

Abstract

V. I. Hula,
*Sumy State University, 31
Sanatorna Str., Sumy 40007,
Ukraine*

CORRECTION OF THE STRUCTURAL CHANGES OF THE FUNDAL PART OF STOMACH CONDITIONED BY THE GENERAL AND INTRACELLULAR DEHYDRATION OF THE ORGANISM WITH ANTIOXIDANT AND MEMBRANE PROTECTIVE DRUGS

This article is devoted to studying the morphological changes of structures of the stomach fundus on the macro- micro- and ultrastructural levels of the organization under conditions of different types and degrees of dehydration on the organism of laboratory rats and the possibility of correction of the morpho-functional state of the stomach tissues with using of ethylmethylidisopyridine succinate.

The purpose of the research was to study histological, histochemical, immunohistochemical, ultramicroscopic, and morphometric changes of the stomach fundus structures of laboratory rats in conditions of general and intracellular dehydration of the organism and to determine the possibility of their pharmacological correction with the membrane protective and antioxidant properties (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate).

Materials and methods. 36 white male laboratory rats of mature age and 150–190 g of weight were used for the research. Animals were divided into control and experimental series. The experimental series consisted of 4 groups of 6 rats in each of them. In the first group of animals the general dehydration of the sublethal degree of gravity was created. The second group of rats was in similar conditions, but throughout the experiment of general dehydration they received the intramuscular injections of ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Severe intracellular dehydration conditions were created for the third group of rats. The fourth experimental group of rats consisted of 6 animals that were under similar conditions of intracellular dehydration of the body but they received an ethylmethylhydroxypyridine succinate throughout 30 days of this experiment. The control series consisted of 2 groups of animals that were on the usual drinking and feeding diet and were excluded from the experiment on the 9th day (6 rats) and the 30th day (6 rats) of the research. Experimental animals were also excluded from the research according to the indicated terms. The histological, histochemical, immunohistochemical, ultramicroscopic and morphometric study of the structures of the rat's stomach wall in fundal part under that conditions, as well as statistical analysis of the obtained results was conducted.

Results. The obtained results show the functional ability of mucocytes of the stomach to form a mucous layer on the surface of the mucous membrane of the stomach, to preserve the structural organization of the glands, to reduce the quantitative losses of cells and their destructive-dystrophic changes, to improve the reparative ability and to reduce the intensity of microcirculatory disorders.

Conclusion. It has been discovered that usage of ethylmethylhydroxypyridine succinate is effective for maintaining the vital functions of the fundus of the stomach wall, depending on the type of dehydration.

Keywords: stomach, fundal part, rats, general dehydration, intracellular dehydration, correction, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Corresponding author: viktoriya-gulaya1@gmail.com

Резюме

В. І. Гула,
Сумський державний університет,
вул. Санаторна, 31,
м. Суми, Україна, 40007

КОРЕКЦІЯ СТРУКТУРНИХ ЗМІН ФУНДАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА, ЗУМОВЛЕНИХ ЗАГАЛЬНИМ І КЛІТИННИМ ЗНЕВОДНЕННЯМ ОРГАНІЗМУ, ПРЕПАРАТОМ ІЗ АНТИОКСИДАНТНИМИ ТА МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

У даному дослідженні представлені гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, ультрамікроскопічні та морфометричні зміни структур фундального відділу шлунка лабораторних щурів за умов загального та клітинного зневоднення організму на тлі застосування препарату 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат. Застосування даного препарату у якості коректора морфологічних змін ушкодженої зневодненням шлункової стінки показало його ефективність у підтриманні життєдіяльності структур фундального відділу шлунка залежно від виду дегідратації. Отримані результати свідчать про підтримання функціональної здатності мукоцитів шлунка до утворення слизового шару на поверхні слизової оболонки шлунка, збереження структурної організації залоз, зменшення кількісних втрат клітин та їх деструктивно-дистрофічних змін, покращення репаративної здатності та зменшення інтенсивності мікроциркуляторних порушень.

Ключові слова: шлунок, фундальний відділ, щури, загальна, клітинна дегідратація, корекція, етилметилгідроксипіридину сукцинат.

Резюме

В. И. Гулая,
Сумский государственный университет,
ул. Санаторная, 31,
г. Сумы, Украина, 40007

КОРРЕКЦИЯ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНДАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА ОБУСЛОВЛЕННЫХ ОБЩИМ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМ ОБЕЗВОЖИВАНИЕМ ОРГАНИЗМА ПРЕПАРАТОМ С АНТИОКСИДАНТНЫМИ И МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ

В данном исследовании представлены гистологические, гистохимические, иммуногистохимические, ультрамикроскопические и морфометрические изменения структур фундального отдела желудка лабораторных крыс в условиях общего и клеточного обезвоживания организма на фоне применения препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат. Применение данного препарата в качестве коректора морфологических изменений поврежденной обезвоживанием желудочной стенки показало его эффективность в поддержании жизнедеятельности структур фундального отдела желудка в зависимости от вида дегидратации. Полученные результаты свидетельствуют о поддержании функциональной способности мукоцитов желудка к образованию слизистого слоя на поверхности слизистой оболочки желудка, сохранении структурной организации

желез, уменьшения количественных потерь клеток и их деструктивно-дистрофических изменений, улучшения репаративной способности и уменьшения интенсивности микроциркуляторных нарушений.

Ключевые слова: желудок, фундальный отдел, крысы, общая клеточная дегидратация, коррекция, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Автор, відповідальний за листування: viktoriya-gulaya1@gmail.com

Вступ

На сьогоднішній час багато наукових робіт присвячено вивченню пошкоджувального впливу оксидативного стресу на органи шлунково-кишкового тракту [1, 2]. Вченими виявлено, що серед наслідків порушення водно-сольового гомеостазу та стресового вивільнення значної кількості катехоламінів у кровоносне русло є порушення динамічної рівноваги між кількістю вільних радикалів та антиоксидантною системою захисту організму, що проковує різку активацію перекисного окиснення ліпідів. Останнє, за результатами експериментальних даних, призводить до взаємодії надлишку гідропероксидних ліпідів та вільних радикалів із фосфоліпідними структурами клітинних мембран, викликаючи їх деструктивні зміни [3]. У наукових працях Творка В. М. було виявлено, що на фоні дегідратації відбуваються процеси пероксидної дестабілізації ультраструктури мітохондрій міокарда, порушуючи їх енергетичну, білково-синтетичну та транспортну функції. Відбувається значна гіпертрофія переважної більшості мітохондрій з ознаками деструктивних змін [4]. Крюковою Н. О. та співавторами було досліджено, що препарат Мексидол (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат) має гастропротекторні властивості за умов стресового та індукованого НПЗП препаратами ушкодження, сприяючи зменшенню кількості ерозій, виразок та геморагій та загальної площі дефектів [5, 6]. Крім того, низкою досліджень ефективності 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату було підтверджено покращення реологічних властивостей крові, зменшення агрегації тромбоцитів та покращення мікроциркуляторного кровотоку, здатність до стабілізації компонентів мембран при гемолізі клітин, гіполіпемічна дія та здатність до зменшення ферментативної токсемії та ендогенної інтоксикації цим препаратом [7].

Таким чином, можна висловити думку, що умови дегідратаційного стресу супроводжуються недостатністю функціонування системи антиоксидантного захисту клітин. Тому нами було висунуто припущення щодо доцільності використання етилметилгідроксипіридину сукцинату як препарату із мембранопротекторними, антиоксидантними та антигіпоксиксантами властивостями для корекції стану тканин шлунка за умов різних видів зневоднення організму.

Мета роботи. Дослідити гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, ультрамікроскопічні та морфометричні зміни структур фундального відділу шлунка лабораторних щурів за умов загального та клітинного зневоднення організму та визначити можливість їх фармакологічної корекції препаратом з мембранопротекторними та антиоксидантними властивостями (2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат).

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом дослідження в експерименті були 36 лабораторних білих щурів-самців, котрі досягли зрілого віку та мали масу 150–190 г. Експериментальні тварини перебували у віварії, під час догляду за ними дотримувалися міжнародних біоетичних принципів Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», прийнятих Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Проведення експерименту було ухвалено комісією з біоетики медичного інституту Сумського державного університету.

Тварини були поділені на контрольну та експериментальну серії. Експериментальна серія складала 4 групи по 6 щурів у кожній. У першій групі тварин моделювалася загальна дегідратація сублетального ступеня тяжкості шляхом утримання тварин на повністю безводній дієті та сухому гранульованому комбікормі протягом 9 діб. Друга група тварин перебувала в аналогічних умовах, але упродовж усього експеримен-

ту із загального зневоднення організму отримувала етилметилгідроксипіридину сукцинат у вигляді внутрішньом'язевих ін'єкцій. Третя група щурів перебувала в умовах важкої клітинної дегідратації, котра моделювалася протягом 30 діб шляхом вживання тваринами гіпертонічного 1,2 % розчину натрію хлориду у якості пиття та гранульованого комбікорму. Четверту експериментальну групу щурів склали 6 тварин, які перебували в аналогічних умовах клітинного зневоднення організму та паралельно отримували препарат-коректор протягом 30 діб. Котрольна серія складала 2 групи тварин, які перебували на звичайному питному та харчовому раціоні та виводилися із експерименту на 9-ту добу (6 щурів) та 30 добу (6 щурів) досліджень. Експериментальні тварини також виводилися із дослідження відповідно до вказаних термінів. Декапітація виконувалася під ефірним наркозом. Для дослідження було узято фундальний відділ шлунка. Фіксацію тканин даного органу для виготовлення парафінових блоків було виконано за уніфікованими методиками. Структурні компоненти шлункової стінки вивчалися на гістологічних зрізах, забарвлених метиленовим синім, гематоксилином і еозином, за Ван-Гізона та за Малорі. Досліджували будову поверхневих мукоцитів та клітин власних залоз (їх ядер, цитоплазми, секреторних гранул), стан мікроциркуляторного русла та сполучнотканинних структур.

Гістохімічне дослідження проводилося із використанням PAS-реакції (для виявлення нейтральних глікопротеїнів) у комбінації із методом Хейла (кислі глікозаміноглікани). Імуногістохімічне дослідження полягало у виявленні гастроентеропанкреатичних ендокриноцитів за допомогою використання поліклональних антитіл кролів до Хромограніну А (Thermo Fisher Scientific). Проліферативні процеси вивчалися з використанням маркеру – мишачих моноклональних антитіл до ядерного антигену Ki-67 («ДАКО», клон MIB-1, Данія). Аналогічним чином було визначено кількість та локалізацію клітин, експресуючих p53 – маркер пошкодження ДНК.

Ультрамикроскопічне дослідження та підготовка для нього матеріалу виконувалося за загальноприйнятими методиками [8]. Світлова мікроскопія зразків проводилася із використанням світлового мікроскопу «Olympus» з фотографічною реєстрацією морфологічної картини відеокамерою Baumer/optronic. Тур:

CX05c. Аналіз та отримання електронних мікрофотографій здійснювалася за допомогою електронного мікроскопу ПЕМ-125 за зростаючої напруги 75 кВ та апаратно-програмного забезпечення. Морфометрія проводилася за допомогою програмного забезпечення «Digimizer». Статистичний аналіз був проведений за методом варіаційної статистики на персональному комп'ютері за допомогою програми «GraphPad» та з використанням програмного забезпечення «Microsoft EXCEL-2010». Достовірності розбіжності даних контролю та експерименту були обчислені з використанням t-критерію Стьюдента, котрий визначався за допомогою програмного ресурсу Graphpad, достовірною вважали різницю результатів при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов загальної дегідратації сублетального ступеня тяжкості та застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату (ЕМГС). Після досягнення 9 доби експерименту загального зневоднення організму на гістологічних препаратах шлунка тварин, котрі протягом усього терміну паралельно отримували ЕМГС відмічається менш виражене стоншення стінки шлунка на 7,12 % ($p = 0,0462$) відносно групи важкого ступеня загальної дегідратації без застосування коректора. Окремо товщина шарів шлункової стінки не має достовірних змін у групах порівняння. Спостерігається тонка, переривчаста PAS-позитивна смужка слизу на поверхні слизової оболонки, котра місцями зазнає відшарування разом із пластами поверхнього епітелію (рис.1). Ультрамикроскопічно стан поверхневих та шийкових мукоцитів майже не відрізняється від групи щурів, що не отримували коректор. Але на відміну від останніх, у тварин, котрим щоденно проводилися ін'єкції ЕМГС, збережені базальні відділи власних залоз фундального відділу шлунка. Загальна кількість клітин на 1 залозу збільшується на 15,08 % ($p = 0,0049$) відносно аналогічного значення у тварин без застосування коректора. У відсотковому значенні від середньої загальної кількості клітин на 1 шлункову залозу у тварин, що отримували препарат-коректор відмічається збільшення частки збережених пристінкових екзокриноцитів (ПК) на 13,56 % ($p = 0,0133$), апудоцитів (ГЕП К) на 27,23 % ($p = 0,0372$) та шийкових мукоцитів (ШМ) на 48,73 % ($p = 0,0010$), кількісні зміни головних екзокриноцитів (ГК) ста-

тистично не достовірні (рис. 2). Імуногістохімічно виявляється збільшення кількості збережених апудоцитів переважно у базальних відді-

лах головних частин залоз (ГЧЗ) шлунка при майже повній їх відсутності поблизу шийкових відділів залоз.

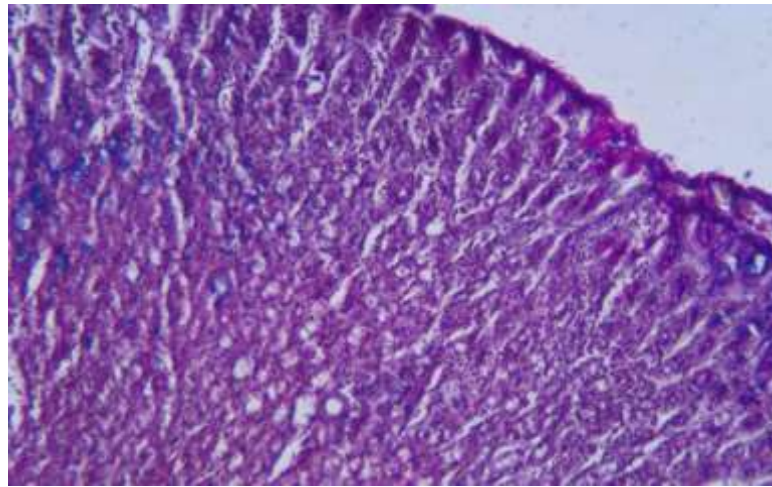


Рисунок 1 – Стінка шлунка щура. Фундальний відділ. Загальна дегідратація з корекцією, 9 доба. Збільшення $\times 400$. PAS-реакція з модифікацією за Хейлом. Тонка PAS-позитивна смужка слизу на поверхні слизової оболонки

Таким чином, за умов застосування коректора відмічається наступне співвідношення відсоткових часток клітин у шлункових залозах: головні екзокриноцити 32,47 %, пристінкові клітини 31,1 %, шийкові мукоцити 18,02 %, апудоцити 17,35 %. За даними морфометрії розміри клітин та їх ядер власних залоз шлунка не мають достовірних змін відносно групи без застосування коректора. При ультрамікроскопічному дослідженні виявляється незначне збільшення кількості гранул у повер-

хневих та шийкових мукоцитах. Стан головних екзокриноцитів майже не відрізняється від тих, які не зазнавали впливу коректора. Але найбільшою сталістю відмічаються кислотні екзокриноцити та апудоцити. Так, візуально на препаратах помітно менша частка пристінкових клітин, що мають деструктивно-дистрофічні зміни та рідше зустрічаються «темні» клітини з ущільненою цитоплазмою, пікнотичним ядром та зруйнованими мітохондріями.

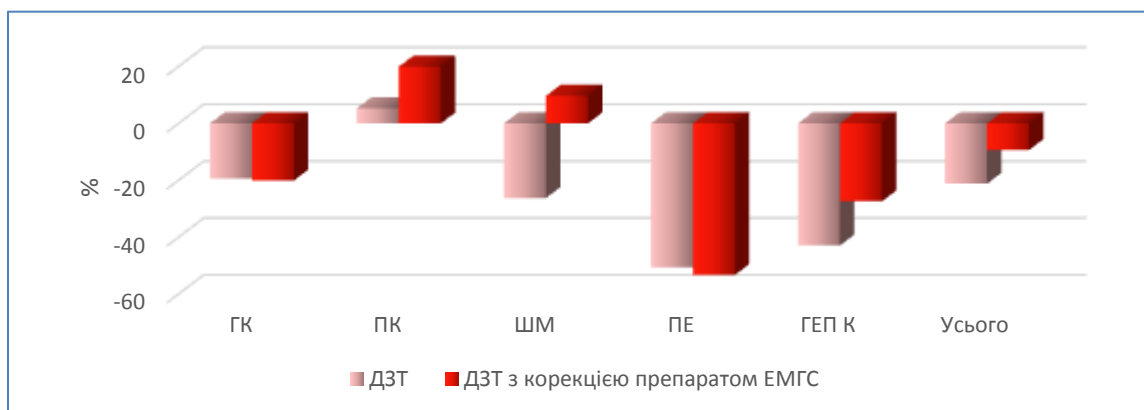


Рисунок 2 – Співвідношення кількісного клітинного складу власних залоз слизової оболонки шлунка щурів на 9-ту добу загального зневоднення без застосування ЕМГС та із його використанням

Часто на препаратах кислотні екзокриноцити розташовуються групами, утворюючи «поля» даних клітин переважно поблизу шийкових відділів залоз (рис.3). Ультрамікроскопічно у

більшості кислотних екзокриноцитів ядра округлі та розташовані в центрі клітин. Контури каріолеми та цитоплазматичних мембран здебільшого чіткі.

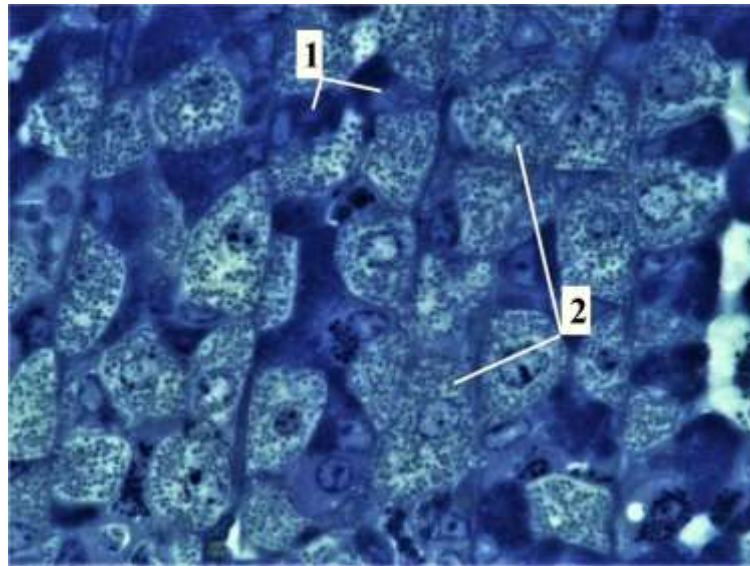


Рисунок 3 – Слизова оболонка фундального відділу стінки шура. Загальна дегідратація із застосуванням коректора ЕМГС, 9 доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення x1000. 1 – шийкові мукоцити, 2 – групи пристінкових екзокриноцитів

Кількість мітохондрій незначна, вони мають середні розміри, збережену цілісність зовнішніх та внутрішніх мембран, дрібнозернистий матрикс. У деяких мітохондріях кристи розташовані нещільно, неупорядковано, окремі з них зазнають деструкції. У цитоплазмі присутні лізосоми (рис.4). Значна кількість кислотних клітин перебуває у постсекреторному стані, про що свідчать розширені клітинні секреторні

каналці та одиничні тубуловезикули у цитоплазмі. Розташовані ближче до шийкових відділів пристінкові екзокриноцити дрібніших розмірів, не мають сформованих секреторних каналців, але з великою кількістю тубуловезикул у цитоплазмі, вираженим комплексом Гольджі та дрібними мітохондріями із більш щільним матриксом.

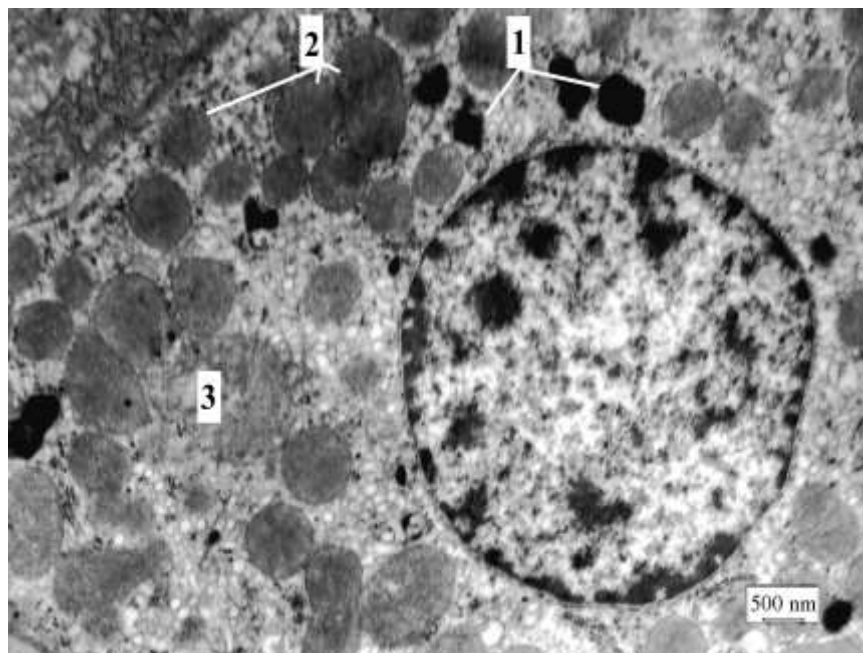


Рисунок 4 – Пристінковий екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка шура. Загальна дегідратація із застосуванням коректора, 9 доба. Електроннограма. 1 – лізосоми, 2 – мітохондрії, 3 – внутрішньоклітинний секреторний каналець

При ультрамікроскопічному дослідженні спостерігається невелика кількість G-клітин характерної форми на усьому протязі ГЧЗ слизової оболонки без значних структурних змін. У цитоплазмі помітна незначна кількість поліморфних гранул неоднорідної електронної щільності. Мітохондрії невеликих розмірів, видовженої форми. Частота появи ЕС- та ЕСL-клітин також зменшується. Апудоцити зберігають типову овальну форму, у цитоплазмі наявні усі характерні органели без суттєвих морфологічних змін та велика кількість дрібних осміофільних гранул.

Мітотична активність клітин слизової оболонки фундального відділу шлунка зростає на

5,93 % ($p = 0,0425$) у шийкових відділах, але зменшується на 1,44 % ($p = 0,0078$) у верхніх ділянках ГЧЗ, у ділянках дна зменшується кількість Ki-67-позитивних клітин на 3,41 % ($p < 0,0001$) відносно групи без застосування коректора. У тварин, що отримували препарат ЕМГС у важкій стадії загальної дегідратації відмічається зниження індексу апоптозу на 0,45 % ($p = 0,0003$) у верхніх ділянках ГЧЗ, але його зростання у генеративних зонах шийкових ділянок на 1,96 % ($p = 0,0022$), що може бути пов'язано із посиленням проліферативних процесів (рис.5).

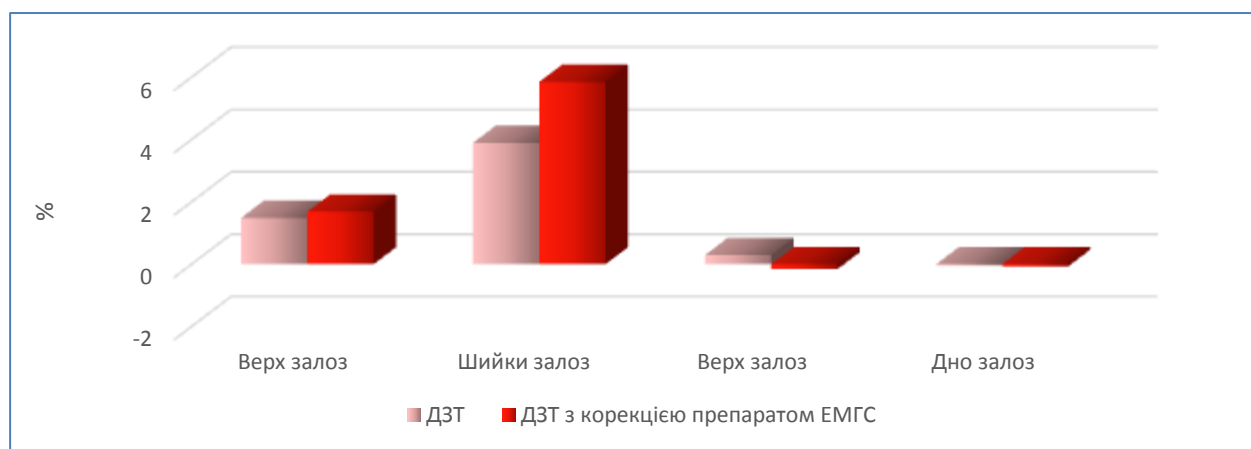


Рисунок 5 – Співвідношення p53-позитивних клітин у різних відділах залоз слизової оболонки шлунка щурів на 9-ту добу загального зневоднення без застосування препарату ЕМГС та із його використанням

Морфологічна характеристика фундального відділу шлунка за умов клітинної дегідратації організму сублетального ступеня тяжкості та застосування етилметилметилгідроксипіридину сукцинату. Аналіз гістологічних препаратів тканин фундального відділу шлунка за умов сублетальної клітинної дегідратації із застосуванням коректора ЕМГС дозволив виявити ряд особливостей структурних змін даного органа.

На поверхні слизової оболонки наявна вузька смужка PAS-позитивного слизу, трапляються ділянки шийкових відділів залоз із незначною секрецією слизу із більш низьким значенням рН, котрий забарвлюється методом Хейла (рис.6). Поверхневі мукоцити не мають значних відмінностей відносно групи з важким ступенем клітинної дегідратації, але відмічається зменшення десквамації та кількості клітин із ознаками деструктивних процесів у цитоплазмі та ядрах відносно групи тварин у важкій стадії клітинної дегідратації, що не отримувала коректора.

Шлункові залози на гістологічних зрізах мають різну величину та форму. Спостерігається незначне розширення просвітів залоз поміж комплексами секреторних клітин (рис.7). Відсотковий перерозподіл часток клітин у залозах шлунка наступний: головні екзокриноцити у середньому складають 38,73 %, пристінкові клітини 28,85 %, шийкові мукоцити 20,33 %, апудоцити 9,26%. Зростає кількість шийкових мукоцитів на 57,8% ($p = 0,0006$), апудоцитів на 32,58% ($p = 0,0173$), відзначається тенденція до збільшення кількості кислотних клітин на 23,12% ($p = 0,0646$) відносно групи зі змодельованим тяжким ступенем клітинного зневоднення. Такі зміни можуть свідчити про збереження даних типів клітин у залозах за умов застосування препарату ЕМГС. ППЦ та ППЯ екзокриноцитів у даній експериментальній групі щурів має тенденцію до збільшення.

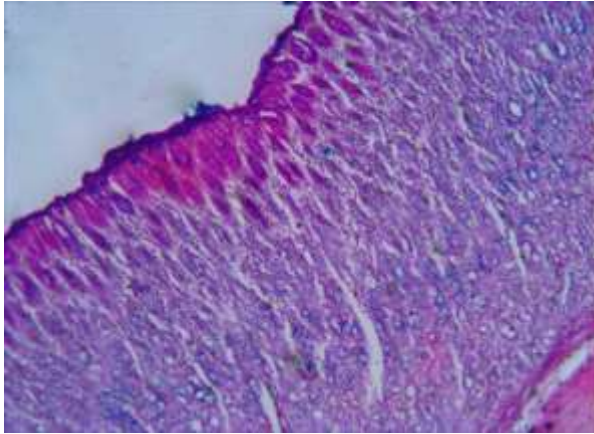


Рисунок 6 – Ділянки збереження кислих глікозаміногліканів у глибоких відділах залоз та вузька смужка PAS-позитивного слизу на поверхні. Стінка шлунка щура. Фундальний відділ. Клітинна дегідратація з корекцією, 60 доба. Збільшення x400. PAS-реакція та метод Хейла

Ультрамікроскопічно у апікальних ділянках цитоплазми поверхневих та шийкових мукоцитів наявна незначна кількість гранул слизового секрету, ядра часто зміщені до центральних відділів клітин, переважно округлої або овальної форми, але часто мають глибокі інвагінації. Деякі клітини із пікнотично-зморщеними ядрами та розширеним перинуклеарним простором. Серед головних та пристінкових екзокриноцитів зменшується частота появи «темних» форм клітин із ущільненою цитоплазмою та ядром у стані пікнозу. У цитоплазмі головних екзокриноцитів присутні гранули зимогену різних розмірів та різної електронної щільності, проте часто трапляються лізо-

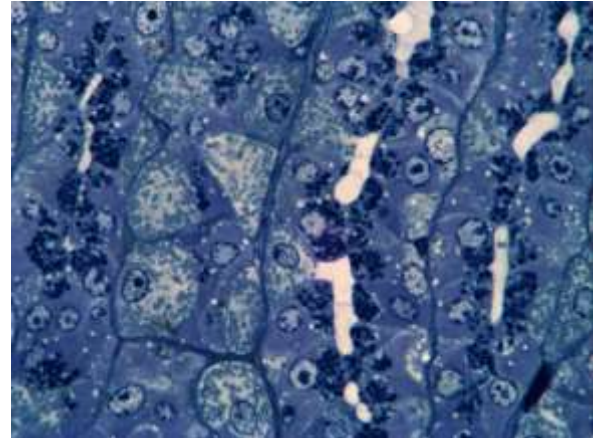


Рисунок 7 – Розширення просвітів залоз між секреторними клітинами у слизовій оболонці фундального відділу стінки щура. Клітинна дегідратація з корекцією, 30 доба. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення x1000

соми (рис. 8). У цитоплазмі пристінкових та головних клітин збільшується кількість мітохондрій типової структури, але деякі з них з деструкцією та дезорганізацією крист та ущільненим матриксом. Апудоцити залоз шлунка даної групи тварин на ультраструктурному рівні не мають значних структурних змін. У ядрах G-клітин хроматин розташований дифузно. У цитоплазмі велика кількість переважно округлих секреторних гранул низької електронної щільності із більш щільними включеннями. ЕС- ECL-клітини мають типову структуру без значних відмінностей щодо контролю та групи без корекції.

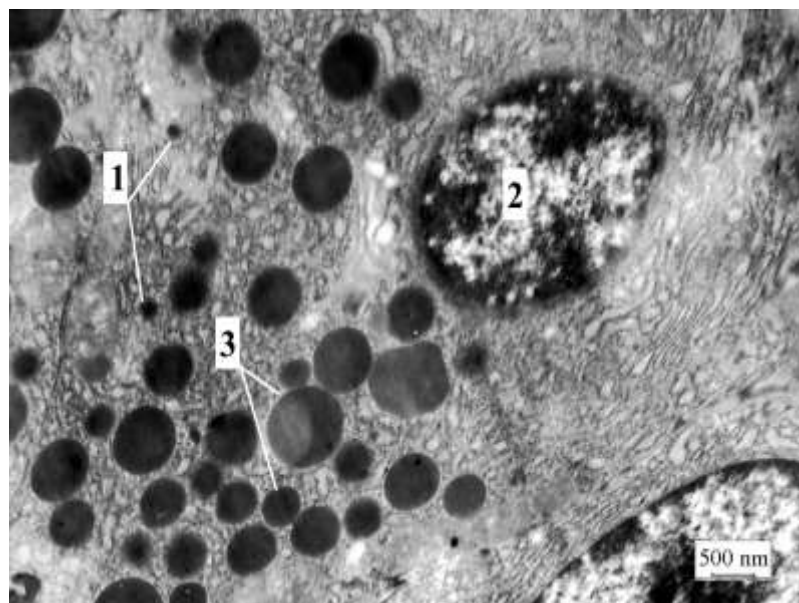


Рисунок 8 – Головний екзокриноцит слизової оболонки фундального відділу шлунка щура. Клітинна дегідратація із застосуванням коректора, 30 доба. Електроннограма. 1 – лізосоми, 2 – ядро, 3 – секреторні гранули

У залозах слизової оболонки шлунка виявляється посилення проліферативної активності клітин на 5,18 % ($p = 0,0097$) у генеративних зонах шийкових ділянок. Кількість Ki-67-позитивних клітин у нижніх відділах ГЧЗ змен-

шується на 0,71 % ($p < 0,0001$). Таким чином, розподіл проліферуючих клітин у власних залозах шлунка тварин, які отримували коректор протягом усього експерименту, наближався до характерних для них зон локалізації (рис. 9).

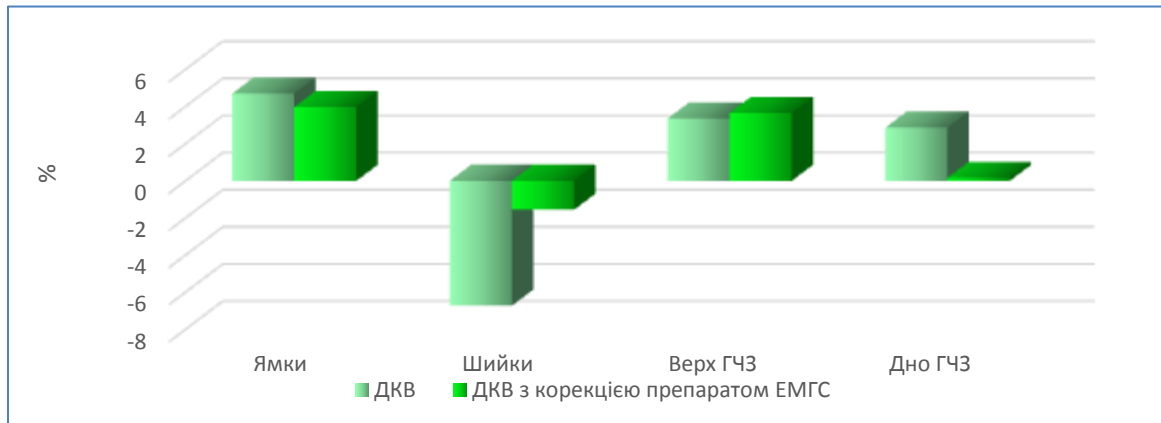


Рисунок 9 – Співвідношення Ki-67-позитивних клітин у різних відділах залоз слизової оболонки шлунка щурів на 30-ту добу клітинного зневоднення без застосування препарату ЕМГС та із його використанням

Відмічається збільшення кількості сприйнятливих до маркера p53 клітин у шийкових ділянках на 0,86 % ($p = 0,0271$) та спостерігалася тенденція до зменшення кількості апоптично-змінених клітин у решті ділянок шлункових залоз.

За умов застосування препарату ЕМГС у сублетальній стадії клітинного зневоднення організму присутні ознаки переповнення кров'ю та розширення просвітів судин МЦР шлунка. Вени незначно розширені, їх діаметр зростає на 3,17% ($p = 0,0104$). Гемореологічні порушення у вигляді стазів спостерігаються переважно у судинах слизової оболонки та підслизового прошарку.

Обговорення результатів. Досліджено та проаналізовано ефективність можливості підтримання життєздатності тканин та зменшенні структурно-морфологічних змін шлунка в умовах загальної та клітинної дегідратації за допомогою застосування медикаментозної корекції фармакологічним препаратом ЕМГС. Достовірні зміни товщини стінки шлунка за умов застосування коректора виявлялися лише за умов загальної дегідратації. Так, на 9-ту добу повної безводної дієти та застосування ЕМГС спостерігалася зменшення інтенсивності стоншення шлункової стінки на 4,98 % ($p = 0,0462$), залишаючись тонше на 25,08 % ($p < 0,0001$) відносно інтактних тварин. Покращення стану стінки шлунка також було виявлено Лосенковою С. О. та Степановою Е. Ф. при застосуванні ЕМГС у складі препарату Мексидол у комплексній терапії за умов

імобілізаційного стресу, котрий виявлявся у зменшенні кількості ерозій та виразкових дефектів та їх загальної площі [9].

Кількісні показники клітинного складу власних шлункових залоз слизової оболонки на 9-ту добу загальної дегідратації із застосуванням препарату ЕМГС показали на 11,88% ($p = 0,0049$) зменшення інтенсивності втрати загального числа glanduloцитів на 1 залозу, котре на 9,35 % ($p = 0,0205$) було менше за показники групи контролю. На фоні збереження апудоцитів на 15,55 % ($p = 0,0372$) при застосуванні ЕМГС на 9-ту добу повної безводної дієти спостерігалася збільшення кількості пристінкових екзокриноцитів на 19,96 % ($p = 0,0018$) та шийкових мукоцитів на 9,68 % ($p = 0,2565$) відносно контролю, що на 15,55 % ($p = 0,0133$) і 35,92 % ($p = 0,0010$) перевищувало збільшення кислотних клітин на 5,34 % ($p = 0,2286$) та зменшення слизових на 26,24 % ($p < 0,0001$) у сублетальному ступені без корекції. У той час, як при ультрамікроскопічному дослідженні виявлялося незначне збільшення кількості гранул у поверхневих та шийкових мукоцитах. Стан головних екзокриноцитів майже не відрізнявся від тих, котрі не отримували препарат ЕМГС. Але найбільшою сталістю характеризувалися кислотні екзокриноцити та апудоцити. Так, візуально на препаратах помітно менша частка пристінкових клітин мали деструктивно-дистрофічні зміни та рідше зустрічалися «темні» клітини з ущільненням цитоплазми, пікнотичними змінами ядер та зруйнованими мітохондріями.

Вплив сублетального ступеня клітинного зневоднення поряд із вживанням ЕМГС визначався на 8,85 % ($p = 0,0173$) більшим збереженням кількості апудоцитів, що поступався контрольним значенням на 27,38 % ($p < 0,0001$) та достовірним збільшенням кількості шийкових мукоцитів на 12,33 % ($p = 0,1708$) відносно інтактних тварин, але на 41,13 % ($p = 0,0006$) збільшенням відносно аналогічного показника у щурів на 30-ту добу клітинної дегідратації. Кількість пристінкових екзокриноцитів на даному терміні експерименту із застосуванням препарату-коректора зростала та наближалася до контрольних, недостовірно перевищуючи їх на 1,77 % ($p = 0,8340$).

Водночас, аналізуючи показники ППЦ та ППЯ поверхневих мукоцитів та glanduloцитів власних шлункових залоз у слизовій оболонці фундального відділу шлунка, достовірних змін між групами тварин із застосуванням та без використання медикаментозної корекції препаратом ЕМГС за умов різних видів дегідратації нами виявлено не було. Однак, субмікроскопічно визначалося загальне покращення стану клітин зі зменшенням дистрофічно-деструктивних проявів та некробіотичних змін.

Прийом препарату ЕМГС за умов загальної та клітинної дегідратації сприяв посиленню репаративних процесів, що проявлялося збільшенням кількості мітотично-активних клітин здебільшого у шийкових відділах залоз. Однак, клітини із апоптичними змінами виявлялися здебільшого поблизу генеративних зон залоз. Такі прояви могли бути свідченням увімкнення регенеративних механізмів із відновлення нормальної будови слизової оболонки та апоптозу дефектних glanduloцитів, утворених на фоні енергодефіциту. Ультрамiкроскопічно підтверджувалося зменшення кількості некробіотичних проявів у клітинах на користь збільшення енерго-залежних апоптичних змін.

На 9-ту добу загальної дегідратації організму на фоні прийому ЕМГС у шийкових відділах залоз відмічалася достовірне збільшення кількості клітин у стані мітозу на 5,93 % ($p = 0,0425$), що відповідало зростанню на 53,92 % ($p < 0,0001$) відносно показників інтактних тварин. Кількість

клітин із ознаками апоптичних змін у шийкових ділянках також зростала на 1,95 % ($p = 0,0022$) порівняно із групою, котра не отримувала корекції, та на 7,08 % ($p < 0,0001$) відносно контролю. На 30-ту добу клітинної дегідратації із профілактичною медикаментозною корекцією відмічалася збільшення сприйнятливих до маркера Ki-67 клітин у шийкових ділянках власних залоз на 5,18 % ($p = 0,0097$), що відповідало збільшенню на 31,42 % ($p = 0,0270$) відносно інтактних тварин. Кількість апоптично-змінених клітин у шийкових відділах залоз за даних умов також зростала на 0,86 % ($p = 0,0271$), що перевищувало показники у контрольній групі щурів на 4,25 % ($p < 0,0001$). Під час дослідження судин МЦР фундального відділу шлунка на 9-ту добу загального зневоднення із застосуванням препарату ЕМГС було відмічено зменшення діаметра венул на 10,45 % ($p = 0,0160$), котре, однак, перевищувало контрольні показники на 8,16 % ($p = 0,0211$). Зміни діаметра артеріол та показника АВК не досягали достовірної різниці. На 30-ту добу застосування ЕМГС на фоні клітинної дегідратації спостерігалася збільшення діаметру венул на 3,29 % ($p = 0,0104$), що перевищувало контрольні показники на 7,13 % ($p < 0,0001$). Зміни діаметру артеріол не досягали достовірної різниці. Показник АВК наближався до показників інтактних тварин, недостовірно перевищуючи їх лише на 0,77 % ($p = 0,7033$). Отримані нами результати співпадають із даними, отриманими А. Жаафаром при дослідженні гастропротекторного впливу ЕМГС у комплексній терапії пацієнтів похилого віку із виразковою хворобою дванадцятипалої кишки. Автором було виявлено покращення мікроциркуляції слизової оболонки шлунка, прискорення загоєння виразкових дефектів та зниження кількості випадків їх рецидиву [10].

Таким чином, застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату у якості коректора морфологічних змін ушкодженої зневодненням шлункової стінки показало ефективність даного препарату для підтримання життєдіяльності структур фундального відділу шлунка, але у дещо різному ступені залежно від виду дегідратації.

у тканинах шлункової стінки, кращому збереженні структурної організації залоз слизової оболонки, їх просвітів, зменшенні набрякових процесів у перигландулярних просторах базальних відділів шлункових залоз за умов клітинного зневоднення.

Висновки

1. Гастропротективна дія етилметилгідроксипіридину сукцинату за умов сублетальної загальної та клітинної дегідратації полягає у зменшенні вираженості деструктивних процесів

2. Застосування ЕГМС за умов загального та клітинного зневоднення у певній мірі сприяє підтриманню функціонального стану компонентів слизового «захисного бар'єру шлунка».

3. Розподіл проліферуючих клітин у власних залозах шлунка тварин, які отримували коректор протягом усього експерименту, наближався до характерних для них зон локалізації. Спостерігалось збільшення мітотично-активних клітин у генеративних зонах шийкових ділянок та посилення апоптичних процесів у даних відділах власних залоз.

4. На ультраструктурному рівні за на фоні ін'єкцій ЕМГС в умовах різних видів зневоднення відбувалося збереження клітинного складу, зменшення вираженості дистрофічно-

деструктивних проявів у клітинах та активізація регенераторних процесів.

5. Застосування препарату-ЕМГС для підтримання життєздатності тканин шлунка за умов дегідратаційних порушень організму сприяють зменшенню проявів гемомікроциркуляторних порушень (розповсюджених стазів, діapedезів та геморагій), покращуючи загальний стан тканин шлунка.

6. Отримані нами дані можуть вважатися морфологічною підставою для впровадження застосування препарату ЕМГС у якості коректора у комплексну терапію уражень шлунка за умов, котрі супроводжуються різними видами порушень водно-сольового балансу організму.

Зв'язок роботи з науковими програмами

Робота є складовою частиною науково-дослідної теми «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (номер державної реєстрації

0013U001347) та фрагментом НДР МОН України «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу» (номер державної реєстрації 0115U000685).

References (список літератури)

1. Podoprigrorova VG. *Oksidativnyi stress i yazvennaya bolezn* [Oxidative stress and peptic ulcer disease]. Moscow: Meditsina Publ., 2004. 176 p.
2. Polyantsev AA, Bosko OYu, Karpenko SN, Polyantsev AA Jr, Gavrilova IS. [Stressfull gastric and duodenum injuries in various periods of traumatic diseases in patients with associated trauma]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2013;1(45):94–98.
3. Guillaumin J, DiBartola S. Disorders of Sodium and Water Homeostasis. *Vet. Clin. Small. Anim.* 2017;47(2):293–312.
4. Tvoriko VM. [The morphologic and functional peculiarities myocardium of the rats in rehabilitation period after sublethal stage of dehydration]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2000;(4):104–106.
5. Krjukova NO, Novikov VE. [Efficiency of bemythyl and diosmin in stress in experimental animals]. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. 2012;(2):27–30.
6. Gus'kova TA. [The study of the activity of emoxipin on models of acute poisoning]. *Byull. VITs BAV*. 1992;40–42.
7. Kuo J (ed.). Electron microscopy: methods and protocols(2nd ed.) *Methods in molecular biology*. Totowa: NJ: Humana Press Inc. Publ., 2007. 608p.
8. Losenkova SO, Stepanova EF. [Experimental study of gastroprotective activity of transdermal ethylmethylhydroxypyridine succinate]. *Pharmacy & Pharmacology*. 2015;3(2(9)):59-66. Retrieved from: [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-2\(9\)-59-66](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-2(9)-59-66).
9. Jafar A. [Correction of microcirculatory disorders in the mucous membrane of the stomach in patients with peptic duodenal ulcer in elderly ages]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*. 2013;(2):50–53.

(received 04.09.2018, published online 30.09.2018)

(одержано 04.09.2018, опубліковано 30.09.2018)