## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ім. С.І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО**

**КОНДАУРОВА ГАННА ЮРІЇВНА**

УДК 591.433:[615.277.3+615.35

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ЩУРІВ ПРИ ВВЕДЕННІ БІСФОСФОНАТІВ**

**У КОМБІНАЦІЇ З ГІДРОКОРТИЗОНОМ**

14.03.09 – гістологія, цитологія і ембріологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

**Сімферополь – 2008**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Луганському державному медичному університеті
МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор біологічних наук, професор

**Федченко Світлана Миколаївна,**

Луганський державний медичний університет

МОЗ України, завідувач кафедри медичної біології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Троценко Борис Вікторович,**

Кримський державний медичний університет

ім. С.І. ГеоргієвськогоМОЗ України,професор кафедри гістології, цитології і ембріології;

доктор медичних наук, професор

**Пушкар Михайло Степанович,**

Вінницький національний медичний університет

ім. М.І. ПироговаМОЗ України,завідувач кафедри гістології, цитології і ембріології.

Захист відбудеться «19» березня 2008 р. о 13 годині на засіданні

спеціалізованої вченої ради Д 52.600.02. Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бул. Леніна, 5/7).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Кримського державного медичного університету ім.. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м.Сімферополь, бул. Леніна, 5/7).

Автореферат розісланий «30» січня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Г.О. Мороз.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Патологія шлунково-кишкового тракту займає одне із провідних місць у структурі захворюваності. Не викликає сумніву факт, що серед основних патогенетичних факторів виникнення шлунково-кишкових захворювань значна роль належить негативному впливу лікарських препаратів. Симптоматичні гастродуоденальні виразки, що характеризуються утворенням дефекту слизової оболонки шлунка виникають у стресових ситуаціях, на тлі інших захворювань або бувають наслідком проведеної терапії. До симптоматичних виразок шлунка та дванадцятипалої кишки відносять: стресові виразки, лікарські виразки, ендокринні виразки, виразки, що виникають при ряді захворювань внутрішніх органів (А.Л. Гребенєв, 1995, А.В. Калінін, 2004). Процес ушкодження слизової оболонки шлунка як і раніше розглядається з позицій порушеної рівноваги між факторами “агресії” та “захисту” гастродуоденальної зони. Основний патогенетичний механізм утворення виразки - це посилення факторів агресії при одночасному ослабленні факторів захисту (Я.М. Вахрущев, 1998, С.Ю. Буслович, 2000, О.В. Белова, 2002)**.**

Багато лікарських препаратів, що застосовуються в лікарській практиці, здатні впливати на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Це антибіотики, глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні препарати, антикоагулянти, цитостатики, препарати заліза й калію, ряд гіпотензивних засобів (А.В. Калінін, 2002).

Бісфосфонати широко застосовуються в клінічній практиці при лікуванні захворювань, які характеризуються порушенням обміну кальцію, кістковою резорбцією (K. Altundag, 2004, L. Charles, 2004). Передклінічні дослідження золедронової кислоти, які відносяться до бісфосфонатів V покоління, припускають, що крім дії на остеокласти й кісткову резорбцію, препарат має противопухлинну активність і може пригнічувати метастатичний процес (E. Jantunen, 2002, S. Gordon, 2002). Золедронова кислота, пригнічуючи проліферацію та індуцируючи апоптоз, робить безпосередньо противопухлинну дію відносно клітин мієломи людини (S.V. Rajkumar, 2002, E. Terpos, 2005), відносно росту й клітинної смерті пухлинних клітин раку простати (K. Altundag, 2004, N.D. James, 2006), ракової пухлини молочної залози (A.H. Paterson, 2006, A.U. Ural, 2006).

У той же час, для потенціювання ефекту лікарських засобів або для ослаблення побічної дії одного лікарського препарату за допомогою іншого застосовуються певні схеми лікування, які мають на увазі під собою комбінацію різних груп препаратів. Спільне застосування глюкокортикостероідів і бісфосфонатів показує виразну синергитичну активність по відношенню до мієломних клітин (H. Gisslinger, 2003, B. Sirohi, 2004, N. Ochiai, 2005, E.S. Mahou, 2006). При багатьох аутоімунних захворюваннях потрібне тривале призначення глюкокортикостероідів, для профілактики кісткової резорбції необхідне призначення препаратів із групи бісфосфонатів (G.A. Hawker, 2005, R.H. Liu, 2006, B.T. Summey, 2006, Y. Tanaka, 2006).

Незважаючи на широке застосування препаратів групи бісфосфонатів, при їхньому використанні відзначалися побічні ефекти з боку різних органів і систем, у тому числі з боку шлунково-кишкового тракту (F.L. Lanza, 1998, M.A. Blank, 1999, D.Y. Graham, 2001, A.B. Thomson, 2003, G. Sener, 2004). Препарати даної групи впливають на слизову оболонку шлунка й призводять до виникнення виразкових дефектів, що спостерігалося як у клінічних дослідженнях, так і неодноразово підтверджувалося в експерименті на тваринах (S.N. Elliott, 1998, C.P. Peter, 1998, K. Kanatsu, 2004, A.P. Khapra, 2006,).

Таким чином, комплексних досліджень, присвячених вивченню морфофункціональних особливостей екзокриноцитів й ендокриноцитів слизової оболонки шлунка щурів при введенні золедронової кислоти, а також її комбінації з гідрокортизоном, з оцінкою результатів у різних вікових групах дотепер не проводилося. Все вищесказане й обумовлює актуальність даної роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Луганського державного медичного університету і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри медичної біології «Регуляція структурного гомеостазу тканин, що регенерують, і корекція його змін в умовах впливу екзогенних й ендогенних факторів», номер державної реєстрації 0199U001828.

**Мета і задачі дослідження.** Виходячи з науково-теоретичної й практичної вагомості визначеної проблеми була поставлена мета: вивчити реактивні зміни структурних компонентів слизової оболонки шлунка щурів різних вікових періодів після введення золедронової кислоти, а також її комбінації з гідрокортизоном. Для досягнення даної мети були поставлені наступні задачі:

1. Вивчити вплив золедронової кислоти в різний термін введення на структуру екзокриноцитів й ендокриноцитів фундальних й пілоричних залоз слизової оболонки шлунка у тварин різних вікових груп.
2. Вивчити динаміку змін парієтальних гландулоцитів фундальних залоз слизової оболонки шлунка щурів після введення золедронової кислоти через 30 й 90 діб.
3. Розглянути динаміку змін головних гландулоцитів фундальних залоз слизової оболонки шлунка щурів після введення золедронової кислоти через 30 й 90 діб.
4. Визначити структурно-гістохімічні зрушення в поверхневих епітеліоцитах слизової оболонки шлунка після введення золедронової кислоти.
5. Провести ультраструктурний аналіз змін ендокринних клітин слизової оболонки шлунка (EC-, ECL- і G-клітин) після введення золедронової кислоти.
6. З'ясувати шляхи впливу золедронової кислоти (безпосередньо або опосередковано) на секреторні епітеліоцити слизової оболонки шлунка.
7. Вивчити структурні зміни екзокриноцитів й ендокриноцитів фундальних й пілоричних залоз слизової оболонки шлунка після спільного введення золедронової кислоти й гідрокортизону.

**Об'єкт дослідження.** Структурно-функціональні зміни в органах шлунково-кишкового тракту при застосуванні бісфосфонатів.

**Предмет дослідження.** Морфофункціональний станслизової оболонки шлунка щурів після введення золедронової кислоти, а також її комбінації з гідрокортизоном.

**Методи дослідження.** Гістологічний, гістохімічний, електронно-мікроскопічний, морфометричний, статистичний методи.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше на достатньому експериментальному матеріалі виявлені морфофункціональні зміни екзокриноцитів й ендокриноцитів слизової оболонки фундального й пілоричного відділів шлунка щурів різних вікових періодів після введення золедронової кислоти, а також її комбінації з гідрокортизоном. Уперше проведена комп'ютерна морфометрія екзокринних й ендокринних клітин фундальних й пілоричних залоз слизової оболонки шлунка щурів різних вікових періодів контрольних й експериментальних груп.

**Практичне значення отриманих результатів.** Виявлені морфологічні зміни екзокриноцитів й ендокриноцитів можуть лягти в основу пошуку протекторів слизової оболонки шлунка при спільному застосуванні лікарських препаратів групи бісфосфонатів і глюкокортикостероїдів. Дана робота може лягти в основу подальших клінічних досліджень, розробки методів профілактики й лікування пошкоджень шлунково-кишкового тракту, що виникають внаслідок застосування препаратів групи бісфосфонати. Отримані результати дослідження впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедр медичної біології, фармакогнозії й медичної ботаніки Дніпропетровської державної медичної академії, кафедри медичної біології, паразитології й генетики Донецького державного медичного університету ім. М. Горького, кафедри медичної біології Буковинської державної медичної академії, кафедри гістології, цитології й ембріології Луганського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно вивчені й проаналізовані дані літератури з теми дослідження. Автором сформовані серії експериментальних груп тварин, проведений забір й обробка матеріалу. Проведено комп'ютерний морфометричний аналіз гістологічних зрізів (світлооптичний рівень), екзокриноцитів й ендокриноцитів (електронно-мікроскопічний рівень) слизової оболонки фундального й пілоричного відділів шлунка щурів з подальшою статистичною обробкою й аналізом отриманих результатів, а також їхнім узагальненням. Ультрамікроскопічне дослідження отриманих препаратів слизової оболонки шлунка проводили на базі лабораторії електронної мікроскопії Харківського НДІ радіології. Самостійно написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані основні положення й висновки, підготовлені фотодокументація й ілюстрації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи докладені й обговорені на ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції студентів, молодих вчених, лікарів і викладачів “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини” (Суми, 2005); ІІІ Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих вчених (Ужгород, 2005); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Сучасні проблеми морфології”, присвяченій 70-річчю професора М.С. Скрипнікова (Полтава, 2006); IV Національному конгресі АГЕТ (Сімферополь-Алушта, 2006); на науково-практичній конференції “Актуальні питання медицини, біології й фармації” присвяченій 50-річчю від дня заснування Луганського державного медичного університету (Луганськ, 2006).

**Публікації.** З теми дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, які містять основні положення проведеного дослідження, з яких 6 статей у наукових виданнях, рекомендованих ВАК України (1 робота самостійна), 3 тези доповідей у матеріалах конференцій і конгресів.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 261 сторінках машинописного тексту. Містить 139 ілюстрацій, 21 таблицю по тексту, що займають 79 сторінок.Складається із вступу, розділів: огляд літератури, матеріали і методи дослідження, результати власних досліджень, обговорення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел. Список використаних джерел включає 335 найменувань (з них 176 - іноземною мовою).

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи.** Експериментальне дослідження було проведено на 230 білих безпородних щурах-самцях. Залежно від умов експерименту тварини були розподілені на чотири групи. Щурів кожної групи розподіляли на підгрупи залежно від строків спостереження (30 й 90 діб). Тварин кожної групи розподіляли на серії залежно від віку: статевонезрілі вагою 50-55 г у віці 4 тижні, статевозрілі - 130-150 г у віці 2,5 місяці, тварини періоду старечих змін - 290-310 г у віці 18 місяців.

Проведення експерименту здійснювалося відповідно правилам роботи з лабораторними тваринами (І.П. Западнюк із співавт., 1983) і правилам Європейської конвенції захисту хребетних тварин (Council of Europe, 1986), що підтверджено Комісією з біоетики Луганського державного медичного університету (протокол № 13 від 13.06.2007).

Тваринам першої групи внутрішньочеревно вводився препарат „Зомета” (золедронова кислота) виробництва Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland (реєстраційний номер в Україні № Р. 06.01. /03.164, серійний номер 993 931.44-983/20 es). Препарат уводився 1 раз в 30 діб в дозі 0,362мг/кг маси тіла, відповідно константі біологічної активності (Ю.Р. Риболовлев, Р.С. Риболовлев, 1979). Тварини другої групи отримували гідрокортизону ацетат у вигляді стандартної ампулірованої 2,5% суспензії (серія №1720403 виробництва ВАТ „Фармак”, м. Київ, реєстраційний номер Р № UA/3288/01/01). Препарат уводився внутрішньом‘язово один раз на тиждень протягом 30 діб в дозі 5,443 мг/кг. Тварини третьої експериментальної групи отримали комбінацію золедронової кислоти з гідрокортизоном за тією ж схемою. Контролем були щури, яким внутрішньочеревно вводили фізіологічний розчин в еквівалентних об'ємах за тією ж схемою (четверта група). На 30 й 90 добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом.

Матеріалом для морфологічних досліджень було визначено слизову оболонку шлунка тварин. Для морфологічного дослідження матеріал брали з фундального й пілоричного відділів шлунка, фіксували в 10%-м розчині нейтрального формаліну, збезводнювали й заливали в парафін. Серійні гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм офарблювали гематоксиліном-еозином. Дослідження серійних зрізів здійснювали під бінокулярним мікроскопом Olympus BX-41 (Японія) при різних збільшеннях (окуляр 7,10; об'єктив 20-40-90).

Нейтральні глікопротеїди виявляли ШИК-реакцією, глікозаміноглікани офарблювали альціановим синім (рН 1,0 й 2,5).

Кількісний морфометричний аналіз кожного гістологічного препарату проводився в 6 полях зору тестової площі на апаратно-програмному комплексі, що складався з мікроскопа Olympus BX-41, адаптерів OLYMPUS C 3040-ADV й USMAD-3, цифрового фотоапарата OLYMPUS C-5050 (Японія) і комп'ютера на базі процесора ATHLON 2,2 Ггц (кафедра анатомії людини Луганського державного медичного університету).

Для електронномікроскопічного дослідження шматочки фундального й пілоричного відділів слизової оболонки шлунка розміром 1 мм3 спочатку фіксували у 2,5% розчині глютарового альдегіду на 0,1М фосфатному буфері рН 7,2, а далі у 1% осмієвому фіксаторі по Паладе. Після дегідратації у етанолі зростаючої концентрації та абсолютному ацетоні матеріал заливали у суміш епоксидних смол (епон-аралдит). Ультратонкі зрізи отримували на ультрамікротомі УМТП-4 Сумського виробничого об′єднання “Електрон” (Україна), контрастували у розчині уранілацетату і цитраті свинцю по Рейнольдсу та переглядали у електронному мікроскопі ЕМ-125 того ж виробничого об′єднання. Досліджений матеріал документували у вигляді негативних та позитивних фотознімків. Цифрові зображення записували на СD-диски, потім їх обробляли за допомогою програми „Morpholog” (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на винахід № 9604 Україна, дата реєстрації 19.03.2004). На світлооптичному рівні оцінювали товщину слизової оболонки шлунка, глибину шлункових ямок, підраховували кількість головних і парієтальних клітин. Для вивчення функціональної морфології фундальних залоз використовували індекс співвідношення головних і парієтальних клітин (індекс СГПК), кількість епітеліоцитів у шлунковій ямці, кількість епітеліоцитів у шлунковій залозі, індекс співвідношення епітеліоцитів у шлунковій залозі та у шлунковій ямці.

На ультрамікроскопічному рівні для екзокриноцитів й ендокриноцитів слизової оболонки шлунка оцінювали площу гетерохроматину й еухроматину в ядрах, співвідношення площі гетерохроматину до площі еухроматину, товщину маргінального гетерохроматину, загальну площу мітохондрій у цитоплазмі. Для парієтальних гландулоцитів додатково визначали площу тубуловезикул і площу внутрішньоклітинних секреторних канальців; для головних гландулоцитів - загальну площу секреторних гранул середньої й низької електронної щільності, площа комплексу Гольджі; для ендокриноцитів слизової оболонки шлунка (EC-, ECL- і G- клітини) визначали загальну площу секреторних гранул, площу комплексу Гольджі.

Морфометричні дані експортувалися в програму Exel для подальшої статистичної обробки й зберігання, достовірною вважалася ймовірна погрішність менш ніж 5% (р<0,05). Розрахунки проводили на комп'ютері AMD Athlon XP 2500+ (barton core) 240 Gb HDD, 1 Gb Rom, OS Windows XP.

**Результати дослідження та їх аналіз.** Результати, отримані нами в ході дослідження, дозволяють стверджувати, що після введення золедронової кислоти і її комбінації з гідрокортизоном, відбуваються морфофункціональні зміни у фундальному і пілоричному відділах слизової оболонки шлунка білих щурів, які мають характерні риси залежно від строків введення препаратів і віку тварин.

Аналізуючи дані гістоморфометрії слизової оболонки шлунка щурів різних вікових періодів, що піддавалися впливу золедронової кислоти, ми встановили, що ступінь морфофункціональних реакцій залежить як від строку спостереження, так і від віку тварин. При цьому у статевозрілих тварин відхилення параметрів слизової оболонки шлунка найбільш виражені й стабільні.

За даними морфометричного дослідження у тварин серії статевозрілого періоду при введенні золедронової кислоти відзначалося зменшення товщини слизової оболонки шлунка, у порівнянні з контролем, на ранніх строках на 22% (р<0,05), на більш пізніх - на 31% (р<0,05). Аналізуючи індекс СГПК, була виявлена перевага парієтальних клітин, він дорівнював на 30 добу - 0,9, на 90 добу - 0,7. За результатами гістологічного й електронно-мікроскопічного досліджень визначалася структурна дезорганізація поверхневих шарів слизової оболонки шлунка з десквамацією поверхневого епітелію. У клітинах поверхневого епітелію спостерігалося часткове зморщування цитоплазми й пікноз ядер. Також характерним було зменшення чисельності секреторних гранул різного ступеня дозрівання аж до їхнього зникнення, розширення профілів ендоплазматичної сітки з дегрануляцією мембран, набрякання й частковий лізис мітохондрій. Гістохімічне дослідження вже з ранніх строків експерименту встановило зменшення змісту глікопротеїдів і глікозаміногліканів у мукоцитах залоз і поверхневих епітеліоцитах. На ультраструктурному рівні також виявлені ознаки зниження функціональної активності поверхневих епітеліоцитів.

Характерною особливістю головних гландулоцитів на введення золедронової кислоти є зміни, як з боку ядер, так і цитоплазми. При морфометричному дослідженні головних клітин на 30 добу після введення золедронової кислоти в ядрах спостерігалася зміна співвідношення гетерохроматину й еухроматину, у бік збільшення останнього на 31% (р<0,05) (рис. 1).

Ультраструктура більшості головних гландулоцитів по мірі збільшення строку введення золедронової кислоти до 90 діб характеризувалася конденсацією хроматину біля ядерної мембрани, розширенням перинуклеарного простору, фрагментацією ядер, розпадом клітин на своєрідні апоптозні тільця. Відзначалася маргінація гетерохроматину, його товщина збільшувалася на 51% (р<0,05). Відбувалося збільшення площі гетерохроматину в порівнянні з контролем на 53% (р<0,05); площа еухроматину - зменшувалася на 37% (р<0,05) (див. рис. 1). Позиціювання гетерохроматину (зміна просторового розподілу) у ядрі відбивають зміни хромоцентральної організації ядер.



Рис. 1. Зміна площ гетерохроматину (ГХ) та площі еухроматину (ЕХ) у ядрах головних клітин при різних схемах введення золедронової кислоти (ЗК) і гідрокортизону (Г).

Ультраструктура головних гландулоцитів фундальних залоз на 30 добу після введення золедронової кислоти частіше свідчила про їх високу функціональну активність: збільшення загальної площі секреторних гранул середньої й низької електронної щільності на 38% (р<0,05) і 40% (р<0,05), збільшення площі комплексу Гольджі на 24% (р<0,05) (рис. 2). Таким чином, на ранніх строках експерименту золедронова кислота призводить до переваги фази депонування секреторних гранул у головних гландулоцитах.



Рис. 2. Зміна загальної площі секреторних гранул середньої (ГСЩ) і низької (ГНЩ) електронної щільності, площі комплексу Гольджі (КГ) у цитоплазмі головних клітин при різних схемах введення гідрокортизону (Г) золедронової кислоти (ЗК).

Ультраструктурний аналіз на 90 добу після введення препарату, показав, що значна частина головних клітин перебуває у фазі екструзії секрету. Загальна площа, займана гранулами середньої й низької електронної щільності в цитоплазмі головної клітини, зменшувалася в порівнянні із групою контролю на 84% (р<0,05) і 43% (р<0,05). В області комплексу Гольджі були відсутні незрілі секреторні гранули. Більшість головних гландулоцитів перебували у фазі екструзії секрету. Загальна площа комплексу Гольджі зменшувалася на 20% (р<0,05), (див. рис. 2). Мала місце редукція профілів гранулярної ендоплазматичної сітки. Відмінною рисою є синхронізація циклу даних епітеліоцитів на 90 добу після введення золедронової кислоти.

У слизовій оболонці шлунка статевозрілих щурів, що отримували золедронову кислоту, найбільшим поліморфізмом ультраструктурної організації характеризуються парієтальні клітини. Ультраструктура парієтальних гландулоцитів тіла фундальної залози на 30 добу після введення препарату характеризувалася великими внутрішньоклітинними канальцями із розвиненою каналікулярною поверхністю, великою кількістю мітохондрій. Площа внутрішньоклітинних канальців збільшувалася на 47% (p<0,05), площа тубуловезикул зменшувалася на 24% (p<0,05) (рис. 3). Збільшення площі внутрішньоклітинних канальців при одночасному зменшенні площі тубуловезикул розцінюється нами як підвищення функціональної активності парієтальних клітин. Результати дослідження узгоджується з даними літератури (Г.В. Дон­дукова, 2002).



Рис. 3. Зміни площі тубуловезикул (ТВ) і внутрішньоклітинних секреторних канальців (ВК) у цитоплазмі парієтальних клітин при різних схемах введення гідрокортизону (Г) і золедронової кислоти (ЗК).

На 90 добу після введення золедронової кислоти в цитоплазмі парієтальних клітин внутрішньоклітинні секреторні канальці перебували в спалому стані, їхня площа зменшувалася відносно контролю на 28% (p<0,05), при цьому площа тубуловезикул зростала на 21% (p<0,05) (див. рис. 3). Органелами-мішенями для золедронової кислоти є внутрішньоклітинні секреторні канальці й тубуловезикули парієтальних клітин. За даними ряду авторів, зменшення довжини внутрішньоклітинних канальців, редукція числа крист мітохондрій й їхньої довжини свідчать про зниження функціональної активності клітин (В.Т. Івашкін, 1997).

На 90 добу після введення золедронової кислоти найбільш демонстративні ультраструктурні зміни відносилися до ядерного компартменту парієтальних клітин тіла фундальних залоз. На пізніх строках експерименту виявлено зменшення площі еухроматину на 78% (p<0,05) при одночасному підвищенні площі гетерохроматину на 143% (p<0,05) (рис. 4). Вектор співвідношення гетерохроматину й еухроматину свідчить про знижені темпи відновлення слизової оболонки шлунка.



Рис. 4. Зміна площ гетерохроматину (ГХ) площі еухроматину (ЕХ) у ядрах парієтальних клітин при різних схемах введення гідрокортизону (Г) і золедронової кислоти (ЗК).

Високою тропністю до золедронової кислоти мають мітохондрії (органели-мішені) парієтальних і головних клітин. Реакція мітохондрій даних гландулоцитів була схожою як на ранніх строках введення, так і на пізніх. На 30 добу після введення золедронової кислоти загальна площа мітохондрій збільшувалася в цитоплазмі головних клітин на 24% (р<0,05), у парієтальних клітинах відзначається виражена гіперплазія мітохондрій, загальна площа останніх збільшувалася на 56% (p<0,05). На 90 добу після введення золедронової кислоти в цитоплазмі головних клітин у великій кількості утворюються структурно-неповноцінні мітохондрії зі зменшеною кількістю крист, відзначене зменшення загальної площі мітохондрій на 30% (р<0,05) у порівнянні із групою контролю. На 90 добу експерименту страждає енергетичний апарат парієтальних клітин, про що свідчить порушення структури мітохондрій і зменшення їхньої загальної площі в цитоплазмі на 39%, мітохондрії характеризувалися проясненим матриксом і скороченими, хаотично орієнтованими кристами.

Після введення золедронової кислоти відзначалися зміни й з боку ендокринних клітин. Морфометричне дослідження ЕС-клітин на 30 добу після введення золедронової кислоти показало збільшення площі еухроматину на 24% (p<0,05) при одночасному зменшенні площі гетерохроматину на 43% (p<0,05). На 90 добу після введення препарату в ядрах EC-клітин відбувалося збільшення площі гетерохроматину на 38% (p<0,05); площа еухроматину зменшувалася в порівнянні з контролем на 40% (p<0,05). У цитоплазмі ЕС-клітин на 30 добу після введення золедронової кислоти містилася значна кількість секреторних гранул, загальна площа яких збільшувалася на 86% (p<0,05). Площа комплексу Гольджі зменшувалась на 19% (p<0,05). На пізніх строках введення препарату значна частина ЕС-клітин була спустошена. Загальна площа секреторних гранул скорочувалася на 39% (p<0,05), при цьому комплекс Гольджі займав невеликі ділянки цитоплазми, його загальна площа зменшувалася на 30% (p<0,05). У ЕС-клітках, зі зменшеним числом гранул, мітохондрії часто були набряклими й мали одиничні кристи.

Морфометрічне дослідження ECL-клітин виявило на ранніх строках введення золедронової кислоти збільшення площі еухроматину на 25% (p<0,05) при зменшенні площі гетерохроматину на 28% (p<0,05). На більш пізніх строках експерименту (90 діб) показник площі гетерохроматину підвищувався на 59% (p<0,05), площа еухроматину зменшувалася в порівнянні з групою контрольних тварин на 31% (p<0,05). На 30 добу після введення золедронової кислоти цитоплазма гістамінпродукуючих клітин була заповнена секреторними гранулами, площа яких збільшувалася на 67% (p<0,05); площа комплексу Гольджі зменшувалась стосовно контрольного показника на 28% (p<0,05). Збільшення загальної площі секреторних гранул у цитоплазмі на тлі скорочення комплексу Гольджи вказує, що більшість ЕСL-клітин на ранніх строках після введення золедроновой кислоти перебувала у фазі синтезу й депонування секрету при блокуванні фази екструзії. При збільшенні строку експерименту до 90 діб багато ECL-клітин перебували в дегранульованому стані, при цьому загальна площа секреторних гранул зменшувалася до 45% (p<0,05), одночасно знижувалася площа комплексу Гольджі до 24% (p<0,05).

У більшості випадків після введення золедронової кислоти G-клітини перебували у фазі синтезу секреторного матеріалу, але нерідко поблизу базальної цитолеми спостерігалися картини екскреції. Морфологічна картина G-клітин відбиває різні стадії функціональної діяльності цих клітин - від депонування до активної секреції.

Найбільший ушкоджуючий ефект на слизову оболонку шлунка виявлений при спільному застосуванні гідрокортизону й золедронової кислоти. При гістологічному дослідженні характерна деструкція поверхневого епітелію й епітелію шлункових ямок, епітелій розпушений, на деяких ділянках відшаровується від базальної мембрани. Гістохімічне дослідження показало зменшення на всіх строках експерименту кількості гранул глікопротеїдів і глікозаміногліканів. Клітини поверхневого епітелію й епітелію шлункових ямок деформовані, відбувається зморщення цитоплазми, кількість секреторних гранул знижено. У ядрах деяких поверхневих епітеліоцитів було помітно розширення перинуклеарного простору, збільшення конденсованого хроматину. При введенні гідрокортизону й золедронової кислоти незалежно від строків експерименту відбувалося різке зменшення числа секреторних гранул у цитоплазмі поверхневих епітеліоцитів аж до їхнього повного зникнення. Мітохондрії характеризувалися зруйнованими кристами й осередковим просвітлінням матриксу.

На тлі введення комбінації гідрокортизону й золедронової кислоти не тільки EС- і ECL-клітини, але й G-клітини перебували в дегранульованому стані. Це проявлялося зменшенням числа секреторних гранул і збільшенням ширини електронно-прозорого проміжку між серцевиною гранули й навколишньою її мембраною. Деякі гранули виглядали оптично порожніми. Цілісність мембран окремих гранул була порушена, що давало можливість виходу секреторного матеріалу в цитоплазму. Показник загальної площі секреторних гранул максимально змінювався на пізніх строках експерименту, зменшувався на 59%. Комплекс Гольджи займав незначні ділянки цитоплазми, його площа скорочувалася на 43%. Були виявлені мітохондрії з ознаками набрякання, осередковим просвітлінням матриксу.

Серед ендокринних клітин переважали максимально дегранульовані. Це свідчить про нагромадження тканинного серотоніну, мелатоніну, гістаміну, гастрина, що провокує й підтримує деструктивні зміни слизової оболонки шлунка. Мелатонін, що інгібірує проліферацію клітин, є ендогенним хімічним стимулятором апоптоза.

На 90 добу після введення гідрокортизону в комбінації із золедроновою кислотою в цитоплазмі парієтальних клітин значно збільшувалася кількість лізосом. Відзначається дестабілізація мембран лізосом й їхній контакт із мітохондріями, що призводить до деструктування останнього, утворення великих аутофагосом. Не виключено, що саме ушкодження мітохондріальних мембран є пусковим механізмом загибелі клітин шляхом апоптоза.

У цитоплазмі багатьох головних клітин при спільному введенні препаратів на 90 добу значно збільшується число лизосом. Відзначено дестабілізацію мембран лізосом, що, можливо, приводило до активації лізосомальних ферментів, що шкодило епітеліоцитам, а також, згідно даних літератури (Н.В. Остапчук, 1991, Н.Ш. Аміров, 1993,), здатні пригничувати синтез глікопротеїдів і тим самим знижували резистентність слизисто-бікарбонатного бар'єра. Деякі лізосоми перебували в контакті з мітохондріями, що в остаточному підсумку приводило до повсюдного руйнування зовнішніх мембран мітохондрій, дезорганізацією аж до руйнування крист. Відзначалося утворення конгломератів з мітохондрій й інших органел.

Реакція слизової оболонки шлунка на спільне введення гідрокортизону й золедронової кислоти є відбиттям складної поліфункціональної відповіді секреторних клітин, координованого нейрогуморальними механізмами, де, у загальній ієрархії внутрішньоклітинних процесів, енергетичний обмін виконує тригерну роль, а порушення функції мітохондріальних ферментних комплексів є базисним механізмом будь-якої патології. Мітохондріальні порушення, що виникають при сумісній дії препаратів, мають здатність активувати існуючий усередині клітини проапоптозний механізм й у такий спосіб запускати механізм апоптоза й призводити до явищ атрофії органа.

При спільному введенні гідрокортизону й золедронової кислоти електронно-мікроскопічний характер змін парієтальних і головних клітин відповідає уявленню про апоптоз. Відбувається конденсація цитоплазми, наростає стиснення й ущільнення клітини. Був відзначений нерівномірний розподіл хроматину, його дезінтеграція, утворення апоптозных тілець у цитоплазмі. Спостерігалася сегрегація гранулярного й фібрилярного компонентів ядерець, що відноситься до найбільш ранніх етапів їхніх змін, фрагментація й кільцеподібність являють собою ультраструктурні прояви більше виражених порушень процесів транскрипції й процесингу рРНК. Виявлене нами збільшення кількості як головних, так і особливо парієтальних клітин з ознаками апоптозу, такими як: збільшення конденсованого хроматину в ядрі, маргінація гетерохроматину, наявність у цитоплазмі мієлінових фігур, збільшення кількості лізосом, порушення структури мітохондрій у вигляді фрагментації й руйнування крист свідчить, що комбінація гідрокортизону й золедронової кислоти володіє проапоптозним механізмом дії стосовно вищевказаних епітеліоцитів фундальних залоз.

Розглядаючи механізм дії комбінації гідрокортизону й золедронової кислоти на слизову оболонку шлунка, і обговорюючи можливі шляхи ульцерогенного ефекту, можна зробити висновок про існування як мінімум двох альтернативних патогенетичних шляхів формування ерозивно-деструктивних процесів у слизовій оболонці шлунка щурів. Золедронова кислота разом з гідрокортизоном робить безпосередню дію на органели-мішені головних і парієтальних клітин, викликаючи дестабілізацію лізосомальних мембран і руйнування мітохондрій, і приводить до модуляції апоптоза. Крім того, можна виділити опосередкований шлях впливу, що виражається в дегрануляції ендокринних клітин слизової оболонки шлунка (особливо G-клітин) і "несанкціонованого" звільнення великої кількості біогенних амінів і пептидних гормонів.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розглянута й вирішена актуальна задача визначення структурно-функціональних особливостей слизової оболонки шлунка щурів після введення бісфосфонатів у комбінації з гідрокортизоном.

1. Зіставлення ефектів застосування золедронової кислоти в різний термін на морфофункціональний стан секреторних клітин слизової оболонки шлунка виявило їхню неоднозначність. Виразність і ступінь цих змін залежать не тільки від строку спостереження, але й від віку тварин. Найбільш виражені зміни спостерігалися у віковій групі статевозрілих тварин.
2. У відповідь на введення золедронової кислоти розвивається складний комплекс структурних змін у секреторних епітеліоцитах фундальних залоз слизової оболонки шлунка, що включають реакції ушкодження й компенсації, баланс яких визначає особливості морфологічного субстрату. При різній тривалості введення препарату були виявлені ультраструктурні зміни як епітеліальних клітин фундальних залоз, так й ендокриноцитів.
3. Найбільшим поліморфізмом ультраструктурної організації характеризуються парієтальні клітини фундальних залоз слизової оболонки шлунка. На 30 добу після введення золедронової кислоти, відзначена перевага функціонально активних парієтальних клітин, на що вказувало збільшення площі внутрішньоклітинних секреторних канальців на 47% (р<0,05) і зниження площі тубуловезикул на 24% (р<0,05). На 90 добу виявлено зменшення площі внутрішньоклітинних секреторних канальців на 28% (р<0,05) і збільшення площі тубуловезикул на 21% (р<0,05), що свідчило про гноблення секреторної активності цих клітин. Органелами-мішенями парієтальних клітин для золедронової кислоти є внутрішньоклітинні секреторні канальці й тубуловезикули.
4. Золедронова кислота надає різні ефекти на головні гландулоцити залежно від строку введення:

а) на 30 добу після застосування препарату відзначена перевага фази депонування секреторних гранул у цитоплазмі даних клітин. Ультраструктура більшості головних епітеліоцитів свідчить про їх високу функціональну активність, на що вказує збільшення загальної площі секреторних гранул середньої й низької електронної щільності на 38% й 40% (р<0,05) відповідно, а також збільшення загальної площі комплексу Гольджі на 24% (р<0,05);

б) на 90 добу після застосування золедронової кислоти загальна площа, займана секреторними гранулами середньої й низької електронної щільності, зменшувалася на 84% й 43% (р<0,05) відповідно, площа комплексу Гольджі зменшувалася на 20% (р<0,05). Значна частина клітин перебуває у фазі екструзії секрету. Відмінною рисою є синхронізація секреторного циклу даних епітеліоцитів.

1. Високою тропністю до впливу золедронової кислоти мають мітохондрії парієтальних і головних гландулоцитів фундальних залоз слизової оболонки шлунка. У реакції мітохондрій простежується закономірна фазовість залежно від тривалості введення препарату:

а) на ранніх строках після введення золедронової кислоти відзначається збільшення площі мітохондрій на 56% у цитоплазмі парієтальних клітин і на 24% (р<0,05) у головних клітинах, а також збільшення площі поверхні крист, ущільнення матриксу мітохондрій;

б) на 90 добу після введення препарату спостерігається просвітління матриксу мітохондрій, фрагментація крист, відбувається зниження площі мітохондрій у парієтальних клітинах на 39% (р<0,05) і в головних гландулоцитах на 30% (р<0,05). Утворюються структурно «неповноцінні» мітохондрії, що веде до дефіциту енергії й їх функцій.

1. Введення золедронової кислоти (незалежно від строку спостереження) як інтактним тваринам, так і на тлі гідрокортизону знижує зміст глікопротеїдів і глікозаміногліканів у поверхневих й перешийкових епітеліоцитах. За даними ультраструктурного аналізу причина цього ефекту різна: зниження при введенні тільки золедронової кислоти є наслідком посилення екструзії секрету на фоні підвищеного синтезу, тоді як при сумісному введенні препаратів - гноблення синтезу.
2. Золедронова кислота реалізує свій біологічний ефект на секреторні гландулоцити шляхом взаємодії зі структурою їхнього клітинного ядра. Один з найважливіших шляхів регуляції генної експресії пов'язаний з модифікацією стану хроматину в ядрі (конденсація / деконденсація). У різний термін після введення золедронової кислоти відзначені зміни характеристик еу/гетерохроматину в ядрах як екзокриноцитів, так й ендокриноцитів фундальних і пілоричних залоз слизової оболонки шлунка щурів, що свідчить про участь їх генома в забезпеченні функціональної активності секреторних клітин.
3. При спільному застосуванні гідрокортизону й золедронової кислоти секреторні епітеліоцити (парієтальні й головні) фундальних залоз шлунка, з вираженими порушеннями з боку ядерного й мітохондріального компартментів, піддаються апоптичній загибелі, що, у свою чергу, можливо, є ключовим моментом змін у слизовій оболонці шлунка. Виражена ультраструктурна реорганізація ядерного компартмента (кільцеподібні ядерця, фрагментація ядер, конденсація хроматину) корелювала з наростаючим лізисом і редукцією органел, а також посиленням процесу аутофагоцитоза й розпадом клітини на апоптозні тільця.
4. Ефект золедронової кислоти на морфофункціональний стан слизової оболонки шлунка реалізується як шляхом прямої дії на парієтальні й головні гландулоцити, так й опосередковано через ендокринні клітини. При цьому відповідна реакція останніх неоднозначна:

а) на 30 добу після введення золедронової кислоти серотонінпродукуючі й гістамінпродукуючі клітини перебували у фазі синтезу й депонування секреторних гранул при значному блокуванні фази екструзії;

б) на 90 добу після введення препарату ECL- і EC-клітини перебували в дегранульованому стані;

в) після сумісного застосування гідрокортизону й золедронової кислоти спостерігалася дегрануляція не тільки ECL- і EC-клітин, але й G (гастринпродукуючих) клітин. Посилений викид гастрина, біогенних амінів, асоціюється з розвитком ерозивних дефектів.

1. Виражений ефект, що ушкоджує, після спільного застосування гідрокортизону й золедронової кислоти пов'язаний з тим, що золедронова кислота викликає структурно-метаболічні зрушення в секреторних епітеліоцитах фундальних й пілоричних залоз шлунка, що спричиняє їхню підвищену уразливість. Всі зміни в секреторних епітеліоцитах носять більш виражений характер, ніж при роздільному введенні препаратів. Основними механізмами деструктивних змін парієтальних і головних епітеліоцитів є ушкодження біомембран лізосом (дестабілізація мембран), індукція мітохондріальної дисфункції й подальша модуляція апоптоза. Виявлена дегрануляція ендокринних клітин (особливо G-клітин) дозволяє пояснити деструктивні зміни слизової оболонки шлунка з позиції біогенних амінів і пептидних гормонів.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Як введення тільки золедроновой кислоти, так і використання її у комбінації з гідрокортизоном супроводжується морфофункціональними змінами слизової оболонки шлунка, у зв'язку із чим необхідно контролювати її стан в умовах застосування комбінації даних препаратів.
2. Виявлені структурні особливості екзокриноцитів й ендокриноцитів фундальних і пілоричних залоз в умовах застосування бісфосфонатів у комбінації із глюкокортикостероїдами можуть послужити основою для пошуку протекторів слизової оболонки шлунка.
3. Отримані результати можна рекомендувати до використання в науковій і практичній роботі гістологів, терапевтів, гастроентерологів, онкологів, травматологів й інших фахівців, у практиці яких зустрічаються захворювання шлунково-кишкового тракту, викликані негативним впливом лікарських препаратів.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ РОБІТ**

**ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. *Федченко С.Н.*, Четверикова (Кондаурова) А.Ю. Особенности ультраструктурной организации эпителиоцитов слизистой оболочки желудка крыс под действием золедроновой кислоты // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. - № 2. - С. 331-334.
2. *Федченко С.Н.*, Четверикова (Кондаурова) А.Ю. Морфофункциональная реорганизация эпителиоцитов слизистой оболочки желудка крыс под действием золедроновой кислоты // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, № 1. - С. 65-69.
3. *Федченко С.Н.*, Четверикова (Кондаурова) А.Ю. Морфофункциональные реакции эпителия желудка крыс при введении в организм золедроновой кислоты // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, № 3. - С. 168-170.
4. *Федченко С.Н.*, Кондаурова А.Ю. Ультраструктура париетальных клеток при введении золедроновой кислоты // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 9, № 4. - С. 179-181.
5. *Кондаурова А.Ю.* Ультраструктурные особенности главных клеток слизистой оболочки желудка крыс при введении золедроновой кислоты // Клінічна та експериментальна патологія. - 2007. – Т. VI, № 1. - С. 56-60.
6. *Федченко С.Н.*, Кондаурова А.Ю. Особенности ультраструктурной организации эндокринных клеток слизистой оболочки желудка крыс после введения золедроновой кислоты и ее комбинации с гидрокортизоном // Украïнський морфологiчний альманах. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 102-105.
7. *Федченко С.Н.*, Четверикова А.Ю. (Кондаурова) Структурно метаболические изменения митохондрий эпителиоцитов слизистой оболочки желудка крыс при различных способах введения глюкокортикостероидов // Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини: матер. ІІІ міжнар. наук.-практ. конф. студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, Суми, 20-22 квітня 2005 р. – Суми. – 2005. – С. 28-29.
8. *Четверикова* (Кондаурова) А.Ю. Структурно-метаболические реакции эпителия слизистой оболочки желудка на введение дексаметазона // Матер. ІІІ міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, Ужгород, 25-27 квітня 2005р. – Ужгород. – 2005. – С. 46-47.
9. *Федченко С.Н.*, Кондаурова А.Ю. Структурно-метаболические реакции эпителиоцитов слизистой оболочки желудка на введение золедроновой кислоты в эксперименте // Анатомо-хірургічні аспекти дитячої гастроентерології: матер. наук. симпоз., Чернівці, 11 травня 2007. – Чернівці. – 2007. – С. 126-127.

### АНОТАЦІЯ

**Кондаурова Г.Ю. Структурно-функціональні особливості слизової оболонки шлунка щурів при введені бісфосфонатів у комбінації з гідрокортизоном. -** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.09. – гістологія, цитологія, ембріологія. – Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України. - Сімферополь, 2008.

Дисертація присвячена вивченню структурно-функціонального стану слизової оболонки шлунка щурів в умовах введення золедронової кислоти, та її комбінації з гідрокортизоном у щурів різних вікових серій у різні терміни спостереження. У роботі були використані гістологічні, гістохімічні, морфометричні, статистичні методи, метод електронної мікроскопії. Встановлено, що введення золедронової кислоти та її комбінації з гідрокортизоном призводить до змін структурних компонентів слизової оболонки шлунка щурів, які спостерігаються на всіх рівнях структурної організації. Виваженість цих змін залежить від віку тварин та тривалості впливу.

**Ключові слова:** слизова оболонка шлунка, золедронова кислота, гідрокортизон, екзокриноцит, ендокриноцит.

### АННОТАЦИЯ

**Кондаурова А.Ю. Структурно-функциональные особенности слизистой оболочки желудка крыс при введении бисфосфонатов в комбинации с гидрокортизоном. -** Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09. – гистология, цитология, эмбриология. – Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского МЗ Украины. - Симферополь, 2008.

Диссертация посвящена изучению структурно-функциональных особенностей слизистой оболочки желудка крыс в условиях введения золедроновой кислоты, а также её комбинации с гидрокортизоном. Экспериментальная работа проделана на 230 белых беспородных крысах-самцах трех возрастных периодов: неполовозрелые, половозрелые и животные периода старческих изменений, которые были разделены в зависимости от типа воздействия и сроков наблюдения. Использовали следующие методы исследования: гистологический, гистохимический, электронно-микроскопический, морфометрический и статистический. При воздействии на организм золедроновой кислоты, а также её комбинации с гидрокортизоном в слизистой оболочки желудка крыс возникают морфологические изменения, наблюдающиеся на всех уровнях ее организации. Выраженность этих изменений зависит от возраста животных, вида и продолжительности воздействия. При сравнительной оценке результатов у крыс различных возрастных серий было выявлено, что наиболее выраженные изменения параметров слизистой оболочки желудка после введения золедроновой кислоты наблюдаются у половозрелых животных. На 30 сутки после введения золедроновой кислоты большинство главных клеток находилось в фазе депонирования секреторных гранул. На 90 сутки отмечена синхронизация секреторного цикла главных гландулоцитов, многие главные клетки находились в фазе экструзии секрета. На ранних сроках введения препарата париетальные гландулоциты находились в состоянии повышенной секреторной активности, на поздних сроках введения золедроновой кислоты большинство париетальных клеток были в состоянии пониженной секреторной активности. Органеллами-мишенями для золедроновой кислоты являются митохондрии главных и париетальных клеток. ECL- и ЕС-эндокриноциты на 30 сутки после введения золедроновой кислоты находились в состоянии накопления секреторного материала при блокировании фазы экструзии; на 90 сутки EC- и ECL-клетки были дегранулированы. Наибольший повреждающий эффект на слизистую оболочку желудка обнаружен при введении комбинации гидрокортизона и золедроновой кислоты. Для микроскопической картины слизистой оболочки желудка животных характерна деструкция поверхностного эпителия. На фоне введения комбинации препаратов не только ЕС- и ECL-клетки, но и G-клетки находились в дегранулированном состоянии. В цитоплазме главных и париетальных клеток на 90 сутки после совместного применения препаратов увеличивается число лизосом, многие из которых находились в контакте с митохондриями. Отмечена дестабилизация мембран лизосом, приводящая к повсеместному разрушению митохондрий. При совместном введении гидрокортизона и золедроновой кислоты электронно-микроскопический характер изменений париетальных и главных клеток соответствовал представлению об апоптозе. Происходила конденсация цитоплазмы, нарастало сжатие и уплотнение клетки. Были отмечены неравномерное распределение хроматина, его дезинтеграция, образование апоптозных телец в цитоплазме.

**Ключевые слова:** слизистая оболочка желудка, золедроновая кислота, гидрокортизон, экзокриноцит, эндокриноцит.

#### SUMMARY

**Kondaurova A.Y. Structural and functional peculiarities of gastric mucous of rats in condition of using Bisphosphonates in combination with Hydrocortison.** – Manuscript.

Dissertation for a Candidate degree in medical sciences on a specialty 14.03.09. – histology, cytology, embryology. The Crimen State Medical University named after S.I Georgievsky MPH of Ukraine. - Simpheropol, 2008.

Histological, morphometry method, statistical methods and method of electron microscopy were used in the investigation. It was revealed that injection of Zoledronic acid and its combination with Hydrocortison leads to the changes in gastric mucosa structural components in rats of various age and changes are noted at all stages of its structural organization. Manifestation of these changes depends upon the age of the animals and term of injection.

**Key words:** gastric mucosa, Zoledronic acid, Hydrocortison, excretory cell, endocrine cell.

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>