

DOI 10.31718/2077–1096.23.3.120

УДК 616.24-001: 616.23: 616.092.9

Молочек Ю.А.¹, Савосько С.І.², Макаренко О.М.³

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ КЛІТИН ЦЕРЕБРОКОРТЕКСА НА ТЛІ ЧАСТКОВОГО СТЕНОЗУ ТРАХЕЇ У ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

¹Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна³Міжрегіональна Академія управління персоналом, м. Київ, Україна

Вступ. На сьогодні обмежені можливості дослідження наслідків вродженої патології дихальних шляхів в експерименті. Для вивчення пошкодження тканин організму при порушенні вентиляції дихальних шляхів був застосований авторський варіант штучного звуження просвіту трахеї шляхом накладання лігатури. Вивчення морфофункціональних реакцій та структурних перебудов у органах і тканинах організму дали можливість встановити і вивчити патогенетичні та таргетні тканинні мішені з метою розробки тактики лікування даної патології у новонароджених дітей. Мета. Дослідити особливості ультраструктурних змін у клітинах сенсомоторної кори великих півкуль головного мозку експериментальних статевонезрілих тварин після моделювання часткового стенозу трахеї. Матеріали та методи. На рівні верхньої третини трахеї накладалась лігатура молодим щурам, що обмежувала просвіт трахеї приблизно на 25-30%. Після моделювання патології верхніх дихальних шляхів відмічена поява характерних хриплих звуків, що дозволило розглядати застосоване експериментальне втручання як аналог моделі стридора у новонароджених дітей. На 7-му добу і 21 добу експерименту, після операції та зняття раніше накладеної лігатури, було проведено дослідження ультраструктури сенсомоторної кори головного мозку молодих тварин і запропоновані, на цьому підґрунті, варіанти фармакологічного протекторно-лікувального впливу та пришвидшення процесів цереброреконструкції у піддослідних тварин. Результати. Встановлено розвиток нейроцистрофічних процесів та пошкодження ультраструктур клітин і функцій гематоенцефалічного бар'єру. Після зняття лігатури з трахеї та ліквідації штучного компресійного впливу цього чинника на дихальні шляхи тварин, динаміка патологічних ультраструктурних змін, що спостерігалась практично не змінилась, навіть після повторних хірургічних маніпуляцій. Це свідчить про необхідність використання фармакологічних засобів і лікувальних технологій з метою відновлення цитомембран в клітинах центральної нервової системи різних типів при дії хронічної гіпоксії. Висновки. Частковий стеноз трахеї викликає пошкодження нервових клітин цереброкортексу, а зняття лігатури на 7-му добу експерименту моделювання стенозу не позначилось на будь-яких ультраструктурних змінах у порівнянні з отриманими результатами у групі тварин з хронічно викликаним стенозом трахеї. Відновлення вентиляції легень і характер виявлених даних свідчать про відсутність суттєвих відновних змін в нервових і судинних клітинах мозку. Вони свідчать про необхідність проведення безвідкладних лікувально-відновних заходів з метою пришвидшеного відновлення структури і функцій клітин цереброкортексу в постгіпоксичному періоді.

Ключові слова: стридор, порушена вентиляція, цереброкортекс, ультраструктурні зміни, відновні процеси.

Вступ

Про наявність стридору свідчить поява у новонароджених грубих хриплих звуків, які доповнюються результатами клінічного обстеження дитини отоларингологом. Це патологічний процес, який виникає на тлі порушеної вентиляції трахеї і легень, пов'язаний з турбулентним потоком повітря при обмеженні проходження повітря через звужену ділянку дихальних шляхів [1]. У новонароджених та грудних дітей стридор може супроводжуватися сонним апное, серйозними ускладненнями з боку легень і серця [2, 3], розвитком дисплазії сполучної тканини дихальних шляхів [4], а в окремих випадках – появою важких неврологічних розладів [5], розвитком мієломенінгоцеле з супутньою гідроцефалією [6]. Це може викликати суттєві порушення при подальшому формуванні і, особливо, в процесі дозрівання ЦНС дітей в постнатальному онтогенезі.

На цей час залишається остаточно недослідженими проблеми розвитку різних неврологічних ускладнень на тлі порушеної вентиляції дихальних шляхів та можливості і варіанти їх ефе-

ктивної корекції після хірургічного втручання. Для дослідження цього питання було проведено авторами представлену науково-дослідну роботу.

Експериментальні моделі стридора у фаховій літературі існують, але вони не є стандартизованими для різних лабораторних тварин. Автори вважали, що для моделювання стридора можна умовно використати моделювання стенозу трахеї, або її трансплантацію з метою дослідження розвитку порушень дихальних шляхів. Результатом такого моделювання стають багаточисленні структурні пошкодження та фіброзні зміни складної розгалуженої системи дихальних шляхів дослідних тварин [7], пошкодження м'язових елементів діафрагми [8, 9], респіраторного відділу легень [10]. Ці зміни супроводжуються порушенням утворення молекул поверхнево-активних речовин – сурфактанту [11]. Саме тому нами відтворювався частковий стеноз верхньої чверті трахеї щурят шляхом накладання лігатури, що обралось як альтернативний варіант тяжкого пошкодження трахеї у новонароджених дітей.

Мета дослідження

В експерименті дослідити ультраструктурні зміни, що виникають в нейронах сенсомоторної кори великих півкуль головного мозку на тлі часткового стенозу (>25-30%) трахеї дослідних тварин.

Матеріали та методи дослідження

Наукові дослідження проводили з урахуванням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та дотриманням міжнародних вимог Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Власну серію експериментів було проведено на молодих щурах-самцях лінії Wistar віком 25-28 днів та масою тіла 40-55 г. Щури були розділені на 4 групи по 5 тварин: 1) контроль (інтактні тварини); 2) тварини з частковим стенозом трахеї. Задня частина останньої не містить хрящової тканини, що дозволяє досягнути мети компресії. 7 діб спостереження; 3) тварини з частковим стенозом трахеї, 21 доба спостереження; 4) тварини з частковим стенозом трахеї у яких проводиться зняття лігатури на 7-му добу після її накладання, тривалість дослідження складала 21 добу спостереження. Модель патологічного стенозу полягала у накладанні лігатури на рівні верхньої чверті трахеї. Це викликало у тварин звуження просвіту їх трахеї на 25-30%. Для цього під поверхневим ефірним наркозом здійснювали доступ до трахеї по середній лінії шиї. Відділяли хірургічним шляхом трахею від оточуючих по-смугованих м'язів і нервів, після цього накладали вікриловий шов 7-0 («Ethicon», США) навколо верхньої трахеї, що призводило до стабільного звуження останньої. Зашивали шкіру та зрошували зону ростику 10% розчином Бетадина («ЕПС», Угорщина). Дослідним щурам 4 групи через 7 діб після операції видаляли лігатуру оперативним шляхом. На 7 добу виводили з експериментів щурів групи 1 і 2, а на 21 добу – щурів групи 3 і 4. Головний мозок дослідних тварин видалявся з порожнини черепа після його трепанації в умовах глибокого тіопенталнатрієвого наркозу («Київмедпрепарат», Україна).

Фрагменти сенсомоторної зони кори великих півкуль головного мозку у вигляді тригранної піраміди розмірами 1,0-1,5 мм прижиттєво виділяли і швидко фіксували в охолоджену до +4 °С 2,5% розчині глютарового альдегіду, приготовленого на 0,1 М фосфатному буфері (+4 °С, рН=7,4). Пізніше тканину цереброкортексу дофіксували в 1% розчині чотирьохокису осмію протягом 2 годин. Зневоднення тканини цереброкортексу (тобто її дегідратацію) проводили у батареї зростаючих концентрацій розчинів ета-

нолу та в ацетоні. Отримані зразки ущільнювали у суміші Araldite-Epon («Fluka AG», Швейцарія). З ущільнених зразків отримували на ультрамікротомі LKB-4800 (Швеція) ультратонкі зрізи (60-70 нм) цереброкортексу. Останні розміщались на вольфрамових сітках, які потім контрастувались 2% розчином ураніацетату і цитрату свинцю. Після цього підготовлені зразки досліджувались на електронному мікроскопі Mira 3 («Tescan», Чехія). Дослідження проводились в режимі трансмісійної мікроскопії при збільшенні від 10 000 до 60 000 для реєстрації на екрані електронного мікроскопа із одночасною фотофіксацією для отримання електроннограм клітин мозку. Вивчались понад 100 зразків у тварин кожної дослідної групи.

Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми Origin Lab (ver. 8.0). Міжгрупові відмінності оцінено за критерієм t Стьюдента. Отримані результати при P<0,05 вважали статистично достовірними. Дані представлено у вигляді M±SEM.

Результати дослідження

Ультраструктурні зміни. На тлі часткового стенозу трахеї та розвитку гіпоксії у молодих щурів досліджувались ультраструктурні зміни у нейронах сенсомоторної зони кори великих півкуль головного мозку. Були встановлені виражені ультраструктурні зміни в нейронах цереброкортексу. На електроннограмах виявлялись тіла нейронів з ознаками дистрофічних змін на 7 і 21 добу дослідження. Спостерігався набряк цитоплазми, редукція органел (гранулярної і агранулярної ендоплазматичної сітки, мітохондрій, елементів цитоскелету), ексцентриситет ядер в тілах нейронів, деструкція аксонів і інших нейритів (дендритів пірамідних клітин), пошкодження синапсів (спостерігається редукція кількості синаптичних везикул до стану їх деструкції або повної відсутності в пресинаптичних закінченнях) (рис. 1Б, рис. 2А). У мієлінізованих нервових волокнах виявлені не лише розшарування, але й відшарування ламел мієліну від осьового циліндра та часткове пошкодження деяких ультраструктур аксонів.

Навколо нейронів реєстрували деструкцію перінейрональної міжклітинної системи, перинуклеарний набряк, що супроводжувалось формуванням вираженого перичелюлярного набряку, окрім інтранейронального набряку (рис. 1Б). В тканині мозку виявлено також набряк навколо багатьох кровоносних капілярів. Це пов'язано із розвитком деструктивних змін відростків паравазальних астроцитів, що вказує на порушення структури гематоенцефалічного бар'єру мозку, підвищення проникності та порушення церебральної гемодинаміки та мікроциркуляції.

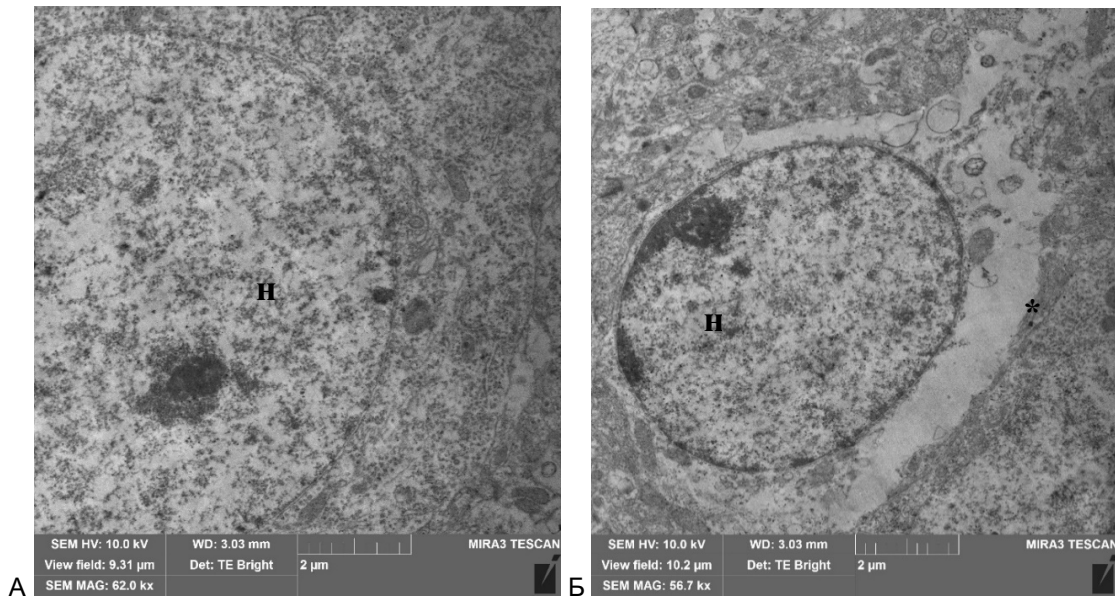


Рис. 1. Порушення ультраструктури нейронів сенсомоторної області кори великих півкуль головного мозку щурів в умовах індукованої гіпоксії. Примітка: А – контрольна група; Б – дослідна група тварин на 7 добу експерименту. Н – нейрон; * – деструкція ультраструктури органел і набряк перінуклеарної цитоплазми в нейронах. Пошкодження мембран органел, мітохондрій, ендоплазматичного ретикулуму. Гіперхроматоз і порушення ультраструктури внутрішньоклітинних утворень. Електроннограма. Шкала: 2 мкм.

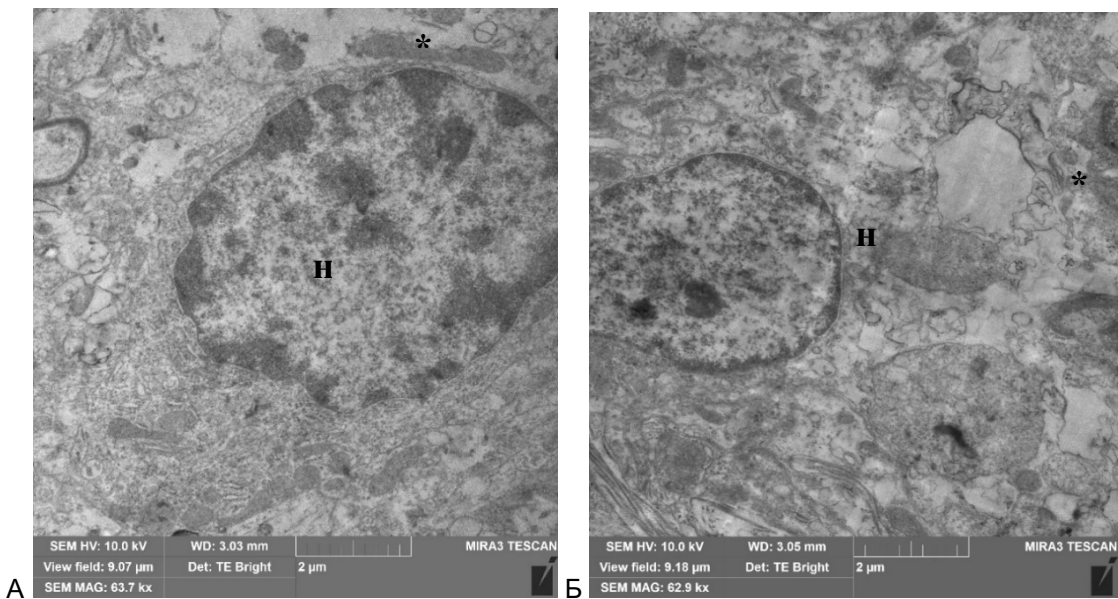


Рис. 2. Відсутність відновлення ультраструктури органел нейронів сенсомоторної області кори головного мозку щурів після припинення дії гіпоксії (зняття лігатури). Примітка: А – дослідна група, 21 доба впливу гіпоксії. Конденсація хроматину, структурна деформація ядра, ексцентриситет ядра в тілі нейрона; Б – дослідна група, 21 доба. 14 діб після оперативного зняття лігатури, накладеної на трахею тварини на 7 добу експерименту. Н – нейрон; * – деструкція ультраструктури деяких органел і набряк цитоплазми клітин. Електроннограма. Шкала: 2 мкм.

Іншим проявом деструктивних змін була поява незвичних утворень, а саме нашарувань (псевдомембранних структур) у цитоплазмі нейронів, які, ймовірно, утворились внаслідок деструкції мембранних органел і їх подальшого компактного депонування (тобто накопичення продуктів розпаду внутрішньоклітинних структурних утворень) і формування патобіохімічних ліпопротеїдних утворень в цитоплазмі клітин (рис. 2Б).

Аналіз отриманих даних свідчить про виникнення і розвиток ультраструктурних порушень в пірамідних нейронах неокортексу молодих щурів в умовах гіпоксії (неадекватної оксигенації) тканин мозку цих тварин. Порушення ультраструктури гранулярного ендоплазматичного ретикулуму (їх цистерн), втрата цим ретикулумом прифіксованих рибосом, утворення значної кількості вільних рибосом в цитоплазмі, порушення ультраструктури цих органел призводить до різкої

деструкції процесів і дезорганізації протеїнсинтетичної функції клітин мозку. Спостерігається порушення структурної організації цитомембран клітин і нуклеолеми ядер, відсутність потенції до розвитку відновних процесів (рис. 1Б).

Наступним етапом ультраструктурних порушень, що розвиваються в пірамідних нейронах сенсомоторного цереброкортексу, слід назвати дезорганізацію систем мікротрубочок в нейритах (дендритах) і порушення не лише цитоскелету клітин (внаслідок деструкції осьових систем нейритів), але і транспортних антеро- і ретроградних процесів переміщення молекул окремих речовин, але і деяких органел. В цитоплазмі тіл нейронів з'являються великі та малі вакуолі і везикули.

Слід відзначити, що тривалий період неадекватної оксигенації в організмі молодих тварин, внаслідок накладення лігатури на трахею, з метою моделювання стридору, в першу чергу, супроводжується в клітинах цереброкортексу різким порушенням процесів окиснювального фосфорилування і різким порушенням тканинного метаболізму внаслідок деструкції мітохондрій (набрякання, часткова деструкція системи крист, порушення цілісності мембран та ін.). Це, в свою чергу, призводить до деформації органел і мембран клітин, підвищення їх проникності до різних речовин, деформацією органел, набряку тканини мозку, дезінтеграції основних метаболічних процесів у нервових клітинах, що призводить до їх пошкодження та наступної загибелі в умовах зсуву рН в кислий бік. При цьому вказані зміни супроводжуються підвищенням профарбованості ультраструктур цитоплазми і ядер клітин, розвиток гіперхроматозу, зменшенням об'ємів клітин, втратою ядер свого центрального положення в клітині (ексцентриситет ядер) (рис. 2А).

В цьому відношенні особливо показовими стали результати вивчення ультраструктурних змін в пірамідних нейронах неокортексу в останній дослідній групі (21 день експерименту і два тижні після зняття лігатури з трахеї). Було виявлено аналогічні ультраструктурні зміни, що реєструвались як у тварин III дослідної групи без виявлення суттєвих і якісних відмінностей. Основні прояви пошкодження полягали в збереженні набряку цитоплазми клітин, редукції кількості органел, наявності перичелюлярного набряку і появі ламелярних тілець (рис. 2Б). Ці зміни вказують на те, що застосований в досліді частковий стеноз трахеї у молодих щурів, призводить до сталого ішемічного пошкодження нервових клітин головного мозку. Зняття лігатури на 7 добу, після її накладання (шляхом операції), ліквідує дію гіпоксичного патогенного чинника, але не виявлених структурних порушень, зокрема, їх редукцію або відновлення ультраструктури внутрішньоклітинних утворень нейронів до стану клітин інтактних тварин. При цьому слід вважати на високу структурну лабільність клітинних елементів сенсо-моторного церебро-

кортексу молодих статевонезрілих щурів.

Аналіз результатів ультраструктурних змін в пірамідних нейронах цереброкортексу в умовах гіпоксії, викликане накладанням лігатури на верхню частину трахеї дослідних тварин, були доповнені кількісним аналізом з встановленим при вивченні відповідних електроннограм. Проведений кількісний аналіз ультраструктурних змін, виникаючих в пірамідних нейронах сенсомоторного цереброкортексу в умовах хронічної гіпоксії, а також подальший розвиток відновлення повноцінної вентиляції легень після ліквідації часткового стенозу трахеї піддослідних тварин. Кількісний аналіз морфологічних змін свідчить, що у щурів середнє відношення суми площ світлих зон до затемнених ділянок тіл і ядер пірамідних нейронів суттєво зменшується при гіпоксії (табл. 1). Питома оптична щільність матриксу ультраструктур пірамідних нейронів в нормі складає $36,4 \pm 1,6\%$ у тварин дослідних груп. Вона частково зростає, досягаючи максимуму у тварин III дослідної групи – $57,1 \pm 2,8\%$ і практично не змінюється у тварин IV дослідної групи – $52,8 \pm 2,2\%$ (табл. 1). Ці дані свідчать, що при гіпоксії розвиваються виражені структурні зміни в ЦНС. Останні при тривалому стенозі є досить стабільними, повільно коригуються і мало змінюються після проведення відповідного хірургічного втручання із вилученням стенозуючого трахею патогенного чинника. Ультраструктурні зміни у нервових клітинах цереброкортексу, що виникають при гіпоксії, поступово змінюються після відновлення дихальних шляхів тварин. Стають причиною поступового, але недостатнього відновлення клітин цереброкортексу у постнатальному онтогенетичному періоді. Мозок цих тварин і, можливо, дітей, що страждають внаслідок розвитку стридору, можуть стати причиною виникнення передчасних дегенеративних змін в клітинних утвореннях головного мозку, в результаті індукованих гіпоксією структурних змін в нервових клітинах. Сповільнення процесу їх відновлення в постгіпоксичному періоді може супроводжуватись підвищенням порога збудливості і готовності мозку до розвитку епілептичних нападів при дії екзогенних чинників [9]. З іншого боку, у такому мозку спостерігається патологічні вогнища генерації нервових імпульсів в його клітинних утвореннях, а також порушення розвитку диференціації самого цереброкортексу та систем нервових волокон і зв'язків з іншими утвореннями мозку. Це відбувається в результаті збереження або послідовно зростаючого характеру ультраструктурних змін цереброкортексу. Спрямована корекція цих процесів із використанням нейропецифічного нейрорегуляторного чинника NGF (nerve growth factor – фактор росту нервів) може створити передумови для спрямованого відновлення неокортекса в екстремальних умовах гіпоксії і у постгіпоксичному періоді після виконання хірургічного втручання.

Таблиця 1.

Цитоморфометрія електронної щільності матрикса тіл і ядер пірамідних нейронів сенсомоторного цереброкортекса при моделюванні стридора у молодих щурів ($M \pm SEM$) ($n=5$)

№ групи	Дослід	Електронна щільність матрикса, %
1	Контроль (інтактні тварини)	36,4±1,6
2	Частковий стеноз трахеї (7 діб)	42,8±2,4
3	Частковий стеноз трахеї (21 доба)	57,1±2,8 ^{*#}
4	7 діб часткового стенозу трахеї та 14 діб після зняття лігатури	52,8±2,2 [*]

Примітки: 1. * $-p < 0,05$ – достовірно по відношенню до інтактного контролю (група 1);
2. # $-p < 0,05$ – достовірно по відношенню до групи 2.

Обговорення одержаних результатів

Досліджувались структурні та ультраструктурні зміни, що розвиваються в нейронах головного мозку на тлі часткового стенозу трахеї у молодих щурів. Моделювання патологічного стану стридору полягало у накладанні лігатури на верхній відділ трахеї, чим досягалось її звуження на 25-30% і суттєве порушення вентиляції і дихання тварин. Застосована модель є альтернативою іншим моделям хірургічного пошкодження трахеї при дослідженні системних порушень дихання. Пошкодження стінки трахеї і функціонування при цьому легень описані у ряді статей є недостатніми [10, 12]. В той же час, патологічні зміни, що розвиваються в нервовій системі за таких умов або не вивчалися, або не висвітлені, тоді як клінічні наслідки таких порушень у літературі описані [13]. Окремі аспекти цієї проблеми наведені і в деяких інших публікаціях [9].

В проведеному нами дослідженні встановлено, що на тлі часткового стенозу трахеї, відбувається стале пошкодження окремих нейронів та гліальних клітин, зокрема, пірамідних нейронів та паравазальних астроцитів. Це свідчить про системні порушення структури та функціонування як цереброкортексу, так і гематоенцефалічного бар'єру. Структурні зміни полягали у розвитку дистрофічних процесів в нейронах (ультраструктурні зміни і розвитку перицелюлярного набряку). Виявлені зміни були фокальними, обмежувались окремими клітинами і нервовими волокнами, і у проміжку часу з 7 до 21 доби, після операції декомпресії трахеї, не мали ознак поступової редукції і відновлення ультраструктурних змін. У випадку зняття лігатури з трахеї ультраструктурні порушення клітин були аналогічними, тобто виражених змін, або позитивної динаміки їх розвитку не спостерігалось. Аналіз отриманих результатів ультраструктурних досліджень був би неповним (недостатнім), якби ми не скористалися даними наших попередніх досліджень [13]. Ультраструктурні зміни відбуваються на тлі змін активності ферментів антиоксидантної системи – супероксиддисмутази і каталази, що вважається розвитком захисних реакцій нервових клітин на дію метаболічного та ішемічного пошкодження мозку шляхом ефективної утилізації активних форм кисню (H_2O_2 , $\cdot O_2^-$, $\cdot OH$) [14]. Після зняття лігатури встановлена перекресна реакція цих ферментів: збільшення активності каталази і зменшення супероксиддисмутази. Це пояснюється клітинною реакцією на

повторне хірургічне втручання і проявом часткової нормалізації їх антиоксидантної системи та нейтралізації вільних радикалів.

Наша гіпотеза полягає в тому, що ці захисні реакції не забезпечують нервові клітини від розвитку або прогресування додаткових пошкоджень їх структури і функціональної активності від дії продуктів перекисного окиснення ліпідів. Вони вимагають проведення не лише додаткової фармакологічної корекції активності тканинних антиоксидантних систем організму, але й використання препаратів, що володіють активуючим нейропротекторним і нейрореабілітуючим впливом на нейрони пошкодженого цереброкортексу. Це може бути досягнуто завдяки використанню деяких препаратів і медичних технологій (наприклад, церебралізину «EVER Pharma», Австрія; нейрональних стовбурових клітин), що містять суміш нейроактивних речовин (амінокислоти, пептиди) і, нарешті, специфічні для нервової тканини фрагменти факторів росту NGF і BDNF (brain-derived neurotrophic factor – мозковий нейротрофічний фактор), які можуть сприяти пришвидшеному відновленню не лише ультраструктури нейронів, але й повернення їх до повноцінного функціонування.

Висновки

1. Частковий стеноз трахеї викликає пошкодження ультраструктури пірамідних нейронів та інших клітинних утворень цереброкортексу. Це проявляється розвитком дистрофічних змін в нейронах і астроцитах, а також появою в тілах клітин атипових утворень та ексцентриситетом ядер.

2. Зняття лігатури на 7 добу, після накладання на трахею лігатури і розвитку часткового стенозу, не позначається пригніченням прогресування нейродистрофічних змін.

3. На 21 добу експерименту, тобто через 2 тижні після зняття лігатури, ультраструктурні зміни в пірамідних нейронах цих тварин практично не відрізнялись від аналогічних у тварин з тривалим стенозом трахеї.

References

1. Zalzal HG, Zalzal GH. Stridor in the Infant Patient. *Pediatr Clin North Am.* 2022 Apr;69(2):301-317.
2. Ratanakorn W, Brockbank J, Ishman S, et al. The maturation changes of sleep-related respiratory abnormalities in infants with laryngomalacia. *J Clin Sleep Med.* 2021 Apr 1;17(4):767-777.
3. Irace AL, Dombrowski ND, Kawai K, et al. Evaluation of Aspiration in Infants With Laryngomalacia and Recurrent Respiratory and Feeding Difficulties. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Feb 1;145(2):146-151.

4. Petrunichev AYu. Laringomalyatsiya: etiologiya, diagnostika, vedeniye bol'nykh [Laryngomalacia: etiology, diagnosis, management of patients] [abstract]. Saint Petersburg, Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies; 2004. 24 p. (Russian).
5. Bedwell J, Zalzal G. Laryngomalacia. *Semin Pediatr Surg.* 2016 Jun;25(3):119-22.
6. Gupta R, Williams A, Vetrivel M, Singh G. Stridor in children: Is airway always the cause? *J Pediatr Neurosci.* 2014 Sep-Dec;9(3):270-2.
7. Niethamer TK, Stabler CT, Leach JP, et al. Defining the role of pulmonary endothelial cell heterogeneity in the response to acute lung injury. *Elife.* 2020 Feb 24;9:e53072.
8. Dawson NJ, Lyons SA, Henry DA, Scott GR. Effects of chronic hypoxia on diaphragm function in deer mice native to high altitude. *Acta Physiol (Oxf).* 2018 May;223(1):e13030.
9. O'Leary AJ, Drummond SE, Edge D, O'Halloran KD. Diaphragm Muscle Weakness Following Acute Sustained Hypoxic Stress in the Mouse Is Prevented by Pretreatment with N-Acetyl Cysteine. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Feb 19;2018:4805493.
10. Villiere S, Nakase K, Kollmar R, et al. A Resuscitation Option for Upper Airway Occlusion Based on Bolus Transtracheal Lung Inflation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018 Aug 9;3(4):296-303.
11. Yoshizawa J, Chapin CJ, Sbragia L, et al. Tracheal occlusion stimulates cell cycle progression and type I cell differentiation in lungs of fetal rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003 Aug;285(2):L344-53.
12. Mizokami D, Araki K, Tanaka N, et al. Gene therapy of c-myc suppressor FUSE-binding protein-interacting repressor by Sendai virus delivery prevents tracheal stenosis. *PLoS One.* 2015 Jan 8;10(1):e0116279.
13. Molochek YuA, Savos'ko SI, Makarenko OM. Vplyv chastkovoho stenozy trakheyi na antyoksydantnu systemu u molodykh shchuriv [The influence of partial stenosis of the trachea on the antioxidant system in young rats]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrainy'skoyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi.* 2023;2(82):37-41.
14. Araneda OF, Tuesta M. Lung oxidative damage by hypoxia. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:856918.

Summary

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF CEREBRAL CORTEX CELLS UNDER PARTIAL TRACHEAL STENOSIS IN EXPERIMENTAL ANIMALS

Molochek Yu.A., Savosko S.I., Makarenko O.M.

Key words: stridor, impaired ventilation, cerebrocortex, ultrastructural changes, recovery processes.

Introduction. To date, there are limited opportunities to study the effects of congenital airway pathology in the experiment. To study the damage to body tissues in case of impaired airway ventilation, the author's version of artificial narrowing of the tracheal lumen by applying ligatures was used. The study of morphofunctional reactions and structural changes in organs and tissues of the body made it possible to identify and study pathogenetic and target tissue targets in order to develop tactics for the treatment of this pathology in newborns. **Objective:** to investigate the peculiarities of ultrastructural changes in the cells of the sensorimotor cortex of the cerebral hemispheres of experimental immature animals after modelling partial tracheal stenosis. **Materials and methods.** Ligature was applied to young rats at the level of the upper third of the trachea, which limited the tracheal lumen by about 25-30%. After modelling the pathology of the upper respiratory tract, the appearance of characteristic wheezing sounds was noted, this allowed us to consider the experimental intervention as an analogue of the stridor model in newborns. On day 7 and day 21 of the experiment, after surgery and removal of the previously applied ligature, the ultrastructure of the sensorimotor cortex of young animals was studied and, on this basis, variants of pharmacological protective and therapeutic effects and acceleration of cerebral rehabilitation in experimental animals were proposed. **Results.** The development of neurodystrophic processes and damage to cell ultrastructures and blood-brain barrier functions were established. After removal of the ligature from the trachea and elimination of the artificial compression effect of this factor on the airways of animals, the observed dynamics of pathological ultrastructural changes remained virtually unchanged, even after repeated surgical procedures. This indicates the need for the use of pharmacological agents and medical technologies to restore cytomembranes in cells of the central nervous system of different types under the influence of chronic hypoxia. **Conclusions.** Partial tracheal stenosis causes damage to the nerve cells of the cerebrocortex, and the removal of the ligature on day 7 of the stenosis modelling experiment did not affect any ultrastructural changes compared to the results obtained in the group of animals with chronic tracheal stenosis. The restoration of lung ventilation and the nature of the data revealed indicate the absence of significant recovery changes in the nerve and vascular cells of the brain. They indicate the need for urgent therapeutic and rehabilitation measures to accelerate the restoration of the structure and functions of cerebrocortical cells in the posthypoxic period.