсолютна кількість клітин практично не відрізнялась від аналогічних зон пошкоджених ділянок печінки). В проміжній зоні величина даного показника як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього введення мексидолу, починаючи з 3 доби і до кінця експерименту була достовірно більша, ніж у інтактних тварин (причому, абсолютна кількість клітин була достовірно більша, ніж в аналогічних зонах пошкоджених ділянок печінки). В централобулярній зоні непошкоджених ділянок печінки чисельна щільність октаплоїдних гепатоцитів як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього введення мексидолу, в перші 7 діб достовірно не відрізнялась від контрольних значень, через 14 діб – максимально більша, ніж у інтактних тварин, а к 28 добі – поступово зменшувалась і залишалась достовірно більшою, ніж у інтактних тварин лише після попереднього введення мексидолу (причому, як і в проміжній зоні, абсолютна кількість клітин була достовірно більша, ніж в аналогічних зонах пошкоджених ділянок печінки).

Вплив наслідків кріодеструкції шкіри та попереднього застосування мексидолу на зміну чисельної щільності гепатоцитів різного ступеня плоїдності незначний протягом усього експерименту (в більшості випадків не перевищує 10 %) в різних зонах печінкових часточок як в пошкоджених, так і в непошкоджених ділянках печінки.

Таким чином, проведені нами морфометричні дослідження кількісно відображають як процеси пошкодження, так і відповідної компенсації в різних ділянках печінкової часточки після кріодеструкції шкіри, та попередньому застосуванні мексидолу. Найчастіше найбільш виражені зміни стерео- та гістометричних показників, як в пошкоджених, так і в непошкоджених ділянках печінки встановлені в проміжній зоні печінкової часточки через 7 діб, як після кріодеструкції шкіри, так і при попередньому застосуванні мексидолу, а найменш виражені зміни, як в пошкоджених, так і в непошкоджених ділянках печінки після кріодеструкції шкіри та попередньому застосуванні мексидолу найчастіше встановлені нами в перипортальних зонах печінкової часточки. Попереднє застосування мексидолу призводило до значної корекції негативних змін, викликаних наслідками кріодеструкції шкіри, однак, повної корекції цих змін частіш за все не відбувалось.

Слід зазначити, що отримані результати дещо не співпадають з даними І.В.Гунаса та О.М.Шаповал [1998], стосовно змін в печінкових часточках після кріодеструкції шкіри, що скоріш за все пов'язано з окремим вивченням нами стерео- та гістометричних показників в пошкоджених і непошкоджених ділянках печінки. Так, на відміну від результатів отриманих І.В.Гунасом [1998], максимальні зміни стерео- та гістометричних показників спостерігаються не в централобулярній, а проміжній зоні печінкових часточок. Не можна погодитись і з даними І.В.Гунаса [1998] та І.В.Гунаса і О.М.Шаповал

[1998] відносно того, що холодова травма шкіри справляє значний вплив на чисельну щільність двоядерних гепатоцитів протягом всього експерименту. За нашими даними в усіх зонах печінкових часточок як в ділянках пошкодження, так і в непошкоджених ділянках печінки, протягом всього дослідження не встановлено значного впливу наслідків кріодеструкції шкіри на зміну чисельної щільності двоядерних гепатоцитів.

Достовірне збільшення чисельної щільності тетраплоїдних клітин з 3 до 14 доби після кріодеструкції шкіри в проміжній та централобулярних зонах пошкоджених печінкових часточок та статистично значиме збільшення в проміжній зоні непошкоджених печінкових часточок чисельної щільності профілів октаплоїдних гепатоцитів у проміжку від 3 доби до кінця експерименту вказує на активну внутрішньоклітинну регенерацію печінки, що забезпечує швидке поновлення втраченої функції органа та підвищене компенсаторне навантаження на гепатоцити непошкоджених ділянок печінки.

Необхідно відзначити, що динаміка змін стерео- та гістометричних показників у різних ділянках печінки після холодової травми шкіри та на фоні попереднього застосування мексидолу найчастіше однотипна в проміжку від 3 до 7 доби експерименту, що швидше за все пов'язано з найбільш вираженими в цей період деструктивно-дистрофічними змінами в паренхімі і стромі печінки.

ВИСНОВКИ

В роботі проведено визначення морфологічних і морфометричних критеріїв пошкодження і відповідних адаптаційних реакцій печінки щурів протягом місяця після кріодеструкції шкіри та на фоні попереднього введення мексидолу. Кріодеструкція шкіри площею 9-10 % поверхні тіла на глибину включно до підшкірної основи викликає в печінці щурів морфологічні зміни, тканинні і клітинні прояви яких розрізняються особливостями тимчасової динаміки, ступенем вираженості та ефективності компенсаторно-приспосувальних процесів. Попереднє застосування синтетичного антиоксиданту мексидолу призводить до значної корекції негативних змін в печінці, викликаних наслідками кріодеструкції шкіри.

1. Найбільш виражені зміни макрометричних показників печінки та величини впливу наслідків кріодеструкції шкіри на зміну цих показників встановлені через 3 і максимально через 7 діб після холодової деструкції шкіри. Так, наслідки кріодеструкції шкіри через 7 діб після початку експерименту на 29,2 % ($p < 0,05$) обумовлюють збільшення абсолютної маси печінки; на 68,0 % ($p < 0,001$) – відносної маси печінки; на 56,1 % ($p < 0,001$) – ширини печінки. За винятком достовірного зростання відносної маси печінки через 7 діб після початку експерименту, попереднє застосування мексидолу призводить до часткової або повної нормалізації всіх макрометричних показників.

2. На світлооптичному рівні досліджень найбільш виражені дистрофічні та деструктивні зміни в печінці щурів після кріодеструкції шкіри спостері-

гаються в проміжних та централобулярних зонах часточок, максимально виражені через 7 діб після початку експерименту.

При попередньому використанні мексидолу в перші 3 доби після кріодеструкції шкіри значно зменшується кількість ділянок печінки з дистрофічно зміненими гепатоцитами, прояви гідропічної дистрофії взагалі не спостерігаються, відсутні крововиливи в паренхіму печінки та мілковогнищеві некрози гепатоцитів в проміжних зонах печінкових часточок. Лише через 7 діб після кріодеструкції шкіри виявляються помірні дистрофічні і некротичні зміни гепатоцитів, проте значно збільшується кількість гіпертрофованих гепатоцитів із зернистістю в цитоплазмі. Починаючи з 14 доби і до кінця експерименту дистрофічні зміни гепатоцитів (у тому числі і ліпідна дистрофія) практично не відмічаються, пошкоджені ділянки печінки добре васкуляризовані, не відзначається надлишкових розростань сполучної тканини.

3. Цитологічні ознаки ушкодження печінки, як і гістологічні, максимально виражені через 7 діб після нанесення холодової травми шкіри в обох експериментальних групах тварин. Дистрофічні і деструктивні зміни в гепатоцитах та гемокапілярах синусоїдного типу проявляються практично однотипними змінами, які включають: виражений набряк клітинного матриксу, локальну деструкцію мітохондрій та ГЕС, часткову або повну редукцію мікросинусоїд жовчних капілярів та просторів Діссе, множинні вогнища розрідження цитоплазми і нуклеоплазми, скупчення гетерохроматину по периферії ядра, ділянки руйнування ядерної оболонки і конденсації хроматину.

4. Однотипними на ультраструктурному рівні є і прояви компенсаторно-приспосувальних змін в печінкових часточках як після кріодеструкції шкіри, так і на фоні попереднього застосування мексидолу. Вони проявляються вираженою гіперплазією ГЕС з рівномірно розташованими чисельними рибасомами на її мембранах та тісним зв'язком ГЕС з зовнішніми мембранами збільшеної кількості мітохондрій, що свідчить про посилення біосинтетичної та енергетичної функцій клітин.

5. Попереднє застосування мексидолу призводить до суттєвої корекції негативних змін в печінці на ультраструктурному рівні. Так, через 1, 14 та 28 діб прояви пошкодження гепатоцитів та гемокапілярів синусоїдного типу мінімальні. Множинні ліпідні включення в цитоплазмі гепатоцитів через 14 діб після початку експерименту практично відсутні, як і надлишкове розростання колагенових волокон наприкінці експерименту.

6. Найбільш виражені зміни гісто- та стереометричних показників в пошкоджених і в непошкоджених ділянках печінки встановлені в проміжній зоні печінкових часточок через 7 діб як після кріодеструкції шкіри, так і при попередньому застосуванні мексидолу, а найменш виражені зміни – в перипортальних зонах печінкових часточок. Зміни гісто- та стереометричних показників у різних зонах печінкових часточок в обох експериментальних групах найчастіше однотипні в проміжку від 3 до 7 доби експерименту, що пов'язано з найбільш вираженими в цей період деструктивно-дистрофічними змінами в паренхімі і стромі печінки. Привертає увагу також практично однотипна динаміка змін мікрометричних показників в проміжній і централобулярній зонах часточок.

булярній зонах пошкоджених і непошкоджених печінкових часточок і часто протилежна динаміка змін в перипортальних зонах часточок.

Протягом усього експерименту попереднє застосування мексидолу призводить до значної корекції негативних змін гісто- та стереометричних показників (37 параметрів), викликаних наслідками кріодеструкції шкіри.

7. Отримані результати морфологічно обґрунтовують можливість застосування мексидолу для корекції пошкоджень печінки, викликаних наслідками кріодеструкції шкіри, що дозволяє розробити нові підходи до його призначення в практичній медицині як антиоксиданта та гепатопротектора.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Маєвський О.Є. Вплив фізичних факторів на морфологічні зміни в печінці та можливе застосування для їх корекції мексидолу (огляд літератури) //Вісник морфології.– 2001.– Т.7, №1.– С. 163-165.

2. Маєвський О.Є. Порівняльна характеристика гістологічних змін в печінці щурів після кріодеструкції шкіри та при корекції цих змін мексидолом //Вісник морфології.– 2001.– Т.7, №2.– С. 211-214.

3. Маєвський О.Є. Динаміка гісто- та стереометричних змін в ділянках пошкодження та компенсації печінки щурів в різні терміни після кріодеструкції шкіри //Вісник морфології.– 2002.– Т.8, №2.– С. 231-240.

4. Проявления принципа рекомбинации структур и функций в участках повреждения и компенсации легких и печени крыс в ответ на термическую травму кожи разного генеза /Гунас И.В., Рудый Ю.Й., Даценко Г.В., Маєвський А.Е., Шаповал Е.Н. //«Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского.– 2002.– Т.138, 43.– С. 25-28.

5. Маєвський О.Є., Гунас І.В. Стереометричні зміни в печінці щурів при корекції мексидолом наслідків холодової травми шкіри //Вісник Вінницького державного медичного університету.– 2003.– Т.7, №1/1.– С. 23-31.

6. Маєвський О.Є. Зміни макрометричних показників печінки щурів після кріодеструкції шкіри та на фоні попереднього введення мексидола //Вісник морфології.– 2003.– Т.9, №1.– С. 80-84.

7. Морфологічні прояви пошкоджень та компенсаторно-приспосувальних реакцій в легенях та печінці щурів у відповідь на наслідки локальної гіпер- та гіпотермії шкіри /Гунас І.В., Рудий Ю.Й., Даценко Г.В., Маєвський О.Є., Шаповал О.М. //Вісник проблем біології і медицини.– 2003.– Вип. 4. – С. 73-75.

8. Маєвський О.Є., Гунас І.В. Динаміка гістометричних змін в ділянках пошкодження та компенсації печінки щурів при корекції мексидолом наслідків холодової травми шкіри //Вісник Вінницького державного медичного університету.– 2003.– Т.7, №2/2.– С. 659-663.

9. Маєвський О.Є. Ультраструктурні зміни в печінці щурів в різні терміни після кріодеструкції шкіри та на фоні попереднього введення мексидола // Вісник морфології.– 2003.– Т.9, №2.– С. 233-235.

АНОТАЦІЯ

Маєвський О.Є. Морфологічні критерії корекції мексидолом змін в печінці щурів після кріодеструкції шкіри. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2003.

Дисертація присвячена вивченню динаміки пошкоджень та адаптаційних реакцій печінки щурів протягом 28 діб після кріодеструкції шкіри площею 9-10 % поверхні тіла на глибину включно до підшкірної основи та на фоні попереднього застосування синтетичного антиоксиданта мексидола. Автором вперше на світлооптичному і ультраструктурному рівнях та на основі мікоморфометричних досліджень, проведених окремо в пошкоджених та непошкоджених ділянках печінки щурів, встановлено, що найбільш виражені негативні зміни відбуваються в проміжних зонах печінкових часточок, як після кріодеструкції шкіри, так і при попередньому застосуванні мексидолу (максимально виражені через 7 діб після початку експерименту), а найменш виражені зміни – в перипортальних зонах печінкових часточок. Попереднє застосування мексидолу призводить до значної корекції негативних змін на різних рівнях структурної організації печінки, викликаних наслідками кріодеструкції шкіри, особливо у проміжках від 1 до 3 доби та від 14 доби і до кінця експерименту.

Ключові слова: печінка, морфологічні зміни, кріодеструкція шкіри, мексидол, щури.

АННОТАЦИЯ

Маевский А.Е. Морфологические критерии коррекции мексидолом изменений в печени крыс после криодеструкции кожи. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗО Украины, Винница, 2003.

Эксперимент выполнен на 165 белых крысах-самцах с начальной массой тела 180-205 г. Животные были разделены на 3 группы: 1 группа – интактные животные, 2 группа – крысы, которым проводили криодеструкцию кожи площадью 9-10 % поверхности тела на глубину включительно до подкожно-жировой основы; 3 группа – крысы с аналогичной площадью и глубиной криодеструкции кожи, которым предварительно в течении 7 дней перорально вводили мексидол (разведенный в изотоническом растворе хлорида натрия) из расчета 50 мг/кг массы тела. Животных контрольной и экспериментальных групп, для последующих морфологических исследований, выводили из эксперимента путем декапитации под тиопенталовым наркозом через 1, 3, 7,

14 и 28 дней после криодеструкции кожи. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи стандартного пакета "Statistica 5.5".

В результате проведенного исследования впервые на разных уровнях структурной организации дана комплексная морфологическая оценка коррекции мексидолом повреждений, вызванных в печени крыс последствиями криодеструкции кожи (через 1, 3, 7, 14 и 28 суток).

Наиболее выраженные изменения макрометрических показателей печени, а также уровень воздействия последствий криодеструкции кожи на изменения этих показателей, установлены через 3 и, максимально, через 7 суток после холодовой деструкции кожи. За исключением достоверного увеличения относительной массы печени через 7 суток после начала эксперимента, предварительное применение мексидола приводит к частичной или полной нормализации всех макрометрических показателей.

На светлооптическом уровне исследований наиболее выраженные дистрофические и деструктивные изменения в печени крыс после криодеструкции кожи отмечаются в промежуточной и центральной зонах долек, максимально выраженные через 7 суток после начала эксперимента.

При предварительном введении мексидола на протяжении первых 3 суток после криодеструкции кожи значительно уменьшается количество участков печени с дистрофически измененными гепатоцитами, проявления гидropической дистрофии вообще не отмечаются, отсутствуют мелкоочаговые некрозы гепатоцитов в промежуточных зонах печеночных долек а также кровоизлияния в паренхиму печени.

Только через 7 суток после криодеструкции кожи выявляются умеренные дистрофические и некротические изменения гепатоцитов, однако значительно увеличивается количество гипертрофированных гепатоцитов с зернистостью в цитоплазме. Начиная с 14 суток и до конца эксперимента при предварительном применении мексидола дистрофические изменения гепатоцитов (в том числе и липидная дистрофия) практически не выявляются, поврежденные участки печени хорошо васкуляризованы. В конце эксперимента излишних разрастаний соединительной ткани не выявлено.

Независимо от сроков исследования, дистрофические и деструктивные изменения в гепатоцитах и гемокапиллярах синусоидного типа, а также проявления компенсаторно-приспособительных изменений в печеночных долях после криодеструкции кожи и на фоне предварительного применения мексидола на ультратрунтурном уровне проявляются практически однотипными изменениями. Цитологические признаки повреждения печени также, как и гистологические, максимально выражены через 7 суток после нанесения холодовой травмы кожи в обеих экспериментальных группах животных.

Наиболее выраженные изменения гисто- и стереометрических показателей в поврежденных и неповрежденных участках печени установлены в промежуточной зоне печеночных долек через 7 суток как после криодеструкции кожи, так и при предварительном применении мексидола, а наименее выраженные изменения – вокруг сосудов триад. Изменения гисто- и стереометрических показателей в разных зонах печеночных долек в обеих экспери-

ментальных группах чаще всего однотипны в промежутке от 3 до 7 суток эксперимента, что связано с наиболее выраженными в этот период деструктивно-дистрофическими изменениями в паренхиме и строме печени. Обращает на себя внимание практически однотипная динамика изменений микрометрических показателей в промежуточной и центральной зонах поврежденных и неповрежденных печеночных долек, а также часто противоположная динамика изменений в участках вокруг сосудов триад.

Предварительное использование мексидола приводило к значительной коррекции негативных изменений гисто- и стереометрических показателей (37 параметров), индуцированных последствиями криодеструкции кожи (максимально выраженных через 1 и 28 суток после начала эксперимента), однако полной коррекции этих изменений чаще всего не происходило.

Ключевые слова: печень, морфологические изменения, криодеструкция кожи, мексидол, крысы.

ANNOTATION

Mayevsky O. "Morphological criterion of the changes in rat livers by usage of mexidol after criodestruction". – Manuscript.

Dissertation for competition for scientific degree of Candidate of Medical Sciences on speciality 14.03.01 – normal anatomy. – Vinnytsia National M.I. Pyrogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2003.

The thesis concerns studying dynamic of injure and adaptic reaction of rate livers during 28 days after criodestruction of their skin area 9-10 per cent of the whole scin area with intruding inside of underscin depth, all at the basis of preceding usage of synthetic antioxidant mexidol.

The author has discovered for the first the following: on the light-optical and ultrastructural levels and on the results of micromorphological research had been performed separately in the damaged and non-damaged parts of the rate livers the author has found out the most definite negative changes located in intermediated zones of liver parts, both after skin criodestruction and with preceding usage of mexidol (in 7 weeks came the most displayed changes) after the beginning of the experiments; the leart displayed changes could be seen in periportal zones of the liver parts. The preceding usage of mexidol causes the considerable correction of the negative changes on various levels of liver structure, roused by the consequence of skin criodestruction especially between 1 and 3 days and since 14 day till the end of the experiment as well.

Key words: liver, morphological changes, skin criodestruction, mexidol, rates.