

Підтвердженням даного положення є той факт, що у міру диференціювання кутикулярного епітелію в ділянці кісткової тканини, що прилягає до привушної слинної залози, спостерігається утворення під епітелієм міксоїдної тканини, а навколо кісткових балочок, що утворюються, виявляються малодиференційовані мезенхімальні поліпотентні клітини (див. рис. 2). Згодом із цих клітин можуть утворюватися різні елементи сполучної тканини, у тому числі кісткова та хрящова.

Висновки

Підбиваючи підсумок результатів дослідження ембріонального розвитку слинних залоз, можна дійти таких висновків. У ході ембріогенезу малих і великих слинних залоз, незважаючи на різні терміни закладки, у них спостерігається стереотипний перший етап морфогенезу — утворення на поверхні шкіри або в первинній ротовій ямці кутикулярно-перидермального епітелію та вrostання його в підлеглу мезенхіму шляхом вегетації. Вrostання кутикулярного перидермального епітелію в первинну протоку утворює клітинні елементи вивідної протоки. Утворення первинних проток пов'язане з проліферацією базальних клітин кутикулярного епітелію в підлеглу альціан-позитивну міксоїдну строму, на фоні неоангіогенезу якої формуються зачатки вставних проток слинних залоз.

Перспективи подальших досліджень. Під час подальших досліджень буде вивчено наступні етапи ембріогенезу слинних залоз.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахтемійчук Ю. Т. Перинатальна анатомія як напрям наукових досліджень / Ю. Т. Ахтемійчук. — Чернівці : Букрек, 2008. — 200 с.
2. Афанасьев В. В. Атлас заболеваний и поврежденных слюнных желез / В. В. Афанасьев, М. Р. Абдусаламов. — М. :

Медицинское информационное агентство, 2008. — С. 173–189.

3. Тарасенко Л. М. Слюнные железы. Биохимия, физиология, клинические аспекты / Л. М. Тарасенко, Г. А. Суханова, В. П. Мищенко, К. С. Непорада. — Томск : Изд-во «НТЛ», 2002. — 124 с.
4. Тимофеев А. А. Секреторная функция больших и малых слюнных желез у здоровых людей / А. А. Тимофеев, А. О. Тимофеев, А. И. Весова // Современная стоматология. — 2010. — № 2. — С. 100–102.
5. US of the major salivary glands: anatomy and relationships, pathologic conditions, and pitfalls / E. Bialek, W. Jakubowski, P. Zajkowski [et al.] // RadioGraphics. — 2006. — Vol. 26. — P. 745–763.
6. Быков В. Л. Функциональная морфология и гистогенез органов полости рта / В. Л. Быков. — СПб., 2005. — 285 с.
7. Гузік Н. М. До питання ембріогенезу слинних залоз людини / Н. М. Гузік // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 50–51.
8. Спеціальна гістологія та ембріологія / В. К. Напханюк, Л. В. Арнаутова, В. А. Кузьменко, С. П. Заярна. — Одеса : ОДМУ, 2001. — 267 с.
9. Yousem D. M. Major salivary gland imaging / D. M. Yousem, M. A. Kraut, A. A. Chalian // Radiology. — 2008. — Vol. 216. — P. 19–29.
10. Петрищев Н. Н. Клиническая патофизиология для стоматологов / под ред. проф. Н. Н. Петрищева, проф. Л. Ю. Ореховой. — М., 2002. — 95 с.
11. Самусев Р. П. Атлас по цитологии, гистологии и эмбриологии : учеб. пособие для студентов высш. мед. учеб. заведений / Р. П. Самусев, Г. И. Пупышева, А. В. Смирнов ; под ред. Р. П. Самусева. — М. : Издательский дом «ОНИКС 21 век» ; Изд-во «Мир и образование», 2004. — 400 с.
12. Табачнюк Н. В. Оцінка інформативності методів діагностики при дослідженні морфогенезу піднижньощелепної слинної залози / Н. В. Табачнюк, І. Ю. Олійник // Клінічна та експериментальна патологія. — 2010. — Т. IX, № 3. — С. 148–152.
13. Rabinov J. R. Imaging of salivary gland pathology / J. R. Rabinov // Radiol. Clin. North Am. — 2000. — Vol. 38. — P. 1047–1057.

УДК 617.5-001-007.274-092.9-085.356

А. Г. Волянська, канд. мед. наук, доц.,
Н. М. Олійник, канд. мед. наук, доц.

ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ВІТАМІНУ D ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СПАЙКОВОГО ПРОЦЕСУ У САМОК ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617.5-001-007.274-092.9-085.356

А. Г. Волянская, Н. Н. Олейник
ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИТАМИНА D
В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА У САМОК КРЫС
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Проведено исследование влияния витамина D на интенсивность спаечного процесса у самок крыс в условиях экспериментальной модели посттравматического формирования перитонеальных спаек. Формирование перитонеальных спаек вызывали внутрибрюшинным однократным введением водной суспензии талька. Установлено, что назначение витамина D крысам в условиях экспери-

ментальной модели формирования посттравматических перитонеальных спаек влияет на интенсивность патологического процесса, поскольку вызывает активацию неоангиогенеза и усиливает структурные повреждения тканей матки, то есть манифестацию спаечного процесса.

Ключевые слова: спаечный процесс, белые крысы, матка, витамин D.

UDC 617.5-001-007.274-092.9-085.356

A. G. Volyanska, N. M. Oliynik

**RESEARCH OF THERAPEUTIC EFFICIENCY
OF VITAMIN D UNDER EXPERIMENTAL MODEL OF
POSTTRAUMATIC ADHESIVE PROCESS IN FEMALE RATS**

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The aim of work was research of vitamin D influence on intensity of adhesive process for the females of rats at the terms of experimental model of the posttraumatic forming of peritoneal joints.

Adhesion process was provoked by intraabdominal introduction of talc water suspension. It is set that indication of vitamin D at the terms of experimental model of posttraumatical peritoneal joints forming has negative influence on pathological process intensity, as it causes activating neoangiogenesis and strengthens the structural damages of uterine tissues, i. e. manifestation of adhesive process.

Key words: adhesion process, white rats, uterus, vitamin D.

Формування спайкової хвороби після хірургічного втручання зумовлене патологічними змінами перебігу репаративних процесів у травмованих тканинах [1]. На думку більшості авторів, основними патогенетичними механізмами, що спричиняють постхірургічні спайки, у тому числі у гінекологічній практиці, є: 1) порушення метаболізму колагену в тканинах матки [2]; 2) стимуляція неоангіогенезу в травмованих тканинах [3] та васкуляризація сполучнотканинних спайкових тяжів [1]; 3) модуляція активності геному фібробластів, тканинних макрофагів і клітин моноцитарного ряду [4]. Крім того, як самостійний напрям досліджень деякі автори виділяють вивчення перебудови внутрішньоорганного метаболізму гормонів та інших фізіологічно активних речовин [5].

Аналізуючи багатофакторність процесу формування спайкової хвороби у жінок, деякі дослідники доходять висновку про універсальність базових патогенетичних механізмів формування постхірургічних спайок, що відповідають за включення та підтримання активності патологічних змін, ініційованих, головним чином, двома факторами — ішемією травмованого органа й активацією системи трансформуючого фактора росту β (ТФР- β) [6]. Керуючись такими уявленнями, можна стверджувати, що ішемія тканин і адаптивна реакція клітин до дефіциту кисню є об'єктивними факторами, які усуваються в міру перебігу репаративних процесів. Отже, аналіз механізмів неадекватної стимуляції системи ТФР- β й апробація способів стримування просклерозувальних ефектів цитокінів є актуальними завданнями для теоретичної медицини та практичної охорони здоров'я.

У зв'язку з викладеними аргументами стають інтерес дані літератури про здатність вітаміну D гальмувати просклерозувальний вплив ТФР- β [7]. Проте ефективність препарату щодо стримування процесу формування пе-

ритонеальних спайок потребує глибшого дослідження.

Метою роботи було вивчення впливу вітаміну D на інтенсивність спайкового процесу у самок щурів за умов експериментальної моделі посттравматичного формування перитонеальних спайок.

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до мети досліджень були відібрані самки безпородних білих щурів масою тіла 200–250 г. Протягом усього експерименту тварини отримували стандартний раціон харчування за умов вільного доступу до питної води. Утворення спайок індукували однократним введенням внутрішньоочеревинно (в/о) водної суспензії тальку згідно з раніше описаною методикою [8]. Тварин шляхом випадкового відбору розділили на 2 групи. У першу групу ($n = 10$) були відібрані тварини, яким вводили тальк як індуктор спайкового процесу. Щурам другої групи ($n = 10$) через 2 год після введення тальку в/о вводили вітамін D дозою 1 мкг на 1 кг маси тіла щодня протягом 7 днів [9]. Надалі вітамін D вводили щодня протягом усього експерименту. Через 7 діб після одноразового введення тальку щурів виводили з експерименту шляхом декапітації під легкою ефірною анестезією, брали зразки тканин матки для подальших патоморфологічних досліджень. Отримані зразки фіксували у 10 % розчині формаліну. Потім матеріал обробляли за загальноприйнятою методикою із заливанням у парафін. Зрізи тканин завтовшки 5–7 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином. Для виявлення колагенових волокон сполучної тканини використовували забарвлення за Ван Гізон.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час розтину тварин усіх груп був проведений огляд органів черевної порожнини, у ході

якого виявлено утворення спайок у всіх обстежених щурів. У свою чергу, результати гістологічного аналізу проб тканин щурів, які отримували тільки тальк, показав, що набряк міометрія у них виражений більшою мірою. Спостерігається дифузна лімфоплазмоцитарна інфільтрація. Судини міометрія розширені, повнокровні. Спостерігається периваскулярний набряк середнього ступеня вираженості. Стінка прямої кишки з ознаками вираженого інтерстиціального міжм'язового набряку, складки виражені. У результаті значного набряку епітелій частково відшаровується від підлеглих тканин, наявні масивні крововиливи за типом геморагічного просочування. Колагенові волокна однаково добре розвинені у власній пластинці слизової оболонки кишечника й у стромі кишкових ворсинок. У власній пластинці слизової оболонки виявляються ділянки фібриноідного набухання з формуванням клітинних лімфогістіоцитарних інфільтратів незначного розміру.

При дослідженні гістологічних препаратів матки тварин, яким вводили тальк і вітамін D, на 7-му добу експерименту виявлялася значно виражена лейкоцитарна (переважно нейтрофільна) інфільтрація ендометрія, міометрія та параметрія (рис. 1). Також спостерігались осередки лімфогістіоцитарної інфільтрації м'язової та сполучної тканин власної зв'язки матки. Інфільтрація ендометрія сегментоядерними лейкоцитами виявилася настільки значною, що стромальні елементи внутрішньої оболонки матки у ході дослідження визначити було неможливо. У базальних відділах ендометрія найчастіше виявлялися досить великі осередки крововиливів і гемосидерозу (рис. 2). Колагенові волокна сполучної тканини візуалізувалися в міометрії (рис. 3). Колагенізація спостерігалася також і в ендометрії, але в набагато меншому ступені. На межі зовнішнього та внутрішнього м'язового шарів міометрія формуються судини великого калібру з розвинутою судинною стінкою.

Пристаючи до обговорення отриманих даних, необхідно вказати, що в літературі наявні повідомлення, які свідчать про здатність вітаміну D пригнічувати гуморальні механізми індукції, секреції й активації ТФР- β 1 [7]. Також є дані про сприятливу дію препарату на внутрішньоклітинну систему передачі просклерозувального сигналу цитокіну [10]. Усе вищезазначене дозволяє припустити наявність позитивного впливу вітаміну D на динаміку процесу спайкоутворення в обстежених тварин. Але всупереч очікуваному результату, у тварин, які отримували тальк і вітамін D, виявлено суттєве посилення процесів запалення та фіброзу маткових шарів і також, що важливо відзначити, на фоні чітко вираженої



Рис. 1. Інфільтрація ендометрія сегментоядерними лейкоцитами. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

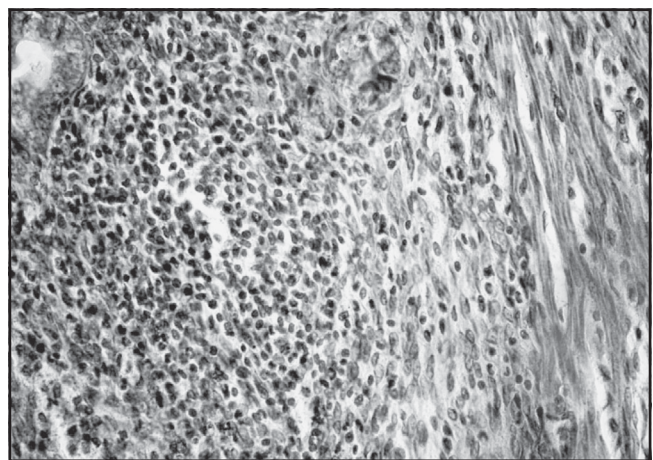


Рис. 2. Осередки крововиливів і гемосидерозу в базальних відділах ендометрія. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$

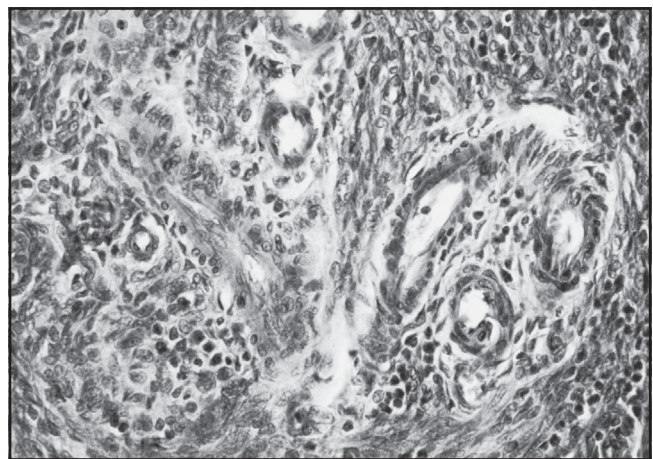


Рис. 3. Колагенові волокна сполучної тканини в міометрії. Забарвлення за Ван Гізон. $\times 200$

стимуляції неоангіогенезу, порівняно зі щурами, які отримували тільки тальк.

Аналізуючи отримані дані, слід враховувати інформацію про імуномодулюючі властивості препарату, які впливають на функціональну ак-

тивність макрофагів і клітин моноцитарного ряду [11]. Установлено, що моноцити і макрофаги мають власні ензимні комплекси, які беруть участь у метаболізмі вітаміну D [9]. А він, у свою чергу, є одним із основних гуморальних регуляторів процесу дозрівання дендритних клітин [12]. Автори цитованих джерел наводять експериментальні докази пригнічувального впливу вітаміну D на процес дозрівання дендритних клітин. Поряд із цим, заслуговують на увагу повідомлення про те, що альтернативний шлях активації дендритних клітин, індукований у тому числі і вітаміном D, супроводжується посиленням секреції проангіогенних (VEGF, FGF-2) та просклерозувальних (ТФР- β 1) факторів [4], що впливає на інтенсивність формування осередків хронічного запалення та стимуляцію ангіонеогенезу [3; 10].

Таким чином, можна дійти висновку, що використання вітаміну D є чинником, що стримує процес посттравматичного утворення спайок за рахунок пригнічення активності системи ТФР- β 1. На підставі результатів власних досліджень ми встановили, що даний препарат демонструє низьку терапевтичну ефективність за умов експериментальної моделі патологічного процесу з використанням тальку, що забезпечує відносно невисоку інтенсивність спайкового процесу та незначні патологічні зміни у матці. Можливо, отриманий результат пояснюється імуномодуючими властивостями вітаміну D, спрямованими на перемикання імунних реакцій, зокрема, механізмів дозрівання дендритних клітин, на альтернативний шлях. Така послідовність подій сприяє формуванню і підтриманню осередків хронічного запалення та зростанню експресії проангіогенних і просклерозувальних факторів. Осередки хронічного запалення, що виникають, посилюють просклерозувальний потенціал і сприяють розвитку фіброзу органа.

Висновки

Встановлено, що призначення вітаміну D щурам за умов експериментальної моделі формування посттравматичних перитонеальних спайок впливає на інтенсивність патологічного процесу, оскільки спричиняє активацію неоангіогенезу, підсилює структурні ушкодження тканин матки та маніфестацію спайкового процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Attard J.-A. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention / J.-A. Attard, A. R. MacLean // *Can. J. Surg.* – 2007. – Vol. 50, N 4. – P. 291–300.
2. Saed G. M. Expression of transforming growth factor- β and extracellular matrix by human peritoneal mesothelial cells and by fibroblasts from normal peritoneum and adhesions: Effect of Tisseel / G. M. Saed, M. Kruger, M. P. Diamond

// *Wound Repair and Regeneration.* – 2004. – Vol. 12, N 5. – P. 557–564.

3. *Multiple Pathogenic Roles of Microvasculature in Inflammatory Bowel Disease: A Jack of All Trades* / L. Deban, C. Correale, S. Vetrano [et al.] // *American Journal of Pathology.* – 2008. – Vol. 172. – P. 1457–1466.

4. *Regulation of lymph node vascular growth by dendritic cells* / B. Webster, E. H. Ekland, L. M. Agle [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203, N 8. – P. 1903–1913.

5. *Nitric oxide synthases isoforms expression in fibroblasts isolated from human normal peritoneum and adhesion tissues* / Z. L. Jiang, X. Zhu, M. P. Diamond [et al.] // *Fertile Sterile.* – 2008. – Vol. 90, N 3. – P. 769–774.

6. *Chegin N. TGF- β 1 System: The Principal Profibrotic Mediator of Peritoneal Adhesion Formation* / N. Chegin // *Semin Reprod. Med.* – 2008. – Vol. 26. – P. 298–312.

7. *Al-Badr W. Vitamin D and Kidney Disease* / W. Al-Badr, K. J. Martin // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 1555–1560.

8. *Бежин А. И. Выбор способа моделирования спаечной болезни* / А. И. Бежин, В. А. Липатов, В. В. Григорян // *Актуальные проблемы экологии, экспериментальной и клинической медицины : материалы 2-й Рос. науч.-практ. конф. Орел, 26–27 апреля 2001 г. / под ред. Ф. С. Авдеева, И. А. Андреева, П. А. Яковлева.* – Орел, 2001. – С. 52–53.

9. *Combination Therapy with an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and a Vitamin D Analog Suppresses the Progression of Renal Insufficiency in Uremic Rats* / M. Mizobuchi, J. Morrissey, J. L. Finch [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18. – P. 1796–1806.

10. *Cross-talk between 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Transforming Growth Factor-beta Signaling Requires Binding of VDR and Smad3 Proteins to Their Cognate DNA Recognition Elements* / N. Subramaniam, G. M. Leong, T.-A. Cock [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N 19. – P. 15741–15746.

11. *Holick M. F. Vitamin D Deficiency* / M. F. Holick // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, N 3. – P. 266–281.

12. *Differential Regulation of Vitamin D Receptor and Its Ligand in Human Monocyte-Derived Dendritic Cells* / M. Hewison, L. Freeman, S. V. Hughes [et al.] // *The Journal of Immunology.* – 2003. – Vol. 170. – P. 5382–5390.