

- Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Докл. АН СССР.- Т.247.- С.1513-1516.
- Сивоконюк О.В. Патоморфологические особенности тимуса экспериментальных животных при остром токсическом гепатите /О.В.Сивоконюк, А.И.Даниленко //Одесский мед. журнал.- 2010.- №1.- С.34-37.
- Холодкова О.Л. Порівняльний аналіз впливу деяких цитокінів на морфологічний стан печінки мишей при токсичному гепатиті /О.Л.Холодкова, А.Л.Щербатюк, Д.М.Пихтеев // Здобутки клін. і експерим. медицини.- 2008.- №1.- С.72-75.
- Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени /Ю.О.Шульпекова // Врач.- 2010.- №7.- С.13-18.
- Ярилин А.А. Цитокины в тимусе. Биологическая активность и функции цитокинов в тимусе /А.Ярилин // Цитокины и воспаление.- 2003.- Т.2, №2.- С.3-11.
- Activation of hepatic stellate cells after phagocytosis of lymphocytes: a novel pathway of fibrogenesis /N.Muhanna, S.Doron, O.Wald [et al.] //Hepatology.- 2008.- №48 (3).- P.963-977.
- Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure /K.F.Murray, N.Hadzić, S.Wirth [et al.] //J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.- 2008.- Vol.47(4).- С.395-405.
- Mengshol J.A. A Crucial Role for Kupffer Cell-Derived Galectin-9 in Regulation of T Cell Immunity in Hepatitis C Infection /J.A.Mengshol, L.Golden-Mason, T.Arikawa //PLoS ONE.- 2010.- Vol.5(3).- P.9504.

Гуминская О.Ю.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ГЕПАТИТОМ, ИХ СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА β -1, КОРРЕКЦИЯ "АНТРАЛЕМ" И "КВЕРТИНОМ"

Резюме. В статье рассматривается взаимосвязь между уровнем сывороточного трансформирующего фактора роста β -1 и морфологическими изменениями в тканях тимуса неполовозрелых крыс с рифампицин-изониазид индуцированным хроническим медикаментозным гепатитом. Также в статье рассматриваются особенности морфологической картины тимуса неполовозрелых крыс с хроническим медикаментозным гепатитом в условиях коррекции "Квертином" и "Антралем".

Ключевые слова: тимус, печень, хронический медикаментозный гепатит, неполовозрелые крысы, рифампицин, изониазид, "Квертин", "Анраль".

Guminska O.Y.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF IMMATURE RATS THYMUS WITH CHRONIC DRUG - INDUCED HEPATITIS AND THEIR RELATIONSHIP WITH TRANSFORMING GROWTH FACTOR β -1 LEVEL, CORRECTION BY "ANTRAL" AND "QUERTIN"

Summary. This article focuses on the relationship between the level of transforming growth factor and morphological changes in the tissues of the immature rat's thymus with rifampin-isoniazid induced chronic hepatitis. The article also discusses the differences of thymus morphological picture of the immature rats with chronic drug induced hepatitis after correction by "Quertin" and "Antral".

Key words: thymus, liver, chronic drug-induced hepatitis, immature rats, rifampicin, isoniazid, "Quertin", "Antral".

Стаття надійшла до редакції 24.04. 2014 р.

Гумінська Ольга Юріївна - асистент кафедри патофізіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 067 167-49-70; oguminska@gmail.com

© Гур'янова В.Л., Кузьменко М.О., Тумановська Л.В., Досенко В.Є., Мойбенко О.О.

УДК: 616.12-008 + 616.12-007.61:599.323.4

Гур'янова В.Л., Кузьменко М.О., Тумановська Л.В., Досенко В.Є., Мойбенко О.О.

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, відділ загальної та молекулярної патофізіології (вул. Богомольця, 4, м.Київ, 01024, Україна)

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ФІБРОЗУ ПРИ РЕМОДЕЛЮВАННІ СЕРЦЯ ВНАСЛІДОК АДРЕНЕРГІЧНОГО ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА

Резюме. Метою роботи було комплексне дослідження проблеми патогенезу діастолічної дисфункції міокарда. Для цього при моделюванні адренергічного ушкодження міокарда у щурів проводились функціональні, морфологічні та молекулярно-генетичні дослідження, завдяки яким вдалось встановити, що для даної моделі характерне порушення діастолічної функції міокарда, яке на морфологічному рівні характеризується посиленням утворенням сполучної тканини, а на молекулярно-генетичному рівні спостерігається посилення експресії генів, що кодують колагени та інгібітори матриксних металопротеїназ. Окрім цього, встановлено здатність препаратів кверцетину коригувати означені зміни, що відкриває їх нові кардіопротекторні властивості.

Ключові слова: ушкодження міокарда, фіброз, експресія генів

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є однією з найбільш поширених патологій серцево-судинної системи, що визначає високу летальність у популяції [Горбась, 2009; Коваленко, Корнацький, 2010; Allender et al., 2008]. Незважаючи на вагомий результати експериментальних

та клінічних досліджень, ІХС залишається важливою медико-соціальною проблемою в Україні та інших країнах світу. Розробка якісно нових підходів до профілактики та лікування ІХС можлива лише за умови більш детального вивчення молекулярно-генетичних ме-

ханізмів, які лежать в основі розвитку патологічних процесів. Так, відомо, що у відповідь на ушкодження серця розвивається ремоделювання міокарда, що включає інтенсивне утворення сполучної тканини - фіброз. Важливим компонентом ушкодження міокарда при ІХС є його адренергічне ушкодження, що експериментально відтворюється за допомогою ін'єкцій ізопротеренолу [Kuzmenko et al., 2011]. Функціонально показано, що однією з перших страждає діастолічна функція серця. Це переважно може бути зумовлено саме інтенсифікацією фібротичних змін.

В основі будь-якого фізіологічного та патологічного процесу, будь-яких функціональних та структурних змін лежать молекулярно-генетичні механізми. Так в обміні сполучної тканини беруть участь продукти експресії генів різних типів колагену, еластину, матриксних металопротеїназ, а також їх тканинних інгібіторів. Таким чином, можна припустити, що фіброз як результат надмірного накопичення сполучної тканини у певному органі має молекулярно-генетичне підґрунтя, що включає інтенсифікацію експресії генів, що кодують колагени та інгібітори матриксних металопротеїназ, а також зменшення рівня експресії власне матриксних металопротеїназ.

Для з'ясування молекулярно-генетичних аспектів цього процесу необхідне проведення комплексних досліджень при моделюванні ушкодження міокарда. З цією метою можливі два основні підходи: (1) дослідження всього РНКому для пошуку всіх можливих молекулярно-генетичних механізмів відповіді міокарда на ушкодження, та (2) оцінка експресії певних генів на рівні мРНК, які з точки зору більшості авторів є найбільш вагомими в досліджуваному процесі. Ми використали проміжний варіант, оцінивши одночасно рівень експресії 48 генів у міокарді тварин за умов експериментального некоронарогенного ушкодження серця та корекції цих ушкоджень препаратами кверцетину. Серед цих 48 генів можна виділити декілька функціональних груп, але у даній роботі ми зосередимось на аналізі експресії генів, продукти яких безпосередньо задіяні у обміні сполучної тканини в серці.

Таким чином, метою даної роботи є комплексне дослідження молекулярно-генетичних, морфологічних та функціональних змін серця за умови адренергічного ушкодження міокарда та його корекції препаратами кверцетину.

Матеріали та методи

Моделювання адренергічного пошкодження серця внаслідок тривалої стимуляції β -АР. Тварини отримували ін'єкції ізопротеренолу (Sigma, USA, 5 мг/кг) п/ш щоденно протягом 7 діб. У подальший експеримент тварин залучали через 26 діб після останньої ін'єкції ізопротеренолу. Групою порівняння були тварини, яким протягом 7 діб вводили п/ш фізіологічний розчин (контроль).

Метод експериментальної корекції пошкодження сер-

ця препаратами Корвітин і Квертин. Підслідні тварини отримували внутрішньовенно ін'єкції Корвітину (5 мг/кг по кверцетину) протягом 5 діб, після чого протягом 3 тижнів отримували per os Квертин (15 мг/кг по кверцетину) в якості домішки до стандартного корму. Концентрація препарату відповідала лікувальній дозі (5 мг/кг), яку було встановлено в експериментах на собаках та підтверджено в кардіологічній практиці Колчин та ін., 1990; Пархоменко, Кожухов, 2004 .

Метод оцінки експресії генів. Тотальну РНК виділяли з тканин серця контрольних та дослідних тварин методом фенол-хлороформної екстракції. Проводили зворотню транскрипцію (від 100 до 1000 нг РНК) за допомогою High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit з використанням рандомних гексамерних праймерів (Invitrogen™). Наступним кроком продукт зворотної транскрипції підлягав полімеразній ланцюговій реакції з використанням TaqMan®Universal PCR Master Mix (2?) та 384-луноквих плашок TaqMan®Low Density Arrays (Life Technologies, США) у форматі 8 проб по 48 генів, передзавантажених TaqMan Gene Expression Assays.

Дослідження проводили на приборі 7900HT RealTime PCR Systems. Рівень експресії кожного гену стандартизували за рівнем гену ендogenous контролю - GAPDH.

Метод реєстрації та аналізу основних кардіодинамічних показників in vivo. Запис показників гемодинаміки проводили після введення катетера (SPR-838; Millar Instruments, Houston, TX) у порожнину ЛШ за допомогою програми ChartTM v.5.4.2 (ADInstruments, Millar Instruments). Співвідношення тиску-об'єму ЛШ аналізували за допомогою пакету програм PVAN 3.6 (ADInstruments, Millar Instruments). Реєстрацію та аналіз показників за даною методикою здійснювали за описаними підходами [Burkhoff та ін., 2005; Pacher та ін., 2008].

У реальному часі отримували криві, що описують залежність тиску та об'єму протягом серцевого циклу та інші ключові показники кардіогемодинаміки. Також були розраховані показники скоротливої функції міокарда, жорсткості міокарда.

Метод фарбування гістологічних препаратів за Ван Гізона.

Для визначення розвитку фіброзу в міокарді застосовувався метод виявлення сполучної тканини по Ван Гізоні [Меркулов, 1955]. Пофарбовані зрізи тканини серця сканувалися та отримані цифрові зображення аналізувалися за допомогою спеціалізованої морфометричної програми Image J (NIH, USA).

Статистичний аналіз даних. Всі дані представлені як середнє арифметичне \pm стандартне відхилення ($M \pm m$). Дані перевірені на нормальність розподілу за допомогою тесту Колмагорова-Смірнова. За допомогою тесту Левеня визначали гомогенність груп, після чого порівнювали середні значення за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу з постеріорним тестом Бонферроні. Результати при $p < 0,05$ вважали статистично значимими. Всі обрахунки проводили за допомогою Excel 2010 та SPSS 17.0.

Таблиця 1. Кардіогемодинамічні показники у щурів з адренергічним ушкодженням міокарда та корекцією препаратами кверцетину.

Показник гемодинаміки	Контроль (n=10)	Ізопротеренол (n=6)	Ізопротеренол + корекція (n=9)
Ударний об'єм, мкл	105,6±5,15	64,9±4,33*	105,1±3,51#
Хвилинний об'єм крові, мкл/хв.	39218±2377,8	22206±1655,4*	28342±1455,0* #
Фракція викиду, %	27,7±1,26	17,9±0,95*	25,2±0,99#
Кінцево-діастолічний об'єм (КДО ЛШ), мкл	371,0±7,31	347,8±8,56	414,3±11,28* #
Кінцево-діастолічний тиск (КДТ ЛШ), мм рт.ст.	2,8±0,55	5,9±0,53*	1,8±0,39#
τw (за методом Weiss) (регресія логарифму тиску за часом), мс	7,9±0,19	8,9±0,52*	9,09±0,25*
Жорсткість міокарда кінцевосистолічна (ЖМ _{кд})	1,4±0,26	3,6±0,59*	0,9±0,17#
Жорсткість міокарда максимальна (ЖМ _{макс})	2,2±0,30	3,2±0,32*	1,1±0,13* #

Примітки: * - статистично значима різниця між даною групою та контрольною ($p < 0,05$); # - статистично значима різниця між даною групою та групою щурів, що отримували ізопротеренол ($p < 0,05$).

Результати. Обговорення

У тварин через 26 діб після курсу ін'єкцій ізопротеренолу з метою моделювання адренергічного пошкодження міокарда ми спостерігали значні зрушення кардіогемодинамічних показників порівняно з контрольними тваринами (табл. 1). Значно була порушена насосна функція серця, про що свідчать наступні відмінності у піддослідних щурів у порівнянні з контрольними: ударний об'єм, хвилинний об'єм крові та фракція викиду були відповідно на 38,5%, 43,4% та 35,6% меншими ($p < 0,05$).

Також нами показано, що у щурів після адренергічного ушкодження міокарда спостерігається діастолічна дисфункція серця, про що свідчать наступні відмінності у порівнянні з контрольними щурами: у 2 рази вищий показник КДТ ЛШ ($p < 0,05$) та помірне зменшення КДО ЛШ, а також як найбільш маркерні для визначення діастолічної дисфункції показники жорсткості камери ЛШ були значно вищими: коефіцієнт ЖМ_{кд} на 79%, а ЖМ_{макс} на 42,5% ($p < 0,05$).

Експериментальна корекція адренергічного пошкодження призвела до відновлення насосної функції серця щурів. Про це свідчить те, що у групи щурів після адренергічного ушкодження міокарда з наступною корекцією препаратами кверцетину спостерігалось повернення показника УО до контрольного рівня, а хвилинний об'єм крові та фракція викиду були на 27,6% та 41,4% вищими у порівнянні зі щурами без корекції ($p < 0,05$). Також спостерігається покращення діастолічної функції серця, на що вказує вищий показник на 19,1% КДО та нижчий в 3 рази

показник КДТ ($p < 0,05$).

Морфологічне дослідження міокарда з метою виявлення інтенсивності розвитку в ньому сполучної тканини

Мікроскопія зрізів серця, забарвлених для виявлення колагенових структур, показала, що після адренергічного пошкодження спостерігається значне збільшення кількості сполучнотканинних волокон, які частково заміщають КМЦ, переважно в субендокардіальному шарі міокарда щурів. У контрольній групі накопичення колагенових волокон мало характер дрібних поодиноких дифузно розташованих ділянок (рис. 1).

Площа фіброзу на 26 добу після ін'єкцій ізопротеренолу склала 14,6±1,54% по відношенню до площі лівого шлуночка, тоді як у контрольних щурів - 2,7±0,92%. Таким чином, зона фіброзу при адренергічному пошкодженні переважала контрольний рівень у 5,4 рази ($p < 0,05$). Найбільш виразні зміни спостерігалися у зоні верхівки серця, що може пояснюватися більшою щільністю β -АР

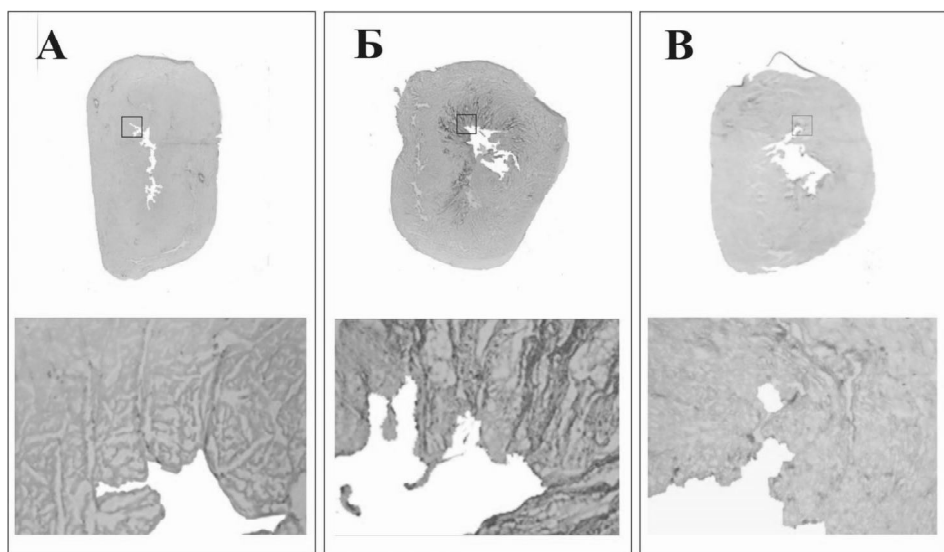


Рис. 1. Мікрофотографії зрізів серця, зафарбованих за методом Ван-Гізон. (А) Контроль, (Б) Ізопротеренол, (В) Ізопротеренол+корекція препаратами кверцетину.

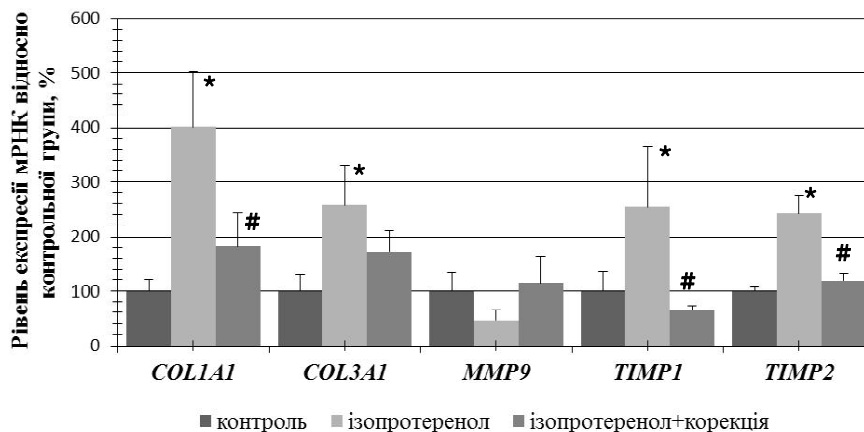


Рис. 2. Рівень експресії мРНК генів, що кодують колагени типів 1-альфа1 (COL1A1) та 3-альфа1 (COL3A1), матриксну металопротеїназу типу 9 (MMP9), а також інгібітори матриксних металопротеїназ типу 1 (TIMP1) та типу 2 (TIMP2). * - статистично значима різниця між даною групою та контрольною ($p < 0,05$), # - статистично значима різниця між даною групою та групою щурів, що отримували ізопротеренол ($p < 0,05$).

у цій ділянці [Heather et al., 2009].

При морфологічному дослідженні міокарда експериментальних щурів, які отримували препарати кверцетину після курсу ін'єкцій ізопротеренолу, бачимо значно меншу кількість ділянок фібротичних змін порівняно з міокардом щурів, які не отримували таку корекцію. Сполучна тканина в субендокардіальній ділянці міокарда складала $5,4 \pm 0,95\%$ від загальної площі міокарда лівого шлуночка, що у 2,7 рази менше, ніж у щурів, які отримали курс ізопротеренолу без корекції ($p < 0,05$).

Таким чином, нами показано, що препарати кверцетину чинять виразний антифібротичний ефект на ушкодженні ізопротеренолом серця щурів, що має як наслідок позитивний ефект на функціональний стан серця. Однак залишається ряд питань, яких ми хотіли б торкнутися у нашій роботі. (1) Які молекулярно-генетичні механізми лежать в основі розвитку фібротичних змін у міокарді щурів після його адренергічного ушкодження? Та (2) яким чином препарати кверцетину можуть відмінити ці зміни - за рахунок попередження загибелі клітин чи за рахунок безпосереднього впливу на активність утворення/руйнування сполучнотканинного матриксу? Для того, щоб розкрити певні аспекти цих великих питань ми провели дослідження рівня експресії ряду генів, продукти яких є відомими учасниками утворення та регуляції позаклітинного матриксу.

Визначення рівня мРНК колагенів, матриксних металопротеїназ та інгібіторів у міокарді щурів при його адренергічному ушкодженні та при корекції препаратами кверцетину

При моделюванні ізопротеренол-індукованого ушкодження міокарда у порівнянні з контрольними тваринами у міокарді спостерігається статистично значимо

вищий рівень мРНК генів, що кодують колаген типів 1-альфа1 та 3-альфа1 в 4 та 2,5 рази, відповідно ($p < 0,05$), а також тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ - у 2,5 рази кожного ($p < 0,05$). У той же час рівень мРНК матриксної металопротеїнази 9 типу був помірно нижчим ($p > 0,05$).

Застосування препаратів кверцетину після курсу ізопротеренолу переважно призводило до відміни тих ефектів, що чинив ізопротеренол на тварин, які не отримували корекцію. Активність експресії генів, що кодують колаген типу 1-альфа1 та тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ 1 та 2 типів, були нижчими ($p < 0,05$) у тварин, що отримували корекцію, порівняно з тваринами без неї (рис. 2).

Висновки та перспективи подальших розробок

Таким чином, нами показано, що при адренергічному ушкодженні міокарда спостерігається порушення кардіогемодинаміки, що характеризується діастолічною дисфункцією серця за рахунок підвищеної жорсткості міокарда. Морфологічно це виявляється посиленням утворення сполучної тканини та значним збільшенням кількості та розміру дифузних ділянок фіброзу у міокарді лівого шлуночка, особливо у субендокардіальній ділянці міокарда.

На молекулярно-генетичному рівні спостерігається значне підвищення рівня експресії генів, що кодують колаген 1 та 3 типів, зниження рівня матриксної металопротеїнази 9, тоді як рівень мРНК тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ значно вищий.

Морфологічні та функціональні зміни у міокарді щурів при його адренергічному ушкодженні мають молекулярно-генетичне підґрунтя.

Препарати кверцетину при застосуванні їх після адренергічного ушкодження міокарда здатні коригувати зазначені патологічні зсуви на функціональному, морфологічному та молекулярно-генетичному рівнях.

Є необхідність у проведенні подальших досліджень для вивчення механізмів, що лежать в основі молекулярно-генетичних зрушень при адренергічному ушкодженні міокарда, а також механізмів протективного та антифібротичного ефекту препаратів кверцетину.

Список літератури

Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика /І.М.Горбась //Здоров'я України.- 2009.- №3/1.-

С.34-35.

Коваленко В.М. Демографія і стан здоров'я народу України. / Коваленко

В.М., Корнацький В.М.- Київ: ННЦ "Інститут кардіології ім.М.Д.Стражеска", 2010.- 144с.

Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники /Г.А.Меркулов.- Л.: "Медицина", 1955.- 423с.

Пархоменко А.М. Новые возможности в лечении больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST: Корвитин для инъекций / А.М.Пархоменко, С.Н.Кожухов // Укр. мед. часопис.- 2004.- №2(40).- С.33-37.

Эффект ингибитора 5-липоксигеназы кверцетина на функциональные и морфологические проявления повреждения миокарда при ишемии и реперфузии сердца /Ю.Н.Колчин, Л.Ф.Попович, Л.А.Грабовский [и др.] //Кардиология.- 1990.- Т.30.- С.72-75.

British Heart Foundation Health Promotion

Research Group, Department of Public Health, University of Oxford / S.Allender, P.Scarborough, V.Peto [et al.]; Leal J. Health Economic Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. European cardiovascular disease statistics /J.Leal, R.Luengo-Fernandez, A.Gray.- 2008.- Режим доступу до журн.: <http://www.heartstats.org>.

Burkhoff D. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers /D.Burkhoff, I.Mirsky, H.Suga //Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.- 2005.- Vol.289, №2.- P.501-512.

Cardiac Pump Function and Contractility

upon ?-Adrenergic Hyperstimulation in Rats /M.O.Kuzmenko, V.B.Pavlyuchenko, L.V.Tumanovska [et al.] //Internat. J. Physiol. Pathophysiol.- 2011.- Vol.2, №4.- P.343-354.

Heather L.C. Isoproterenol induces in vivo functional and metabolic abnormalities: similar to those found in the infarcted rat heart /L.C.Heather, A.F.Catchpole, D.J.Stuckey [et al.] //J. Physiol. Pharmacol.- 2009.- Vol.60, №3.- P.31-39.

Measurement of cardiac function using pressure-volume conductance catheter technique in mice and rats /P.Pacher, T.Nagayama, P.Mukhopadhyay [et al.] //Nat. Protoc.- 2008.- Vol.3, №9.- P.1422-1434.

Гурьянова В.Л., Кузьменко М.А., Тумановская Л.В., Досенко В.Е., Мойбенко А.А.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА ПРИ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СЕРДЦА ВСЛЕДСТВИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Резюме. Целью работы было комплексное исследование патогенеза диастолической дисфункции миокарда. Для этого при моделировании адренергического повреждения миокарда у крыс проводились морфологические, функциональные и молекулярно-генетические исследования, благодаря которым удалось установить, что для данной модели характерным является нарушение диастолической функции миокарда, которое на морфологическом уровне проявляется в усиленном формировании соединительной ткани, а на молекулярно-генетическом уровне наблюдается повышение экспрессии генов, кодирующих коллагены и ингибиторы матриксных металлопротеиназ. Помимо этого установлена способность препаратов кверцетина коррегировать указанные изменения, что открывает его новые кардиопротективные эффекты.

Ключевые слова: повреждение миокарда, фиброз, экспрессия генов.

Gurianova V.L., Kuzmenko M.O., Tumanovska L.V., Dosenko V.E., Moibenko O.O.

MOLECULAR ASPECTS OF FIBROSIS IN HEART REMODELING CAUSED BY ITS ADRENERGIC INJURY

Summary. The goal of this work is to perform the combined investigation of problem of diastolic dysfunction as an important aspect in context of cardiology. In model of adrenergic injury of the heart in rats we performed functional, morphological and molecular investigations. We have shown that diastolic dysfunction in this model is associated with higher fibrosis in myocardium and higher level of expression of genes encoding collagens and inhibitors of matrix metalloproteinases. Furthermore, we have shown that quercetin-containing drugs may protect the heart from all mentioned changes.

Key words: myocardial injury, fibrosis, gene expression.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2014 р.

Гур'янова Вероніка Леонідівна - аспірант відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 050 445-80-70; nika.biph@gmail.com

Кузьменко Марія Олексіївна - к. біол. н., мол. н. сп. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 063 478-61-31; krapelka@gmail.com

Тумановська Леся Володимирівна - н. сп. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 050 918-20-85; ltumanovskaya@gmail.com

Досенко Віктор Євгенович - д. мед. н., професор, пр. н. сп. відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України, +38 044 256-24-81; dosenko@biph.kiev.com

Мойбенко Олексій Олексійович - д. мед. н., професор, академік НАН України, завідувач відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О.Богомольця НАН України; +38 044 253-61-51; moibenko@biph.kiev.com

©Зяблицев С.В., Єльський В.М., Стрельченко Ю.І., Піщуліна С.В.

УДК: 616-099-031.25

Зяблицев С.В., Єльський В.М., Стрельченко Ю.І., Піщуліна С.В.

Донецький національний медичний університет імені М.Горького МОЗ України, кафедра патофізіології (пр-т Ілліча, 16, м.Донецьк, 83003, Україна)

МЕХАНІЗМИ І СТАДІЙНІСТЬ ПОРУШЕНЬ, ЯКІ ЗУМОВЛЯЮТЬ РОЗВИТОК СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ

Резюме. Аналіз динаміки вивчених показників дозволив виділити 4 стадії розвитку синдрому ендогенної інтоксикації (SEI) при травматичній хворобі (ТХ) головного мозку: реактивно-метаболичну, запально-токсичну, стадію системної ендо-