

УДК 612.017.1+616.833-002+615.37+ 616.379-008.64

Град А. О., Жураківська О. Я.

МОРФОЛОГІЧНА ПЕРЕБУДОВА ЖУВАЛЬНОГО М'ЯЗА У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Робота присвячена питанням вивчення морфофункціональних змін судин гемомікроциркуляторного русла та м'язових волокон жувального м'яза при експериментальному цукровому діабеті. Встановлено, що на 56-у добу протікання експериментального цукрового діабету розвиваються виражені ознаки діабетичної мікроангіопатії, яка характеризується: звуженням артеріальної і обмінної ланок; вакуольною дистрофією ендотеліоцитів, перицитів та міоцитів; потовщенням базальної мембрани; гемореологічними порушеннями кровотоку; зменшенням щільності капілярів на 1 мм² м'язових волокон у 2,7 разу. Гіперглікемія та діабетична мікроангіопатія призводять до деструктивних змін у м'язових волокнах жувального м'яза, а як наслідок - до розвитку діабетичної міопатії.

Ключові слова: гемомікроциркуляторне русло, м'язові волокна, жувальний м'яз.

У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконується відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті», № держ. реєстрації 0116U003598.

Вступ

Згідно із даними літератури, за останні десятиріччя відмічається погіршення стану здоров'я населення, ріст захворюваності, в тому числі збільшення ендокринних захворювань [2,3,4], в структурі яких перше місце в світі належить цукровому діабету (ЦД) [1]. Як відомо, скелетні м'язи є однією з основних тканин, що визначає вуглеводний та ліпідний обмін в організмі. Разом з печінкою і мозком вони відповідають за видалення глюкози під впливом інсуліну. Таким чином, скелетні м'язи відіграють важливу роль у визначенні гомеостазу глюкози [9]. Аналогічним чином, скелетні м'язи є основною тканиною нашого організму, де відбувається окиснення ліпідів. До 90 % потреб в енергії в стані спокою отримується з жирних кислот. Встановлено, що інсулін збільшує поглинання жирних кислот у скелетних м'язах [5].

Діабетична міопатія проявляється гострим болем та набряком. Зазвичай в патологічний процес втягаються м'язи нижніх кінцівок, зокрема стегна та гомілки [7,8]. Відчутна на дотик болюча маса присутня в 34-44 % пацієнтів, і лихоманка присутня приблизно у 10 % хворих [6]. М'язи уражаються двосторонньо (білатерально) у однієї третини пацієнтів, і це відбувається спонтанно без попереднього травмування чи будь-яких ознак інфекційного процесу. За даними літератури, великі м'язи стегна уражаються приблизно у 80 % випадків, тоді як литкові м'язи страждають приблизно у 20 % випадків [7]. Обидві кінцівки уражаються в більш ніж в 10 % випадків. Проведений аналіз літературних джерел показав, що біохімічні, фізіологічні та клінічні аспекти розвитку діабетичних міопатій скелетних м'язів є достатньо добре висвітлені в літературі, натомість патоморфологічні зміни жувальних м'язів при цукровому діабеті залишились поза увагою дослідників.

Мета дослідження

Встановити морфологічні особливості перебудови судин гемомікроциркуляторного русла та м'язових волокон жувального м'яза щурів при експериментальному цукровому діабеті 1-го типу.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано 10 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар, які порівню поділялися на 2 групи: контрольну і дослідну – тварини з модельованим стрептозотоциновим діабетом. Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) у тварин 2-ї групи моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотину (розчищеного в 0,1 М цитратному буферному розчині з рН 4,5) в дозі 6 мг на 100 г маси. Контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5. Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом шляхом декапітації з наступним забором крові в пробірку для біохімічних досліджень.

Рівень глюкози визначали з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми "Accu-Chec" (Німеччина). Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в крові визначали в сертифікованій лабораторії «Діамеб» за допомогою діагностичного набору «ACCENT-200 HbA_{1c} DIRECT» (PZ Cormay S.A., Польща).

Матеріалом для дослідження послужив жувальний м'яз, який забирали на 56 добу ЕЦД. Для гістологічного дослідження жувальний м'яз фіксували в нейтральному формаліні, виготовляли парафінові блоки, зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, за Хартом. Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки матеріалу фіксували у 2% розчині чотириокису осмію, проводили та контрастували за загальноприйнятим методом. Виготовляли ультратонкі зрізи, які вивчали під електронним мікроскопом ПЕМ-125 К, при прискорюючій напрузі 75 кВ, з

наступним фотографуванням при збільшеннях від 1200 до 12000 разів.

Гістологічні препарати вивчали під світловим мікроскопом МС 300 (ТХР) та фотографували за допомогою цифрової CCD – камери (Industrial digital camera UHCCD05100KPA-U-NA-N-C-SQ-NA). Морфометрію здійснювали на вказаному фотоматеріалі за допомогою програми NIH USA "Image J" у ручному режимі із урахуванням збільшень. Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету Stat.Soft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6.

Результати дослідження та їх обговорення

На 56 добу розвитку ЕЦД рівень глюкози та HbA_{1c} в крові щурів зростають до $19,85 \pm 2,62$ ммоль/л (контроль – $4,77 \pm 0,51$ ммоль/л, $p=0,0079$) та $10,51 \pm 1,07$ % (контроль – $1,79 \pm 0,47$ ммоль/л, $p=0,0079$).

У цей термін експерименту в більшості м'язових волокон з'являються пікнотичні ядра, що пов'язано з каріорексисом. Ядра світлі з маргінальною локалізацією гетерохроматину (рис.1). Мітохондрії суттєво збільшуються в розмірах, мають просвітлений матрикс і частково або повністю зруйновані кристи. Часто виникають різні атипичні форми. Особливо виражені зміни у мітохондріях, які розташовуються в зоні дистрофічно змінених саркомерів. У окремих м'язових волокнах під сарколемою утворюються велетенські мітохондріальні "мішки", в яких нагромаджуються деструктивно-змінені мітохондрії. Більшість мітохондрій знаходяться в стані вираженого аутолізу та набряку. На відміну від контрольної групи тварин, гранули глікогену в саркоплазмі є поодинокими (рис. 1).

За даними морфометричного аналізу, відносний об'єм мітохондрій зменшується на 28%, міофібрил на 39,5%, саткоплазматичної сітки на 48%. У переважній більшості м'язових волокон відбувається розпушення міофібрил, яке пов'язане з масовим розпадом Z-ліній, внаслідок чого місцями відбувається "оголення" саркоплазматичного матриксу. Одночасно зазнають лізису елементи Т-системи. У саркоплазмі окремих м'язових волокон формуються гігантські аутофагосоми, які містять осміофільні структури зернистої і ниткоподібної форми. Подекуди спостерігаються ділянки парціального некрозу м'язових

волокон. У цих ділянках зростає кількість макрофагів і фіброblastів. Останні, знаходячись у фазі синтетичної активності, продукують колагенові волокна, які заміщують м'язову тканину.

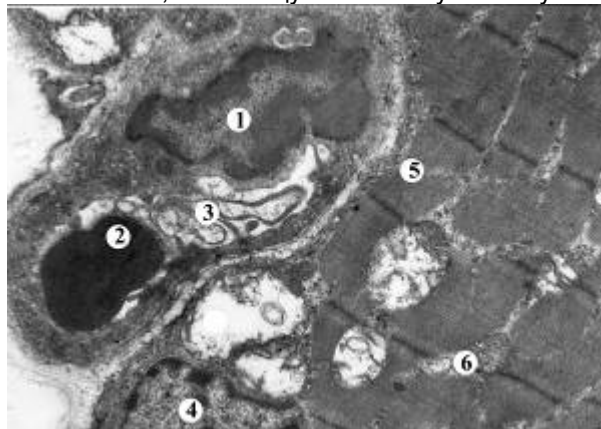


Рис. 1. Ультраструктурні зміни м'язових волокон і капіляра жувального м'яза на 56 добу розвитку експериментального цукрового діабету. Електроннограма. Зб.: 96000.

Позначення: 1 – ядро м'язового волокна, 2 – вакуолі, 3 – просвіт капіляра, 4 – мітохондрії.

Такі зміни в м'язових волокнах відбуваються на тлі порушення їхнього кровопостачання. Так, в складових компонентах гемомікроциркуляторного русла спостерігаються еритроцитарні сладжі, адгезія тромбоцитів і еритроцитів до стінки ендотеліоцитів. В артеріолах виявляються різної довжини звуження і розширення їхнього просвіту. При цьому розширення можуть бути поодинокими і множинними або груповими. Внутрішня еластична мембрана різко звивиста, нерівномірної товщини. За даними морфометричного аналізу, площа стінки мікросудин достовірно зростає, порівняно з контрольними показниками, а площа просвіту зменшується (табл. 1). Просвіт гемокапілярів і венул різко зменшується, деформуються їхні стінки. Кровоносне русло жувального м'язу у цей термін розріджується, так, щільність капілярів на 1мм^2 зменшується в 2,7 разу і становить $32,7 \pm 1,53$ (контроль – $88,3 \pm 2,19$, $p=0,0032$). Зростає відстань між сусідніми гемокапілярами та площа, яку вони васкуляризують, зростають розміри гемокапілярних петель, зменшується сумарна ємність кровоносного русла.

Таблиця 1

Судини ГМЦР	Група тварин	Площа судини	Площа просвіту	Площа стінки
артеріоли	ЕЦД	$360,78 \pm 60,28$	$39,99 \pm 11,29^{**}$	$320,78 \pm 50,99^*$
	контроль	$360,18 \pm 67,33$	$63,93 \pm 10,81$	$306,28 \pm 68,37$
капіляри	ЕЦД	$23,81 \pm 5,41^*$	$5,57 \pm 1,32^*$	$18,23 \pm 4,81^{**}$
	контроль	$18,48 \pm 2,03$	$7,15 \pm 1,38$	$11,32 \pm 1,24$
венули	ЕЦД	$394,43 \pm 65,94$	$101,49 \pm 23,57^{**}$	$292,95 \pm 30,49^*$
	контроль	$375,80 \pm 62,86$	$150,95 \pm 40,17$	$224,86 \pm 31,87$

Примітка: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – вірогідність показників порівняно з контрольною групою.

Цитоплазма більшості ендотеліоцитів артеріол і венул пониженої електронної щільності (рис. 2). По люмінальному і базальному краях плазмолемі з'являється багато мікропіноцитозних пухирців. Місцями виявляються мультивезикулярні тільця. Люменальна поверхня ендотеліоцитів має нерівні контури і утворює різної величини вип'ячування та інвагінації в просвіт мікросудини. Мітохондрії в таких клітинах вакуолізовані з фрагментованими кристами. Кариоплазма пониженої електронної щільності. В інших ендотеліоцитах, навпаки, цитоплазма звичайної електронної щільності. Характерним є неоднорідна популяція мітохондрій. В одних із них відбувається просвітлення матриксу і фрагментація крист, а в інших - дифузна гомогенізація.

Міоцити артеріол видовженої форми з підвищеною електронною щільністю та містять середнього розміру вакуолі. Ядра міоцитів видовжені, неправильної форми, заповнені гетерохромати-

ном та утворюють значну кількість інвагінацій. Мембранні органели частково зруйновані. Внутрішня еластична мембрана втрачає свою звивистість, різної осмієфільності. Базальна мембрана нерівномірно потовщена.

Для люменальної поверхні ендотеліоцитів капілярів характерною ознакою є ускладнення мікрорельєфу, з подальшим утворенням мікроплазматозу (рис. 1). Цитоплазма має понижено електронно-оптичну щільність. В цитоплазмі ендотеліоцитів спостерігаються дрібні і крупні вакуолі. Місцями простежується часткове та повне відшарування ендотеліоцитів від базальної мембрани. В перикапілярних просторах відбувається деяке розширення цистерн ендоплазматичної сітки і вакуолізація мітохондрій, а також зменшення кількості вільних і прикріплених рибосом. Перикапілярні простори розширені за рахунок плазматичного просякання та заповнені колагеновими волокнами та фібробластами.

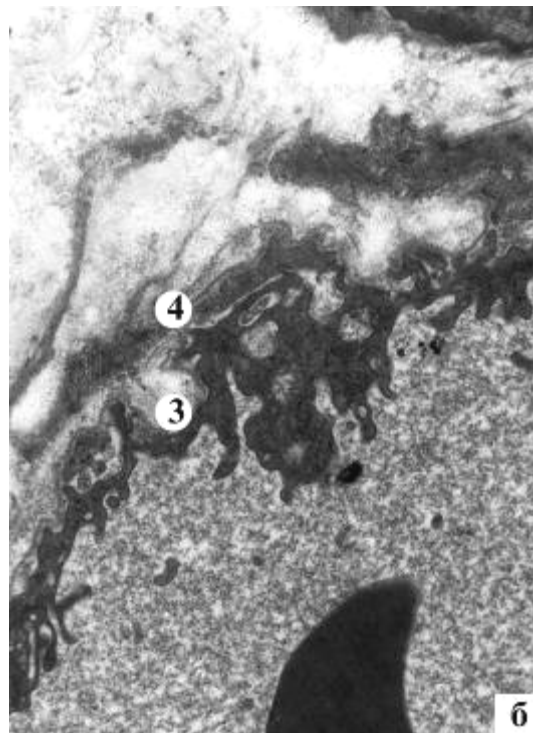
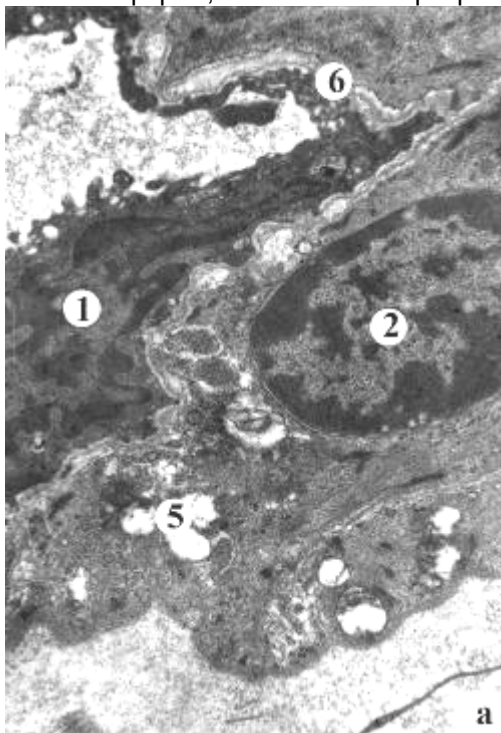


Рис. 2. Ультраструктурні зміни артеріоли (а) венули (б) у жувальному м'язі на 56 добу розвитку експериментального цукрового діабету. Електронограми. Зб.: а, б) 8000.

Позначення: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – ядро міоцита, 3 – базальна мембрана, 4 сполучнотканинні волокна, 5 – вакуолі, 6 – внутрішня еластична мембрана.

У запілярних судинах і дрібних венулах в цей термін ендотеліальна вистилка потовщується і зазнає значних змін (рис. 2б). Люменальна поверхня ендотеліоцитів має нерівні контури за рахунок інвагінацій, відростків різної величини. Тут же прослідковується відрив цих відростків у просвіт судин.

Висновок

Таким чином, декомпенсований експериментальний цукровий діабет на 56 добу розвитку призводить до деструктивних змін у м'язових

волокнах жувального м'яза, які проявляються: каріопікнозом і каріорексисом; гдропічною та вакуольною дистрофіями окремих м'язових волокон; вогнищевим фіброзом. Такі зміни обумовлені гіперглікемією, гемічною і циркуляторною гіпоксією та протікають на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії, яка розвивається в судинах ГМЦР жувального м'яза і має патогномонічні ознаки.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними є дослідження структурних компонентів жувального м'яза при корекції ек-

периментального цукрового діабету різними антидіабетичними препаратами для пошуку найбільш оптимальних методів лікування діабетичної міопатії.

Література

1. Ендокринологія: Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / За ред. проф. П. М. Боднара. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 464 стор.: іл.
2. Лоскутова Т. В. Комплексная диагностика и оценка результатов лечения заболеваний слюнных желез у больных сахарным диабетом: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.21 / Лоскутова Татьяна Владимировна; ГОУВПО "Пермская государственная медицинская академия". - Пермь, 2006. - 159 с.
3. Пак С. В. Сучасний стан та перспективи подальших досліджень слинних залоз на тлі цукрового діабету / С. В. Пак, С. І. Черкашин // Клінічна стоматологія. – 2011. – № 1–2. – С. 47–52.

4. American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37 (Suppl. 1). – P. S81–S90.
5. Glatz J. F. C. Exercise and insulin increase muscle fatty acid uptake by recruiting putative fatty acid transporters to the sarcolemma / J. F. C. Glatz, A. Bonen, J. J. Luiken // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – № 5. – P. 365–370.
6. Huang B. K. Diabetic Myopathy: MRI Patterns and Current Trends / B. K. Huang, J. U. V. Monu, J. Doumanian // *AJR*. – 2010. – Vol. 195. – P. 198–204.
7. Kapur S. Diabetic muscle infarction: case report and review / S. Kapur, J. A. Brunet, R. J. McKendry // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 190–194.
8. Llinas L. Diabetic muscle infarction: an uncommon cause of muscle pain / L. Llinas, T. Harrington // *Hospital Physician*. – 2006. – P. 55–57.
9. Venojärvi M. Role of skeletal muscle-fibre type in regulation of glucose metabolism in middle-aged subjects with impaired glucose tolerance during a long term exercise and dietary intervention / M. Venojärvi, R. Puhke, H. Hämäläinen [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2005. – Vol. 7. – P. 745–754.

Реферат

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ЖЕВАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА
Град А.А., Журакивская О.Я.

Ключевые слова: гемомикроциркуляторное русло, мышечные волокна, жевательная мышца.

Работа посвящена вопросам изучения морфофункциональных изменений сосудов гемомикроциркуляторного русла и мышечных волокон жевательной мышцы при экспериментальном сахарном диабете. Установлено, что на 56 день протекания экспериментального сахарного диабета развиваются выраженные признаки диабетической микроангиопатии, которая характеризуется сужением артериального и обменного звеньев; вакуольной дистрофией эндотелиоцитов, перицитов и миоцитов; утолщением базальной мембраны; гемореологическими нарушениями кровотока уменьшением плотности капилляров на 1 мм² мышечных волокон в 2,7 раза. Гипергликемия и диабетическая микроангиопатия приводят к деструктивным изменениям в мышечных волокнах жевательной мышцы, а как следствие, к развитию диабетической миопатии.

Summary

MORPHOLOGICAL REMODELING OF MASTICATORY MUSCLES IN REMOTE PERIODS OF TYPE I DIABETES MELLITUS COURSE

Hrad A.O., Zhurakivska O.Ya.

Key words: microcirculatory bed, muscle fibers, chewing muscle.

According to the reported data over the past decade, there has been deterioration in the health status of the population, an increase in the incidence, including the growth of endocrine diseases among which diabetes is ranking the leading position. As you know, skeletal muscle is one of the main tissues that determines carbohydrate and lipid metabolism in the body. At diabetes mellitus often develops diabetic myopathy, which is manifested by acute pain and swelling. According to the literature, large thigh muscles are affected in about 80% of cases, while gastrocnemius muscles suffer in about 20% of cases of patients with diabetes mellitus. Proceeding from the above, the purpose of our study was to establish the morphological features of the restructuring of blood vessels of the hemocirculatory circulation and muscular fibers of the masticatory muscle of rats in experimental type 1 diabetes mellitus. We used 10 mature male rats of the Wistar line, which were evenly divided into 2 groups: control and experimental- animals with simulated streptozotocin diabetes mellitus. Experimental diabetes mellitus in animals of the 2nd group was modeled by single intraperitoneal administration of streptozotocin (dissolved in 0.1 M citrate buffer solution at pH 4.5) at a dose of 6 mg per 100 g of mass. To the control group of animals in an equivalent dose intraperitoneally was injected 0.1 M citrate buffer with pH 4.5. Histological (staining the chewing muscle with hematoxylin and eosin and by Hart) and electron microscopy methods were used. It was found that on the 56th day of the development of streptozotocin diabetes, the level of glucose and HbA1c in the blood of rats increased in 19.85 ± 2.62 mmol / l (control: 4.77 ± 0.51 mmol / L, $p = 0.0079$) and $10.51 \pm 1.07\%$ (control - 1.79 ± 0.47 mmol / l, $p = 0.0079$), which is a sign of the development of uncompensated diabetes mellitus of a severe degree. In this term of experiment, in most muscle fibers appear picnotic nuclei, which is associated with cariorexisism. In muscle fibers there are: karyopicosis, karyolysis, karyorexis; pronounced edema and autolysis of mitochondria; Loosening of myofilaments and lysis of individual sarcomeres. The relative volume of mitochondria decreases by 28%, myofibrils by 39.5%, and the sarcoplasmic reticulum by 48%. Occasionally there are areas of partial necrosis of muscle fibers. In these areas, the number of macrophages and fibroblasts increases. The last ones, being in the phase of synthetic activity, produce collagen fibers that replace the muscle tissue.

Such changes in muscle fibers occur against the background of a violation of their blood supply. So in the components of the hemocirculatory circulation, erythrocyte sages, adherence of platelets and erythrocytes to the wall of endotheliocytes are observed. The wall area of microvessels of arterioles, capillaries and venules significantly increases in comparison with the control indices, and the area of the lumen decreases (Table 1).

The bloodstream of the chewing muscle during this period is soluble, so the density of capillaries on 1mm² decreases by 2.7 times. The distance between adjacent hemocapillaries and the area they are vascularizing increases, the size of hemocapillary loops increases, and the total volume of the bloodstream decreases. At electron microscopic examination of blood microvessels revealed quite a number of polymorphic changes which are characterize diabetic microangiopathy. Thus, on the 56th day of streptozotocin diabetes development, diabetic microangiopathy is observed in all parts of the hemocirculatory bed, which is characterized by: narrowing of arterial and metabolic links; vacuolar dystrophy of endotheliocytes, pericytes and myocytes; Thickening of the basement membrane; Hemorheological disorders of blood flow by a decrease in the density of capillaries per 1 mm² of muscle fibers by 2.7 times. Hyperglycemia and diabetic microangiopathy lead to destructive changes in the muscle fibers of the masticatory muscle, and as a consequence, to the development of diabetic myopathy.

УДК: 616.314.18-002.4-06:612.112]-092.9

Демкович А. Є.

ФАГОЦИТАРНА АКТИВНІСТЬ ЛЕЙКОЦИТІВ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО БАКТЕРІАЛЬНО-ІМУННОГО ПАРОДОНТИТУ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Механізми розвитку запального процесу в пародонтальному комплексі включають низку складних процесів, що приводять до генералізації і хронізації його, втрати зубів та появи ускладнень з боку інших органів. Одну з ключових ланок в імунній системі займає фагоцитоз, який є не тільки інструментом протиінфекційного імунітету, але і універсальним ефектором гомеостазу. Мета дослідження полягала у з'ясуванні патогенетичної ролі та оцінці фагоцитарної активності гранулоцитів крові в динаміці запальної реакції за умови експериментального бактеріально-імунного пародонтиту. У статті наведено результати досліджень показників фагоцитарної активності гранулоцитів крові за фагоцитарним індексом і фагоцитарним числом на 7-му, 14-ту і 30-ту добу розвитку експериментального бактеріально-імунного пародонтиту. Звертається увага на характерну динаміку змін фагоцитарної активності в процесі формування запального вогнища у пародонтальному комплексі. Неадекватність фагоцитарної активності, яка проявлялася відповідно до періоду розвитку запальної реакції в пародонтальному комплексі, розглядається як важлива патогенетична ланка в механізмах, що формують характер розвитку, перебігу і завершення запального процесу.

Ключові слова: бактеріально-імунний пародонтит, фагоцитоз, фагоцитарне число, фагоцитарний індекс.

Дана робота є складовою частиною комплексної міжкафедральної науково-дослідної роботи «Системні та органічні порушення за дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція» (№ держреєстрації 0116 U003390) та науково-дослідної роботи кафедри ортопедичної стоматології: «Патогенетичні підходи до лікування основних стоматологічних захворювань на основі вивчення механізмів пошкодження тканин порожнини рота на тлі супутньої соматичної патології» (№ держреєстрації 0116 U005076).

Вступ

Дослідження механізмів розвитку запальних процесів в тканинах пародонтального комплексу є однією із актуальних проблем сучасної стоматології, що зумовлено, у першу чергу, відносно високою поширеністю та несприятливим прогнозом, оскільки частота захворювань пародонту у всьому світі коливається в межах 5-20 % і з віком збільшується до 75 % [1,2,3]. Вдосконалення відомих та розробка нових методів лікування пародонтиту є одним із нагальних завдань і вимагає неординарних підходів до їх вирішень. З'ясування характеру порушень імунологічних процесів дозволить встановити роль однієї із важливих ланок, що приводить до пошкодження структури пародонтального комплексу та веде до формування запального процесу різного ступеня тяжкості [4,5]. Загальновідомим фактом є те, що одну з ключових позицій в імунній системі займає фагоцитоз, який розглядають сьогодні не тільки як інструмент протиінфекційного імунітету, але і як універсальний ефектор гомеостазу, що реагує на численні сигнали про дестабіліза-

цію внутрішнього середовища організму та є однією із ключових патогенетичних ланок розвитку та перебігу запальних реакцій [6,7]. Саме тому нами проведена порівняльна характеристика основних показників фагоцитарної активності у різні періоди розвитку та перебігу бактеріально-імунного експериментального пародонтиту.

Мета дослідження

Метою даного дослідження було з'ясування патогенетичної ролі неспецифічної ланки захисту реактивності організму в динаміці запальної реакції за умови експериментального бактеріально-імунного пародонтиту.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено на білих безпородних клінічно здорових щурах масою 150-200гр. в умовах віварію. Тварини перебували на стандартному раціоні, збалансованому за основними елементами харчування та вільним доступом до води. Експерименти проводилися із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які вико-