

**Міністерство охорони здоров'я України
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова**

ПРУС РУСЛАН ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 617.51-001-091-092.9

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

14.03.01 – нормальна анатомія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник:

- доктор медичних наук, професор **Аппельханс Олена Леонідівна**, Одеський національний медичний університет, завідувачка кафедри нормальної та патологічної клінічної анатомії.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Гунас Ігор Валерійович**, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, професор кафедри анатомії людини;
- доктор медичних наук, професор **Матешук-Вацеба Леся Ростиславівна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, завідувачка кафедри нормальної анатомії.

Захист відбудеться "27" квітня 2021 року о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.02 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

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

Автореферат розісланий "16" березня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради

І. М. Кириченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 (Лехан В. М, Гук А. П, 2010). 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 вартість їх лікування (Кириченко А.Г., 2012; Bailes J. et al., 2013; Shanko Y. et al., 2017). За даними ВООЗ, частота ЧМТ зростає в середньому на 2 % щороку (Кириченко А. Г., 2012).

ЧМТ має генералізований вплив на організм, викликаючи загальну адаптаційну реакцію, яка проявляється комплексом морфологічних змін не лише в осередку безпосереднього механічного пошкодження, а й в різних органах та системах організму (Фурсов І. В., Могила В. В., 2013). Важливе значення для сучасної медицини мають церебровісцеральні порушення при ЧМТ, що спричиняють цілий каскад молекулярних змін – вторинних уражень, які призводять до гіпоксії, вивільнення ендогенних 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 (Фурсов І. В., Могила В. В., 2013; Крылов В. В., Пурас Ю. В., 2013; Skowronek R. et al., 2016).

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 (Сундуков Д. В. и соавт., 2011; Зяблицев С. В. та співавт., 2012; Фурсов І. В., Могила В. В., 2013; Khudobiak M. M. et al., 2017; Bilbao-Meseguer I. et al., 2018). При цьому слід розуміти, що будь-яку шоківу (травматичну) ситуацію дослідники трактують в аспекті розвитку неспецифічної резистентної (захисної) реакції організму, яка в гострій фазі стає схожою до адаптаційного синдрому (Пурас Ю. В. и соавт., 2012; Аханоа Г. Ж. и соавт., 2017; McAllister T., 2011; Munakomi S., Cherian I., 2017).

Попри те, на даний час існує незначна кількість експериментальних досліджень, що розкривають морфологічні зміни 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 тяжкості в дитячому віці не проходить без наслідків (Bailes J. et al., 2013).

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 дисерта-

ції 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 в 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 щурів під впливом ЧМТ легкого ступеня тяжкості, є 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 Аппельханс 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 сту-

дентів 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 симпозіумів.

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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. 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.

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. Усі етапи експериментів затвердженні Комісією з питань біоетики ОНМедУ (протокол № 109-А від 04.11.2016).

Черепно-мозкову травму легкого ступеня тяжкості моделювали шляхом вільного падіння вантажу на фіксовану голову тварин, згідно методики (Ельський В. Н., Зяблицев С. В., 2008; Ostergard T. et al., 2016). Для відтворення ЧМТ використовували вертикально встановлену в штативі металеву направляючу трубку з 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 з 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 тютюнець 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 використовували тютюнець масою 34,5 г, що розвивав енергію удару 0,220 Дж (Ельський В. Н., Зяблицев С. В., 2008). Для статевонезрілих щурів імперичним шляхом був підібраний тютюнець 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 (Ельський В. Н., Зяблицев С. В., 2008). Виводили тварин з експерименту шляхом евтаназії (інгаляційне передозування ефіром). За допомогою стандартного пристрою робили миттєву декапітацію.

Матеріалом для гістологічного дослідження використовували тканини головного мозку, міокарду, печінки та нирок. Мікротомні зрізи товщиною 5 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином, за Ван-Гізеном, за Маллорі, трихромом та за Масоном. Мікроскопічне дослідження препаратів проводили з використанням світлового мікроскопу «Leica-DMLS» з імерсійним об'єктивом $\times 100$, та об'єктивами $\times 40$, $\times 20$. Фотографували гістологічні зразки камерою Canon EOS 550D з перехідником MA 150/50 і адаптером MA 986 зі збільшенням $\times 1.9$. Калібрування для проведення морфометрії проводили за допомогою слайду Meiji MA 285 з визначенням коефіцієнту співвідношення пікселя до мікрометра для кожного збільшення.

Усі морфометричні дослідження проводились виключно з первинними, неретагованими фотографіями формату Jpeg роздільною здатністю 5184×3456 з однаковими каліброваними даними для кожного збільшення (співвідношення пікселів до мкм). Всі лінійні розміри та калібрування знімків проводили за допомогою програми ImageJ ver.1.48u (Abramoff M. et al., 2004; Schneider C. et al., 2012; Schindelin J. et al., 2012) із використанням інструменту «straight line» при відповідному калібруванні для кожного збільшення.

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

Результати досліджень та їх аналіз. При гістологічному дослідженні головного мозку статевозрілих та статевонезрілих щурів після модельованої ЧМТ легкого ступеня тяжкості виявлено, 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 гострий період та у період ранніх проявів після ЧМТ найбільш активною реакцією гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) була у печінці та нирках. Однак вираженість та динаміка була різною у статевозрілих та статевонезрілих тварин. Так, у печінці та нирках статевозрілих тварин домінувало венозне повнокров'я, стаз крові у судинах усіх калібрів, розширення капілярів у нирках та синусоїдних капілярах у печінці, периваскулярні набряки та інфільтрати. Максимального значення у $10,17 [7,914; 12,67]$ мкм діаметр синусоїдних капілярів печінки статевозрілих тварин дося-

гав на 5-ту добу експерименту, що на 150 % більше показника контрольної групи ($p < 0,001$) із подальшим зниженням (табл. 1).

Таблиця 1

Діаметр синусоїдних капілярів печінки статевозрілих щурів після черепно-мозкової травми.

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; 11,815]	<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: тут і в наступних таблицях, 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.

Максимальне значення діаметра капілярів клубочків (табл. 2) та каналців (табл. 3) нефронів у статевозрілих щурів ми зафіксували на 7-му добу – 7,526 [6,265; 8,863] мкм та 8,702 [6,746; 9,821] мкм, що на 81,16 % та 88,48 % відповідно більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$), також із тенденцією до подальшого зниження (див. табл. 2, 3).

Таблиця 2

Діаметр капілярів клубочків нефрона нирки статевозрілих щурів після черепно-мозкової травми

Групи	N	M±SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	52	4,295±1,218	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 [5,756; 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

У той же час, максимальне значення діаметра капілярів міокарду статевозрілих тварин спостерігалось вже на 1-у добу після ЧМТ і становило 6,434±2,809 мкм із подальшим зниженням діаметра, що на 60,8 % більше за показник контрольної групи ($p < 0,001$). Системні зміни у ГМЦР серця також були максимальними на 1-у добу, поступово знижуючись на подальших термінах. Тоді як у печінці та нирках наростання змін ГМЦР спостерігалось до 5-7 доби. Таку відмінність у реакції ГМЦР

у нирках, печінці та серці статевозрілих тварин можна пояснити тим, що судини серця реагують, у 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 катаболічних процесів, що збільшує їхнє функціональне навантаження, а отже проявляється реакцією ГМЦР і у періоді ранніх проявів ТХ.

Таблиця 3

Діаметр канальців нефрона нирки статевозрілих щурів після черепно-мозкової травми

Групи	N	M±SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	36	4,603±1,725	4,515 [3,514; 5,645]	
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

У той же час слід підкреслити принципову відмінність реакції ГМЦР органів статевонезрілих щурів. Так, у печінці статевонезрілих тварин діаметр синусоїдних капілярів досягає максимального показника протягом експерименту вже на 1-у добу після ЧМТ – 3,722 [2,876; 4,898] мкм, що на 8,5 % більше показника контрольної групи (p<0,001), при подальшому різкому зниженні вже на 3-й день на 31 % до показника 2,375 [1,922; 2,845] мкм. Зменшений діаметр синусоїдних капілярів печінки статевонезрілих щурів спостерігався до останнього терміну дослідження включно (табл. 4).

Таблиця 4

Діаметр синусоїдних капілярів печінки статевонезрілих щурів після черепно-мозкової травми.

Групи	N	M ± SD	Me [25%; 75%]	p
Контроль	131	3,627±0,896	3,428 [3,059; 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

Спільними із статевозрілими у реакції ГМЦР статевонезрілих тварин були по-

внокров'я та стаз крові у венах та окремих артеріях із еритроцитарними складжами 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-у добу внаслідок збільшення серцевого викиду, як результат активації стресорного механізму серцево-судинної системи у відповідь на травму. В подальшому зменшення діаметра 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 випрямлення капілярів у місцях збереженої цитоархітектоніки, що свідчить про локальне збільшення тиску крові у синусоїдних капілярах, свідчить на користь даного припущення.

Зміни ГМЦР у нирках статевонезрілих щурів на 1-у добу після ЧМТ взагалі були помірними, і тільки на 3-ю добу відбувалося наростання змін ГМЦР, що проявлялося розширенням вен усіх калібрів та капілярів зі стазом крові та еритроцитарними складжами. Так само більш помірними були і зміни ГМЦР 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-у – 3-ю доби дослідження. У подальшому (на 3-ю – 21-у доби) в печінці та нирках статевонезрілих щурів домінували зміни паренхіми та стромі. Така особливість реакції ГМЦР молодих тварин може бути пов'язана із віковими особливостями симпатoadреналової та ендокринної систем, що характерно як для тварин.

У разі легкої ЧМТ зміни у паренхімі та стромі нирок статевозрілих щурів з'являються вже на 1-у добу після ЧМТ у вигляді дилатації компонентів каналцевого апарату та змінами його епітелію, фрагментації клубочків нефронів та лімфоцитарною інфільтрацією. Ці зміни досягають максимуму на 5-у та 7-у добу після травми та мають чітку тенденцію до зниження після цього. Супроводжуються вони вираженою реакцією ГМЦР. Особливо такі зміни є домінуючими у перехідній ділянці між мозковою та кірковою речовиною та у зовнішньому шарі мозкової речовини нирки щура (рис. 1).

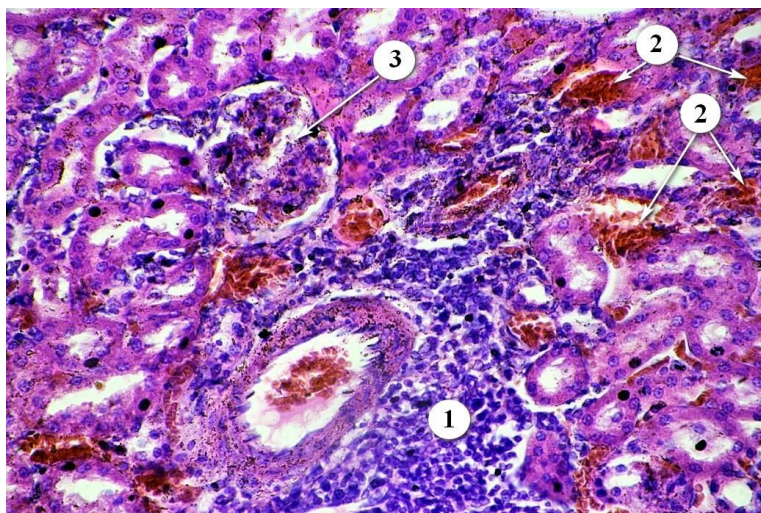


Рис. 1. Нирка статевозрілого щура на 5-у добу після черепно-мозкової травми. Периваскулярний лімфоцитарний інфільтрат (1) кіркового шару. Стаз крові (2) у суди-

нах та фрагментація клубочка (3) нефрона. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

Хоча динаміка змін має позитивну тенденцію після 7-ої доби 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.

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-ю добу експерименту і супроводжувались реакцією гемомікроциркуляторного русла та розширенням елементів каналцевого апарату та просвіту капсули нефрона (рис. 2).

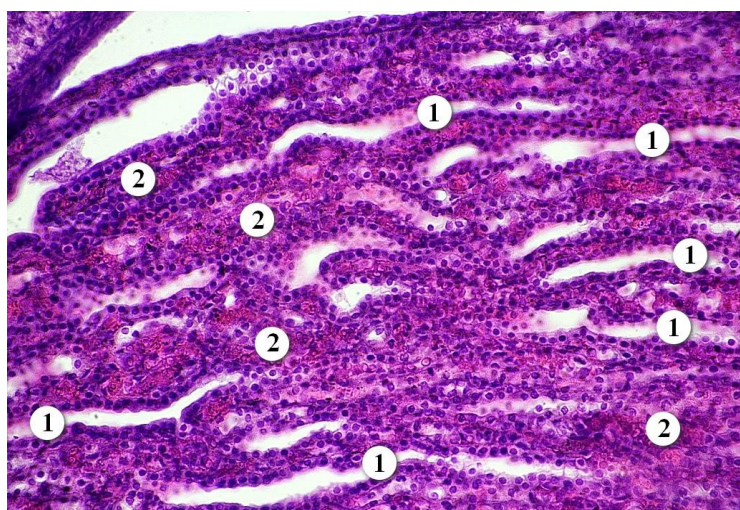


Рис. 2. Нирка статевонезрілого щура на 3-ю добу після черепно-мозкової травми. Дилатація капілярів (1) з еритроцитарними складжками (2) сосочкової частини піраміди. Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

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 щурів, 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. Така морфологічна відмінність може призводити до менших адаптаційних можливостей сечової системи статевонезрілих щурів при різних функціональних та патологічних станах.

Для печінки статевозрілих щурів зміни паренхіми не є характерними, вони проявлялися лише появою фокальних вогнищ із дистрофічно зміненими гепатоцитами, спорадичними фокальними некрозами та ділянками із зміненою цитоархітектонікою. Однак ці зміни не мали системного характеру. Іншою характерною рисою було відкладення колагену в стромі та в стінці центральних вен, а в окремих ділянках і у перисинусоїдальному просторі на 7-у добу після ЧМТ із тенденцією до посилення на 14-у та 21-у добу після ЧМТ (рис. 3).

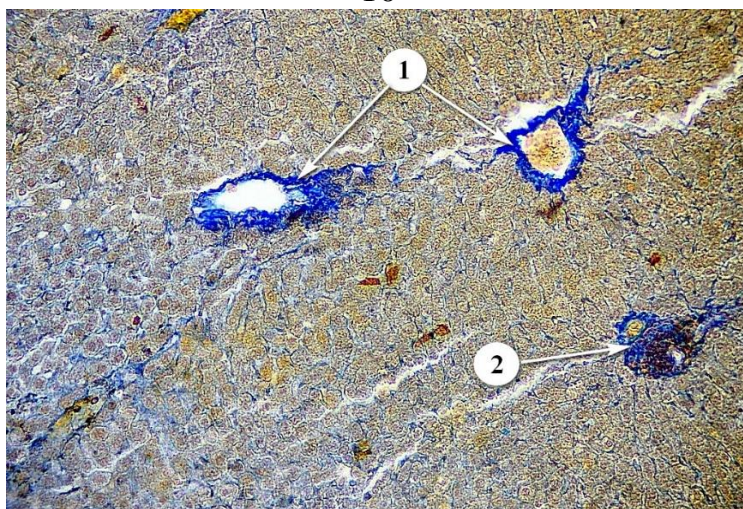


Рис. 3. Печінка статевозрілого щура на 14-у добу після черепно-мозкової травми. Колаген у стінці центральних вен (1) та навколо печінкової тріади (2). Заб. по Маллорі. Зб.: x 200.

Такі зміни, разом з виявленням лімфоцитарних інфільтратів, вказують на те, що навіть у період пізніх проявів травматичної хвороби та у періоді реабілітації, присутні залишкові явища, ініційовані травмою. У той же час, для морфології печінки статевонезрілих тварин характерними та домінуючими були саме зміни паренхіми, а не ГМЦР 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 цитоархітекτονіки та появою вогнищ регенерації після 7-ї доби експерименту. При цьому, на відміну від статевозрілих щурів, лімфоцитарні інфільтрати не були виявлені в жодному зразку. Спостерігалися лише поодинокі скупчення колагену навколо великих судин на пізніх термінах дослідження. Зміни інтенсивності накопичення колагену у зразках печінки статевонезрілих тварин у вигляді скупчення колагену периваскулярно навколо центральних вен, а також в окремих ділянках у перисинусоїдальному просторі були несистемними і не мали такого вираженого прояву, як у печінці дорослих тварин.

Зміни у міокарді щурів внаслідок ЧМТ, що виявлялися протягом дослідження, також відрізнялися в залежності від віку щурів. Для міокарду дорослих тварин характерним було наявність набряку інтерстицію із лімфоцитарними інфільтратами, поодинокі набряклі кардіоміоцити із базофільною цитоплазмою, набряком ядер та втраченою поперечною посмугованістю (рис. 4).

У статевонезрілих щурів були виявлені подібні зміни, однак вони носили більш системний характер. Зокрема в усіх досліджених зразках наявні зміни кардіоміоцитів субепікардіальної зони. Цілком вірогідно, що більша вираженість змін міокарду у статевонезрілих тварин обумовлена завершенням формування гемомікроциркуляторного русла, зокрема капілярної сітки. Як було відмічено раніше, структура міокарду статевонезрілих тварин після 15 доби від народження подібна до такої у дорослих щурів. Подальші зміни відбуваються за рахунок гіпертрофії. Як наслідок,

капілярна сітка відстає у рості за гіпертрофією кардіоміоцитів, що може вплинути на функціональний резерв ГМЦР міокарду при навантаженні, зокрема і при різних патологічних станах. Це припущення співзвучне із основним, на нашу думку, механізмом появи морфологічних змін строми та паренхіми в описаних органах – ендотеліальне ураження елементів ГМЦР різного рівня, що ініціює подальші функціональні зміни. Залишається незрозумілим і потребує подальшого вивчення більша вираженість змін кардіоміоцитів субепікардіальної зони статевонезрілих тварин.

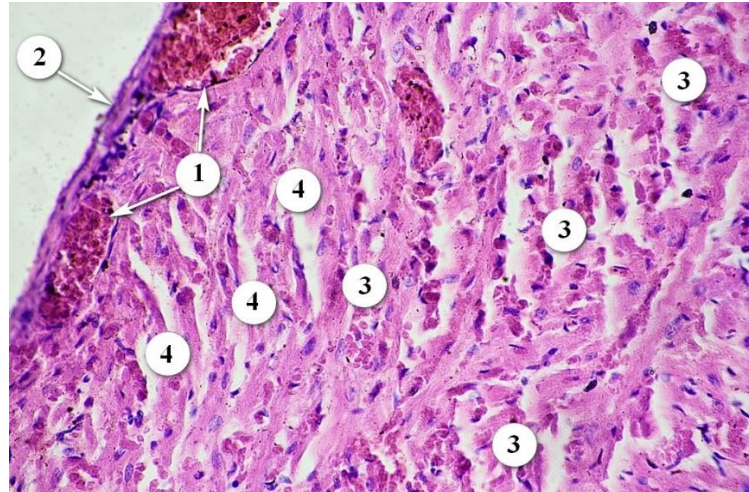


Рис. 4. Міокард статевозрілого щура на 3-ю добу після черепно-мозкової травми. Стаз крові у венах (1) під епікардом (2) та дилатація капілярів із еритроцитарними складжами міокарду (3). Набряк інтерстицію (4). Гематоксилін-еозин. Зб.: x 400.

Слід підкреслити системну відмінність у локальній імунній реакції у статевозрілих та статевонезрілих щурів. Для всіх досліджених зразків органів статевозрілих тварин була характерною 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 не спостерігалось. Реакція імунної системи на ЧМТ являється одним із ключових чинників, що моделює наслідки травми.

Якщо прогнозувати можливі наслідки виявлених змін у нирках та печінці, то це питання необхідно розділити на два періоди – гострий (до 7-ої доби, відповідає періоду ранніх проявів травматичної хвороби), та відтермінований (14 та більше діб, 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 сечостатевим апаратом та поглибити ступінь його ураження, зокрема при появі ниркової недостатності різного генезу. З іншого боку, морфологічні зміни на 3-у – 7-у добу дослідження в обох експериментальних групах щурів вказують на ризик ускладнення з боку сечової системи при наявності супутньої патології як до травми, так і у випадку, коли легка ЧМТ була частиною політравми або при інфек-

ційному ускладненні перебігу посттравматичного періоду, що є характерним для будь-якої травми.

Подібні висновки можна зробити і стосовно змін у печінці. Домінування пристосувально-компенсаторних змін, дистрофія клітин, запальна реакція та реакція ГМЦР у ранніх термінах на тому рівні, що ми спостерігали, не може викликати функціональне перевантаження «здорової» печінки, однак може ускладнити протікання супутньої патології або погіршити стан пацієнта у випадку політравми. Фіброзні прояви на 14-у – 21-у добу після ЧМТ легкого ступеню у печінці піддослідних тварин 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 вогнищевого фіброзу (заміщення рубцем кардіоміоцитів, що загинули), та хронічних процесів у випадку дифузного фіброзу (накопичення колагену в інтерстиції чи периваскулярному просторі, часто без загибелі кардіоміоцитів). 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 внаслідок ЧМТ в окремих випадках. З іншого боку, такі прояви є ознакою того, що ЧМТ легкого ступеню викликає не тільки компенсаторно-присосувальні 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, які пов'язують, зокрема, із змінами гемоциркуляції, в тому числі й з наростанням портальної гіпертензії у випадку склерозу печінки та ураженням стінок синусоїдних капілярів різного генезу. Порушення балансу системи закису азоту, яка функціонально тісно пов'язана з системою перекисного окислення ліпідів та системою вазорегуляції, може ініціювати склеротичні зміни у різних органах і є одним із ключових медіаторів склеротичних процесів. 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 перекисного 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. 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 ГМЦР та неспецифічного запального процесу.

Об'ємні висновки, що ми можемо зробити, ґрунтуючись на нашому дослідженні змін морфології внутрішніх органів внаслідок легкої ЧМТ, ставлять не менше запитань стосовно морфологічних механізмів цих змін. Адже, морфологічні зміни печінки, нирок та міокарду у експериментальних тварин після ЧМТ легкого сту-

пеня тяжкості мають чіткі ознаки залежно від віку. Так у статевозрілих щурів у всіх досліджуваних органах спостерігаються більш виразні порушення гемомікроциркуляторного русла, а у статевонезрілих щурів – дистрофічні зміни у паренхімі печінки та нирок. Також дистрофічні зміни кардіоміоцитів різного характеру у вигляді фокальних вогнищ. Наявних у літературі даних недостатньо, щоб повноцінно та комплексно трактувати виявлені нами зміни у печінці, нирках та серці щурів. Для подальшого розкриття механізмів таких проявів внаслідок 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 окису 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 неможливо, тим більше, що не всі зміни, виявлені нами, можливо 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 легкого ступеня тяжкості:

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 канальці 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 дрібновакуольну дистрофію 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 най-

більш 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 доби 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-ю 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-у – 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 ($p < 0,001$) з 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 зостав 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 дистрофія епітелію каналців), а також дистрофічні зміни кардіоміоцитів різного характеру у вигляді фокальних вогнищ.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ 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. (Здобувач виконав експериментальне дослідження, здійснив мікроскопічне дослідження органів, описання отриманих результатів, приймав участь в обговоренні результатів, підготував статтю

до друку)

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. (Здобувачу належить проведення експериментального дослідження, проведення мікроскопічного дослідження, описання отриманих результатів, приймав участь в обговоренні результатів, підготував статтю до друку)

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. (Здобувачу належить проведення експериментального дослідження, проведення мікроскопічного дослідження, описання отриманих результатів, приймав участь в обговоренні результатів, підготував статтю до друку)

4. Холодкова ОЛ, Прус РВ. Сучасні погляди на морфологічні порушення внутрішніх органів після черепно-мозкової травми. *Вісник проблем біології і медицини.* 2018; 1(3(145)): 46-50. (Здобувачу належить проведення пошуку та аналізу літературних джерел, описання отриманих результатів, приймав участь в обговоренні результатів, підготував статтю до друку)

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.* (Здобувачу належить проведення експериментального дослідження, проведення мікроскопічного дослідження, описання отриманих результатів, приймав участь в обговоренні результатів, підготував тези до друку)

7. 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.* (Здобувачу належить проведення експериментального дослідження, проведення мікроскопічного дослідження, описання отриманих результатів, приймав участь в обговоренні результатів)

8. 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.* (Здобувачу належить проведення експериментального дослідження, проведення мікроскопічного дослідження, описання отриманих результатів, приймав участь в обговоренні результатів, підготував тези до друку)

друку)

9. Prus R, Kholodkova O, Ternovyi D, Sadovska Y, 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.

(Здобувачу належить проведення експериментального дослідження, проведення мікроскопічного дослідження, описання отриманих результатів, приймав участь в обговоренні результатів)

10. 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.*

(Здобувачу належить проведення експериментального дослідження, проведення пошуку літератури, проведення мікроскопічного дослідження, описання отриманих результатів, приймав участь в обговоренні результатів, підготував тези до друку)

11. 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, 2017. С. 25-6. *(Здобувачу належить ідея експерименту, проведення експериментального дослідження, проведення мікроскопічного дослідження, описання отриманих результатів та їх аналіз)*

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 М. О, 2019. С. 365.* *(Здобувачу належить проведення експериментального дослідження, проведення мікроскопічного дослідження, описання отриманих результатів, приймав участь в обговоренні результатів, підготував тези до друку)*

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, 2017. С. 25. *(Здобувачу належить ідея експерименту, проведення експериментального дослідження, проведення мікроскопічного дослідження, описання отриманих результатів та їх аналіз)*

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. Ч. 1. С. 173-5. *(Здобувачу належить проведення експериментального дослідження, проведення мікроскопічного дослідження, описання отриманих результатів, приймав участь в обговоренні результатів).*

АНОТАЦІЯ

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

Дисертаційна робота присвячена дослідженню особливостей та морфології внутрішніх органів щурів різного віку за умов експериментальної механічної ЧМТ легкого ступеня тяжкості. 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. Досліджували головний мозок, міокард, печінку та нирки піддослідних тварин. В експерименті на білих щурах встановлено, що черепно-мозкова травма легкого ступеня тяжкості викликає гемодинамічні та морфологічні порушення головного мозку, печінки, міокарда та нирок, як статевозрілих так і статевонезрілих щурів.

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

АННОТАЦИЯ

Прус Р. В. Морфологические особенности головного мозга, печени, миокарда и почек крыс разного возраста в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы легкой степени тяжести. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 «Нормальная анатомия» – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2021.

Диссертация посвящена исследованию особенностей и морфологии внутренних органов крыс разного возраста в условиях экспериментальной механической ЧМТ легкой степени тяжести. Исследования проведены на 70 половозрелых (3-х месячных, весом 180-230 г) и 70 неполовозрелых (20-ти дневных, весом 20-25 г) белых крысах линии Вистар. Все животные были разделены на четыре группы: I - контрольная группа (10 половозрелых крыс) II - контрольная группа (10 неполовозрелых крыс) III - половозрелые крысы, которым моделировали механическую черепно-мозговую травму (ЧМТ) легкой степени тяжести (60 животных); IV - неполовозрелые крысы, которым моделировали механическую ЧМТ легкой степени тяжести (60 животных). Животных третьей и четвертой опытных групп выводили из эксперимента на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 14-й и 21-й день после моделирования ЧМТ. Исследовали головной мозг, сердце, печень и почки подопытных животных. В эксперименте на белых крысах установлено, что черепно-мозговая травма легкой

степени тяжести вызывает гемодинамические и морфологические нарушения в головном мозге, печени, миокарде и почках, как половозрелых так и неполовозрелых крыс.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма легкой степени тяжести, половозрелые крысы, неполовозрелые крысы, головной мозг, печень, миокард, почки, гемомикроциркуляторное русло.

ANOTATION

Prus R. V. Morphological peculiarities of the brain, liver, myocardium and kidneys of the 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.

The thesis is devoted to the study of the features and morphology of the internal organs of rats of different ages in the dynamics of the experimental mechanical TBI of mild severity.

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.

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.

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.

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. It was characteristic that young animals did not have, even insignificant, lymphocytic infiltrates; in adult animals they were observed at all periods of study.

The obtained results of the study expand the understanding of pathomorphological 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.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЧМТ	– черепно-мозкова травма
ГМЦР	– гемомікроциркуляторне русло
ТХ	– травматична хвороба

Підписано до друку 04.03.2021 р. Замовл. № 188.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8. Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

