

УДК 616.831.31-091.8-02:616-008.6-085.246.2]-092.9

©І. О. Сорока, К. С. Волков, Н. Є. Лісничук

Центральна науково-дослідна лабораторія

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НЕЙРОЦИТІВ СОМАТОСЕНСОРНОЇ ЗОНИ КОРИ ВЕЛИКОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ЕНДОТОКСЕМІЇ ТА ЇЇ СОРБЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ**

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НЕЙРОЦИТІВ СОМАТОСЕНСОРНОЇ ЗОНИ КОРИ ВЕЛИКОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ЕНДОТОКСЕМІЇ ТА ЇЇ СОРБЦІЙНОЇ КОРЕКЦІЇ – При експериментальному хронічному ендотоксикозі в пірамідальному та гангліонарному шарах соматосенсорної зони кори мозку наявні значні зміни нейроцитів, які характеризуються поліморфізмом: тигроліз у частині клітин має тотальний характер, присутні також гіперхромні та різко гіперхромні нейроцити. Значно витончені відростки нейронів інтенсивно зафарбовані, мають хвилястий вигляд. Спостерігаються гемокapіляри з вузькими просвітами, заповненими еритроцитами, їх нерівномірної товщини стінка утворена зміненими ендотеліоцитами, базальна мембрана нечітко контурована, навколо них наявні значні периваскулярні простори, що утворюються за рахунок набряку астроцитарної глії. Порушення міжнейрональної взаємодії в соматосенсорній зоні кори великого мозку спричиняють зміни температурної чутливості у піддослідних тварин, які характеризуються збільшенням латентного періоду больової реакції у тесті «hot plate». Еферентна детоксикація сприяє покращенню структурної організації соматосенсорної зони кори великого мозку і відновленню ноцицептивної реактивності в умовах температурного впливу.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙРОЦИТОВ СОМАТОСЕНСОРНОЙ ЗОНЫ КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭНДОТОКСЕМИИ И ЕЕ СОРБЦИОННОЙ КОРРЕКЦИИ – В условиях экспериментального хронического эндотоксикоза в пирамидальном и ганглионарном слоях соматосенсорной зоны коры мозга отмечены значительные изменения нейроцитов, характеризующиеся полиморфизмом: тигролиз в части клеток носит тотальный характер, присутствуют также гиперхромные и резко гиперхромные нейроциты. Отростки нейронов существенно истончены, имеют волнообразный вид, интенсивно окрашены. Просветы гемокapилляров сужены, заполнены эритроцитами, их стенка неравномерно утолщена, наблюдаются структурные изменения эндотелиоцитов, базальная мембрана нечетко контурована. Вокруг капилляров имеются значительные периваскулярные пространства, образующиеся за счет отека астроцитарной глии. Нарушение межнейронального взаимодействия в соматосенсорной зоне коры большого мозга вызывает изменения температурной чувствительности у подопытных животных, которые характеризуются увеличением латентного периода болевой реакции за результатами теста «hot plate». Эферентная детоксикация способствует улучшению структурной организации соматосенсорной зоны коры большого мозга и восстановлению ноцицептивной реактивности в условиях температурного воздействия.

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF NEUROCYTES IN SOMATOSENSORY ZONE OF CEREBRAL CORTEX UNDER CONDITIONS OF CHRONIC ENDOTOXEMIA AND ITS SORPTION – The significant changes of neurocytes structure in somatosensory zone of parietal areas in cerebral cortex of rats are histologically revealed under conditions of experimental chronic endotoxemia. It is observed “dark” and “light” neurocytes which is an analogous to hyper- and hypochromic nerve cells in the pyramidal and ganglionic layers of the cortex. Hemocapillaries are with narrowed lumen filled with erythrocytes and have corrugated surface formed by swollen endotheliocytes. Significant perivascular edema around them are marked. Data from hot-plate tests show changes in temperature sensitivity of experimental animals, which are characterized by an increase in latent period of pain reaction. Neuronal tigrolysis is not

so significant when applying the efferent detoxification in the pyramidal and ganglionic layers of the cortex, there is a moderate amount of hyperchromic cells, the increase in the number of normochromal neurocytes and improvement of the structure of their processes are observed. The normalization of hemocapillaries structure is reached: their lumens are moderately dilated, surface and endotheliocytes are explicitly outlined, perivascular edema is significantly smaller. It is defined the tendency to decrease in latent period of pain reaction under the temperature influence, that indicates the recovery of nociceptive sensitivity.

**Ключові слова:** кора мозку, нейроцити, хронічна ендотоксемія, ноцицепція, сорбція.

**Ключевые слова:** кора мозга, нейроциты, хроническая эндотоксемия, ноцицепция, сорбция.

**Key words:** cerebral cortex, neurocytes, chronic endotoxemia, nociception, sorption.

**ВСТУП** Дія ендогенних токсичних сполук при хронічному ендотоксикозі (ХЕТ) закономірно призводить до поліорганної недостатності (печінки, нирок, легень, підшлункової залози, органів імуногенезу тощо), в результаті чого значні некомпенсовані зміни гомеостазу суттєво впливають на морфофункціональний стан центральної нервової системи (ЦНС). Клінічно її ураження розглядають як варіант енцефалопатії і некерованої церебральної недостатності. Наукові дослідження свідчать, що при ХЕТ для нервової системи характерна мозаїчність ураження. Ступінь пошкодження і реакцій на нього компонентів нервової тканини залежать від функціонального навантаження, васкуляризації та характеру гліального оточення нейронів [1].

Нейротоксичність – одна з найсерйозніших токсикологічних проблем, оскільки пошкодження навіть невеликої кількості нейроцитів може мати непередбачувані наслідки для цілого організму. З огляду на унікальність характерних особливостей нервової системи (просторового розміщення тіл нейроцитів, відростків, глії та нервових волокон) вони специфічно пошкоджуються нейротоксинами [2]. При подальшому наростанні нейротоксичності може розвинути мієлопатія, яка проявляється парезом і втратою чутливості, часто у вигляді синдрому Броун-Секара (іпсилатеральний парез і втрата пропріоцептивної чутливості, контралатеральне випадання больової і температурної чутливості) [3].

З огляду на вищенаведене, метою роботи було встановлення функціональних проявів змін структурного стану нейроцитів соматосенсорної зони кори великого мозку білих щурів в умовах хронічного ендотоксикозу, а також вивчення терапевтичного впливу сорбенту “Карболайн” на змодельований патологічний процес.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** В експерименті було використано 50 білих щурів-самців масою тіла 185–

190 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Експериментальні дослідження на тваринах проводили згідно з Науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин та роботи з ними (Київ, 2002) та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [4, 5].

Тварин поділили на 3 групи: перша група – 10 інтактних тварин; друга група – 20 білих щурів, у яких було змодельовано хронічний ендотоксикоз; третя група – 20 тварин із змодельованим хронічним ендотоксикозом, яким з метою корекції інтоксикаційного синдрому застосовували поліфункціональний вуглецевий ентеросорбент IV покоління «Карболайн».

Хронічний ендотоксикоз моделювали згідно з методикою В. Б. Писарева та співавт. (2008) [6]. Сорбент «Карболайн» вводили щоденно впродовж 21 доби після моделювання хронічного ендотоксикозу в добовій дозі 1 мл завису на фізіологічному розчині, що відповідає чистій масі вуглецевого сорбенту 0,2 г на 100 г маси тіла тварини [7].

Поріг больової чутливості оцінювали за стандартним тестом «гарячої пластини» («hot plate»), що дозволяє судити про характер реакції на супраспінальному рівні. Визначали латентний період больової реакції (ЛПБР), індикатором якого був факт облизування лапок піддослідними тваринами за умов температурного впливу. Досліди проводили на тваринах, що пройшли фонове тестування, вихідний ноцицептивний поріг (фон) яких не перевищував 15 с. При використанні тесту «hot plate» тварин поміщали на пластину, нагріту до 55°C. Секундоміром засікали час від моменту поміщення тварини на пластину до моменту першого облизування лапок, що і становило ЛПБР [8–10].

Головним об'єктом дослідження були ділянки з соматосенсорної зони кори великого мозку (поля 1–3 парієтальної ділянки кори). Обробку забраного матеріалу з наступною заливкою в парафінові блоки здійснювали відповідно до загальноприйнятих методик. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином та толуїдиновим синім за методом Ніссля [11].

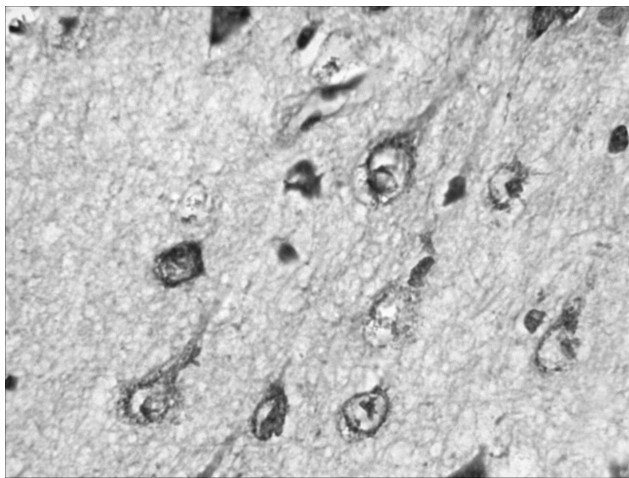


Рис. 1. Гістологічні зміни кори півкуль великого мозку тварини при експериментальному хронічному ендотоксикозі. Гіпохромні нейрони пірамідального шару. Забарвлення за Нісслем. x 600.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Проведені гістологічні дослідження тканини кори півкуль великого мозку при експериментальному хронічному ендотоксикозі встановили, що в пірамідальному та гангліонарному шарах наявні значні зміни нейронів, які характеризуються поліморфізмом (рис. 1).

Гіпохромні нейрони мають низьку базофілію нейроплазми внаслідок тигролізу, який у частині клітин носить тотальний характер. У таких клітинах округло-овальні ядра мають світлу каріоплазму і невеликі базофільні ядерця. Відростки «світлих» клітин набрякли, потовщені та нечітко контуровані. У корі спостерігаються також «темні» та «інтенсивно темні» нейрони, що є аналогом гіперхромних та пікноморфних клітин. Такі клітини мають зменшені тіла, базофілну нейроплазму і каріоплазму. Невеликі за площею ядра нечітко контуровані, їх каріолема нерівна за рахунок інвагінацій. Значно витончені відростки інтенсивно зафарбовані, мають хвилястий вигляд (рис. 2).

Мікроскопічно в корі великих півкуль спостерігаються гемокапіляри з вузькими просвітами, заповненими еритроцитами. Нерівномірної товщини стінку складають змінені ендотеліоцити та нечітко контурована базальна мембрана. Навколо таких кровоносних капілярів наявні значні периваскулярні простори, що утворюються за рахунок набряку астроцитарної глії (рис. 3).

Такий стан судинного русла відображає явища стазу та набряку нервової тканини кори великого мозку, а виявлені зміни відростків нейронів можуть слугувати причиною порушення процесів міжнейрональної взаємодії.

При проведенні мікроскопічних досліджень кори півкуль великого мозку піддослідних тварин встановлено, що при застосуванні карболайну відбуваються менші пошкодження її структурних компонентів, порівняно з групою тварин, яким дезінтоксикаційну корекцію не здійснювали.

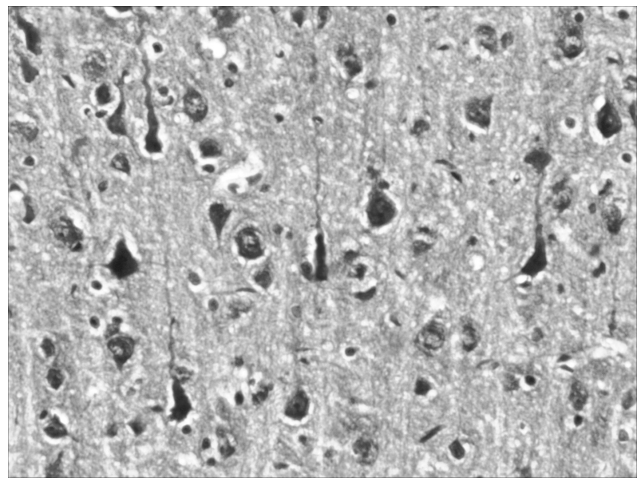


Рис. 2. Мікроскопічний стан кори півкуль великого мозку тварини при експериментальному хронічному ендотоксикозі. Гіперхромні нейрони. Забарвлення за Нісслем. x 400.

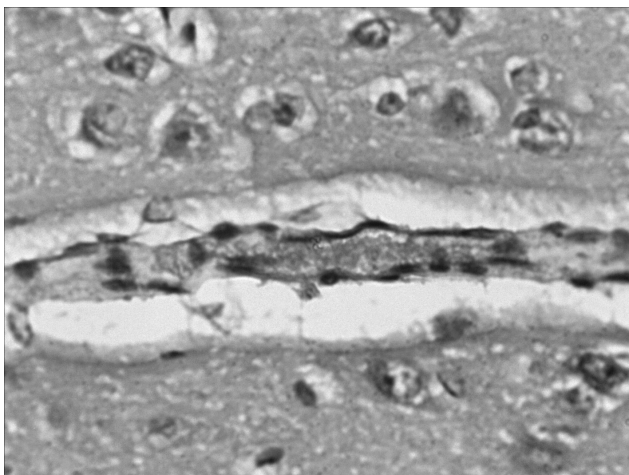


Рис. 3. Гістологічні зміни гемокапіляра кори півкуль великого мозку тварини при експериментальному хронічному ендотоксикозі. Звужений просвіт судини заповнений еритроцитами, значний периваскулярний набряк. Забарвлення гематоксином та еозином.  $\times 400$ .

У пірамідальному та гангліонарному шарах кори тигроліз у нейронах не такий значний. Спостерігається помірна кількість гіпохромних та гіперхромних, мало різко гіпохромних і різко гіперхромних клітин. Відмічається збільшення числа нормохромних нейронів. У нейроплазмі гіперхромних клітин багато базофільних грудок. Круглі ядра включають еухроматин та крупні, добре зафарбовані ядерця. Апікальні дендрити таких нейронів виглядають помірно потовщеними, добре контуруються (рис. 4).

Виявлена структурна організація гіперхромних пірамідальних нейронів за умов застосування дезінтоксикаційної терапії свідчить про їх високу функціональну активність. Проте у корі великого мозку все ще спостерігається невелика кількість деструктивно змінених нервових клітин, це в основному різко гіперхромні та різко гіпохромні нейрони.

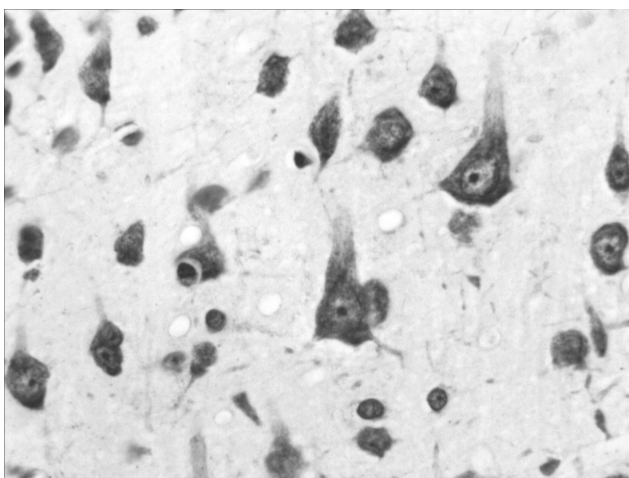


Рис. 4. Мікроскопічний стан пірамідального шару кори півкуль великого мозку тварини за умов застосування карболайну. Гіперхромні нейрони. Забарвлення толудиновим синім за методом Ніссля.  $\times 600$ .

Мікроскопічно у корі мозку спостерігається краща структурна організація гемокапілярів. Їх просвіти помірно розширені, стінка та ендотеліоцити чітко контуруються, периваскулярний набряк значно менший, ніж у корі півкуль тварин із хронічним ендотоксикозом, яким корекція не здійснювалася (рис. 5).

Таким чином, проведені на мікроскопічному рівні гістологічні дослідження кори півкуль великого мозку білих щурів при експериментальному хронічному ендотоксикозі та за умов його сорбційної корекції встановили суттєве покращення стану нервових клітин і їх відростків. Нормалізація мікроциркуляції кори сприяла активації перебігу репаративної регенерації нейронів.

Функціональні прояви морфологічних змін структури нейронів соматосенсорної зони кори півкуль головного мозку при змодельованій хронічній ендотоксемії та за умов застосування методу активної детоксикації оцінювали за зміною порогу ноцицептивної чутливості, яка розвивається внаслідок порушення провідності нервових імпульсів.

Встановлено, що гістологічно виявлені порушення міжнейрональної взаємодії в соматосенсорній зоні кори великого мозку спричиняють зміни температурної чутливості у піддослідних тварин, які характеризуються збільшенням ЛПБР за умов температурного впливу (рис. 6).

Так, ЛПБР у практично здорових тварин складав  $(14,3 \pm 0,01)$  с. У тварин із змодельованим хронічним ендотоксикозом цей показник зростав до  $(40,5 \pm 0,04)$  с ( $p < 0,001$ ).

При застосуванні методу еферентної детоксикації виявлено зниження ЛПБР за умов температурного подразнення до  $(22,5 \pm 0,02)$  с ( $p < 0,001$  відносно показника тварин із некоригованою патологією). Однак слід зазначити, що у групі тварин, яким з метою корекції інтоксикаційного синдрому, вводили ентеросорбент "Карболайн", поріг больової чутливості до температурного подразнення все ще був статистично значимо більшим, ніж у контрольній групі тварин.

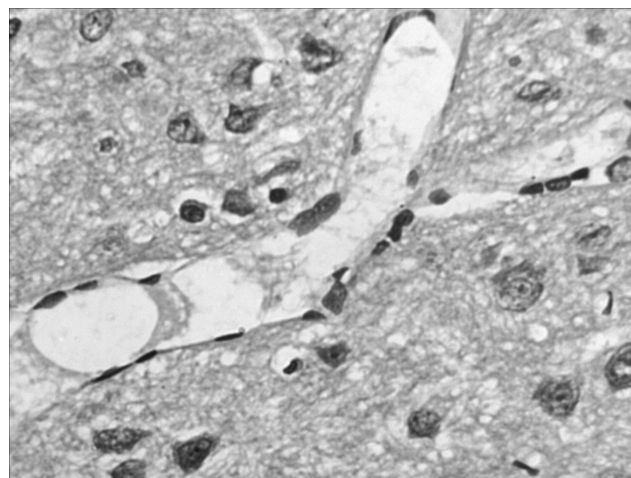


Рис. 5. Мікроскопічний стан кровоносного капіляра кори головного мозку тварини при сорбційній терапії. Широкий просвіт, подовгасті ендотеліоцити, помірний периваскулярний простір. Забарвлення за Ніслем.  $\times 400$ .

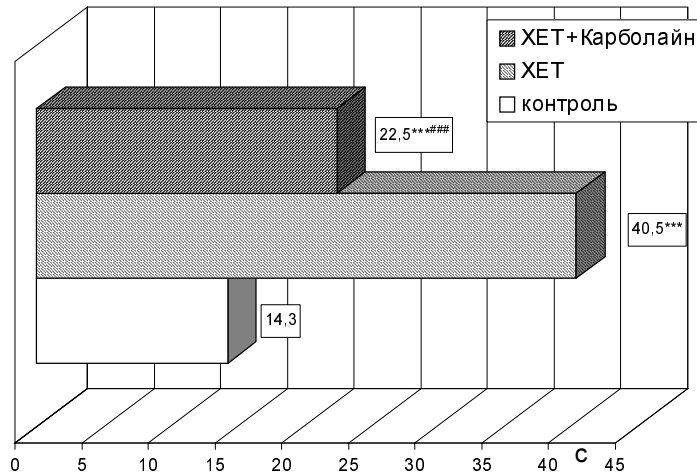


Рис. 6. Зміни температурної чутливості білих щурів у тесті "hot plate".

Примітки: 1) \* – зміни достовірні відносно показника тварин контрольної групи;

2) # – зміни достовірні відносно показника у групі уражених тварин.

**ВИСНОВКИ** Еферентна детоксикація сприяє покращенню структурної організації соматосенсорної зони кори великого мозку і відновленню ноцицептивної реактивності в умовах температурного впливу.

**Перспективи подальших розробок** З метою поглиблення розуміння патоморфогенезу розладів поверхневої і глибокої ноцицептивної чутливості доцільним є подальше вивчення морфологічних змін у корі півкуль великого мозку, які розвиваються внаслідок його токсичного ураження.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Изменения лабораторных показателей экзо- и эндотоксемии при токсикогипоксической энцефалопатии, возникающей в следствие острых отравлений психофармакологическими средствами / М. В. Белова, Н. Ф. Леженина, П. П. Голиков [и др.] // Анестезиология и реаниматология.– Москва : Медицина, 2005.– № 6.– С. 15–19.
2. Особенности формирования и течения токсико-гипоксической энцефалопатии при острых отравлениях веществами нейротоксического действия / Е. А. Лужников, Н. Ф. Леженина, Ю. С. Гольдфарб, Н. М. Епифанова // Анестезиология и реаниматология. – М. : Медицина, 2005. – № 6. – С. 4–8.
3. Корельюк И. И. Нейрохимические механизмы изменения показателей болевой чувствительности крыс на фоне инток-

сикации сульфатом ртути / И. И. Корельюк, В. В. Шилина, Д. Р. Хусаинов // Advances in current natural sciences. – 2013. – № 7. – С. 28–31.

4. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Авіцена, 2002.– 156 с.

5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of Europe.– Strasbourg.– 1986. – № 123. – P. 52.

6. Писарев В. Б. Бактериальный эндотоксикоз: взгляд патолога / В. Б. Писарев, Н. В. Богомолова, В. В. Новочадов. – Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2008.– 307 с.

7. Методические рекомендации "Доклиническое изучение энтеросорбентов" / Картель Н. Т., Посохова Е. А., Клищ И. Н. [и др.] // К. : – ТОВ "ДІА", 2010. – 56 с.

8. Бондаренко Д. А. In vivo модели для изучения анальгетической активности / Д. А. Бондаренко, И. А. Дьяченко, Д. И. Скобцов // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 84–94.

9. Peripheral and central determinants of a noniceptive reaction: an approach to psychophysics in the rat // J. M. Benoist, I. Pincède, K. Ballantyne [et al.] // PloS ONE. – 2008.– № 3 (9). – P. 1–17.

10. Carrive P. A reassessment of stress-induced "analgesia" in the rat using an unbiased method / P. Carrive, M. Churyukanov, D. Le Bars // Pain.– 2011.– № 152 (3). – P. 676–686.

11. Микроскопическая техника : руководство / под. ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.

Отримано 19.02.15