

4. Белоусова И. П. Патогенетическое обоснование фармакокоррекции гипоксического состояния производных ксантинов : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакология» / И. П. Белоусова. — Одесса, 2000. — 21 с.

5. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / О. В. Стефанов. — К. : Авіценна, 2002. — 567 с.

6. Биокинетические свойства новых производных германия / В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Е. Ф. Шемонаева [и др.] // *Достижения биологии та медицины*. — 2003. — № 1. — С. 38-44.

7. Кресюн В. Й. Фармакологічна характеристика сполук германію / В. Й.

Кресюн, К. Ф. Шемонаева, А. Г. Відавська // *Клінічна фармація*. — 2004. — № 4. — С. 65-68.

8. Чадова Л. В. Скринінг і порівняльна оцінка ефективності протішемічних засобів координаційних сполук германію з біолігандами при гострій цереброваскулярній недостатності / Л. В. Чадова, І. Й. Сейфулліна, В. М. Ткаченко // *Одеський медичний журнал*. — 2005. — № 6. — С. 19-22.

9. Лукьянчук В. Д. Влияние координационного соединения германия с никотиновой кислотой на активность ферментов энергетического обмена при экстремальном кислорододефицитном состоянии / В. Д. Лукьянчук,

О. Д. Немятых // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаява*. — 2003. — № 1. — С. 62-66.

10. Савченкова Л. В. Фармакологическая регуляция метаболических процессов при сочетанном воздействии на организм гипоксии и гипертермии : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакология» / Л. В. Савченкова. — К., 1991. — 25 с.

11. Скрининговое исследование поликонденсированных тиазолидинов как потенциальных антигипоксантов с термopротекторными свойствами / В. Д. Лукьянчук, С. Я. Рензьяк, В. Д. Атаманюк [и др.] // *Ліки*. — № 3/4. — С. 57-59.

УДК 616.33-005.1-036-089-092.9

В. Й. Мамчур, В. П. Кришень, М. В. Трофімов, О. В. Макаренко  
**ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА  
СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА В УМОВАХ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ  
ГОСТРОЇ КРОВОТОЧИВОЇ ВИРАЗКИ**

Дніпропетровська державна медична академія

Проблема виникнення виразок гастродуоденальної зони, ускладнених кровотечею, залишається актуальною у клінічній хірургії. Спостерігається подальше зростання частоти ускладнень виразкової хвороби, що, за даними вітчизняних авторів, становить від 7 до 12 %. У доступній нам літературі не знайдено інформації про характер патоморфологічних і патофізіологічних змін у зоні кровоточивого дефекту при активній кровотечі. Виконати таке дослідження у хворих дуже складно, тому його проведення можливе тільки в експерименті. Відомо, що адекватною моделлю кровоточивої гастродуоденальної виразки у людини можна вважати формування кровоточивої виразки у лабораторних тварин. Кровоточиву виразку моделюють в експерименті у шлунку щурів. Висока стабільність відтворення і значний рівень однорідності морфогенезу виразок цього типу дозволяють використовувати різні експериментальні моделі для дослідження патофізіологічних і патоморфологічних змін в організмі дослідної тварини. Зміни слизової оболонки відображають характер патогенетичних механізмів кровоточивої виразки, що спонукає до пошуку найбільш ефективних методів лікування цього важкого ускладнення.

**Мета** роботи — дослідити морфологічний і гістохімічний стан кровоточивого дефекту сли-

зової оболонки верхніх відділів травного тракту у щурів при моделюванні кровоточивої виразки.

**Матеріали та методи дослідження**

Експеримент був проведений на 30 білих щурах-самцях популяції Вістар масою 180–220 г. В експерименті дотримувалися міжнародних рекомендацій про проведення медико-біологічних досліджень з використанням тварин згідно з Європейською конвенцією. При формуванні кровоточивої виразки в експерименті на тваринах використовується багато моделей, проте деякі надто травматичні, а інші супроводжуються суттєвим ураженням печінки, що утруднює інтерпретацію біохімічних показників. Ми використовували модель кровоточивої виразки за Такаюшу в модифікації дослідників Національного інституту фармакології України. Запропонована модель утворення кровоточивої виразки не викликає труднощів при відтворенні, а термін загоєвання виразки — більше 14 днів, що дає можливість досліджувати дію різних лікарських препаратів.

Тварини були розподілені на дві групи. Щурам першої групи проводили формування гострої стресової виразки шляхом гострого іммобілізаційного стресу за методом Сельє. Після доби



голодування експериментальних тварин іммобілізували у положенні на спинці протягом 12 год. У цей час відбувалося формування гострої стресової виразки. Надалі тварин тримали голодними протягом 12 год. Після вказаного часу щурам вводили внутрішньочеревинно серотонін дозою 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі.

Другій групі експериментальних тварин проводили формування нестероїдної виразки. Після доби голодування щурам протягом трьох діб вводили внутрішньошлунково через зонд розчин індометацину дозою 20 мг/кг маси, що призводило до формування медикаментозної виразки. Надалі тварин тримали голодними протягом 12 год. Після вказаного часу щурам вводили внутрішньочеревинно серотонін дозою 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі. Через годину після ін'єкції щурів забивали. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом. Групою контролю були 10 інтактних щурів.

Шлунок тварин розтинали за великою кривизною та промивали ізотонічним розчином натрію хлориду при температурі 37 °С. Проводили макроскопічну оцінку отриманого препарату з визначенням глибини та площі дефекту слизової оболонки (виразковий індекс і виразковий ступінь). Для гістологічного та гістохімічного дослідження матеріал брали з краю виразки або біля краю некрозу. Використовували фарбування зрізів гематоксилін-еозином за загальноприйнятими методиками та за методом М. З. Слінченка, що дозволяє виявити м'язовий, сполучнотканинний і судинний компоненти стінки шлунка. Також проводили специфічне гістохімічне дослідження для визначення активності індукційної NO-синтази за методикою Скарпеллі — реакцією між ферментом і ММТ-реактивом із забарвленням продуктів реакції іонами  $Co^{2+}$ . Рівень активності індукційної NO-синтази визначали за інтенсивністю забарвлення тканин.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням критерію Стьюдента.

### Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні інтактних тварин товщина слизової оболонки шлунка поза складками була рівномірною. У залозах слизової оболонки добре визначалися головні, парієтальні та додаткові клітини, а також більш темні клітини фізіологічної регенерації. У тварин дослідних серій слизова оболонка шлунка була нерівномірно потовщена за рахунок набряку строми. У зоні ушкодження спостерігалися некротичні зміни тканини та формування кров'яного згустка. Характерними ознаками суміжних ділянок були набряк, гіперемія, численні геморагії. Показник виразкового ступеня у першій групі (іммобілізаційна вираз-

ка) становив 2,2 бала, у другій (індометацинова виразка) — 3,2 бала. У першій групі виразковий індекс дорівнював 0,978 бала, а у другій — 0,968 бала.

При мікроскопічному дослідженні встановлений набряк клітин покривного епітелію у перифокальній зоні формування виразки. Епітеліоцити мали великі розміри, що може бути пов'язане з набряком самих клітин. Спостерігаються явища апоптозу клітин — відзначаються гіперхромні ядра та цитоплазма з гідропічною слизовою дистрофією. Чітко визначаються набряки в епітеліоцитах, які входили до складу пілоричних залоз. На рівні між'ямкових валиків виявлена виражена поліморфноклітинна інфільтрація з перевагою лімфоїдних елементів. У залозистому епітелії визначається чимала кількість міжепітеліальних лімфоцитів, розміщених на базальній мембрані епітелію. Під поверхневим епітелієм по всій товщі слизової оболонки спостерігаються помірний набряк і виражена інфільтрація лейкоцитами, що свідчить про різке підвищення проникності судин унаслідок ушкодження їх базальної мембрани. У підслизовому шарі — масивна лейкоцитарна інфільтрація, дилатація артеріол, розширення просвіту гемокапілярів, венул, а також локальне повнокров'я, множинні діapedезні крововиливи. Поряд із цим відзначається переважання кількості міжепітеліальних лімфоцитів, розміщених у базальній частині плазматичних клітин, наявність множинних лімфатичних фолікулів. Ці зміни свідчать про асептичне запалення за імунним типом із дистрофічно-некротичними процесами у слизовій оболонці (рис. 1, 2).

У періульцерозній зоні спостерігається різке підвищення активності індукційної NO-синтази порівняно з контрольною групою. У тварин обох груп виявлена виражена активність індукційної NO-синтази в періульцерозній зоні (рис. 3, 4).

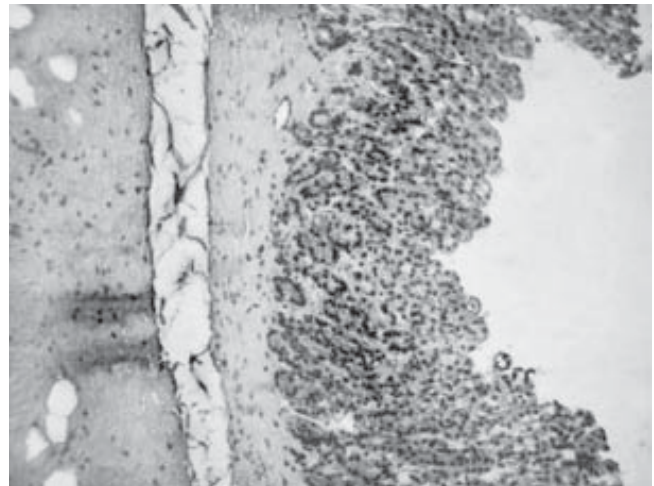


Рис. 1. Зона виразкового дефекту. Дистрофічні зміни, апоптоз клітин. Дифузний еритродіapedез. Поліморфноклітинна інфільтрація на рівні ямок і шийок залоз. 1×250. Забарвлення гематоксилін-еозином



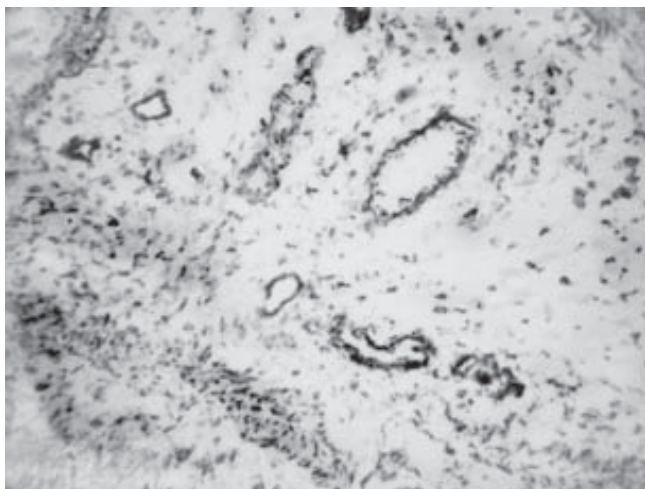


Рис. 2. Виражена дилатація судин періульцерозної зони. 2×250. Забарвлення за Скарпеллі



Рис. 3. Виражена активність індукцибельної NO-синтази в періульцерозній зоні. Відсутність активності ферменту в зоні виразки та кров'яного згустка. 2×250. Забарвлення за Скарпеллі

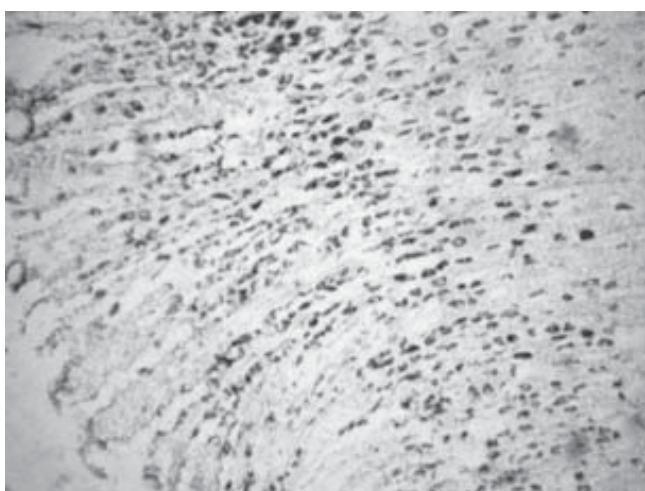


Рис. 4. Виражена активність індукцибельної NO-синтази в періульцерозній зоні. 2×250. Забарвлення за Скарпеллі

Цей факт можна пояснити вираженою лейкоцитарною інфільтрацією з переважанням лімфоцитарної ланки — індукцибельна NO-синтаза входить до циклооксигеназного механізму й активується цитокінами лімфоцитів. При збільшенні продукції NO відбуваються виражена вазодилатація, блокування вазоконстрикції, пригнічення тромбоутворення, що може створити передумови до розвитку рецидиву кровотечі.

При моделюванні кровоточивої виразки виявлені патоморфологічні й патофізіологічні зміни слизової оболонки періульцерозної зони. Отримані дані можуть бути використані в подальшому дослідженні й оцінці ефективності різних методів лікування гастродуоденальної кровотечі.

## Висновки

1. Використана нами модель відтворення кровоточивої виразки є адекватною щодо виникнення кровоточивої виразки у людини та не викликає труднощів при відтворенні.

2. Переважання кількості міжепітеліальних лімфоцитів, вираженої лейкоцитарної інфільтрації, формування множинних лімфатичних фолікулів свідчать про асептичне запалення за імунним типом у слизовій оболонці шлунка при моделюванні гострої кровоточивої виразки в експерименті.

3. При гострій кровоточивій виразці у слизовій оболонці періульцерозної зони спостерігається різке зростання активності індукцибельної NO-синтази, наслідком чого є дилатація артеріол, розширення просвіту гемокапілярів, венул, локальне повнокров'я, множинні діapedезні крововиливи, що може сприяти подальшому розвитку кровотечі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аруин Л. И. Морфологическая диагностика заболеваний желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. — М. : Триада, 1998. — 483 с.

2. Васишин Р. Й. Морфологічні показники регенеративних процесів виразкового дефекту у слизовій оболонці шлунка щурів / Р. Й. Васишин, М. Б. Щербинина, В. Д. Мішалов // Вісник проблем біології та медицини. — 2002. — № 2. — С. 50-54.

3. Дацко Т. В. Патоморфологічна характеристика слизової оболонки шлунка при геморагічних гастритах / Т. В. Дацко, О. З. П'ятничка // Вісник наукових досліджень. — 2003. — № 3. — С. 24-25.

4. Модель ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони / І. Ф. Мещинен, І. М. Яремій, О. І. Волошин, Н. П. Григор'єва // Експериментальна фізіологія та біологія. — 2004. — № 2. — С. 27-29.

5. Подзорова А. В. Методи експериментального моделювання язв в різних отделах желудочно-кишечного тракта / А. В. Подзорова // Вісник проблем біології та медицини. — 1999. — № 2. — С. 48-52.

6. Рекомендації II національного конгресу України з біоетики. Київ, 29 вересня — 2 жовтня 2004 // Журнал АМН України. — 2004. — Т. 10, № 4. — С. 827-829.

7. Скрипник М. І. Біохімічні механізми розвитку виразки шлунка за умов стресу / М. І. Скрипник // Український біохімічний журнал. — 2001. — № 1. — С. 110-114.

8. Стефанов А. В. Оценка специфической фармакологической активности лекарственных средств / А. В. Стефанов. — К. : Авиценна, 2002. — 567 с.

9. Ezer E. Prevention of experimental gastric ulcer in rats by a substance? Which increases biosynthesis of

acid Mucopolysaccharides / E. Ezer, L. Szporny // J. Pharm. Pharmacol. — 1970. — Vol. 22, N 2. — P. 143-159.

10. Duration of inhibition of platelet prostaglandin formation and aggregation by injected by aspirin or indomethacin / J. J. Kosis, J. Harandovich, M. J. Silver [et al.] // Prostaglandins. — 1973. — Vol. 3, N 2. — P. 141-144.

УДК 616.441-008.61/.64-092.4:616.441-006:576.32/.36

В. О. Ратушненко

## ФУНКЦІОНАЛЬНА РОЛЬ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПО- І ГІПЕРТИРЕОЗІ

Одеський державний медичний університет

У сучасній експериментальній і клінічній медицині приділяється велика увага вивченню гормональної регуляції фізіологічних функцій організму [1–3]. Серед численних аспектів цього напрямку важливого значення набувають питання, що стосуються уточнення механізмів регуляції секреції та дії тиреоїдних гормонів [4–6]. Згідно з даними літератури, одним із головних регуляторів секреції тироксину і трийодтироніну є аденогіпофізарний тиреотропний гормон (ТТГ), який діє на щитоподібну залозу (ЩЗ) за допомогою аденілатциклазної системи (АЦС). Доведено, що у функціонуванні гормон-чутливої АЦС відіграють важливу роль відновлені й окиснені компоненти тіол-дисульфідної системи (ТДС) — сульфгідрильні (-SH) і дисульфідні (-S-S-) групи [7]. Причому їх співвідношення є найважливішим чинником, що визначає реактивність АЦС до гормональних дій і селективність процесу сигнальної трансдукції. Проте залишається мало дослідженою функціональна роль ТДС у формуванні тиреоїдного статусу. Інтерес до цієї проблеми обумовлений не тільки значенням її для розуміння фундаментальних основ регуляторної дії гормонів ЩЗ, але

і для практики клінічної ендокринології.

**Мета** дослідження — з'ясування функціональної ролі тіол-дисульфідної системи у розвитку експериментального гіпотиреозу у щурів на основі оцінки реакційної здатності білкових і небілкових -SH і -S-S-груп та їх окисно-відновних перетворень.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проведено на 45 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях (вік 60–70 діб) масою від 175 до 210 г. Функціонування компонентів ТДС досліджено у 15 інтактних щурів, у 15 щурів за умов експериментального гіпертиреозу і у 15 за умов експериментального гіпотиреозу. Для відтворення моделі експериментального гіпотиреозу використовували відповідно мерказоліл (5 мг) і L-тироксин (50 мг). Моделі експериментального гіпо- і гіпертиреозу оцінювалися як помірно виражені. Підставою цьому служили показники ректальної температури, яку вимірювали електротермометром ТПЕМ-1, як описано у роботі [8]. Для моделювання експериментального гіпертиреозу 15 статевозрілим

щурам за допомогою зонда ентерально вводили водний розчин таблетки L-тироксину із розрахунку 10 мкг/добу на 100 г маси протягом 5 діб. Введення щурам L-тироксину закінчувалося після досягнення ректальної температури на рівні 39,9–41,6 °C [3; 6; 8]. З метою моделювання експериментального гіпотиреозу 15 статевозрілим щурам за допомогою зонда ентерально вводили водний розчин таблетки мерказолілу із розрахунку 1 мг/добу на 100 г маси протягом 5 діб. Введення щурам мерказолілу закінчувалося після досягнення ректальної температури позначок 35,2–36,1 °C [8].

Контрольну групу утворили 15 інтактних статевозрілих щурів, яким за допомогою зонда ентерально вводили дистильовану воду протягом 5 діб. Ректальна температура в контрольній групі щурів дорівнювала 38,5–39,5 °C.

Розчини L-тироксину і мерказолілу вводили щодня о 9.00 у приміщенні експериментальної лабораторії при температурі 22 °C (перед введенням розчини підігрівали до 22 °C). Умови знаходження щурів у віварії та раціон годування стандартні. За 2 год перед дослідженнями щурів позбавляли їжі і потім ви-

