

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Питання міжорганичних кореляцій, співвідношень частин і цілого – одне з центральних у морфології. В загальній системі координації гомеостазу важливу роль відіграє спинномозкова рідина (СМР) як біологічний субстрат провідного ієрархічного регуляторного рівня – гуморальне середовище головного і спинного мозку (С.Е. Johanson et al., 2008; В.С. Пикалюк та співавт., 2010). Інтегральні взаємозв'язки нервової системи з іншими провідними системами організму – ендокринною, імунною – широко вивчаються (А.Б. Полетаєв та ін., 2002; И.Г. Акмаєв, 2003; М.А. Пальцев та ін., 2008). Проте роль СМР у цих процесах оцінена недостатньо, визнана лише її участь у механізмах зв'язку між різними відділами центральної нервової системи.

Функції і біологічні властивості СМР пов'язані з наявністю в ній широкого спектру біологічно активних речовин різного походження, їх високою і тривалою активністю. Це – гіпоталамічні рилізінг-фактори (К. Shearer et al., 2011), гормони епіфізу (К.Е. Van Esseveldt et al., 1999; А. Rousseau et al., 1999), тропні гормони гіпофізу (С. Capatina et al., 2010; М.Л. Gheorghiu et al., 2011), меланоцитстимулюючий гормон (L.E. Pritchard et al., 2007), вазопресин, окситоцин, гормони периферійних ендокринних залоз та їх аналоги, які синтезуються клітинами мозку (D. Katalinic, 2007), нейропептиди, нейромедіатори, ендорфіни, гормони тимусу, фактори росту (С.С. Armstrong et al., 2000), простагландини, хоріонічний гонадотропін, α -фетопротеїн (V. Luis et al., 2010), біогенні аміни, амінокислоти, лізоцим, вітаміни та інші фізіологічно активні метаболіти (С. Kusminski et al., 2007). СМР як продукт клітин мозку є гуморальним посередником між периферійними органами і головним мозком, здійснює «гуморальний рефлекс», вперше сформульований Л.С. Штерн (1960).

Вивчення біологічних властивостей і складу СМР свавців і людини на даний час є гостро актуальним з науково-практичної точки зору. Так, низку захворювань мозку пов'язують з впливом СМР на функцію нейронів і глії. Активно вивчається склад СМР при різних патологічних станах у неврології і психіатрії, при ендокринних і соматичних захворюваннях (Т.С. Колмакова, 2005; А. Sinclair et al., 2007; R.A. Cecilia et al., 2007; D. Sharma et al., 2009). Відкриття нових біологічно активних речовин, формулювання концепції нейроімуноендокринної системи вказало на перспективні напрями подальших досліджень ролі СМР в організмі (В.В. Гриневич, 2004; И.Г. Акмаєв, 1998). Розвиток імунології головного мозку сформував питання міжвидової та індивідуальної імунологічної сумісності

ксеногенної СМР, що виявляється відсутністю імунопатологічних реакцій при її парентеральному введенні (А.Ю. Малашиха, 1999). Виявлені численні ефекти СМР при парентеральному введенні, показана можлива перспектива використання її як основи лікарських препаратів (А.В. Кубышкин, 2003; В.В. Ткач, 1986-2005). Найбільш відповідною до ліквору людини і найбільш доступною є СМР великої рогатої худоби, що спонукало розвиток ксенолікворології і ксенолікворотерапії (А.П. Фридман, 1971). В середині ХХ століття з'явилися роботи з використання методу гетеролікворотерапії в клініці (акушерстві, гінекології, неонатології, неврології, гематології) для лікування низки захворювань людей біопрепаратами на основі СМР корів (Е.М. Атанова, 1953; А.П. Фридман, 1971; С.Н. Куприянов, 1976; М.Е. Вартамян, 1993). У практичній медицині використовуються біопрепарати тканин сільськогосподарських тварин (М.Р. Гусева, 2010; Н.П. Волошина, 2011; G.L. Plosker et al., 2011), що вказує на перспективність розробки ін'єкційних біопрепаратів на основі СМР корів. Тому велику зацікавленість викликає вивчення комплексного впливу ксеногенної СМР при її парентеральному введенні на структуру і функцію органів, зокрема органів регуляторних систем.

Вченими кримської лікворологічної школи, засновником якої є проф. В.В. Ткач, вивчено вплив ксеногенної СМР на морфофункціональний стан шкіри, лімфатичних вузлів, кісткового мозку, генеративну функцію статевих залоз, гемодинаміку, мікроциркуляцію, обмін холестерину, епілептичну активність головного мозку, трофічні процеси (И.В. Заднипрный, 1981; В.Г. Топало, 1986; В.А. Королев, 1988; В.И. Бондаренко, 1989; А.Ю. Родин, 1990; В.В. Ткач, 2004; М.А. Кривенцов, 2009; Л.Р. Шаймарданова, 2011). Ці дослідження підтвердили біологічну активність ліквору, зокрема в нейрогуморальній регуляції. Проте, поза увагою вчених залишилися дослідження впливу ксеногенної СМР на функцію і структуру органів регуляторних систем у віковому аспекті для визначення точки дії ефектів СМР на інтегративні системи, для з'ясування її ролі в міжсистемних і міжорганних взаємозв'язках як морфологічного субстрату забезпечення гомеостазу. Дані дослідження мають важливе теоретичне значення та необхідні для перспективи створення на основі СМР великої рогатої худоби біопрепаратів направленої дії у медицині і ветеринарії, а також використання її як сировини для виділення біологічно активних речовин.

Отже, актуальність проблеми полягає в тому, що вивчення ролі ксеногенної СМР в реалізації міжорганної взаємодії регуляторних систем в експерименті відображає фундаментальне теоретичне

иммунопатологических реакций на введение ксеногенной СМЖ в ходе эксперимента и комплексный анализ ее анатомо-физиологических эффектов, проведенный в данном исследовании, созданы перспективы для разработки биопрепаратов направленного действия на основе СМЖ КРС для коррекции нейроэндокринных нарушений в медицине, ветеринарии, животноводстве и экспериментальной морфологии.

Ключевые слова: спинномозговая жидкость, нервная система, эндокринная система, репродукция, регуляция, белые крысы.

ANNOTATION

Bessalova Ye.Yu. «Xenogenic cerebrospinal fluid within the realization of organ interaction regulation systems (experimental study)». – The manuscript.

The Dissertation for Medical Doctor degree on specialties 14.03.01 – normal anatomy, 14.03.03 – normal physiology. – “Vinnitsa National Medical University named after N.I. Pirogov” MPH of Ukraine. – Vinnitsa, 2013.

A purpose of the Dissertation is to determine the role of a xenogenic cerebrospinal fluid (CSF) in the nervous and endocrine systems interactional mechanisms while these regulation systems morphofunctional indexes age-dependent dynamics experimental studying on white rats after a xenogenic CSF parenteral injections at various ontogenetic periods. It is the first time CSF shown as a morphological substrate at the homeostasis anatomophysiological component and also shown it's role in the intersystemic nervous and endocrine regulation. It allows to formulate a new scientific conception of xenogenic CSF morphophysiological regulatory effects. It also first time given a complex description and definition of neuroendocrine system morphofunctional changes after xenogenic CSF injection. That provides their systemic cognition at leading intention to disclose liquor's regulatory physiological role at an organism. Significant effects on white rats neuroendocrine system organs structure and function was established after lactating cow's SCF parenteral injections. A general principle of a xenogenic CSF is distinguished. It is a modeling of a donor's functional status within the recipient's organism. Considering no immunopathological response while the experimental study onto injection of CSF and it's anatomophysiological effects complex assessment there were set up challenging perspectives for directional bioactive drug product to be developed on a base cow's CSF and to be used in fields of medical and veterinary science, animal breeding and experimental morphology.

Key words: cerebrospinal fluid, nervous system, endocrine system, reproduction, regulation, white rats.

питання: біологічні властивості і регуляторну функцію СМР як гуморального середовища головного мозку. Вказуючи на ефекти дії СМР поза її природним резервуаром, робота торкається проблеми фізіологічного значення гематоенцефалічного бар'єру. Комплексне дослідження морфофункціональних змін органів регуляторних систем відкриває перспективи практичного використання СМР як основи біопрепаратів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського» «Онтогенетичні особливості морфофункціональних змін і процеси регенерації різних органів свавців при парентеральному введенні прижиттєво взятої ксеногенної спинномозкової рідини» (№ 0108U002090, шифр – 06/08).

Мета дослідження. Визначити закономірності взаємопов'язаних змін структурних і функціональних показників регуляторних систем білих щурів при парентеральному введенні ксеногенної СМР у різні періоди онтогенезу.

Завдання дослідження:

1. Визначити характер структурних змін головного мозку самців і самок білих щурів на органному і тканинному рівнях при парентеральному введенні ксеногенної СМР у різні періоди онтогенезу.

2. Виявити динаміку поведінкових реакцій самців і самок білих щурів у нормальних і стресогенних умовах, вивчити показники локомоторної асиметрії як прояв функціональних змін головного мозку при парентеральному введенні ксеногенної СМР.

3. Простежити закономірності структурних змін гіпофізу білих щурів на органному і тканинному рівнях як інтеграційної ланки нейроендокринної системи в умовах парентерального введення ксеногенної СМР з врахуванням статевого диморфізму в онтогенезі.

4. Вивчити співвідношення різних типів клітин трабекулярної частини аденогіпофіза білих щурів та їх ультраструктурні особливості як прояв функціональних змін в умовах парентерального введення ксеногенної СМР з врахуванням статевого диморфізму в онтогенезі.

5. Представити закономірності структурних змін щитоподібної залози білих щурів на органному і тканинному рівнях при парентеральному введенні ксеногенної СМР з врахуванням статевого диморфізму в онтогенезі.

6. З'ясувати динаміку рівня гормонів і гістофізіологічні індекси щитоподібної залози самців і самок білих щурів, що відображають її функціональний стан при парентеральному введенні ксеногенної СМР.

7. Встановити динаміку анатомічних змін органів репродуктивної системи білих щурів: сім'яників як органів-мішеней гіпофізарних гормонів, матки як органу-мішені оваріальних гормонів при парентеральному введенні ксеногенної СМР в онтогенезі.

8. Дослідити функціональні зміни в системі репродукції білих щурів: поведінку спаровування, статеву мотивацію, фертильність, рівень статевих гормонів, естральні цикли – як віддзеркалення нейроендокринного статусу на організменому і популяційно-видовому рівнях організації при парентеральному введенні ксеногенної СМР.

9. Провести аналіз показників лейкоцитарної формули крові білих щурів, яка є маркером неспецифічних адаптаційних реакцій організму при парентеральному введенні ксеногенної СМР.

10. Визначити онтогенетичні процеси білих щурів – динаміку росту, старіння і тривалість життя, що інтегрально характеризують статус регуляторних систем при парентеральному введенні ксеногенної СМР.

11. Узагальнити закономірності морфофункціональних змін показників регуляторних систем білих щурів при парентеральному введенні ксеногенної СМР і показати її роль в міжорганній взаємодії, сформулювавши концепцію регуляторних ефектів ксеногенної СМР.

Об'єкт дослідження – онтогенетичні закономірності морфофункціональних змін регуляторних систем під впливом біопрепаратів.

Предмет дослідження – морфофункціональні показники головного мозку, гіпофізу, щитоподібної залози, органів репродуктивної системи; онтогенетичні процеси, лейкоцитарна формула і рівень гормонів сироватки крові самців і самок білих щурів при парентеральному введенні ксеногенної СМР в різні періоди онтогенезу в експерименті.

Методи дослідження: 1. Морфологічні методи: а) макроскопічні (опис і органометричне дослідження нативних органів) – для визначення структури головного мозку, гіпофізу, щитоподібної залози, матки, сім'яників на органному рівні; б) мікроскопічні – світлова і трансмісійна електронна мікроскопія (опис і гістометричне дослідження органів, мазків) – для визначення структури головного мозку, гіпофізу, щитоподібної залози на тканинному рівні, підрахунку лейкоцитарної формули, визначення стадій естрального циклу. 2. Фізіологічні методи (спостереження за динамікою приросту маси

Дисертація посвящена определению роли ксеногенной СМЖ в механизмах реализации межорганного взаимодействия регуляторных систем. В эксперименте на 262 белых крысах изучена динамика морфофункциональных показателей регуляторных систем при парентеральном введении ксеногенной СМЖ лактирующих коров в различные возрастные периоды. Изучены возрастные особенности, ранние и отдаленные эффекты действия ксеногенной СМЖ при различных схемах ее введения. Впервые показана СМЖ как морфологический субстрат в анатомо-физиологической составляющей гомеостаза, ее роль в межсистемной регуляции. Это позволило открыть новое научное направление, являющееся концепцией регуляторных эффектов ксеногенной СМЖ. Впервые дано комплексное описание и трактовка морфофункциональных изменений органов нейроэндокринной системы при введении ксеногенной СМЖ, обеспечивающее их систематическое восприятие в рамках ведущего замысла раскрытия регуляторной роли ликвора в организме.

Установлено увеличение индекса энцефализации при воздействии СМЖ и выявлены ее комплексные эффекты на поведенческие реакции. Ксеногенная СМЖ вызывает структурные изменения гипофизов и органов-мишеней гипоталамических гормонов в зависимости от возраста и пола, оказывая ингибирующее действие или ростостимулирующий эффект с изменением гистотопографических параметров органов. Введение СМЖ лактирующих коров сглаживает половые отличия структуры органов у крыс-реципиентов, оказывая феминизирующий эффект на эндокринные железы самцов; влияет на половую цикличность самок, снижает половую активность и проявление половой мотивации крыс, вызывает временное бесплодие самцов и снижает плодовитость самок. Выявлены изменения соотношения клеточных популяций крови, отражающие иммуномодулирующее и протекторное действие СМЖ. При введении СМЖ зафиксировано значимое увеличение продолжительности жизни самцов и самок крыс.

Обобщены закономерности морфофункциональных изменений органов нейроэндокринной системы и установлено преимущественно центральное действие ксеногенной СМЖ при ее парентеральном введении в эксперименте с последующей реализацией каскада эндогенных регуляторных эффектов. Показана ведущая роль гипофиза как интегрирующей железы эндокринной системы. Установлено максимальное действие СМЖ в перинатальном периоде развития и ослабление ее эффекта по мере созревания. Установлен общий принцип действия ксеногенной СМЖ – моделирование в организме реципиента функционального состояния донора. Ввиду отсутствия

АНОТАЦІЯ

Бессалова Є.Ю. «Ксеногенна спинномозкова рідина в реалізації міжорганної взаємодії регуляторних систем (експериментальне дослідження)». – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальностями 14.03.01 – нормальна анатомія, 14.03.03 – нормальна фізіологія. – Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова МОЗ України. – Вінниця, 2013.

Дисертація присвячена визначенню ролі ксеногенної СМР в реалізації міжорганної взаємодії регуляторних систем при вивченні в експерименті на білих щурах вікової динаміки морфофункціональних показників органів нейроендокринної системи при парентеральному введенні ксеногенної СМР в різні періоди онтогенезу. Вперше показана СМР як морфологічний субстрат в анатомо-фізіологічній складовій гомеостазу, її роль в міжсистемній регуляції. Це дозволило започаткувати новий морфо науковий напрям, що є концепцією регуляторних морфо-фізіологічних ефектів ксеногенної СМР. Вперше надано комплексний опис і трактування морфофункціональних змін органів нейроендокринної системи при введенні ксеногенної СМР, що забезпечує їх систематичне сприйняття в рамках провідного задуму розкриття регуляторної фізіологічної ролі ліквору в організмі. Встановлений виражений ефект СМР лактуючих корів на структуру і функцію органів нейроендокринної системи білих щурів. Встановлений загальний принцип дії ксеногенної СМР – моделювання в організмі реципієнта функціонального стану донора. Зважаючи на відсутність імунопатологічних реакцій на введення ксеногенної СМР в ході експерименту і комплексний аналіз її анатомо-фізіологічних ефектів, створені перспективи для розробки біопрепаратів направленої дії на основі СМР корів для використання в медицині, ветеринарії, тваринництві та експериментальній морфології.

Ключові слова: спинномозкова рідина, нервова система, ендокринна система, репродукція, регуляція, білі щури.

АННОТАЦИЯ

Бессалова Е.Ю. «Ксеногенная спинномозговая жидкость в реализации межорганного взаимодействия регуляторных систем (экспериментальное исследование)». – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальностям 14.03.01 – нормальная анатомия, 14.03.03 – нормальная физиология. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины. – Винница, 2013.

тіла, вивчення поведінкових реакцій у звичайних і стресогенних умовах, показників локомоторної асиметрії, фертильності самців і самок, визначення рівня гормонів сироватки крові, тривалості життя) – для прижиттєвого дослідження інтегральних показників функції регуляторних систем. 3. Статистичні методи (визначення середніх величин і їх похідних, кореляційний аналіз) – для визначення вірогідних відмінностей кількісних показників та виявлення зв'язків між ними.

Наукова новизна одержаних результатів. Результати дисертаційного дослідження мають пріоритетний характер. Уперше на репрезентативному експериментальному матеріалі подано комплексний опис і трактування морфофункціональних змін регуляторних систем самців і самок білих щурів при парентеральному введенні ксеногенної СМР у різні періоди онтогенезу, що включає сукупність складових: морфофункціональні показники головного мозку, гіпофізу, щитоподібної залози, органів репродуктивної системи; онтогенетичні процеси, лейкоцитарну формулу і рівень гормонів сироватки крові. СМР як природне гуморальне біологічно активне середовище головного мозку при введенні в організм за межами гематоенцефалічного бар'єру викликає комплексні взаємозв'язані структурні і функціональні зміни у реципієнтів. З боку центральної нервової системи зафіксовано збільшення індексу енцефалізації, зміни темпів диференціювання сенсомоторної кори, зміни поведінкових реакцій із зниженням активності щурів, інверсія показників локомоторної асиметрії під впливом ксеногенної СМР. Виявлені ефекти стимуляції ендокринної системи: збільшення проміжної частки гіпофізу, ознаки активації аденотропоцитів, пролактоподібний ефект; приріст паренхіми щитоподібної залози, вмісту тироксину у сироватці крові. Встановлений виражений гальмівний ефект СМР лактуючих корів на показники репродукції самців и самок щурів. Встановлена значна протекторна дія ксеногенної СМР на вікові зміни резистентності і онтогенез щурів: гальмування процесів старіння.

Вперше показано СМР як морфологічний субстрат в анатомо-фізіологічній складовій гомеостазу, висвітлено її роль у міжорганній взаємодії регуляторних систем. Це дозволило відкрити новий морфофункціональний науковий напрям у вивченні регуляторних ефектів ксеногенної СМР. Теорія єдності нейроімунендокринної регуляції і ролі СМР в її втіленні зіграла роль нового підходу пізнання для вирішення фундаментального наукового питання. Відсутність імунопатологічних реакцій на введення ксеногенної СМР в ході експерименту і комплексний аналіз її анатомо-фізіологічних ефектів

дозволяють обґрунтувати перспективи розробки біопрепаратів направленої дії на основі СМР великої рогатої худоби для корекції нейроімунноендокринних порушень в медицині, ветеринарії, тваринництві і експериментальній морфології і фізіології. Представлена робота відкриває можливість подальших досліджень регуляторної ролі СМР на клітинному, субклітинному і молекулярному рівнях організації.

Практичне значення одержаних результатів. Матеріали, отримані в дисертаційному дослідженні, сприяють розвитку фундаментальних знань про закони будови і функціонування живих систем: вивчені біологічні властивості СМР і її роль у взаємодії регуляторних систем організму мають важливе теоретичне значення і доповнюють базу знань лікворології. Дані про вікову макромікроанатомію і фізіологію органів нейроендокринної системи, отримані у цьому дослідженні, можуть бути використані в подальших роботах з екологічної, хронобіологічної, репродуктивної, вікової, порівняльної морфології і для оцінки патології даних органів.

Робота є експериментально-теоретичним обґрунтуванням використання СМР великої рогатої худоби як сировинної бази для виготовлення лікарських біопрепаратів із заданими властивостями, а також середовища для виділення біологічно активних речовин різних груп. Наведені в дисертації дані необхідні при подальшій розробці лікарських препаратів з перспективою їх використання для корекції регуляторних порушень шляхом комплексної направленої дії на інтегруючі системи. Під час подальших розробок у цьому напрямку шляхом моделювання фізіологічного стану донора, варіювання міжвидовими і міжстатевими взаєминами «донор-реципієнт» можливе створення біопрепаратів із заданими властивостями для використання у медицині, ветеринарії, тваринництві, а також при експериментальних дослідженнях.

Матеріали дисертації впроваджені у навчальний процес і наукову роботу кафедр нормальної анатомії людини, гістології, цитології і ембріології, медичної біології, паразитології і генетики ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського», кафедри анатомії і фізіології тварин і кафедри охорони праці і безпеки життєдіяльності з курсами гістології і радіобіології Південної філії Національного університету біоресурсів і природокористування України «Кримський агротехнологічний університет»; кафедр анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ДУ «Луганський державний медичний університет», ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.

здоровоохоронення: тр. КГМУ ім. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2009. – Т. 145, Ч. V. – С. 163.

44. Бессалова Е.Ю. Структура поведения белых крыс при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости: матер. наук.-практ. конф. «Морфогенез і патологія кісткової, ендокринної та імунної системи в умовах промислового міста» (Луганськ, 22-23 квітня 2009 року) / Е.Ю. Бессалова // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т.8, № 2. – С. 238.

45. Бессалова Е.Ю. Парентерально введенная ксеногенная спинномозговая жидкость как фактор, воздействующий на онтогенез белых крыс: матер. симпозиума «Югра Эмбрио – 2011» / Е.Ю. Бессалова // Морфология. – 2011. – Т. 140, № 5. - С. 39.

46. Бессалова Е.Ю. Ксеногенная спинномозговая жидкость в механизмах взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем / Е.Ю. Бессалова // Kluczowe aspekty naukowej działalności - 2012: materiały VIII Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji 7-15 stycznia 2012 roku. – Przemysł: Nauka i studia, 2012. – Vol. 14. Medycyna. Nauk biologicznych. – P. 14-17.

47. Бессалова Е.Ю. Возрастные показатели гистологического строения щитовидной железы белых крыс при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Veda a technologie: krok do budoucnosti – 2012: materiały VIII Mezinárodní vědecko-praktická konference, 27.02.2012-05.03.2012. – Praha: Publishing House «Education and Science» s.r.o., 2012. – Díl. 27. Lekarství. – S. 96-98.

48. Бессалова Е.Ю. Морфофункциональные взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем при действии ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова, Е.Е. Дзюба // Материалы 84-й межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2012. – С. 86. (*Здобувач брав участь у постановці експерименту, аналізі даних*).

49. Бессалова Е.Ю. Иммуноотропное и геропротекторное действие ксеногенной спинномозговой жидкости – перспективы практического применения / Е.Ю. Бессалова // Анатомио-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології: матеріали 3-го симпозиуму (Чернівці, 20 квітня 2012 р.) / за ред. Ю.Т. Ахтемійчука. - Чернівці: БДМУ, 2012. - С. 83-84.

Кривенцов, Е.Ю. Бессалова // Материалы 79-й межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2007. – С. 43. *(Здобувач брав участь у розробці методу отримання та кріоконсервації біопрепарату СМР корів).*

38. Кривенцов М.А. Зміни морфометричних показників органів нейроендокринної системи білих шурів при парентеральному введенні ксеногенної спинномозкової рідини / М.А. Кривенцов, Є.Ю. Бессалова // Молодь та поступ біології: зб. тез третьої Між народ. наук. конф. студентів і аспірантів (23-27 квітня 2007 року, м. Львів). – Львів, 2007. – С. 476-477. *(Здобувач брав участь у постановці експерименту, обробці матеріалу, проаналізував дані, сформулював висновки).*

39. Бессалова Е.Ю. Влияние ксеногенной спинномозговой жидкости на рост и развитие млекопитающих / Е.Ю. Бессалова // Актуальні питання біології та медицини: зб. наук. робіт за матеріалами VI Міжрегіональної наукової конференції, Луганськ, 22-23 травня 2008 року. – Луганськ: Альма-матер, 2008. – С. 20-21.

40. Бессалова Є.Ю. Спинномозкова рідина – до вдосконалення медичної термінології / Є.Ю. Бессалова // XII Конгрес світової федерації українських лікарських товариств: тези доповідей Івано-Франківськ, 25-28 вер. 2008р. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 579.

41. Биологические эффекты спинномозговой жидкости как гуморальной среды центральной нервной системы: материалы IX Международного конгресса Международной ассоциации морфологов / В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова, В.А. Королев, М.А. Кривенцов, В.В. Киселев, Л.Р. Шаймарданова, Т.П. Конькова, Е.А. Беялова, Д.В. Шатов // Морфология. – 2008. – Т.133, №. 2. – С. 106-107. *(Здобувач брав участь у аналізі результатів впливу СМР на регуляцію функцій).*

42. Онтогенетические особенности морфофункциональных характеристик и регенераторных потенциалов различных органов и систем при введении спинномозговой жидкости: тез. докл. конф. VI Съезд АГЭ России. Саратов, 23-25 сентября 2009 года / В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова, М.А. Кривенцов, Л.Р. Шаймарданова, В.В. Киселев // Морфология. – 2009. – Т. 136., № 4. – С. 113. *(Здобувач брав участь у аналізі результатів щодо впливу СМР на нейроендокринну систему).*

43. Бессалова Е.Ю. Онтогенетические особенности влияния ксеногенной спинномозговой жидкости на динамику роста белых крыс: тез. докл. II науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы современной медицины» / Е.Ю. Бессалова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического

Горбачевського МОЗ України), ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), Медичного інституту Сумського державного університету, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія», Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, Запорізького державного медичного університету, Буковинського державного медичного університету; в практику тваринництва у ВАТ «Широке» і ВАТ «Партизан» Сімферопольського району АР Крим, в практику експериментальних досліджень морфологічної лабораторії ДУ «Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського».

Особистий внесок здобувача. Дисертація виконана здобувачем самостійно. Автором особисто проведено патентний пошук й аналіз літератури з досліджуваної проблеми. Разом із науковими консультантами сформульовано мету і завдання дослідження, розроблено методологічний підхід, відповідно до якого автором самостійно проведені експерименти, забір СМР у корів, виконані морфологічні і функціональні дослідження, статистична обробка, проведений аналіз та узагальнення отриманих результатів. Разом з науковими консультантами обґрунтовані наукові положення, висновки і практичні рекомендації. Дисертантом не було використано результати її кандидатської дисертації, предметом дослідження якої були морфофункціональні показники яєчників ссавців в умовах введення ксеногенної СМР, що відображено в огляді літератури.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено й обговорено: на 79-й науково-практичній конференції молодих вчених Кримського державного медичного університету (Сімферополь, 2007); III-й міжнародній конференції «Молодь та поступ біології» (Львів, 2007); конференції «Морфогенез і патологія кісткової системи в умовах промислового регіону» (Луганськ, 2007); XII-му Конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Івано-Франківськ, 2008); IX-му конгресі Міжнародної асоціації морфологів (Бухара, 2008); VI-му з'їзді анатомів, гістологів і ембріологів Росії (Саратов, 2009); II-й науково-практичній конференції «Актуальные проблемы современной медицины» (Сімферополь, 2009); конференції «Морфогенез і патологія кісткової, ендокринної та імунної системи в умовах промислового міста» (Луганськ, 2009); IV-х Пироговських читаннях та V-му конгресі анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (Вінниця, 2010); конференції «Актуальні проблеми сучасної морфології» (Полтава, 2011); III-му симпозіумі «ЮГРА-ЭМБРИО-

2011. Закономерности эмбриофетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных» (Ханти-Мансійськ, 2011); конференції «Актуальные вопросы оперативной хирургии и клинической анатомии» (Гродно, 2011); конференції «Сучасні засоби дослідження в морфології» (Луганськ, 2011); міжнародних конференціях «Kluczowe aspekty naukowej działalności» (Пшемисль, 2012), «Veda a technologie: krok do budoucnosti» (Прага, 2012), «Probleme actuale ale morfologiei» (Кишинів, 2012); 84-й конференції молодих вчених «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (Сімферополь, 2012), 3-му симпозиумі «Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології» (Чернівці, 2012); на засіданні Кримського відділення наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (2012); на спільному засіданні кафедр нормальної анатомії, нормальної та патологічної фізіології, медичної біології ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського» 17.12.2012 року.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 49 наукових робіт, зокрема – 1 монографія (у співавторстві), 24 статті у фахових виданнях України (20 – без співавторів, 1 – в електронному виданні), 3 – в журналах та збірниках країн СНД, 2 – оглядові статті у фахових виданнях, 1 – в фаховому виданні для біологічних спеціальностей, введеному в міжнародні наукометричні бази, 1 – в не фаховому виданні України, 16 тез у матеріалах наукових форумів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 446 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 5 розділів результатів власних досліджень, аналізу і узагальнень результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Роботу ілюстровано 118 рисунками (зокрема 4 макрофотографії, 89 мікрофотографій, 5 блок-схем, 18 діаграм, 2 зразки протоколів), 65 таблицями (ілюстрації і таблиці займають 81 сторінку). Список джерел включає 586 робіт: 368 – кирилицею та 218 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. СМР отримували від здорових лактуючих корів протягом 2 тижнів після отелення (фізіологічна ановуляція). Забір ліквору здійснювали методом субокципітальної пункції. СМР відбирали у стерильні системи і в рідкому азоті доставляли до Кримської республіканської станції переливання крові, де її зберігали при температурі -40°C. Був розроблений метод

32. Бессалова Е.Ю. Органометрические показатели гипофизов самок белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Актуальные вопросы оперативной хирургии и клинической анатомии: матер. Международ. науч.-практ. конф., посвященной 50-летию кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии / Ю.М. Кислевский (отв. редактор) [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 23-27.

33. Роль цереброспинальной жидкости в механизмах взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем / В.С. Пикалюк, В.А. Королев, Е.Ю. Бессалова, В.В. Ткач (мл), В.В. Киселев, Т.П. Макалиш // Probleme actuale ale morfologiei: materialele Conferinței științifice internaționale dedicată centenarului profesorului B.Z. Perlin / Pia Catereniuc (sub redactia). – Chișinău: Sirius SRL, 2012. – P. 312-316. (*Здобувачем проаналізовани результати власних досліджень дії СМР*).

34. Бессалова Е.Ю. Динамика массы млекопитающих при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости: матер. 60 юбилейной науч.-практ. конф. студентов та молодых вчених “Актуальні проблеми сучасної медицини” / Е.Ю. Бессалова, В.В. Ткач // Український науково-медичний молодіжний журнал. Спец. вип. до 165-річчя НМУ та 125-річчя СНТ. – К., 2006. – С. 50. (*Здобувач брав участь у постановці експерименту, проаналізував отримані дані*).

35. Изменения органов нейроэндокринной системы самок белых крыс при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е. Бессалова, Е. Дзюба, А. Ярославенко, В. Кинигопуло // Материалы 79-й межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2007. – С. 40. (*Здобувач керував роботою студентів, які є співавторами, брав участь у постановці експерименту, обробці матеріалу, проаналізував отримані дані та редагував текст статті*).

36. Исследование токсичности и пирогенности прижизненно взятой ксеногенной спинномозговой жидкости лактирующих коров / В.В. Ткач, А.В. Самсонова, Ю.С. Гажеман, В.В. Киселев, М.А. Кривенцов, Е.Ю. Бессалова // Материалы 79-й межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2007. – С. 42. (*Здобувач брав участь у розробці препарату на основі СМР, дослідженні її біологічних властивостей*).

37. Технические условия прижизненного взятия и хранения спинномозговой жидкости крупного рогатого скота по Ткачу В.В. (мл.) / В.В. Ткач, А.В. Самсонова, Ю.С. Гажеман, В.В. Киселев, М.А.

Український морфологічний альманах. – 2011. – Т.9, № 4. – С. 5-6. (*Здобувачем виконано забарвлення гіпофізів, аналіз даних*).

24. Бессалова Е.Ю. Строение щитовидной железы белых крыс при введении ксеногенной спинномозговой жидкости до наступления полового созревания / Е.Ю. Бессалова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – Т.12, № 2 (40). – С. 11-13.

25. Бессалова Е.Ю. Цитология и ультраструктура трабекулярной части аденогипофиза белых крыс и ее регуляторные эффекты при введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т.10, № 2. – С. 26-28.

26. Пат. на корисну модель 65154 Україна, МПК А 61К 35/24, А 61К 35/12 Спосіб отримання біологічного препарату ліквору / Пикалюк В.С., Ткач В.В., Кривенцов М.А., Шаймарданова Л.Р., Бессалова Є.Ю., Кісельов В.В., Зайвий Ю.П., Лесковський А.О., власник ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського». – № u201106266; заявл. 19.05.2011, опубл. 25.11.2011, Бюл. № 22. (*Здобувач брав участь у аналізі спеціальної літератури, у складанні заявки, опису та формули винаходу*).

27. The some immunobiological properties of a cerebrospinal fluid: cytotoxic, cytolytic effects, use of a cerebrospinal fluid as a nutrient medium for the cultivation of cells and tissues / М.А. Kriventsov, V.V. (jr.) Tkach, Ye.Yu. Bessalova, V.V. Kiselev // Таврический медико-биологический вестник (English Edition). – 2007. – Т. 10, № 3. – С. 257-259. (*Здобувачеві належить висловлена у статті гіпотеза участі СМР у механізмах взаємодії імунної і репродуктивної систем, формулювання висновків*).

28. Бессалова Е.Ю. Спинномозговая жидкость: терминологический (смысловой, орфографический) и исторический аспекты / Е.Ю. Бессалова // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 96-100.

29. Бессалова Е.Ю. Поведенческая активность и тревожность крыс в условиях «открытого поля» в норме и при парентеральном введении ксеногенной цереброспинальной жидкости / Е.Ю. Бессалова // Нейрофизиология. – 2011. – Т. 43, № 5. – С. 426-434.

30. Бессалова Е.Ю. Сезонная динамика эстральных циклов белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 5-8.

31. Бессалова Е.Ю. Показатели локомоторной асимметрии белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Асимметрия. – 2011. – Т.5, № 2. – С. 3-10.

отримання біопрепарату СМР, що відображене у патенті України на корисну модель № 65154. Використаний спосіб отримання СМР зберігає її фізіологічну активність.

У зв'язку зі специфікою об'єкту дослідження для демонстрації ефектів СМР робота побудована за анатомо-фізіологічним принципом. Дослідження проведене на 262 білих щурах (нащадках лінії Вістар 3-4 покоління) і включало два експерименти: морфологічний – для визначення структури органів та фізіологічний – для дослідження функціональних показників (таблиця 1).

У морфологічному експерименті щурі розподілені на 6 груп: 1 – пренатального періоду (плоди 3-го тижня), 2 новонароджені (1 доба життя), 3 – молочного вигодовування (10 доба), 4 – нестатевозрілі (30 доба), 5 – ранньої зрілості (90 доба), 6 – розквіту репродукції в період вагітності самок (150 доба). Ліквор вводили з розрахунку разової дози 2 мл/кг (В.В. Ткач, 1996-2000) в очеревинну порожнину (2-4 групи) та внутрішньом'язово (інші групи). У пренатальному періоді СМР плодам не вводили, враховували лише непрямий вплив її при введенні вагітним самкам (1 група – приплід самок 6 групи). Залежно від віку в кожній групі разова доза СМР становила 0,012; 0,02; 0,1; 0,3; 0,5-0,6 мл, відповідно. На підставі попередніх досліджень, передбачали мінімальний ефект від однократного введення СМР зрілим щурам, тому 3-місячним щурам проводили багаторазове введення СМР через день протягом 30-ти діб (90-120 доби життя – короткий інтенсивний курс) та багаторазове введення СМР 1 раз в 7 діб упродовж 3 місяців (90-180 доби життя – тривалий неінтенсивний курс). Курсова доза становила близько 8 мл при проведенні короткого і тривалого курсів, оскільки число ін'єкцій (16) і разова доза (2 мл/кг) були ідентичні.

Дослідження проведені на самцях і самках. Перша і друга підгрупи 5 групи і 6 група включають лише самок і дозволяють вивчити структуру нейроендокринних органів залежно від репродуктивного статусу: 6-місячні самки 1-4 груп не мали приплоду, 5 групи – народжували, 6 групи – лактуючі самки того ж віку.

Для вивчення динаміки морфологічних змін тварин виводили з експерименту поетапно. Щурів 1, 2 і 3 груп – у віці 30 і 180 діб; 4 – 60, 90 та 180 діб; 5 – 180 діб (I та II підгрупи) через місяць після припинення лактації у самок та у 270 діб (III підгрупа). Самок 6 групи забивали до припинення лактації. Отже, при введенні СМР на ранніх етапах розвитку (1-4 групи) досліджували ранній і віддалений ефекти її дії, при введенні вагітним самкам (6 група) – ранній ефект, у 5 групі – віддалений ефект.

Таблиця 1

| Групи тварин та умови експерименту | | | | | | |
|------------------------------------|--------------|---|-----------------|--------------------|--|--|
| МОРФОЛОГІЧНИЙ ЕКСПЕРИМЕНТ | | | | | | |
| Група, віковий період | Вік | Маса (г) | Кількість шурів | Вік забою (діб) | Маніпуляції | |
| | | | | | дослід | контроль |
| 1 пренатальний | 3 тиж-день | до 6 | 6♂, 6♀ | 30 | одноразове в/м введення СМР самці | 0,9 % NaCl в/о, в 1 і 10 добу; забій: 6♂, 6♀ в 30 діб, 6♂, 6♀ - в 180 |
| 2 новонароджений | 1 доба | 6-7 | 6♂, 6♀ | 180 | | |
| 3 молочного годування | 10 діб | 11-12 | 6♂, 6♀ | 30 | одноразове в/о введення СМР | 0,9 % NaCl в/м в 30 діб; забій: 6♂, 6♀ в 60, 90 діб |
| | | 6♂, 6♀ | 180 | | | |
| 4 нестатевозрілий | 30 діб | 45-50 | 6♂, 6♀ | 60 | | |
| | | 6♂, 6♀ | 90 | | | |
| 5 ранньої статевої зрілості | I 90 діб | 150-160 | 6♀ | 180 | одноразове в/м введення СМР | 0,9 % NaCl в/м через день протягом 30 діб; забій: 6♀ в 180 діб |
| | II 90 діб | 150-160 | 6♀ | 180 | багаторазове в/м введення СМР через день протягом 30 діб | |
| | III 90 діб | 150-160 | 6♂, 6♀ | 270 | багаторазове в/м введення СМР раз в 7 діб протягом 3 місяців | 0,9 % NaCl в/м раз в 7 діб протягом 3 місяців; забій: 6♂, 6♀ в 270 діб |
| 6 вагітні самки, зрілість | 150 діб | 230-300 | 6♀ | 180 | одноразове в/м введення СМР на 3 тижні вагітності | 0,9 % NaCl в/м на 3 тижні вагітності; забій: 6♀ 180 діб |
| Разом 210 шурів 90♂, 120♀ | | | | 138 шурів 60♂, 78♀ | 72 шура 30♂, 42♀ | |
| ФІЗІОЛОГІЧНИЙ ЕКСПЕРИМЕНТ | | | | | | |
| Група, кількість | Вік | Маніпуляції | | | | |
| ♀ контроль, 10 | 3-15 місяців | в/м введення 0,9% NaCl, сезонно курсами | | | | |
| ♀ дослід, 10 | | в/м введення СМР, сезонно курсами | | | | |
| ♂ контроль, 10 | | в/м введення 0,9% NaCl, сезонно курсами | | | | |
| ♂ дослід, 10 | | в/м введення СМР, сезонно курсами | | | | |
| ♀, 6 | 4-5 місяців | дослідження гормонів сироватки крові до (контрольний рівень) та після (дослідний рівень) в/м курсового введення СМР | | | | |
| ♂, 6 | | | | | | |
| Разом 52 шура (26♂, 26♀) | | | | | | |

Примітка: в/м – внутрішньом'язове, в/о – внутрішньоочеревинне, ♂ - самці, ♀ - самки.

13. Бессалова Е.Ю. Морфологическая характеристика гипофизов белых крыс при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости в период половой зрелости / Е.Ю. Бессалова // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2011.-Т.10, № 4.-С. 14-18.

14. Бессалова Е.Ю. Половые и сезонные отличия поведения крыс в «открытом поле» / Е.Ю. Бессалова // Світ медицини та біології. – 2011. – № 4. – С. 12-16.

15. Бессалова Е.Ю. Половые онтогенетические особенности структуры гипофизов белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Вісник проблем біології і медицини. - 2011. - Т.3, Вип. 3. - С. 135-139.

16. Бессалова Е.Ю. Возрастная динамика биометрических показателей головного мозга белых крыс при введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Клінічна та експериментальна патологія. - 2011. – Т.10, № 4 (38). – С. 3-6.

17. Бессалова Е.Ю. Методы исследования структурной и функциональной асимметрии органов нейроэндокринной системы белых крыс / Е.Ю. Бессалова // Медицина сьогодні і завтра. - 2011. – № 4 (53). – С. 15-17.

18. Бессалова Е.Ю. Анатомия щитовидных желез белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Патология. - 2011. - Т.8, № 3. - С. 100-103.

19. Бессалова Е.Ю. Биометрические показатели семенников крыс при парентеральном введении спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 4, № 90. – С. 195-197.

20. Бессалова Е.Ю. Анатомия матки белых крыс при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 13-15.

21. Бессалова Е.Ю. Структурная и функциональная асимметрия нейроэндокринных органов при парентеральном введении спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 124-127.

22. Бессалова Е.Ю. Возрастная макро-микро-анатомия гипофизов белых крыс [Електронний ресурс] / Е.Ю. Бессалова // Морфологія. – 2011. – Т. V, № 3. – С. 41-45. – режим доступу до журн.: http://www.morphology.dp.ua/_pub/MORPHO-2011-05-03/11beygbk.pdf.

23. Бессалова Е.Ю. Методы гистологической окраски аденогипофиза грызунов / Е.Ю. Бессалова, О.В. Большакова //

2007. – № 2. – С. 4-6. (*Здобувач брав участь у постановці експерименту, аналізі отриманих даних, сформулював висновки*).

4. Бессалова Є.Ю. Морфологічні зміни органів нейроендокринної системи самок ссавців при парентеральному введенні ксеногенної спинномозкової рідини / Є.Ю. Бессалова // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2008. – Вип. 33. – С. 10-13.

5. Бессалова Е.Ю. Репродуктивные показатели самцов белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Вісник морфології. – 2010. – Т. 16, №. 1 – С. 136-139.

6. Бессалова Е.Ю. Методика исследования поведения крыс в условиях «открытого поля» / Е.Ю. Бессалова // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2011. – Т.7, № 1-2. – С. 106-109.

7. Бессалова Е.Ю. Половое поведение и показатели плодовитости самок белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 2, Т. 1. – С. 100-102.

8. Бессалова Е.Ю. Показатели лейкоцитарной формулы крови белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости / Е.Ю. Бессалова // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 86-91.

9. Бессалова Е.Ю. Динамика содержания нейтрофильных гранулоцитов в крови белых крыс в норме и при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости. / Е.Ю. Бессалова // Український журнал гематології і трансфузіології. – 2011. – № 3. – С. 19-23.

10. Бессалова Е.Ю. Динамика прироста массы крыс при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости в различные периоды онтогенеза / Е.Ю. Бессалова // Вісник морфології. – 2011. – Т.17, № 2. – С. 234-238.

11. Пикалюк В.С. Возможности макро-микро-анатомических методов в исследовании гипофизов белых крыс / В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т.9, № 3. – С. 200-202. (*Здобувачем зроблено аналіз та апробація можливостей світлооптичних методів дослідження гіпофізу щурів*).

12. Бессалова Е.Ю. Эффекты ксеногенной спинномозговой жидкости на структуру гипофизов белых крыс при ее парентеральном введении на ранних этапах онтогенеза / Е.Ю. Бессалова // Український медичний альманах. – 2011. – Т.14, № 5. – С. 14-16.

Щурам контрольної групи вводили 0,9% розчин NaCl за тією ж схемою в аналогічній дозі. Було встановлено, що ін'єкції 0,9% NaCl на будь-якому етапі онтогенезу не викликають значимих морфологічних змін соматичних параметрів і репродуктивної сфери щурів, тому ми частково об'єднали контрольні групи для дослідів з ін'єкціями на ранніх етапах онтогенезу і групи для дослідів з ін'єкціями на пізніх етапах, що дозволило зменшити число осіб контрольної групи майже вдвічі, але провести експеримент водночас у контролі і досліді на однорідній вибірці тварин.

При проведенні *фізіологічного експерименту* спостереження за щурами проводили від народження (у вересні) до природної загибелі, основні дослідження проводили в 3-15-місячному віці щурів (зрілість). СМР вводили внутрішньом'язово курсами; разова доза – 2 мл/кг. Фізіологічний експеримент включав: дослідження поведінки у «відкритому полі» і лейкоцитарної формули за тиждень до введення СМР (0,9% розчину NaCl – в контролі), через 1-2 години після першої ін'єкції, на 10 добу, на 30 добу від початку ін'єкцій. У самок упродовж цього експерименту проводили контроль естральних циклів (протягом 10 циклів до ін'єкцій і протягом 10 – після). Дослідження проводили сезонно, чотири рази на рік. Використовували свіжоотриману СМР. Після інтенсивного весняного курсу ін'єкцій, у травні, в період розквіту репродукції проводили спарювання щурів з дослідженням показників фертильності самців і самок. Стійку ритміку поведінки щурів, як стабільний аспект, також досліджували після інтенсивного весняного курсу ін'єкцій. Через рік від початку експерименту, коли тваринам виповнилося 15 місяців, введення СМР та дослідження припинили, крім контролю динаміки приросту маси тіла. Тварини жили до природної загибелі, після чого піддавалися розтину. У додатковій серії досліджено рівень гормонів периферійних залоз у сироватці крові: загального тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3) – у всіх щурів; естрадіолу і прогестерону – у самок; тестостерону – у самців. Визначали вихідний рівень гормонів та після багаторазового введення СМР (як у весняній серії експерименту).

Отже, у фізіологічному експерименті проведені дослідження у всі сезони року, випробувано різні схеми введення СМР. Контрольна група слугувала не лише об'єктом для співставлення з дослідною, але й для виявлення сезонних особливостей фізіологічних показників у нормі. Тривалі інтервали між курсами введення СМР дозволили показникам повернутися до вихідних значень, як у контролі. Проте, курсове введення СМР виявило її вплив на перебіг старечого періоду та онтогенез щурів.

Отже, у морфологічній частині роботи проведені структурні дослідження п'яти органів шурів 35-ти груп. Фізіологічна частина включала 10 методик, більшість з них проведена у кожній тварини 16 разів (по 4 рази на сезон). Визначено вміст 5 гормонів 2-кратно у 2-х груп шурів.

Загальний опис всіх методів досліджень:

1. Морфологічні методи. А) Макроскопічні методи: вимір маси тіла; опис органів, визначення їх абсолютної маси (мг, г), відносної маси (%), довжини, ширини і товщини, діаметра маткових рогів (мм); обчислювання об'єму (мм^3 , см^3) та питомої ваги органів (мг/мм^3 , г/см^3), індексів маси та асиметрії (Н.Н. Брагіна, 1988). Б) Мікроскопічні методи світлової мікроскопії: опис і гістометричне дослідження органів (вимірювання лінійних та площинних структур на парафінових зрізах), виготовлення мазків крові, підрахунок лейкоцитарної формули, визначення стадій естрального циклу на основі цитології вагінальних мазків, дослідження напівтонких зрізів органів; мікроскопічні методи трансмісійної електронної мікроскопії: дослідження ультратонких зрізів органів.

Програма морфометрії сенсомоторної кори головного мозку включала визначення товщини кори та її окремих шарів, щільності розташування нейронів у зернистих та пірамідних пластинках; гіпофізу – визначення лінійних розмірів і загальної площі максимального (горизонтального) зрізу органу, абсолютних і відносних площ його часток, товщини проміжної частки, співвідношення різних типів клітин передньої частки; щитоподібної залози – визначення діаметра фолікулів, висоти тироцитів, площі фолікулів, абсолютної і відносної площі епітелію, колоїду і строми, обчислювання фолікулярно-колоїдного індексу, індексу склерозування, індексу Брауна (нагромадження колоїду), ексцентриситету (Л.В. Гербильский, 1983; В.Л. Быков, 1997, О.К. Хмельницький, 1998; В.А. Забродин, 2011). Проводили аналіз лейкоцитарної формули як показника неспецифічних адаптаційних реакцій (Л.Х. Гаркави, 1998). Гістометричне дослідження проводили на морфометричному комплексі, до складу якого входять мікроскоп Olympus CX-31 і цифрова камера Olympus C5050Z за допомогою сертифікованої програми «Image J».

2. Фізіологічні методи: дослідження поведінкових реакцій – «структура поведінки» (стійка добова ритміка), метод «відкритого поля» з вивченням показників локомоторної асиметрії, дослідження статевої поведінки, статевої мотивації (за методами Е.Н. Буркацької, 1980; С.Ю. Буслович, 1989; Я. Буреш, 1991); визначення тривалості вагітності, чисельності і маси приплоду; вивчення статевих циклів

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. За результатами даного дослідження розроблений спосіб здобуття біопрепарату на основі СМР (Патент на корисну модель 65154, Україна), видані методичні статті.

2. СМР лактуючих корів можна використовувати як засіб тимчасової біологічної стерилізації тварин в експериментальних дослідженнях для моделювання гіпогонадного стану лабораторних гризунів; у ветеринарії і в практиці тваринництва – для регуляції плодючості.

3. У сільському господарстві можливе використання СМР лактуючих корів для збільшення приростів маси статевозрілих самців і самок за рахунок пригнічення репродуктивної функції і зниження стресу, викликаного зовнішніми умовами (скупченість, шум, ветеринарні маніпуляції), що забезпечує раціональне використання кормів і збільшує прибутковість тваринницьких підприємств.

4. При подальших розробках у цьому напрямку можливе створення комплексу препаратів на основі ксеногенної або алогенної СМР із заданими властивостями, виділення біологічно активних речовин із СМР.

5. Рекомендована корекція анатомічної номенклатури. Термін *спинномозкова рідина* не передає суті предмету, що ним позначається, і потребує заміни. Українським еквівалентом, відповідним латинському терміну *liquor cerebrospinalis*, є термін *цереброспинальна рідина*. Використання його вважаємо оптимальним.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ликвор как гуморальная среда организма / В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова, В.В. (мл) Ткач, М.А. Кривенцов, В.В. Киселев, Л.Р. Шаймарданова. – Симферополь, ИТ «АРИАЛ», 2010. – 192 с. (*Здобувачем особисто написано п'ять з восьми підрозділів першого розділу, три з чотирьох підрозділів другого розділу, вступ, висновки*).

2. Лященко О.И. Структурная асимметрия яичников и матки / О.И. Лященко, Е.Ю. Бессалова // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 72-74. (*Здобувач забезпечив морфологічне дослідження матеріалу, обробку, обговорення результатів, формулювання висновків щодо вивчення асиметрії статевих органів в нормі та за умов введення ксеногенної СМР*).

3. Бессалова Е.Ю. Механизмы влияния спинномозговой жидкости при парентеральном ее введении на рост, структуру костей, половое созревание самок млекопитающих / Е.Ю. Бессалова, В.В. (мл.) Ткач, В.В. Киселев // Український морфологічний альманах. –

самок (на 19,3%) і тестостерону у самців (на 21,0%). У результаті курсового введення ксеногенної СМР виявлено значне гальмування поведінкових реакцій щурів, пов'язаних з репродукцією: поведінки спаровування, прояву статевої мотивації у самців і самок. Знижуються показники фертильності самців і самок: зафіксовано повне, але оборотне (впродовж місяця) безпліддя у самців, зниження плодючості самок (продовження вагітності, зменшення кількості щурят у приплоді на 5,6%, 23,9%, $p \leq 0,05$). Тривалість естральних циклів і співвідношення їх фаз в нормі залежні від фотоперіоду: у зимовий і осінній час тривалість циклів пролонгована за рахунок дієструсу (до 14,1%, $p \leq 0,05$) порівняно з весняно-літнім сезоном. Введення ксеногенної СМР нівелює сезонні коливання статевих циклів: після будь-якого режиму її введення у всі сезони року в дослідній групі відмінності тривалості циклів не перевищують 2,4%.

9. При дослідженні периферійної крові в умовах введення ксеногенної СМР найбільш лабільною клітинною популяцією є нейтрофільні гранулоцити. Після одноразової і дворазової ін'єкції СМР у самців і самок спостерігається збільшення вмісту паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, еозинофілів, зменшення вмісту лімфоцитів. При багатократних ін'єкціях ксеногенної СМР у самців і самок зменшується вміст сегментоядерних нейтрофілів, збільшується вміст лімфоцитів. Зміни оборотні і не досягають рівня напруги неспецифічних адаптаційних реакцій.

10. Ксеногенна СМР при введенні до настання статевого дозрівання здійснює гальмівний ефект на ряд систем і органів, викликає затримку розвитку щурів; але при введенні після настання статевого дозрівання має протекторну дію на онтогенетичні процеси і вікову динаміку резистентності. На другому році життя виявлений компенсаторний ефект ін'єкцій СМР при розвитку вікової дезадаптації у самців. При курсовому введенні ксеногенної СМР щурам у період зрілості встановлено збільшення тривалості життя самців і самок (на 13,7%, $p \leq 0,05$ і 22,8%, $p \leq 0,05$, відповідно).

11. Комплексні зміни регуляторних систем при введенні СМР мають направлений характер: ксеногенна СМР моделює у реципієнта морфофункціональний статус донора, включаючись у гуморальну регуляцію функцій на всіх рівнях. Тісний взаємозв'язок СМР з вищими нервовими, ендокринними і імунними центрами і залежність її складу від фізіологічного стану організму, дозволяє, моделюючи статус донора, отримувати СМР із заданими властивостями. Відсутність міжвидової несумісності дозволяє використовувати доступну СМР великої рогатої худоби як сировину для створення біопрепаратів.

(тривалості, коефіцієнтів стадій); визначення тривалості життя, процесів старіння; дослідження рівня гормонів сироватки крові методом імуноферментного аналізу.

3. Статистичні методи – визначення середніх величин і їх похідних, кореляційний аналіз. Кількісні показники морфологічних і функціональних методів зведені в структуровану базу даних і оброблені програмним засобом MS Office - Excel. Вірогідність відмінностей між показниками різних груп оцінювали за критерієм Ст'юдента після перевірки розподілу на нормальність, коефіцієнт кореляції обчислювали за методом Спірмена.

Експеримент виконано відповідно до Європейської конвенції захисту хребетних тварин (прот. засідання комітету з питань біоетики № 13 від 15.03.2012).

Результати роботи та їх аналіз. Підсумовуючи результати досліджень *морфологічних показників головного мозку* білих щурів при введенні ксеногенної СМР, необхідно виокремити такі закономірності. Ксеногенна СМР змінює розмірно-вагові параметри і гістологічну структуру головного мозку білих щурів в різні періоди онтогенезу. СМР викликає приріст маси головного мозку (від 2,0% до 17,6%, $p \leq 0,05$), значимий при введенні у внутрішньоутробному періоді, навіть затримка росту і розвитку щурів при введенні СМР в 1-у добу життя супроводжується збільшенням індексу енцефалізації (на 36,4-67,5%, $p \leq 0,05$). Ефект СМР на темпи приросту маси головного мозку зменшується з віком щурів і збільшується при багаторазових ін'єкціях. Більш виражена дія одноразової ін'єкції СМР при введенні її до настання статевого дозрівання (від 2,1 до 17,6%, $p \leq 0,05$) у порівнянні з ефектом її введення зрілим щурам (2,0-6,1%). При введенні СМР незрілим щурам максимальний ефект викликають ін'єкції, зроблені в пренатальному періоді (приріст маси мозку на 7,9-17,6%; $p \leq 0,05$) у порівнянні з постнатальним (2,1-5,9%). У зрілих щурів багаторазове введення СМР викликає більший приріст маси головного мозку (5,1 і 8,7%; $p \leq 0,05$) у порівнянні з одноразовим (2,0-6,1%). Тканинні ефекти ксеногенної СМР на кінцевий мозок, що зафіксовані у дослідних щурів, можна підподілити на дві категорії: 1) специфічні, пов'язані із прискоренням темпів диференціювання кори при введенні СМР у період внутрішньоутробного розвитку і у віці 30 діб життя і уповільненням темпів стратифікації при введенні її в 1-у і 10-у добу життя; 2) неспецифічна вазотропна дія при введенні СМР зрілим тваринам.

Ксеногенна СМР закономірно змінює *функціональні показники головного мозку* статевозрілих щурів: поведінкові реакції у

стандартних і стресогенних умовах залежно від режиму її введення, статі, стадії естрального циклу самок і терміну експерименту. У стандартних умовах курсове введення ксеногенної СМР знижує активність самців на 26,1% ($p \leq 0,05$) і викликає пролонгацію відпочинку на 13,9% ($p \leq 0,05$), а у самок в період тічки, навпаки, зменшує тривалість відпочинку на 16,2% ($p \leq 0,05$) за рахунок збільшення часу активності на 51,1% ($p \leq 0,05$) у порівнянні з контролем. У стресогенних умовах одно- і дворазове введення ксеногенної СМР викликає первинне збільшення дослідницької активності і тривожності самців і самок (до 64,1% та 167,1%, $p \leq 0,05$) з подальшим стійким зниженням даних показників (до 60,6%, та 52,3%, $p \leq 0,05$). Багаторазові ін'єкції ксеногенної СМР викликають прогресивне зниження активності самців і самок (на 49,4-66,7 і 34,2-56,0%, $p \leq 0,05$). Введення СМР згладжує сезонні відмінності поведінки, перевершуючи ефект фотоперіоду як предикативного чинника.

Установлені ефекти СМР на показники локомоторної асиметрії щурів. Самці білих щурів у нормі здійснюють переважно правосторонні ротації, ця спрямованість їх локомоторної асиметрії при спонтанній руховій активності у «відкритому полі» тимчасово змінюється при дії стресу, але не змінюється у відповідь на ін'єкції СМР. Самки у стадію еструсу частіше здійснюють лівосторонні ротації, у стадію дієструсу дана спрямованість асиметрії локомоції менш виражена, чутлива до умов експерименту (сезон, введення СМР). У дієструсу взимку і навесні у самок в нормі переважають праві повороти, влітку і в осені – ліві. Разові ін'єкції СМР в дієструсу викликають інверсію показників локомоторної асиметрії у самок за годину після ін'єкції з подальшим відновленням даних показників. Курсові ін'єкції СМР не змінюють латералізацію рухових функцій, а, навпаки, підсилюють статеві особливості асиметрії локомоції, надаючи більший ефект на рух у дієструсу, прирівнюючи дані показники до результатів, отриманих при тестуванні щурів у період тічки. Виявлений зв'язок рухової асиметрії щурів із репродуктивною функцією (стать, стадія циклу самок).

Отже, виявлено збільшення індексу енцефалізації, специфічні та неспецифічні тканинні ефекти СМР на кінцевий мозок, прогресивне зниження активності щурів, інверсія показників локомоторної асиметрії. Ефекти СМР на параметри головного мозку, як органа вищого рівня інтеграції, є основою її дії на організм реципієнтів, про що свідчить дослідження органів нижчих ієрархічних рівнів.

Гіпофіз, будучи похідним епітеліального і нейрального зачатків, функціонує водночас як складна ендокринна залоза і структурний

5. Ксеногенна СМР викликає різнонаправлену динаміку біометричних параметрів щитоподібної залози. Введення її вагітним самкам спричиняє приріст об'єму залози і стійкі зміни на тканинному рівні у матері і приплоду, при постнатальному введенні дія ксеногенної СМР оборотна або виявляється не на всіх рівнях організації. Дослідження інтерфолікулярного епітелію і фолікулів показало: СМР, введена у внутрішньоутробному періоді, викликає у самок затримку диференціювання тканини залози, а у самців, навпаки, – прискорення темпу вікових перетворень; введення ксеногенної СМР зрілим особинам (однократне, курсове і самкам в період вагітності) викликає приріст паренхіми, зменшення колоїду і строми.

6. Зміна функції щитоподібної залози при введенні ксеногенної СМР відображена зміною рівня її гормонів і гістофізіологічних індексів. При курсовому введенні ксеногенної СМР в період зрілості виявлений приріст тироксину в сироватці крові у самок і самців (на 55,2% і 216,1%, $p \leq 0,05$) при нормальному вмісті трийодтироніну. Динаміка функціональних індексів така: фолікулярно-колоїдний індекс (показник зрілості) зменшується – при введенні СМР самцям у внутрішньоутробному періоді, збільшується – при введенні СМР вагітним самкам і курсовому її введенні самкам і самцям, що супроводжується приростом інтерфолікулярного епітелію; індекс Брауна (показник функціональної активності) зменшується при введенні СМР вагітним самкам. Збільшення фолікулярно-колоїдного індексу при курсовому введенні СМР супроводжується приростом маси тіла у самців (на 6,8-15,0%, $p \leq 0,05$).

7. Виявлений гальмівний гонадотропний ефект ксеногенної СМР на розміри сім'яників як органів-мішеней гіпофізарного гонадотропіну і матки як органу-мішені оваріальних гормонів. Ксеногенна СМР, введена до настання статевого дозрівання (у внутрішньоутробному періоді, в 1 і 30 добу життя), викликає стійкий гальмівний ефект на сім'яники: зафіксовано зниження їх маси (на 17,9-59,9%, $p \leq 0,05$), об'єму (на 11,3-38,3%, $p \leq 0,05$), відносної маси (на 14,7-56,6%, $p \leq 0,05$). Переважно гальмівний ефект ксеногенна СМР здійснює і на матку, змінюючи органометричні показники рогу матки (при введенні її в перинатальному періоді) і тіла матки (при введенні її на 30 добу і в період зрілості); диференційовано діючи на опозитні роги матки, СМР викликає посилення її структурної асиметрії (довжина правого рогу переважає над лівим на 13,7-35,5%, $p \leq 0,05$); гіпоплазія матки і гетерохронія росту її рогів є непрямими ознаками гіпоестрогенізації.

8. Курсове введення ксеногенної СМР зрілим щурам викликає зниження рівня статевих гормонів в сироватці крові: естрадіолу у

стресогенних умовах однократне і двократне введення ксеногенної СМР викликає первинне збільшення дослідницької активності і тривожності самців і самок з подальшим стійким зниженням даних показників. Курсові ін'єкції прогресивно знижують активність самців і самок, згладжують сезонні відмінності поведінки, перевершуючи ефект фотоперіоду як природного предикативного чинника. Природна направленість вектору локомоторної асиметрії у самців і самок в стадію еструс не залежна від ін'єкцій СМР. У стадію дієструс разові ін'єкції ксеногенної СМР викликають оборотну інверсію показників локомоції самок, курсові ін'єкції, навпаки, підсилюють статеві відмінності асиметрії руху.

3. Ксеногенна СМР виявляє або гальмівний або ростостимулюючий ефект на структуру гіпофіза білих щурів в залежності від термінів її введення і статі тварин. При антенатальному введенні СМР виявлено зменшення площі максимального зрізу гіпофізу, при постнатальному – збільшення. Ефект зменшується з віком: одноразове введення у перинатальному періоді викликає стійкі зміни, у віці 30 діб – оборотні, лише її курсове введення зрілим щурам викликає приріст маси і об'єму гіпофізу. Ксеногенна СМР змінює співвідношення часток гіпофізу. Введення її незрілим щурам викликає універсальний віддалений ефект у самців і самок – значний приріст проміжної частки. Крім того, первинний ефект ксеногенної СМР у самок проявляється диференційовано залежно від термінів ін'єкцій: у 1 добу життя – збільшення передньої частки і зменшення нейрогіпофіза, на 10 добу – збільшення нейрогіпофіза і зменшення передньої частки. При курсовому введенні ксеногенної СМР зрілим особинам зміни значимі лише у самок – приріст передньої частки і зменшення задньої. Введення СМР згладжує статеві відмінності, викликаючи структурну «фемінізацію» гіпофізу самців.

4. Ксеногенна СМР викликає зміни трабекулярної частини аденогіпофіза на клітинному рівні: зниження вмісту хромофільних аденоцитів (на 16,1-30,0%, $p \leq 0,05$) при її введенні в 1 добу життя, при поєднанні введення СМР, вагітності, пологів, лактації, і, навпаки, приріст числа хромофільних клітин (на 19,0-57,3%, $p \leq 0,05$) при введенні її на 10, 30 добу і в період зрілості, переважно за рахунок ацидофілів. Виявлені ультраструктурні ознаки стимуляції соматотропоцитів при введенні ксеногенної СМР в антенатальному періоді, гонадотропоцитів і тиреотропоцитів – при введенні її після народження, з формуванням клітин кастрації і клітин тиреоїдектомії. Введення СМР зрілим щурам викликає активацію соматотропоцитів і базифільних клітин, появу лактотропоцитів у нелактуючих самок.

відділ головного мозку, він знаходиться у взаємодії з кров'ю і ліквором, що зумовлює його безпосередню участь в комплексних ефектах ксеногенної СМР. Існує значна вікова динаміка морфометричних параметрів гіпофізу білих щурів у *нормі* залежно від статі і репродуктивного статусу. Інтенсивний безперервний ріст гіпофізу самок відбувається до 90 діб життя, самців – до 180. Репродуктивна функція самок зумовлює подальший приріст тканин гіпофізу у віці 180-270 діб. Внутрішня будова гіпофізу білих щурів зазнає значних вікових змін: у самок до 90 діб, а у самців до 60 діб відбувається збільшення відносної площі передньої частки, що супроводжується зменшенням нейрогіпофіза і проміжної частки у самок, а відносна площа нейрогіпофіза самців не має чіткої вікової динаміки. Макромікроанатомія гіпофізу зрілих щурів у нормі має виражені статеві особливості: гіпофіз самок значно більший, ніж гіпофіз самців. Відносна площа передньої частки статевозрілих самців менша, а нейрогіпофіза і проміжної частки, навпаки, більша, ніж у самок. Розмірно-вагові показники і структура гіпофізу самок залежні від репродуктивного статусу. Показники маси і об'єму гіпофізів самок, що мали приплід, незалежно від термінів відсаджування щурят, перевершують аналогічні показники самок, що не народжували. Відносна площа передньої частки гіпофізу лактуючих самок менша, а нейрогіпофіза і проміжної частки, більша. У трабекулярній частині аденогіпофіза незрілих щурів клітини утворюють подібність фолікулярних структур, у зрілих – розташовуються у вигляді тяжів. У період активного росту та репродуктивного фізіологічного навантаження переважають хромофільні клітини (51,1-67,7%); хромофорні клітини домінують у самців з віку 90 діб (54,6%), а у самок, що не народжували – 180 (59,4%); спаровування змінює це співвідношення. Серед хромофільних аденоцитів домінують ацидофіли, їх кількість досягає в період росту і лактації 57,3-60,3%. Вміст базифілів у самок стабільний у віковому аспекті (7,5-12,4%), але залежить від репродуктивного статусу (у самок, що народжували вищий, ніж у тих, що не народжували); у незрілих самців вміст базифілів невеликий (7,3-13,1%), в 90-180 діб він зростає (16,3-17,7%), в 270 – знижується (7,4%). При ультраструктурному дослідженні виявлені основні типи аденотропоцитів, відмічена висока активність соматотропоцитів і гонадотропоцитів в період росту і дозрівання. Клітинний склад передньої частки гіпофізу та ультраструктура аденотропоцитів побічно вказує на *функціональні показники* гіпофізу.

Ксеногенна СМР при парентеральному введенні щурам до настання статевого дозрівання викликає різні структурні зміни

гіпофізу залежно від термінів її введення і статі експериментальних тварин. При введенні її у внутрішньоутробному періоді виявлена її гальмівна дія на гіпофіз, що виражається зменшенням загальної площі максимального зрізу гіпофізу (на 18,2-30,3%, $p \leq 0,05$). При постнатальному введенні, навпаки, СМР виявляє ростостимулювальний ефект, збільшуючи загальну площу (на 9,5-65,0%, $p \leq 0,05$). Оборотні первинні ефекти ксеногенної СМР на гіпофіз виявлені при введенні її самцям і самкам у віці 30 діб і при антенатальному введенні самцям. Стійкі пізні ефекти характерні для ін'єкцій СМР, проведених у перинатальному періоді у самок і в ранньому постнатальному періоді у самців (1 і 10 доба). Ефект дії ксеногенної СМР, введеної в антенатальному періоді, переважає у самок (розміри гіпофізу зменшуються у самок на 30,3%, у самців – на 18,2%), а в постнатальному періоді – у самців (середній приріст площі гіпофізу самців становить 30,6%, самок – 21,9%, $p \leq 0,05$).

Зміни співвідношення гістотопографічних параметрів гіпофізу щурів стосуються переважно проміжної частки. Віддалений ефект дії СМР незалежно від статі тварин і термінів її введення – це статистично значима стимуляція росту проміжної частки. У самців первинні і віддалені ефекти СМР на структуру гіпофізу виражаються збільшенням відносної площі проміжної частки, за винятком первинного зменшення її при введенні ліквору в антенатальному періоді. У самок первинна дія СМР викликає диференційований приріст тканин гіпофізу залежно від термінів ін'єкцій: при введенні у внутрішньоутробному періоді – збільшення проміжної частки (на 73,5%, $p \leq 0,05$), при введенні в першу добу життя – збільшення передньої частки (на 6,5%, $p \leq 0,05$) і зменшення нейрогіпофіза (на 9,7%, $p \leq 0,05$), при введенні на десяту добу – збільшення нейрогіпофіза (на 19,1%, $p \leq 0,05$) і зменшення передньої частки (на 6,7%, $p \leq 0,05$). Віддалені ефекти дії СМР на гіпофіз самок виражаються також збільшенням площі проміжної частки ($p \leq 0,05$).

При вивченні клітин трабекулярної частини аденогіпофіза виявлений мінімальний ефект введення СМР в антенатальному періоді; при введенні СМР в 1 добу зафіксовано зниження вмісту хромофілів в ранньому періоді (на 16,1-28,1%, $p \leq 0,05$); при введенні СМР на 10 і 30 добу – приріст їх числа (на 19,0-57,3%, $p \leq 0,05$) за рахунок ацидофілів у віддаленому періоді. Відмінності ефектів СМР у самців і самок наступні: при введенні СМР в 1 добу – зниження числа базофілів у самців (на 44,2-52,5%, $p \leq 0,05$), але збільшення – у самок (на 30,9-95,6%, $p \leq 0,05$); відсутність віддаленого ефекту у самців і персистенція ювенільної структури гіпофізу у самок; при введенні СМР на 10 добу –

циркуляції, так і в периферійних – за рахунок всмоктування СМР в кров і проникнення її біологічно активних речовин на периферію.

При введенні СМР як ксеногенного біопрепарату має місце її центральна та периферійна дія. Введення СМР збільшує проникність гематоенцефалічного бар'єру і речовини, похідні нервової тканини, що володіють високою спорідненістю до структур центральної нервової системи, проникають через бар'єр. Біопрепарати, такі як церебrolізін, цитомедіни, ксеногенна СМР тощо, є фрагментами інформаційного середовища, його морфологічним субстратом, що володіє природними регуляторними потенціями (Т.С. Колмакова, 2006; В.Х. Хавинсон, 2007). Широкий, але направлений спектр змін органів регуляторних систем, вивчений у нашій роботі, робить перспективною розробку біопрепаратів на основі СМР при подальших роботах у цьому напрямку та є основою для подальших досліджень ксеногенного ліквору при зміні стану донора СМР для виробництва біопрепаратів із заданими властивостями.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та подане практичне вирішення наукової проблеми, що полягає у встановленні ролі ксеногенної СМР в реалізації міжорганної взаємодії регуляторних систем. СМР, яка є морфологічним субстратом інтеграції нервової, ендокринної та імунної систем з погляду концепції єдиної регуляторної системи організму, за допомогою каскаду гуморальних реакцій комплексно впливає на структурні і функціональні параметри органів нервової і ендокринної систем, кров і органи-мішені гіпофізарних і статевих гормонів, що простежено в експерименті на білих щурах з врахуванням статевого диморфізму в онтогенезі.

1. Ксеногенна СМР викликає морфологічні зміни головного мозку білих щурів: приріст абсолютної маси (від 2,0 до 17,6%, $p \leq 0,05$) або індексу енцефалізації, що супроводжується її тканинними ефектами на кінцевий мозок, – неспецифічною вазотропною дією і зміною темпів диференціювання сенсомоторної кори (прискоренням при введенні ксеногенної СМР в плодовий період і на 30 добу життя або уповільненням при введенні її в 1 і 10 добу життя). Ефект дії ксеногенної СМР на ці показники зменшується з віком і збільшується при багаторазових ін'єкціях.

2. Ксеногенна СМР змінює поведінкові реакції зрілих щурів залежно від режиму введення, статі, стадії естрального циклу самок, терміну експерименту. У стандартних умовах її курсове введення знижує активність самців, збільшує активність самок в еструс. У

Як безпосереднє внутрішнє середовище головного мозку СМР є носієм інформації вищих нервових, ендокринних і імунних центрів, оскільки містить фізіологічно активні метаболіти, які синтезовані нейронами, клітинами інтракраніальних ендокринних структур, імунокомпетентними клітинами мозку та його найближчого оточення (Колмакова Т.С., 2006). СМР виконує функції транспортного шляху секреції багатьох регуляторних осей; всмоктуючись у кров, СМР утворює до 5% її об'єму, здійснюючи «гуморальний рефлекс», надалі розгортається каскад регуляторних реакцій на периферії.

Дослідження ефектів ксеногенної й алогенної СМР в експериментах на тест-об'єктах, тваринах після депривації сну та їжі, морфофункціональні дослідження кримських лікворологів дозволили обґрунтувати загальний принцип дії біопрепаратів СМР з наданням їм фізіологічних властивостей донора та моделюванням в організмі реципієнтів функціонального стану донора (Куприянов С.Н., 1976; Рачков Б.М., 1982; Варганян Г.А., 1992; Ткач В.В., 2001-2005 та ін.). Прижиттєвий забір, кріоконсервація, відсутність фільтрації дозволили зберегти природні властивості СМР і розглядати її як біологічне середовище і біопрепарат одночасно, об'єднавши загальнотеоретичну і практичну значимість результатів дослідження.

Численні комплексні ефекти ксеногенної СМР на органи регуляторних систем при її введенні поза природним резервуаром, виявлені в результаті наших досліджень, результати дії ксеногенної СМР на структуру периферійних органів і перебіг патофізіологічних процесів, отримані раніше (И.В. Заднипряный, 1981; В.Г. Топало, 1986; В.И. Бондаренко, 1989; А.Ю. Родин, 1990; В.В. Ткач, 2004; М.А. Кривенцов, 2009; Л.Р. Шаймарданова, 2011), вказують на перспективність даного напрямку для практичної медицини та ветеринарії.

З точки зору інформаційної біології і медицини в організмі постійно по вертикалі і по горизонталі відбувається взаємодія багатьох функціональних систем, обмін і транспортування інформації в кожній з яких здійснюється за допомогою специфічних чинників. Сукупність цих процесів складає динамічне інформаційне середовище організму. Потоки нервових сигналів і молекул інформують мозок про стан «периферії», з мозку надходять нервові сигнали і біологічно активні речовини, що здійснюють регуляторні впливи. Інформація циркулює в динамічній організації функціональних систем – від потреби до її задоволення та постійно оцінюється апаратом акцептора результату дії (В.Г. Зилов, 2000). СМР у фізіологічних умовах належить важливіша роль як у центральних механізмах обміну інформації – в місці її

зниження вмісту базофілів у самців (на 28,1-46,4%, $p \leq 0,05$) без значимої динаміки їх у самок. Виявлені ультраструктурні ознаки стимуляції соматотропоцитів при введенні СМР в антенатальному періоді, гонадотропоцитів і тиреотропоцитів – при введенні її після народження. Зустрічаються тиреотропоцити і гонадотропоцити, що знаходяться у стадії формування клітин тиреоїдектомії і клітин кастрації. Ведення СМР на ранніх етапах онтогенезу згладжує статеві відмінності і нівелює їх у більшості випадків у віддаленому періоді, викликаючи «фемінізацію» морфологічних показників гіпофізу зрілих самців.

При введенні ксеногенної СМР після статевого дозрівання також виявлені ефекти її дії на структуру гіпофізу білих щурів, зафіксовані на органному і тканинному рівнях дослідження. Ефект дії СМР на структуру гіпофізу зменшується з віком тварин: одноразова ін'єкція викликає мінімальний ефект у зрілих щурів (збільшення проміжної частки), курсове введення викликає приріст маси і об'єму гіпофізу, збільшення передньої частки і зменшення нейрогіпофіза. Багаторазове введення СМР інтенсивним курсом і одноразове, але в період вагітності, призводить до зниження кількості хромофілів в передній частці гіпофізу самок (на 18,6-30,0%, $p \leq 0,05$) за рахунок ацидофілів (на 29,9-34,3%, $p \leq 0,05$) при високому функціональному навантаженні – інтенсивному введенні СМР чи поєднанні ін'єкцій з вагітністю, пологами і лактацією. Одноразове введення СМР або курсове її введення, але без подальшого спаровування щурів, не викликає подібних змін, навпаки, стимулює аденогіпофіз, декілька збільшуючи число хромофілів (на 9,1-26,1%) за рахунок базофільних і ацидофільних клітин (на 18,7-31,0%). У зрілих самців курсові ін'єкції СМР викликають стимуляцію аденогіпофіза, перешкоджаючи віковим змінам (приріст хромофілів на 35,8%, $p \leq 0,05$). При багаторазовому введенні СМР самкам коротким інтенсивним курсом виявлені ультраструктурні ознаки активації соматотропоцитів і базофільних популяцій клітин, з'являються лактотропоцити, які відсутні в контролі; при введенні СМР в період вагітності і забиранні матеріалу в період лактації, лактотропоцити багаточисельні, функціонально активні. Разом із високими темпами росту приплоду самок цієї групи в перші 3 тижні після народження, це свідчить про пролактоподібну дію СМР.

Отже, структурні зміни гіпофізу залежать від віку, функціонального навантаження і статі тварин. Найбільш чутливим є аденогіпофіз: приріст проміжної частки, ультраструктура аденотропоцитів, пролактоподібний ефект свідчать про переважно стимуляційний вплив СМР лактуючих корів. Морфо-фізіологічні

ефекти ксеногенної СМР на центри нейроендокринної регуляції вказують на можливі морфофункціональні зміни периферійних органів і динаміку онтогенетичних процесів під її впливом.

Щитоподібна залоза як орган-мішень гіпофізарного тиротропину є основним регулятором росту і дозрівання, координатором динамічної рівноваги анаболізму і катаболізму. Ці особливості щитоподібної залози зумовлюють її участь у комплексних ефектах ксеногенної СМР, що вивчено нами з врахуванням репродуктивних і вікових особливостей за допомогою комплексу методів. Рівень гормонів та гістологічна організація залози дозволяє зробити висновок про її функцію. При курсовому введенні ксеногенної СМР у період зрілості виявлений приріст *рівня тироксину* у самок і самців (на 55,2-216,1%, $p \leq 0,05$), рівень трийодтироніну не змінюється. На підставі цього, можна зробити висновок, що, незважаючи на центральний регуляторний ефект ксеногенної СМР, що приводить до значного приросту рівня тироксину, рівень трийодтироніну, як основного регулятора енергетичних процесів, залишається в межах норми. Периферійна регуляція катаболізму тироксину врівноважує дестабілізуючий центральний ефект СМР.

Ксеногенна СМР викликає стійкі зміни *морфометричних параметрів* щитоподібної залози на органному і тканинному рівнях дослідження лише за умов введення її у внутрішньоутробному періоді розвитку вагітній самці (у самки та приплоду). Це вказує на непрямий вплив материнських гормонів за рахунок проникності фетоплацентарного бар'єру. При введенні СМР в постнатальному періоді до настання зрілості зміни оборотні, а при введенні зрілим щурам виявлені зміни лише на тканинному рівні. При введенні СМР у внутрішньоутробному періоді у самок на ранньому етапі встановлена стійка затримка її диференціювання (переважання відносної площі епітеліального компоненту на 12,8-13,9%, $p \leq 0,05$), а в самців, навпаки, прискорення темпу вікових перетворень (збільшення відносної площі колоїду на 23,7-63,2% і строми на 27,8-36,0%, $p \leq 0,05$), зменшення площі епітелію (на 14,0-25,2%, $p \leq 0,05$), фолікулярно-колоїдного індексу та індексу склерозування (на 54,9% і 47,4%, $p \leq 0,05$) у порівнянні з контролем. У самки при введенні СМР на 3-му тижні вагітності зафіксоване збільшення об'єму залози (на 28,9%, $p \leq 0,05$). У віддаленому періоді спостерігається збільшення відносної площі паренхіми (на 40,1%, $p \leq 0,05$), зменшення відносної площі колоїду і строми (на 31,3%, 47,0%, $p \leq 0,05$), зростання фолікулярно-колоїдного індексу, індексу склерозування і зменшення індексу Брауна (на 102,2%, 162,0%, 25,4%, відповідно, $p \leq 0,05$). СМР при одноразовому введенні



Рис. 1. Узагальнена схема основних регуляторних ефектів ксеногенної СМР.

СМР як середовище, що містить речовини імуноотропної дії, при парентеральному введенні істотно впливає на *показники лейкоцитарної формули* білих шурів. Після одноразової і дворазової ін'єкції ксеногенної СМР у самців і самок на 10 добу розвиваються схожі зміни показників лейкоцитарної формули: збільшення загального вмісту нейтрофілів (на 19,5-20,7%, $p \leq 0,05$) за рахунок паличкоядерних і сегментоядерних форм, еозинофілів (до 76,2, $p \leq 0,05$), при зменшенні кількості лімфоцитів (на 11,0-15,0%, $p \leq 0,05$); зменшується значення коефіцієнта, що відображає співвідношення лімфоцитів і сегментоядерних нейтрофілів (коефіцієнта «л/нс») при $p \leq 0,05$. При багаторазових ін'єкціях СМР у самців і самок на 10 добу зменшується вміст нейтрофілів (на 25,8-36,3%, $p \leq 0,05$) переважно за рахунок сегментоядерних форм, збільшується вміст лімфоцитів (на 8,0-17,4%, $p \leq 0,05$), відбувається збільшення коефіцієнта «л/нс» ($p \leq 0,05$).

Зміни лейкоцитарної формули молодих шурів під впливом СМР оборотні: на початок кожного сезону відмінності цих показників шурів першого року життя не відрізняються між контрольною і дослідною групами незалежно від тривалості й інтенсивності попереднього курсу ін'єкцій. На другому році життя виявлений компенсаторний ефект ін'єкцій СМР при розвиткові вікової дезадаптації у самців, що проявляється відсутністю нейтрофілії зі «зсувом вліво» у дослідних шурів, на відміну від контролю. При курсовому введенні СМР шурам у віці 5-15 місяців спостерігається збільшення тривалості життя самців і самок (на 13,7% і 22,8%, $p \leq 0,05$). Отже, нейтрофілія та зміни коефіцієнта «л/нс» не досягають рівня напруги адаптаційних реакцій, але у старечому віці СМР виявляє протекторну дію на вікові зміни резистентності і онтогенетичні процеси: гальмування старіння.

Таким чином, наші дослідження виявили низку ефектів ксеногенної СМР при її парентеральному введенні на основні ланки регуляторних систем і онтогенетичні процеси білих шурів. Структурні і функціональні зміни, які зафіксовані на тканинному, органному, системному, організменному рівнях організації вказують на комплексну поліфункціональну дію ксеногенної СМР, що зумовлена різноманітністю локальних ефектів біологічно активних речовин ліквору: каскадом реакцій, зачіпаючих всі ієрархічні рівні регуляції функцій. Роль ксеногенної СМР у міжорганній взаємодії і її комплексні ефекти на морфофункціональні показники організму реципієнтів проілюстровані блок-схемою (рис. 1).

СМР є найважливішим гуморальним середовищем, що забезпечує інтеграцію нервової, ендокринної й імунної систем відповідно до концепції єдиної регуляторної системи організму.

самкам в 90 діб у віддаленому періоді спостереження призводить до збільшення відносної площі епітелію (на 16,7%, $p \leq 0,05$), зменшення індексу Брауна (на 16,5%, $p \leq 0,05$), а при багаторазовому введенні – зменшення строми (на 26,0%, $p \leq 0,05$). При щотижневому багаторазовому введенні СМР впродовж 90-180 діб життя у самців і самок виявлені схожі зміни будови щитоподібної залози – збільшення відносної площі епітелію (на 13,3-20,2%, $p \leq 0,05$), зменшення – колоїду (на 34,4-32,0%, $p \leq 0,05$) зі збільшенням фолікулярно-колоїдного індексу (на 73,0-75,7%, $p \leq 0,05$).

Отже, найбільш чутливими елементами щитоподібної залози до ксеногенної СМР є тироцити, поділ і ріст яких зумовлює приріст епітелію фолікулів і інтерфолікулярних острівців. Стимулююча дія СМР на щитоподібну залозу шурів у період зрілості виявляється приростом паренхіми, фолікулярно-колоїдного індексу. При введенні СМР у період вагітності ефект її дії максимальний і супроводжується, окрім вказаних змін, приростом об'єму, зниженням площі строми і індексу Брауна. Структурні дослідження узгоджуються з результатами визначення рівня гормонів у сироватці крові і з даними цитологічного дослідження гіпофізу (збільшення вмісту тироксину, ультраструктурні ознаки стимуляції тиреотропоцитів, що є непрямими ознаками збільшення продукції ТТГ).

Динаміка *приросту маси тіла* є одним з маркерів метаболічних процесів. Одноразове введення ксеногенної СМР самцям і самкам до настання зрілості викликає зниження темпів приросту маси тіла, а після настання зрілості, навпаки, збільшення, але лише при курсовому введенні СМР. У фізіологічному експерименті приріст маси тіла виявляється у самців (на 6,8-15,0% перевершує контрольні значення, $p \leq 0,05$). Після припинення ін'єкцій СМР зміни темпів приросту маси зберігаються впродовж декількох місяців, у самок зміни незначні.

Репродуктивна система. Показники репродукції, крім органного і системного рівнів організації, відображають й організменний (описані зміни екстрагенітальних показників шурів у зв'язку з репродукцією) та популяційно-видовий рівні (здатність виду до відтворення). Репродуктивні показники є дзеркалом роботи складної регуляторної системи і залежні від фотоперіоду та інших чинників. Основними репродуктивними складовими є: структура, тривалість і ритмічність естральних циклів самок, поведінкові реакції на рецептивну тварину протилежної статі, поведінка спарювання, показники фертильності самок і самців, якісні і кількісні характеристики приплоду, вони вивчені в нашій роботі. Оскільки глибокі морфологічні дослідження гонад були проведені раніше (Бондаренко В.И., 1986), нами вивчені

лише органометричні показники сім'яників і матки як органів-мішеней гонадотропних і статевих гормонів.

Введення ксеногенної СМР впливає на тривалість естральних циклів і співвідношення їх фаз, нівелюючи сезонні коливання динаміки статевої циклічності після будь-якого режиму введення СМР у всі сезони року, маючи ефект сильніший, ніж фотоперіод – найважливіший природний чинник. Тривалість естральних циклів і співвідношення їх фаз у щурів у нормі залежні від фотоперіоду: у зимовий і осінній час тривалість циклів пролонгована (до 14,1%, $p \leq 0,05$) в порівнянні з весняно-літнім періодом за рахунок стадії дієструс (коефіцієнт дієструсу збільшений до 24,4%, $p \leq 0,05$). СМР усуває сезонні коливання тривалості циклів: у дослідній групі відмінності тривалості циклів у різні сезони не перевищують 2,4%.

При інтенсивному курсовому введенні ксеногенної СМР істотно змінюються поведінкові реакції щурів, пов'язані з репродукцією (спаровування і статева мотивація). У самців встановлене зменшення кількості садок і їх тривалості (на 32,0% та 38,6%, $p \leq 0,05$), кількості еякуляцій і час до настання рефрактерності (на 32,4% і 37,3%, $p \leq 0,05$). У самок зменшується лордозна реакція: знижується кількість проявів та тривалості лордозу (на 36,7% і 32,9%, $p \leq 0,05$). Курсове введення СМР змінює прояв статевої мотивації: у дослідних щурів не спостерігається віддавання переваги особині протилежної статі в дослідах з самками і з самцями (час, проведений у перегородці зі щуром протилежної статі в досліді менший, ніж у контролі, у самок і самців на 38,9%, та 22,8%, $p \leq 0,05$). Курсове введення СМР істотно знижує показники фертильності самців і самок. Встановлені безплідність самців впродовж місяця, з наступним відновленням функції; зниження плодючості самок: пролонгація вагітності і зменшення кількості щурят у приплоді (на 5,6% та 23,9%, $p \leq 0,05$).

Ксеногенна СМР, введена до настання статевого дозрівання, викликає стійкий виражений гальмівний ефект на *сім'яники*: зафіксовано зниження їх маси, об'єму і відносної маси на ранніх етапах і через 6 місяців після ін'єкцій. Одноразова ін'єкція СМР самцям білих щурів у внутрішньоутробному періоді, в 1 і 30 добу життя призводить до затримки росту сім'яників: зниження маси (на 17,9-59,9%, $p \leq 0,05$), об'єму (на 11,3-38,3%, $p \leq 0,05$) і відносної маси (на 14,7-56,6%, $p \leq 0,05$). У статевозрілих щурів віддалені ефекти СМР на біометричні параметри сім'яників відсутні навіть при багаторазовому її введенні протягом трьох місяців.

Ксеногенна СМР лактуючих корів викликає зміни морфометричних показників *матки*, переважає гальмівний ефект. У

перинатальному періоді найчутливішим є ріг матки: при введенні СМР у внутрішньоутробному періоді довжина рогу зменшується (на 18,5-27,5%, $p \leq 0,05$), а при введенні в 1 добу життя, навпаки, збільшується в ранньому періоді спостереження (на 24,6%, $p \leq 0,05$). При введенні СМР щурам у віці 30 діб виявлена протилежна динаміка розмірів тіла матки і маткових рогів: збільшення довжини і діаметра маткових рогів у проміжному і віддаленому періодах спостереження (на 24,1 і 47,7%, відповідно, $p \leq 0,05$), але зменшення об'єму тіла матки в ранньому і проміжному періодах спостереження (на 33,0% і 32,6%, $p \leq 0,05$). Після настання статевого дозрівання СМР викликає зменшення об'єму тіла матки у віддаленому періоді при її введенні вагітним самками (на 29,5%, $p \leq 0,05$), а також при багаторазовому введенні упродовж трьох місяців (на 44,1%, $p \leq 0,05$). СМР виявляє диференційовану дію на опозитні роги матки: на правий ріг ефект більш виражений, ніж на лівий. Це викликає посилення структурної асиметрії матки (відмінності довжини рогів матки при багаторазовому введенні СМР в 90-180 діб і при одноразовому введенні на 30 добу є статистично значимими – довжина правого рогу переважає над лівим на 13,7-35,5%, $p \leq 0,05$).

Отже, ксеногенна СМР як природне гуморальне біологічно активне середовище мозку при введенні в організм за межами гематоенцефалічного бар'єру викликає істотні зміни репродуктивної сфери самців і самок зрілих щурів: виражений гальмівний ефект на функціональні показники та морфологічні параметри гонад та їх мішеней незалежно від статі щурів.

Дослідження структури і функції органів нейроендокринної і репродуктивної систем піддослідних тварин під впливом ксеногенної СМР дозволило обґрунтувати морфологічну основу ефектів її дії. Враховуючи морфофункціональні взаємозв'язки нейроендокринної й імунної систем, логічно передбачити зміну деяких аспектів імунного статусу при введенні СМР. Раніше описаний її позитивний імунотропний ефект на структуру кісткового мозку та лімфатичних вузлів білих щурів (М.А. Кривенцов, 2009; Л.Р. Шаймарданова, 2011). У наших попередніх дослідженнях було помічено збільшення тривалості життя щурів при введенні СМР, оскільки спонтанний канцерогенез і інфекційно-запальні реакції розвивалися в пізнішому віці, ніж у контролі. У зв'язку з цим, при проведенні фізіологічного експерименту ми впродовж календарного року простежили динаміку показників лейкоцитарної формули білих щурів, як показника неспецифічних адаптаційних реакцій організму, а також розраховали середню тривалість життя щурів контрольної і дослідної груп.