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

БІЛОЦЕРКІВСЬКИЙ національний АГРАРНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**КОЦЮМБАС Галина Іванівна**

УДК: 619:611.8:616-091:615:636.4.5:576.31:599.23

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ,**

**ПОРОСЯТ І КУРЕЙ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО Т-2 ТОКСИКОЗУ**

**ТА ВПЛИВУ РОЗЧИНІВ НАТРІЮ ГІПОХЛОРИТУ**

16.00.02 – патологія, онкологія і морфологія тварин

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора ветеринарних наук

Біла Церква – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького Міністерства аграрної політики України.

**Науковий консультант** – доктор ветеринарних наук, професор

**Урбанович Павло Павлович,**

Львівський національний університет

ветеринарної медицини та біотехнологій

ім. С.З. Гжицького, професор кафедри

патологічної анатомії і гістології

**Офіційні опоненти:**  докторбіологічних наук, професор

**НОВАК Віталій Петрович,**

Білоцерківський національний аграрний університет,

завідувач кафедри анатомії та гістології

доктор ветеринарних наук, професор

**БОРИСЕВИЧ** **Борис Володимирович,**

Національний аграрний університет,

завідувач кафедри патологічної анатомії

доктор ветеринарних наук, професор

**ГУФРІЙ Дмитро Федорович,**

Львівський національний університет

ветеринарної медицини та біотехнологій

ім. С.З. Гжицького, завідувач кафедри

фармакології та токсикології

Захист дисертації відбудеться “20” березня 2008 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 27.821.02 у Білоцерківському національному аграрному університеті за адресою: 09111, м. Біла Церква, вул. Ставищанська 126; навчальний корпус № 8, ауд. № 1.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Білоцерківського національного аграрного університету за адресою: м. Біла Церква, Соборна площа, 8/1.

Автореферат розісланий“ 1 ” лютого 2008 року.

Учений секретар спеціалізованої вченої ради М.П. Чорнозуб

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Мікотоксикози – захворювання тварин і птиці, зумовлені згодовуванням кормів, контамінованих грибами родів *Fusarium,* *Aspergillus, Penicillum*. За несприятливих умов зберігання і переробки зернових культур вони виділяють токсичні метаболіти, які за хімічною структурою належать до трихотеценів, полікетидів, терпенів (Малинін О.О., Хмельницький Г.О, 2002; Духницький В.Б., 2005; Тутелян В.А., 2005). Згодовування кормів, забруднених мікотоксинами, послаблює опірність організму, знижує продуктивність і відтворну здатність тварин та якість продукції (Doerr J.F., 1986; Рухляда В.В., 1987; Shuh M., 2001; Іваницький М.Е., 2003).

На практиці токсичність кормів, контамінованих мікотоксинами, виявляється з великим запізненням, коли у тварин і птиці спостерігаються виражені клінічні симптоми отруєння та настає загибель. Одним із найнебезпечніших токсинів, що продукують гриби роду *Fusarium*, є Т-2 токсин. Вплив його на організм тварин і птиці, внаслідок ускладнення бактеріальними, мікоплазмовими та вірусними інфекціями, часто залишається поза увагою, що є серйозною проблемою для спеціалістів ветеринарної медицини.

Слід зазначити, що типовими симптомами у тварин за Т-2 токсикозу є в тій чи іншій мірі виражені нервові явища (Тревор Смит, 2002; Котик А.М., Труфанова В.О., 2005). Однак, незважаючи на це, структурно-функціональний стан центральної нервової системи, зокрема гісто- і ультраструктурні зміни капілярів, нейрогліального комплексу, нейронів та апарату нервової передачі – синапсів головного мозку і птиці – за тривалого Т-2 токсикозу залишаються досі не вивченими.

Фундаментальні дослідження щодо впливу Т-2 токсину на структурну організацію та про- і антиоксидантні системи головного мозку ссавців і птиці допоможуть розкрити не з’ясовані питання патогенезу, причини розвитку клінічних симптомів та внесуть доповнення в діагностику і схему лікування захворювання. Враховуючи викладене вище, набуває актуальності вивчення впливу Т-2 токсину на центральну нервову систему.

Залишаються не вирішеними питання профілактики та лікування тварин за мікотоксикозів, оскільки на сьогодні немає нешкідливих та недорогих ветеринарно-терапевтичних засобів. Зважаючи на це, існує потреба в розробці ефективних, екологічно чистих і дешевих препаратів для нейтралізації та виведення токсинів з організму і нормалізації функціонування органів та систем (Алдеев Д.В., 2003; Давтян Д.А., 2003). Перспективним у вирішенні вищезгаданої проблеми є застосування розчину натрію гіпохлориту (ГХН) (Гольдфарб Ю.С., 1997; Зон Г.А., Котик А.М., 2001; Петров С.І., Лужников Е.А., 2004). У Російській Федерації розроблені електролізери різних марок (ЭДО-4, СТЭЛ, ДЭО-01-МЭДЭК), за допомогою яких отримують розчини ГХН (Кирюткин Г.В., Горлов И.Ф., 2002; Марченко А.В., 2003). Однак ці розчини (ГХН-2) неможливо стандартизувати, вони не стабільні та використовуються лише свіжоприготовленими (Величенко А.Б., Гиренко Д.В., 2006).

В Українському державному хіміко-технологічному університеті (УДХТУ, м. Дніпропетровськ) розроблена технологія промислового виробництва стабільного високочистого розчину натрію гіпохлориту (ГХН-1) під комерційною назвою Септокс (Величенко А.Б., Лук’яненко Т.В., 2006). Вплив його на організм ссавців і птиці, зокрема й за Т-2 токсикозу, досі не вивчений.

У зв’язку з вищезазначеним, актуальним є вивчення морфофункціонального стану центральної нервової системи у ссавців і птиці за тривалого Т-2 токсикозу та впливу різних розчинів ГХН. Дослідження гісто-, ультраструктури й стану про- та антиоксидантної систем різних формацій головного мозку тварин і птиці за цих умов дасть змогу визначити терапевтичний ефект та нейрометаболічну дію розчинів ГХН за Т-2 токсикозу, стануть науковим підґрунтям для розробки та впровадження в практику нових ветеринарних лікарських засобів для профілактики і терапії Т-2 токсикозу.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з державною програмою підготовки спеціалістів вищої кваліфікації через докторантуру на базі Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького в межах комплексних наукових робіт кафедри патологічної анатомії та гістології „Морфофункціональний стан органів і тканин тварин та птиці при мікотоксикозах і за впливу дезінтоксикантів” (державна реєстрація № 0106U011969), керівником якої є докторант, та лабораторії імуноморфології Державного науково-дослідного контрольного інституту (ДНДКІ) ветпрепаратів і кормових добавок „Розробити і модифікувати методи контролю, провести порівняльну оцінку ефективності нових хіміко-фармацевтичних, біологічно активних, рослинних препаратів та кормових добавок” (державна реєстрація № 01014006354), де докторант є співавтором окремого розділу.

**Мета роботи –** вивчити патоморфологію і морфогенез змін головного мозку та встановити патогенетичні механізми ураження центральної нервової системи, обґрунтувати динаміку морфофункціональних змін головного мозку білих щурів, поросят і курей за експериментального Т-2 токскозу та визначити нейрометаболічний ефект розчинів ГХН, одержаних на різних електрохімічних установках.

Для досягнення мети були поставлені такі **завдання:** 1) вивчити клінічні симптоми, морфологічні і біохімічні показники крові та патоморфологічні зміни деяких внутрішніх органів у лабораторних тварин, поросят і птиці за експериментального Т-2 токсикозу та умов застосування розчинів ГХН; 2) з’ясувати морфогенез змін головного мозку за тривалого експериментального Т-2 токсикозу білих щурів; 3) визначити морфофункціональний стан сенсомоторної кори, гіпоталамуса і мозочка білих щурів під час дії розчину ГХН-2; 4) вивчити морфогенез змін фронтальної кори, мозочка і довгастого мозку поросят за Т-2 токсикозу та впливу розчинів ГХН; 5) з’ясувати рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і стан системи антиоксидантного захисту (АОС) у чітко визначених морфофункціональних ділянках головного мозку поросят за Т-2 токсикозу та впливу розчинів ГХН; 6) вивчити морфологічні зміни гіпоталамічної ділянки мозочка, довгастого мозку, а також бурси, тимуса і селезінки птиці за експериментального Т-2 токсикозу та впливу різних концентрацій розчинів ГХН; 7) з’ясувати рівень ПОЛ та активність ферментів АОС у гіпоталамічній ділянці, мозочку і довгастому мозку курей за Т-2 токсикозу та впливу різних концентрацій розчинів ГХН.

*Об’єкт дослідження* **–** морфогенез змін центральної нервової системи та патогенез мікотоксикозів тварин.

*Предмет дослідження* – симптоми, патоморфологія внутрішніх органів, морфогенез змін головного мозку білих щурів, поросят і курей за експериментального Т-2 токсикозу та впливу різних розчинів ГХН.

*Методи дослідження*: токсикологічні (встановлення ЛД50 Т-2 токсину); клініко-анатомічні (визначення загального стану тварин та макроскопічних змін в органах і тканинах); морфологічні (кількість еритроцитів, лейкоцитів і лейкограма), біохімічні (гемоглобін, загальний білок і його фракції), імунологічні (бактерицидна і лізоцимна активність сироватки та фагоцитарна активність нейтрофілів крові); гістологічні – тканин фронтальної кори, гіпоталамічної ділянки, мозочка, довгастого мозку і внутрішніх органів (фарбування гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізоном); гістохімічні (за методиками Ніссля, Браше, Мак-Мануса, Гольджі, Гольджі-Клатцо, Ройта, суданом чорним); електронно-мікроскопічні і біохімічні (кількість МДА, ДК, активність ферментів СОД, КАТ, ГПО, ГР) фронтальної кори, гіпоталамічної ділянки, мозочка та довгастого мозку; морфометричні (встановлення структурно-функціональних одиниць на мікроскопічному рівні); статистичні (вірогідність отриманих результатів).

**Наукова новизна роботи.** Застосовано комплексний підхід до вивчення морфофункціональних особливостей перебігу токсичної енцефалопатії за Т-2 токсикозу білих щурів, поросят і курей та впливу різних розчинів ГХН, який передбачає використання клініко-анатомічних, токсикологічних, гематологічних, гістологічних, гістохімічних, електронно-мікроскопічних і біохімічних (ПОЛ та АОС) досліджень для вивчення змін головного мозку і деяких внутрішніх органів.

Уперше вивчено динаміку структурних змін у різних морфофункціональних ділянках головного мозку білих щурів, поросят і курей за хронічного експериментального Т-2 токсикозу. Встановлено, що на ранніх етапах токсикозу (10-у добу у білих щурів і поросят та 7-у в курей) у структурах гемокапілярів, макроглії, нейронів, нейропіля прогресували дистрофічні процеси (фаза деструктивних змін). На 20-у добу у щурів та поросят і на 14-у – в курей на тлі дистрофічних і деструктивних змін активізувалися компенсаторно-адаптативні процеси (фаза реактивних змін). У щурів на 30-у добу превалювали атрофічні, деструктивні процеси і значне випадіння нервових клітин в усіх досліджуваних ділянках мозку, що зумовило дезорганізацію провідних шляхів та спричинило тяжкі незворотні порушення інтегрованої діяльності синапсів і структурно-функціональ-ного стану головного мозку (фаза декомпенсації).

Уперше визначена позитивна дія розчину ГХН-2 (виготовленого на установці ДЭО-01-МЭДЭК) в концентрації 30 мг/л на білих щурах і встановлено, що застосування його 15 діб поспіль на тлі Т-2 токсикозу зумовлює лікувально-стимулювальну дію на структурні елементи головного мозку, а за тривалішого введення (25 діб) на тлі 1/10 ЛД50 виявлено пригнічення структурно-функціо-нального стану клітинних компонентів нервової тканини мозку.

Уперше проведено детальний порівняльний аналіз ПОЛ та активності ферментів АОС і досліджено морфофункціональний стан мікроциркуляторного русла нейрогліальних елементів, нейронів, нервових волокон та синапсів фронтальної кори, патогістологію мозочка, довгастого мозку. Визначено, що у поросят розчини ГХН покращують перебіг окисно-відновних процесів, регулюють АОС, енергетичний метаболізм клітин та їх білоксинтезувальну функцію, сприяють внутрішньоклітинній репарації нейронів, відростків, нейрогліальних елементів та мікросудин.

Уперше вивчено морфофункціональні зміни, стан про- і антиоксидантної систем гіпоталамічної ділянки, мозочка та довгастого мозку курей за Т-2 токсикозу та впливу розчинів ГХН. Це дало можливість об’єктивно оцінити динаміку структурно-функціональних змін у різні періоди хвороби і визначити найчутливіші й захищені у філогенетичному розвитку ділянки головного мозку курей за споротрихіелотоксикозу.

Виявлені за тривалої дії Т-2 токсину виражені морфобіохімічні порушення фронтальної кори, гіпоталамічної ділянки, мозочка, довгастого мозку ссавців і птиці дали змогу розкрити морфогенез змін, з’ясувати патогенетичні механізми енцефалопатії, індукованої Т-2 токсином, та встановити матеріальний субстрат неврологічних розладів.

Встановлено, що низькі концентрації розчинів ГХН проявляють виражену нейрометаболічну дію, знижують стан гіпоксії мозку. Застосування їх ефективне у токсигенній стадії отруєння, в умовах циркуляції токсинів у крові.

**Практичне значення роботи** полягає в тому, що на підставі вивчення морфогенезу уражень нервової системи за дії Т-2 токсину розкриті патогенетичні механізми розвитку енцефалопатії та встановлені характерні особливості морфобіохімічних змін у досліджуваних морфофункціональних формаціях головного мозку. За результатами досліджень розроблені та рекомендовані до впровадження методи лікування Т-2 токсикозу в курей.За індукованої Т-2 токсином енцефалопатії застосування розчинів ГХН сприяє відновленню структурно-функціо-нального стану гемато-нейронального бар’єру, нормалізації гемодинаміки, зменшенню набряку, гіперпластичним і репаративним процесам органел нейронів та синапсів, відновленню відростків астроцитів, мієлінових оболонок аксонів і шипиків дендритів, що активізує апарати нервової передачі. Аналіз результатів структурно-функціональних змін, стану про- і антиоксидантної систем у головному мозку поросят і курей за впливу різних розчинів ГХН дозволило науково обґрунтувати терапевтичну концентрацію з нейрометаболічним ефектом за тривалого Т-2 токсикозу. Матеріали дисертаційної роботи використані під час написання монографії “Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів” (Львів: Тріада плюс, 2006. – 360 с.), яка схвалена науково-технічною радою Державного департаменту ветеринарної медицини (протокол № 2 від 19 грудня 2004 р.), навчального посібника “Патологічна анатомія тварин” (К: Вет-інформ, 2007. − 880 с.) для студентів внз ІІІ–ІV рівнів акредитації.

За результатами досліджень у співавторстві видано методичні рекомендації “Т-2 токсикоз птиці” та “Мікотоксикози тварин”, які розглянуті, схвалені та затверджені науково-методичною комісією Державного департаменту ветеринарної медицини України (відповідно, протокол № 4 від 05.09. 2004 р. та протокол № 5 від 19.12. 2006 р.).

На підставі проведених досліджень розроблені та затверджені головою Державного департаменту ветеринарної медицини технічні умови України “Розчин натрію гіпохлориту” (ТУ У 24.4-00485670-047-2004) та “Септокс” (ТУ У 24.4-33636972-001-2006), а також листівки-вкладки на ці препарати.

Подано дві заявки на патенти про винахід і одержано позитивні рішення “Спосіб лікування Т-2 токсикозу птиці” (№ 20040503724) та “Спосіб лікування мікотоксикозів птиці розчином високочистого гіпохлориту натрію” (№ 2007 09304).

Отримані результати досліджень дали можливість впровадити лікувально-профілактичні заходи під час отруєння Т-2 токсином поросят і птиці в господарствах Львівської області.

Матеріали дисертаційної роботи використовуються в наукових дослідженнях кафедри патологічної анатомії і гістології та навчальному процесі під час викладання дисципліни “Патологічна анатомія” студентам ЛНУВМтаБТ ім. С.З. Гжицького, Національного аграрного університету (НАУ) за спеціальністю 7.130501 – Ветеринарна медицина і слухачам Інституту післядипломної освіти та перепідготовки кадрів.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто обґрунтовано наукову концепцію, яка покладена в основу дисертаційної роботи. Увесь обсяг експериментальних досліджень за темою дисертаційної роботи, підбір і аналіз даних літератури, статистична обробка й теоретичне обґрунтування одержаних результатів, їх опис та аналіз виконані докторантом самостійно.

Досліди на лабораторних тваринах і птиці виконували у віварії ДНДКІ вет-препаратів та кормових добавок (м. Львів), а на поросятах − у господарстві ПП “Західний Буг” Буського району Львівської області. Токсикологічні та гематологічні, дослідження проводили в лабораторії імуноморфології ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок. Патолого-анатомічні, гістологічні та гістохімічні дослідження виконували на кафедрі патологічної анатомії і гістології ЛНУВМтаБТ ім. С.З. Ґжицького; біохімічні тканин мозку – на кафедрі біофізики, а електронно-мікроскопічні – в лабораторії електронної мікроскопії Львівського національного університету (ЛНУ) ім. Івана Франка за консультативної допомоги кандидата біологічних наук О.Р. Кулачковського.

**Апробація результатів дисертації**. Основні результати досліджень апробовані на: ХХV міжнародному конгресі патоморфологів „Neuropathology end haematopathology” (Німеччина, м. Мюнхен, 2007); міжнародних наукових конференціях „Bezpiezenstwo pasz dla bezpiezenstwa zywnosci” (Польща, м. Пулави, 2006, 2007); міжнародних науково-практичних конференціях: „Проблеми неінфекційної патології тварин” (м. Біла Церква, 2000, 2005, 2006), „Сучасні аспекти розробки, маркетингу і виробництва ветеринарних препаратів” (м. Харків, 2004), „Ветеринарна медицина – 2005: сучасний стан та актуальні проблеми за безпечення ветеринарного благополуччя тваринництва” (м. Ялта, 2005), „Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування” (м. Львів, 2005, 2007), „Актуальные проблемы в условиях современного животноводства” (Білорусія, м. Мінськ, 2005), „Сучасні проблеми біохімії, фізіології та функціональної морфології продуктивних тварин” (м. Дніпропетровськ, 2005), „Наукові та практичні аспекти ветеринарної медицини в Україні” (м. Біла Церква, 2006), „Сучасні проблеми ветеринарної медицини в свинарстві” (м. Київ, 2006), „Сучасність та майбутнє аграрної науки та виробництва” (м. Львів, 2006); науково-практичних конференціях: „Сучасні проблеми ветеринарної фармакології, токсикології і фармації” (м. Київ, 2006), „Сучасні проблеми здоров’я і патології тварин” (м. Львів, 2006), „Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни” (м. Львів, 2006); на ІV з’їзді Українського біофізичного товариства (м. Донецьк, 2006); на Всеукраїнському семінарі „Експрес-методи діагностики пріонних інфекцій” (м. Київ, 2003, 2004; м. Дніпропетровськ, 2005), обговорені і схвалені на засіданнях вченої ради Львівського національного університету вет медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького (ЛНУВМ та БТ ім. С.З. Гжицького).

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи висвітлені у 61 праці: монографії (1); навчальному посібнику (1); у наукових виданнях, перелік яких затверджений ВАК України (29); фахових періодичних виданнях (13); методичних рекомендаціях (2); деклараційних рішеннях на корисну модель (2); технічних умовах (2); матеріалах і тезах конференцій (11).

**Обсяг та структура роботи.** Дисертаційна робота викладена на 27 сторінках комп’ютерного тексту (основний текст роботи складає 345 с.) і складається зі вступу, вибору напрямів досліджень, матеріалу та методів виконання роботи, 5 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 252 рисунками та 17 таблицями. Список використаних джерел включає 578 найменувань, у тому числі 148 – з далекого зарубіжжя.

**ВИБІР НАПРЯМІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.**

**МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ**

Експериментальну частину дисертаційної роботи проводили на клінічно здорових тваринах, яких підбирали за принципом аналогів. Знаходилися вони в однакових умовах утримання: безпородні білі щури 4−6-місячного віку, масою тіла 180−250 г, отримані з репродуктора „Глеваха” Інституту токсикології МОЗ України; 3−4-місячні кури породи „ISABROWN”, масою тіла 900−1200 г; 2,5-місячні поросята великої білої породи, масою тіла 18−20 кг. Досліди на лабораторних тваринах і птиці виконували у віварії ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, а на поросятах − у господарстві ПП „Західний Буг” Буського району Львівської області згідно з методичними рекомендаціями "Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин" та „Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів”. Експерименти на тваринах і птиці проводили упродовж 2000−2007 рр. відповідно до правил Європейської конвенції гуманного ставлення до лабораторних тварин.

Для відтворення експериментального Т-2 токсикозу в лабораторних тварин і птиці використовували кристалічний Т-2 токсин, отриманий у лабораторії мікотоксикології Інституту птахівництва УААН з культури гриба *Fusarium sporotrichіеlla,* який під час введення розводили 1 %-ним розчином етанолу, а в поросят – згодовуванням комбікорму, контамінованого Т-2 токсином, (61 мкг/кг).

Для лікування Т-2 токсикозу тваринам і птиці усіх дослідних груп застосовували розчини натрію гіпохлориту: ГХН-2, виготовлений на технічній установці ДЭО-01-МЭДЭК, та ГХН-1 під комерційною назвою Септокс (виробник УДХТУ, м. Дніпропетровськ). Схема досліджень подана на рисунку. 1.

**На першому етапі** досліджень на лабораторних тваринах і птиці встановлювали ЛД50 отриманого Т-2 токсину, враховуючи, що, згідно з літературними даними, межі ЛД50 Т-2 токсину для щурів є 5−8, птиці – 4−8 мг/кг маси тіла. Для цього сформували три дослідні та одну контрольну групи зі щурів і курей – по 5 у кожній. Контрольним групам вводили 1 %-ний розчин етанолу в дозах 4 мл на щура та 1 мл на курку. Щурам І групи вводили Т-2 токсин у дозі 8 мг/кг, ІІ – 6,75, а ІІІ – 5 мг/кг маси тіла. Курям І групи вводили Т-2 токсин у дозі 5,6 мг/кг, ІІ – 6,5 та ІІІ – 8 мг/кг маси тіла. Т-2 токсин у формі розчину і 1 %-ний етанол (розчинник) вводили одноразово, натще, внутрішньошлунково за допомогою зонда для щурів та гумової трубочки у воло птиці. Упродовж досліду спостерігали за поведінкою і загальним станом тварин. Клінічні дослід-ження щурів і курей дослідних та контрольних груп проводили за загальноприйнятими методами, враховуючи їх фізіологічний стан, поведінку та загибель.

**На другому етапі** досліджень моделювали хронічний Т-2 токсикоз у щурів. Для цього було сформовано 5 груп, по 16 тварин у кожній. Приготовлений розчин Т-2 токсину вводили щодобово, натще, внутрішньошлунково, протягом 30 діб за допомогою металевого зонда для щурів. Починаючи з 5-ї доби досліду, для лікування тварин за Т-2 токсикозу білим щурам ІІІ і V груп застосовували розчин ГХН-2 в концентрації 30 мг/л. Тваринам І групи (контрольним) вводили 1 %-ний розчин етанолу, ІІ − Т-2 токсин у дозі 1/10 ЛД50 (0,67 мг/кг маси тіла) і випоювали воду, ІІІ − Т-2 токсин у дозі 1/10 ЛД50 та замінювали випоювання води на розчин ГХН-2; ІV − Т-2 токсин у дозі 1/20 ЛД50 (0,34 мг/кг) і випоювали воду, V групи – Т-2 токсин у дозі 1/20 ЛД50 та замінювали випоювання води на розчин ГХН-2. Клінічні спостереження за тваринами в експерименті за хронічного Т-2 токсикозу проводили з визначенням загального стану та функції окремих систем організму. На 10, 20 і 30-у доби у щурів визначали масу тіла та по чотири щури з кожної групи декапітували, за умов легкого ефірного наркозу, і відбирали кров для проведення морфологічних та біохімічних досліджень, проводили патолого-анатомічний розтин, та для гістологічних, гістохімічних, морфометричних, електронно-мікроскопічних досліджень відбирали сенсомоторну кору головного мозку, гіпоталамус і мозочок.

**На третьому етапі** досліджень відтворювали хронічний Т-2 токсикоз у поросят. Для цього було сформовано 4 групи тварин – по 8 у кожній.

**Морфофункціональні зміни головного мозку за дії Т-2 токсину та розчинів гіпохлориту натрію**

**І етап**

**ІІ етап**

**ІІІ етап**

**ІV етап**

Дослідження:

клінічні,

токсикологічні,

статистичні

щури

кури

**Визначення**

**ЛД50 отриманого**

**Т-2 токсину**

Щури (10, 20 та 30 доби)

Т-2 токсин:

0,67 мг/кг (1/10 ЛД50);

0,34 мг/кг (1/20 ЛД50)

ГХН-2 (конц. 30 мг/л)

Поросята (10 та 20 доби)

Т-2 токсин:

61 мкг/кг корму;

ГХН-1 (конц. 200 мг/л);

ГХН-2 (конц. 200 мг/л)

Кури (7 та 14 доби)

Т-2 токсин:

0,28 мг/кг (1/20 ЛД50);

ГХН-1 (конц. 20 мг/л);

ГХН-2 (конц. 30 мг/л)

**сенсомоторна кора,**

**гіпоталамус,**

**мозочок**

**шкіра, внутрішні органи,**

**фронтальна кора, мозочок,**

**довгастий мозок**

гіпоталамічна ділянка,

мозочок,

довгастий мозок

Дослідження: клінічні, токсикологічні, морфологічні і біохімічні та імунологічні крові, патолого-анатомічні, статистичні

Дослідження: гістологічні, гістохімічні, морфометричні, біохімічні (ПОЛ і АОС), електронно-мікроскопічні

Рисунок 1– **Схема досліду**

Поросятам І групи (контрольної) згодовували доброякісний, повноцінний комбікорм. Тваринам ІІ, ІІІ та ІV груп 20 діб поспіль згодовували контамінований Т-2 токсином комбікорм і випоювали питну воду. Починаючи з 10-ї доби, тваринам ІІІ групи замінювали воду розчином ГХН-1, а ІV – розчином ГХН-2 у концентрації 200 мг/л. Упродовж досліду за тваринами здійснювали клінічне спостереження, реєстрували строки розвитку токсикозу і час загибелі тварин. На 10 та 20-у доби у тварин визначали масу тіла, відбирали кров для гематологічних досліджень і по 4 тварини з кожної групи забивали, за умов легкого хлороформового наркозу, проводили патолого-анатомічний розтин і відбирали шматочки тканин уражених ділянок шкіри, печінки, нирок, серця, легень, тимуса, мезентеріальних лімфатичних вузлів і селезінки для гістологічного дослідження. Для гістологічного, гістохімічного, біохімічного і електронно-мікроскопічного досліджень відбирали ділянки фронтальної кори, мозочка і довгастого мозку.

**На четвертому етапі** досліджень моделювали хронічний Т-2 токсикоз у птиці. Для цього було сформовано 4 групи курей – по 10 у кожній. Птиці контрольної групи вводили 1 %-ний розчин етанолу і випоювали воду. Курям ІІ, ІІІ і ІV дослідних груп вводили Т-2 токсин у дозі 0,28 мг/кг (1/20 ЛД50) упродовж 14 діб і випоювали воду. Починаючи з 7-ї доби досліду, курям ІІІ групи випоювали розчин ГХН-1 у концентрації 20 мг/л, а птиці ІV – ГХН-2 у концентрації 30 мг/л. Курям ІІ групи продовжували випоювати воду. Протягом досліду за птицею здійснювали постійне клінічне спостереження, реєстрували ознаки токсикозу і час загибелі. На 7 і 14-у доби відбирали кров для гематологічних та імунологічних досліджень, визначали масу тіла і по 5 курей з кожної групи декапітували за умов легкого ефірного наркозу. Проводили патолого-анатомічний розтин і відбирали шматочки тимуса, клоакальної сумки, селезінки, а також гіпоталамічну ділянку, мозочок та довгастий мозок для гістологічного, гістохімічного, біохімічного та електронно-мікроскопічного досліджень.

У щурів, поросят і птиці з гематологічних показників визначали: кількість еритроцитів та лейкоцитів – шляхом підрахунку у камері з сіткою Горяєва; диференційований підрахунок клітин крові – мікроскопічним дослідженням мазків крові; вміст гемоглобіну – геміглобiнцiанiдним методом (з ацетонціангідридом). У птиці кількість еритроцитів підраховували із застосуванням розчинів А та В. У щурів і птиці вміст загального білка в сироватці крові визначали за допомогою рефрактометра RL3; співвідношення білкових фракцій сироватки крові – методом електрофорезу на плівках з ацетату целюлози. Крім того, у птиці визначали показники неспецифічної резистентності крові: бактерицидну та лізоцимну активність сироватки крові, відповідно, фотонефелометричним і фотоелектроколориметричним методами за В.Ю. Чумаченком та співавт., фагоцитарну активність нейтрофілів крові – за В.В. Гостевим і вираховували інтенсивність фагоцитозу.

Розтин трупів тварин і птиці та відбір уражених і неуражених ділянок шкіри, внутрішніх органів, мозку, фіксацію та виготовлення гістопрепаратів здійснювали за загальноприйнятими методиками.

Відібрані у лабораторних тварин, поросят і птиці після патолого-анатоміч-ного розтину шматочки тканин з вищевказаних ділянок головного мозку фіксували у 15 %-ному нейтральному формаліні та розчині Карнуа з подальшою заливкою у парафін для гістологічного і гістохімічного досліджень. Для виявлення астроцитарної глії та стінок судин шматочки свіжої тканини головного мозку готували за методом Гольджі у модифікації Клатцо. У поросят і птиці відібрані шматочки головного мозку заморожували у скрапленому азоті для визначення вмісту продуктів ПОЛ та активності ферментів АОС.

На санному мікротомі з парафінових блоків виготовляли серійні зрізи товщиною 8–15 мкм. Препарати фарбували за стандартними методиками: гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізоном. Для виявлення мієлінових волокон гістозрізи фарбували за Соколянським та Ройтом, а також суданом чорним (гістозрізи виготовляли на заморожувальному мікротомі); для виявлення хроматофільної речовини – тіоніном за методом Ніссля; РНК − за методом Браше; глюкопротеїдів – за Мак-Манусом. Виконання всіх гістохімічних методів супроводжувалося необхідним контролем для підтвердження їхньої специфічності.

Світлову мікроскопію і мікрофотографування гістопрепаратів здійснювали за допомогою мікроскопа OLYMPUS CX 41 та фотокамери OLYMPUS С-5050. Морфометричне дослідження нейронів сенсомоторної кори лабораторних тварин проводили з використанням морфометричної програми DP-SOFT для мікроскопа.

Для поглибленого вивчення структури нейронів (органел, ядерного хроматину, відростків і синапсів), мембран нейрогліальних елементів та ендотелію капілярів застосовували електронно-мікроскопічні дослідження. Для цього відбирали шматочки сенсомоторної кори і гіпоталамуса у лабораторних тварин; фронтальної кори – у поросят; гіпоталамічної ділянки – у курей. Матеріал фіксували у 1,5 %-ному розчині глютарового альдегіду в 0,2- молярному какодилатному буфері (рН–7,2) – 2 год. Зразки промивали у двох порціях буфера і дофіксовували в 1,5 %-ному розчині оксиду осмію (OsO4); після відмивання та дегідратації в зростаючих концентраціях етилового спирту контрастували ураніл-ацетатом і поміщали в епоксидну смолу – Epon-812. Ультратонкі зрізи контрастували уранілацетатом і цитратом свинцю. Зразки переглядали і фотографували в електронно-трансмісійному мікроскопі ПЕМ-100.

Вміст ТБК-реагуючих продуктів у нервовій тканині визначали в реакції з тіобарбітуратовою кислотою (Тимирбулатов Р.Р., Селезнев Е.И., 1981). Дієнові кон’югати виявляли за методикою І.Д. Стальної (1977). Активність каталази (К.Ф. 1.11.1.6) досліджували фотоелектроколориметричним методом за інтенсивністю забарвлення комплексу, який утворюється у процесі взаємодії пероксиду водню з молібдатом амонію (Королюк М.А. и др., 1988), активність СОД (К.Ф. 1.15.1.1) визначали за реакцією окиснення кверцитину (Костюк В.А. и др., 1990), активність глутатіонпероксидази (К.Ф. 1.11.1.9) та глутатіонредуктази (К.Ф. 1.6.4.2) – за методиками М.И. Прохорова (1982), В.М. і Монн (1986).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили за методикою, описаною І.А. Ойвіним (1960), з використанням статистичного програмного пакету Statistic 5,0 для Windows XP. Вірогідність розходжень між показниками оцінювали за критерієм Стьюдента. Різницю між двома величинами вважали вірогідною при р<0,05; 0,01; 0,001. Цифрові величини виражали в одиницях СІ.

# РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

# Визначення ЛД50 Т-2 токсину для постановки дослідів на білих щурах і птиці

На підставі одержаних результатів встановлено, що для моделювання експериментального хронічного токсикозу в наших умовах ЛД50 отриманого Т-2 токсину для щурів складає – 6,75 мг/кг, курей – 5,6 мг/кг маси тіла.

# Клінічні симптоми та морфогенез змін головного мозку щурів за тривалої дії Т-2 токсину і впливу розчину натрію гіпохлориту (ГХН-2)

У модельних дослідах на щурах встановлено, що під час введення Т-2 токсину в дозах 1/10 та 1/20 ЛД50 клінічні ознаки на ранніх стадіях токсикозу не мали чіткого характерного прояву, а починаючи з 8−10-ї доби у тварин відзначали затримку росту, пригнічення, зниження маси і температури тіла, проноси, зумовлені посиленою перистальтикою кишок. З подальшим розвитком токсикозу в щурів спостерігали тремор скелетних м'язів і порушення координації рухів. Упродовж дослідного періоду тварини, яким випоювали розчин ГХН-2, були активними, добре поїдали корм, поведінкові реакції, стан слизових оболонок та волосяного покриву не відрізнялися від щурів контрольної групи.

У тварин ІІ та ІV груп маса тіла на кінець досліду вірогідно знизилася, відповідно на 16,8 та 12,2 % (р<0,01), тоді як у щурів ІІІ і V груп, яким застосовували розчин ГХН-2, – на 8,7 та 7,8 % (р<0,05) порівняно з початковою. У тварин останніх двох груп маса тіла була вірогідно більшою (р<0,05), ніж у попередніх, відповідно, на 9,0 і 5,9 %.

Аналіз показників крові тварин ІІ та ІV груп, за введення їм Т-2 токсину упродовж 10 діб, показав, порівняно з тваринами контрольної групи, вірогідне зниження вмісту гемоглобіну, відповідно, на 13,9 (р<0,01) і 9,4 % (р<0,05), кількості лейкоцитів – на 24,4 (р<0,01) і 18,4 % (р<0,05), а в ІІ групі: лімфоцитів – на 3,4 % (р<0,05) та збільшення кількості еозинофілів – на 0,2 % (р<0,01 і р<0,05) і моноцитів – у 1,8 раза (р<0,01). Найбільш показовою була різниця показників крові на 20 і 30-у доби досліду. На 20-у добу у щурів ІІ та ІV груп встановили вірогідне зниження вмісту гемоглобіну, відповідно, на 30,8 і 28,3 % (р<0,001), кількості еритроцитів – на 23,7 (р<0,01) і 14,0 % (р<0,05), лейкоцитів – на 33,2 і 29,7 % (р<0,001), лімфоцитів – на 7,0 (р<0,01) і 8,2 % (р<0,001), моноцитів – на 0,5 % (р<0,001) та збільшення кількості нейтрофілів – на 7,2 і 7,5 % (р<0,01), еозинофілів – на 0,3 (р<0,01) і 1,2 % (р<0,001), а на 30-у добу – зниження (р<0,05) лейкоцитів на 31,7 і 25,1 %, вмісту гемоглобіну – на 27,5 (р<0,001) і 18,3 % (р<0,01) та збільшення кількості нейтрофілів, відповідно, на 5,1 і 5,6 % (р<0,001).

У щурів ІІІ і V груп, яким застосували розчин ГХН-2, на 10, 20 і 30-у доби досліду гематологічні показники наближалися до величин контрольних тварин. Виявлено лише на 10-у добу вірогідне збільшення кількості еозинофілів (р<0,001); 20-у добу – зменшення вмісту гемоглобіну, відповідно, на 15 і 12 % (р<0,01), лейкоцитів – на 28 і 20,6 % (р<0,001); на 30-у добу – зменшення вмісту гемоглобіну, відповідно, на 14,3 і 10,1 % (р<0,01), однак, порівняно з тваринами ІІ і ІV груп, він зростав на 18 і 10 %.

При дослідженні білкового складу сироватки крові тварин ІІ та ІV груп, на 10-у добу досліду встановлено вірогідне зниження вмісту загального білка, відповідно, на 8 і 9 % (р<0,01), α2-глобулінів – на 1,1 і 1,2 % (р<0,05) і г-глобулінів (р<0,01) у щурів ІІ групи на 2 %, а підвищення вмісту в-глобулінів у тварин ІІ групи на 3,0 % (р<0,01); на 20-у добу – зниження вмісту загального білка, відповідно, на 41 і 40 % (р<0,001), а також зменшення вмісту б1-глобулінів на 2,9 % (р<0,001) і збільшення альбумінів на 3,3 % (р<0,01) у тварин ІІ групи; на 30-у добу – зменшення вмісту загального білка на 36,8 і 20,0 % (р<0,001) та збільшення вмісту β-глобулінів на 3,2 і 4,1 % (р<0,05) у тварин ІІ і ІV груп. У щурів ІІІ і V груп на 10-у добу досліду вміст загального білка наближався до величин контрольної групи, проте встановлено зниження вмісту в-глобулінів, відповідно, на 1,9 і 2,1 % (р<0,01 і р<0,05) та збільшення г-глобулінів – на 5,2 і 2,0 %. На 20-у добу виявлено зменшення загального білка, порівняно з контролем, на 9,5 і 8,0 % (р<0,05 і р<0,001), зниження β-глобулінів – на 5,0 (р<0,001) і 4,0 % (р<0,05) та збільшення вмісту альбумінів (р<0,01 і р<0,05), а на 30-у добу – лише зменшення вмісту загального білка на 24,3 і 19,7 % (р<0,001). Однак показники загального білка на 20 і 30-у доби були вірогідно більшими (р<0,001) відносно щурів ІІ і ІV груп, а величини білкових фракцій – наближеними до контрольних показників.

Отже, тривале надходження Т-2 токсину до організму щурів спричиняло вірогідне зниження гематологічних показників, синтезу білка та деяких його фракцій, а це, відповідно, свідчило про порушення функцій окремих органів і систем. Випоювання щурам розчину ГХН-2 на тлі Т-2 токсикозу сприяло покращенню загального стану організму і вело до нормалізації показників крові.

Макроскопічно головний мозок у тварин ІІ і ІV груп гіперемійований, поверхня блискуча, борозни звужені. У тварин ІІІ і V груп оболонки і тканина головного мозку знаходилися в стані помірного кровонаповнення.

На сагітальних зрізах головного мозку щурів ІІ і ІV груп після 10-добового токсикозу гістологічно визначали структурні зміни гемокапілярів – розширення і різке переповнення капілярів та венул кров’ю з розвитком еритростазу. Периваскулярному набряку ультраструктурно відповідало сильне набубнявіння та просвітлення відростків астроцитів, що оточували зовнішню мембрану капілярів. Двоконтурна мембрана капілярів набубнявіла, подекуди – з розмитими краями або гомогенізована. Цитоплазма ендотеліальних клітин вогнищево просвітлена, внаслідок руйнування органел. Такий стан вказував на порушення трансендотеліального транспорту, зміну осмотичної рівноваги, посилене надходження рідини й Т-2 токсину в структури мозку, що свідчило про зниження захисних властивостей гематоенцефалічного бар’єру. Набряк тканини головного мозку та зміни нейронів і нейроглії у сенсомоторній зоні кори були більш виражені, ніж у ділянках таламуса й гіпоталамуса.

На тлі вазогенного набряку порушувалась ліквородинаміка і водно-сольовий обмін тканин головного мозку. На препаратах, забарвлених за Нісслем, олігодендроцити в сенсомоторній корі були набубнявілі зі зморщеними ядрами, клітини набували форми міхура, слабо проглядались. Оскільки основною властивістю олігодендроцитів є резорбція водно-сольових розчинів, то в такому стані вони не в змозі були виконувати у повному обсязі свої функції. На препаратах, забарвлених за методом Гольджі–Клатцо, проглядалась дезінтеграція і деструкція певної частини відростків астроцитів, особливо тих, що спрямовані до судин. Зміни гліальних клітин вели до прогресуючого порушення трофіки нервової клітини. У нейронах ІІІ і ІV пласту сенсомоторної кори хроматофільна речовина вогнищево розплавлена, цитоплазма заповнена різними за величиною, прозорими міхурцями, які частіше розміщувались периферично. В інших клітинах хроматоліз виражений у всій цитоплазмі і давав картину розпорошених зерен. Траплялись також клітини з розмитими контурами, де проходило розчинення оболонки і ядра,– це „клітини-тіні”. Менш вираженими були зміни у дрібних і великого діаметра клітинах моторної зони кори.

На 20-у добу токсикозу збільшувалась кількість “клітин-тіней”, з’являлись інтенсивно забарвлені та зменшені трикутної форми нейрони. Електронно-мікроскопічними дослідженнями кори головного мозку виявили нейрони в різному структурно-функціональному стані. Ядра одних клітин переважно зменшені та ущільнені. Ендоплазматична сітка втрачала свою гранулярність, їх розширені цистерни містили численні вакуолі, а сильно розтягнуті мембрани пластинчастого комплексу Гольджі формували великі порожнини. Часткова вакуолізація цистерн ендоплазматичної сітки супроводжувалася звивистістю відносно збережених цистерн і розширенням їх просвіту. Де-не-де залишалися три-чотири рядки, кількість рибосом на змінених мембранах значно зменшувалась. У перинуклеарній зоні формувались поодинокі осміофільні промітохондрії. Зростання енергетичних затрат викликало масове різке набубнявіння мітохондрій, порушення структури крист і внутрішніх мембран. Порушення цілісності зовнішньої мембрани мітохондрій вказували на прискорення процесів зношення та альтерацію.

Пошкодження структурної організації значної частини нейронів відобразились на змінах аксонів, дендритів і синапсах. Змінені постсинаптичні відростки виділялися з-поміж інших своїми великими розмірами, світлою, електронно прозорою дендроплазмою. Кількість дрібних гілочок дендритів зменшувалась. Порушувалася структура дрібних і крупних аксонних відростків. У пошкоджених аксонах спостерігали порушення структурної організації і навіть зникнення органел, а у крупних – деформацію мієлінової оболонки. Розшарування пластинок поєднувалось з вогнищевою гомогенізацією мієлінової оболонки і пошкодженням осьового циліндра, адже з розвитком вогнищевої демієлінізації знижується швидкість проведення моторного імпульсу (Скоромец А.А. и др., 2004).

Паралельно з цими змінами серед дистрофічно змінених нейронів виділялися клітини, в яких цитоплазма інтенсивно забарвлювалась тіоніном і піроніном, а в ядрах визначали по два ядерця. Ультраструктурно виявлено збільшення контактів цистерн гранулярної сітки з ядром, появу дрібних осміофільних мітохондрій біля ядерної мембрани та численних міхурців з додатковою оболонкою. Адже саме у незначно ушкоджених і функціонально малоактивних нервових клітинах, що знаходилися в стані спокою, активізувались репаративно-компен-саторні процеси (Манина А.А., 1976).

У вентромедіальному ядрі гіпоталамуса виявляли збільшені нейрони з пінистою цитоплазмою та зменшені, інтенсивно забарвлені. Одні з цих клітин були функціонально активними, інші зазнавали змін і відмирали. Останні – пікноформні, веретеноподібні, або лізовані з розмитими контурами без ядер. Відмирання нейронів зумовлювало розрідження ядерних формувань гіпоталамуса, особливо у щурів ІІ групи. Функціонуючі нейросекреторні клітини (НСК) вміщували велике кругле ядро з чітко вираженим ядерцем та мали інтенсивно забарвлену цитоплазму на периферії.

Гістологічно у мозочку переважали деформовані, зменшені в об’ємі, інтенсивно забарвлені клітини Пуркіньє. Ядра таких грушоподібних клітин не проглядались, а цитоплазма була гомогенізована. Світлі клітини Пуркіньє частіше перебували у стані центрального хроматолізу, а темні – атрофії. Поперемінно на зрізах виділялися ділянки з відсутніми грушоподібними клітинами, що вказувало на їх випадіння.

На 30-у добу Т-2 токсикозу, особливо у щурів ІІ групи, відзначали дистрофічно-деструктивні процеси в нейронах і в нейрогліальних компонентах сенсомоторної кори, гіпоталамуса і мозочка. Переважали атрофічні процеси, зморщення клітин, що супроводжувалось їх деформацією, а також відмиранням. Різко зморщені клітини були зменшені у розмірах, їх краї та відростки загострені або спіралеподібні. За методами морфометричного аналізу встановлено, що середня площа ядер нейронів кори у цей період становила 15,7±2,22 мкм2 (р<0,001) проти 50,7±0,44, а площа самої клітини – 63,7±4,64 мкм2 (р<0,001), що вірогідно нижче від показників контролю (173,2±4,95 мкм2).

Отже, встановлено, що за дії Т-2 токсину в головному мозку щурів відбувався процес незапального характеру – енцефалопатія. На ранніх етапах нейротоксикозу переважали набубнявіння клітин та гідропічна дистрофія. На 20-у добу, на тлі дистрофічних і деструктивних змін, у головному мозку посилювалися компенсаторно-адаптативні процеси, які характеризувалися збільшенням кількості гліальних елементів, активізацією інтрацелюлярних структур нейронів. Проте тривала дія токсину спричинила деструктивні процеси в субклітинній організації нейронів та їх синапсах, прискорила апоптоз певної частини нервових клітин, внаслідок чого порушувалась інтегрована діяльність синапсів. На 30-у добу Т-2 токсикозу превалювали атрофічні, деструктивні процеси в нейронах і значне випадіння клітин, зумовлене їх відмиранням, та дезорганізація провідних шляхів. Виявлені зміни нервових клітин і волокон відображали функціональні порушення головного мозку, які є основою розвитку вегетативних дисфункцій внутрішніх органів та неврологічних симптомів.

У всіх ділянках головного мозку щурів ІІІ і V груп на 10-у добу досліду
гістологічно відзначали активні репаративні процеси структурних елементів. При електронно-мікроскопічному дослідженні у просвіті капілярів виявляли великі, насичені гемоглобіном еритроцити. Цитоплазма ендотеліальних клітин заповнена рибосомами, полісомами, численними різновеликими мітохондріями. Ядро збагачене хроматином. Відновлення стінок капілярів сприяло покращенню кровообігу і стимулювало метаболічні процеси в клітинах нервової тканини. У нейропіля, поміж численних компактно упакованих відростків клітин та навколо капілярів виявляли астроцити. Їх ніжки тісно контактували із зовнішньою базальною мембраною капіляра. Відновлення ультраструктури та зростання їх кількості вказувало на покращення обміну речовин у нервовій тканині, оскільки гліальні клітини забезпечують нейрони життєво необхідними продуктами їх обміну.

Ультраструктурна перебудова нейронів свідчила про підвищення функціональної активності уражених клітин. Ендоплазматичний ретикулум у перинуклеарній зоні розміщувався компактно, утворюючи паралельні ряди з великою кількістю фіксованих на них рибосомних елементів. Апарат Гольджі – багатий міхурцями, мітохондрії – різної форми й величини. У ядрах нейронів зростав уміст хроматину. Кількість ядерних пор збільшувалася частіше, ніж у нормі, спостерігали контакт цистерн гранулярної сітки з ядерною мембраною. Вважається, що саме через ці утворення відбувається перехід речовин із ядра в цитоплазму і навпаки. Тому активні репаративні процеси хроматофільної субстанції нейронів з мікровакуолярним переродженням зосереджувалися переважно в перинуклеарній зоні (Боголепов Н.Н., 1979).

Відбувалося відновлення дендритних відростків, що тісно пов’язано із регенерацією нейроглії. У розгалужених і витончених гілочках дендритів виявляли мікротрубочки та великі мітохондрії. Пресинаптичні термінали були звичайної величини, а деякі – великі з дифузно розміщеними синаптичними міхурцями. У переважної більшості пресинаптичних терміналів виділялися великі мітохондрії і дифузно розміщені круглі міхурці, а в інших – міхурці концентрувалися ближче до синаптичної мембрани. Утворення нових міхурців, перерозподіл та міграція їх із претерміналів у термінали, а також відновлення ультраструктури мітохондрій у пре- і постсинаптичних відростках вказувало на посилення функцій розміщених на них синапсів (Боголепов Н.Н., 1979).

Світлооптично у вентромедіальному ядрі гіпоталамуса переважали нейросекреторні клітини, що містили великі гіперхромні ядра та мали інтенсивно забарвлену цитоплазму. Поміж них виділялися клітини з двома ядерцями. Ультраструктурно щільність і осміофільність ядерного та ядерцевого матеріалів підвищувалась. Більшу конденсацію гранулярного матеріалу спостерігали в передоболонковій зоні. Зовнішня ядерна оболонка формувала сублемальні простори, які глибоко проникали в цитоплазму, що сприяло посиленню інформаційних зв’язків між ядром і цитоплазмою.

На 20-у добу досліду під час електронно-мікроскопічного дослідження навколосудинний просвіт кори головного мозку був збагачений дрібними відростками клітинних елементів. Ніжки астроцитів тісно контактували із зовнішньою базальною мембраною капіляра. Мітохондрії і синаптичні везикули заповнювали аксональні термінали. Загальною ознакою для нейронів було збільшення розмірів ядер, нагромадження цитоплазматичних органел та пероксисом. За таких умов відбувалась перебудова енергетичного апарату. Мітохондрії визначали у стані помірного набубнявіння, деякі з них, добре структуровані, розміщувались безпосередньо під ядерною оболонкою, що вказувало на підвищену активність цієї органели, а отже і ферментів.

Під час морфометричного дослідження нейронів кори головного мозку щурів ІІІ групи на 20-у добу досліду встановлено збільшення середньої площі клітин та ядер порівняно з показниками контрольних і хворих тварин. Зокрема, середня площа ядра нейронів становила 73,4±1,08 (р<0,001) проти 50,7±0,44 мкм2 контрольної групи, а клітин – 221,7±3,93 (Р<0,001) проти 173,2±4,95 мкм2, що означало виражену каріотропну дію розчину ГХН-2 і підвищення функціональної активності нейронів.

За гістологічного дослідження кори головного мозку щурів ІІІ і V груп на 30-у добу експерименту виявлено збільшення кількості гіперхромних нейронів у всіх ділянках. Найбільш яскраво такі зміни були виражені у щурів ІІІ групи, які отримували Т-2 токсин у дозі 1/10 ЛД50. Ядра клітин мали переважно неправильну форму. Зменшені ядра одних нейроцитів містили чітко виражене ядерце і їх каріолема зберігала свої контури, а в інших клітинах ядерний матеріал зливався з цитоплазматичним вмістом. Серед клітин можна було спостерігати нейрони веретеноподібної або химерної форми. Зменшення площі клітин та їх ядер підтвердили морфометричні дослідження, де на 30-у добу досліду встановлено, що середня площа цитоплазми нейронів кори щурів ІІІ групи складала 158,6±3,05 (Р<0,01) проти 173,2±4,95 мкм2, а ядер – 40,2±0,99 (р<0,01) проти 50,7±0,44 мкм2 контрольної групи. Виявлені зміни вказували на порушення структури, що зумовило пригнічення і, можливо, виродливий метаболізм та зниження процесів збудження у більшості нейроцитів щурів ІІІ групи.

У процесі гістологічного дослідження гіпоталамічної ділянки, мозочка і довгастого мозку щурів ІІІ групи встановлено також зменшення нейроцитів та їх ядер. У ядерних утвореннях гіпоталамічної ділянки найчастіше траплялися гіперхромні нейроцити. У щурів V групи гістологічна картина у вентромедіальному ядрі гіпоталамуса була дещо іншою: у нейронах ядра великі з чітким ядерцем, а цитоплазма заповнена агрегатами речовини Ніссля. Одночасно спостерігали зони спустошення, зумовлені відмиранням нейронів. Аналогічні структурні зміни у нейроцитах спостерігали у корі мозочка щурів ІІІ і V груп. Клітини
Пуркіньє, особливо щурів ІІІ групи, були зменшені в об’ємі, інтенсивно забарвлені, серед них виділялися ділянки випадіння клітин.

Результати проведених досліджень хронічного Т-2 токсикозу у щурів за впливу розчину ГХН-2 в концентрації 30 мг/л показали, що залежно від тривалості застосування, він може за токсичної енцефалопатії зумовлювати як лікувально-стимулювальну, так і пригнічувальну дії на клітини ЦНС. Очевидним є той факт, що вибрана концентрація розчину ГХН-2 на 10 і 20-у доби експерименту мала адекватну терапевтичну дію, виражену репаративними процесами стінок судин, глії та нейронів і зменшенням вмісту тканинної рідини у головному мозку. Структурно-функціональна активність нейронів і нейрогліальних елементів досліджуваних ділянок головного мозку щурів ІІІ групи, що спостерігалась після 15-денного застосування розчину ГХ, на 30-у добу досліду перейшла у свою протилежність – загальмувалась.

Отже, застосування розчину ГХН ефективне при Т-2 індукованій енцефалопатії у перші 10–15 діб токсикозу.

# Клініко-анатомічна характеристика стану організму і морфогенеззмін у різних ділянках головного мозку поросят за хронічного Т-2токсикозу та впливу розчинів натрію гіпохлориту (ГХН-1 і ГХН-2)

У тварин дослідних груп перші симптоми токсикозу (блювання, часті випорожнення рідкими каловими масами) з’явилися переважно на 4–5-у доби після згодовування контамінованого Т-2 токсином корму. На 8–10-у доби у них порушувався серцевий ритм, розвивались тахікардія, задишка, анемія, зменшувався діурез, характерним був тремор м’язів щік, лопатки і стегна. На 20-у добу у тварин ІІ групи виявляли схуднення, відставання у рості, відсутність апетиту, періодичну гіперсалівацію, сонливість, посилений ріст щетини (майже у 2 рази), особливо в ділянці хребта, і зміну відтінку шкіри до сіруватого. У тварин спостерігали порушення координації рухів, а також парез тазових кінцівок та утворення на шкірі в ділянках вух, навколо рильця і заплесневих суглобів струпоподібних темно-коричневих уражень.

У поросят ІІІ і ІV груп нервові явища зникали, відновлювався апетит, тварини ставали активнішими, поступово набирали масу тіла у поросят ІV групи становила − 25,8±1,22 кг, ІІІ − 24,7±1,34 проти 27,2±1,08 – у контрольних та 22,2±1,18 кг – у тварин ІІ групи.

Морфологічний аналіз крові поросят ІІ групи на 10-у добу досліду показав вірогідне зменшення щодо контролю кількості еритроцитів на 30,5 і лейкоцитів – на 17,3 % (р<0,05), тоді як на 20-у добу ці показники незначно зростали, але залишалися нижчими від контрольних величин. Застосування тваринам розчинів ГХН на тлі Т-2 токсикозу сприяло відновленню показників крові, однак кількість лейкоцитів і рівень гемоглобіну були вищими у ІV групі поросят, яким випоювали ГХН-2.

За патолого-анатомічного розтину поросят ІІ групи, після 20-добового Т-2 токсикозу, характерним було: дрібновогнищеві ураження шкіри (навколо рильця, заплеснових суглобів, вух), збільшення удвічі довжини щетини вздовж хребта, сіруватий відтінок шкіри, анемічність слизових оболонок носової і ротової порожнин, застійна гіперемія брижі, нирок, дилатація правого шлуночка серця, дистрофія печінки, атрофія тимуса, гіперемія і набряк мозку. Гістологічне дослідження суттєво доповнило і розкрило характер змін за тривалої дії Т-2 токсину. Виявлено в органах шлунково-кишкового тракту – вогнищевий некротичний гастрит та катаральний ентерит; в органах імунної системи – акцидентну інволюцію тимуса, атрофію фолікулів селезінки і лімфатичних вузлів; у паренхіматозних органах − зміни незапального характеру: гепатодистрофію, міокардіодистрофію, нефроз і застійну гіперемію та набряк легень. В уражених ділянках шкіри встановлений вогнищевий паракератоз.

На розтині трупів поросят ІІІ і ІV груп шкіра природного кольору, слизові оболонки ротової та носової порожнин блідо-рожеві, брижа блискуча, слизова оболонка шлунка і кишок – сірувато-рожевого кольору. Печінка, нирки, серце -– природного кольору, пружні. Грудна і шийна частини тимуса помірно збільшені. Мозкові оболонки помірно кровонаповнені. За гістологічного дослідження виявлено зростання лімфопоетичної активності селезінки, лімфатичних вузлів, тимуса та відновлення гістоструктурних компонентів печінки, нирок і серця.

Отже, застосування розчинів ГХН у концентрації 200 мг/л на тлі Т-2 токсикозу сприяло покращенню загального стану організму, нормалізації показників крові та відновленню гістоструктури органів і тканин поросят, що вказувало на виражені дезінтоксикаційні властивості цих розчинів.

У фронтальній корі головного мозку поросят ІІ групи на 10-у добу токсикозу виразними були порушення внутрішньомозкового кровообігу. Ураження судин мікроциркуляторного русла характеризувалося повнокров’ям, плазматизацією стінок судин, стазами, дистонією, ознаками перицелюлярного та периваскулярного набряків. Останній найсильніше виражений у ділянках дна борозни, субкортикальній і проміжній частинах мозку. Розширення периваскулярних просторів супроводжувалося пошкодженням структури відростків у навколокапілярній ділянці.

У ході електронно-мікроскопічного дослідження ядра ендотеліальних клітин гемокапілярів були здебільшого неправильної форми, каріоплазма містила дисоційований хроматин, який найчастіше конденсувався у вигляді окремих хромоцентрів. Зменшення вмісту гетерохроматину зумовлене деспіралізацією ДНК і зростанням дрібнозернистих частинок еухроматину, що дифузно розміщувалися в ядрах клітин, а цитоплазма перебувала у тяжкому стані набряку та деструкції органел. Двоконтурна базальна мембрана капіляра потовщена, місцями дисоційована, мітохондрії та матрикс ендотеліальних клітин просвітлені, що вказувало на значне пригнічення енергетичних процесів та зростання проникності стінок капілярів. Такий стан мікроциркуляторного русла зумовлював сповільнення кровообігу і недостатню оксигенацію нейронів та гліального комплексу. Істотне порушення міжклітинних контактів і трансендотеліального транспорту сприяло розвитку дистрофічних змін глії та нейронів.

Зміни астроцитів сильніше виражені порівняно з олігодендроцитами. На препаратах, забарвлених за методом Гольджі–Клатцо, відзначали дезінтеграцію і деструкцію відростків, їх часткову фрагментацію з відривом від судин та утворення регресивних форм. Зазнавали змін і олігодендроцити. За ультраструктурного дослідження їх цитоплазма знаходилась у стані деструктивного набряку з розпадом ендоплазматичної сітки та різким зменшенням рибосом. У цитоплазмі визначалися вогнища просвітлення та лізосоми.

Гістологічно у нейронах ІІІ і ІV пластів фронтальної кори виявляли різної інтенсивності гідропічну дистрофію, а у ІІ і V пластах – переважали гіперхроматоз та помірне їх морщення. Пошкодження структурної організації значної частини нейронів відобразилися на змінах аксонів, дендритів і синапсах. На препаратах, оброблених за Гольджі, добре видно набухання, розпушення та різке зменшення шипиків на відростках нейронів.

Під час електронно-мікроскопічного дослідження фронтальної кори у крупних дендритних профілях виявляли вогнищеві зміни, які супроводжувались набубнявінням, локальним зменшенням кількості органел та зникненням мікротрубочок. У значно набухлих дендритах мітохондрії перетворювались у міхурцеподібні утворення, без крист, або взагалі не виявлялись. У крупних аксонах спостерігали як повну втрату специфічної контрасності мієлінової оболонки волокна, так і своєрідну осміофільну дегенерацію. Ламели мієлінових волокон переважно були розшаровані, що поєднувалося з вогнищевою гомогенізацією оболонки. Виявлені ультраструктурні зміни вказували на демієлінізацію аксонів і пошкодження осьових циліндрів. Відомо, що мієлінові волокна виконують роль не тільки захисту, але й ізоляторів, змінюючи умови провідності нервового волокна у бік його прискорення, що тісно пов’язано з функціональним станом провідних шляхів (Филимонов И.Н., 1957; Боголепов Н.Н., 1979).

Зміни у відростках нейронів відобразились на синапсах. У змінених синапсах міхурці не розподілялись по пресинаптичному відростку, а утворювали невелику грудкувату групу біля пресинаптичної мембрани. У деяких групах неможливо було виділити окремі міхурці, оскільки вони склеювались між собою. Слабка осміофілія синаптичних міхурців, їх набубнявіння і зникнення вказували на деструктивні зміни у пресинаптичних закінченнях.

На 20-у добу токсикозу, у нейроцитах фронтальної кори прогресували дистрофічні та атрофічні процеси. Клітини набубнявілі, збільшені, з периферичним сегментарним, а в деяких – тотальним хроматолізом. На тлі цих порушень у збережених клітинах, особливо ІІІ і ІV пластів, спостерігали збільшення об’єму ядер і появу в них двох ядерець, що слід віднести до компенсаторних процесів. Порівняно з контролем, інтенсивність забарвлення ядра була меншою. Під час фарбування за Браше цитоплазма більшості нейронів мала низьку піронінофільність. У V пласті кори пірамідних клітин, переважали атрофовані форми.

У ході ультраструктурного дослідження виявляли зростання протяжності контактів між олігодендроцитами, астроцитами і збереженими нервовими клітинами. Навколо нейронів траплялись астроцити у фазі реактивних змін, з високою електронною щільністю ядра і цитоплазми, що вказувало на посилення білоксинтезувальної та енергопродукуючої функцій. У ядрах збільшувався вміст хроматину, у цитоплазмі зростала кількість органел, особливо полісом і елементів гранулярної сітки.

У нейропіля серед світлих, набряклих відростків спостерігали проліферацію гліальних елементів – астроцитів і олігодендроцитів та збільшення кількості їх відростків. Значно зменшувалася кількість і довжина активних зон, що зумовлювало зниження інформативності здійснюваних контактів. Порівняно з 10-добовим токсикозом, у збережених дендритних відростках виявляли мітохондрії з чітким упорядкуванням крист, що надавало їм інтенсивного осміофільного забарвлення.

У мозочку, на 20-у добу токсикозу, виявляли зміни в темних і світлих клітинах Пуркіньє. Деформовані, інтенсивно забарвлені клітини знаходилися в стані коагуляційного некрозу. Відмерлі клітини піддавались резорбції і на цих місцях виникали пустоти, заповнені перицелюлярними клітинами. На відміну від темних склеротизованих нейронів, зміни у світлих клітинах відбувались у вигляді центрального хроматолізу. Навколо клітин Пуркіньє зменшувався вміст кошикових клітин. Оскільки більшість волокон мозочка закінчується на клітинах вестибулярних ядер, ретикулярної формації варолієвого моста і довгастого мозку, то зміни еферентних клітин та їх волокон впливали на функціональний стан як соматичних, так і вегетативних центрів.

На сагітальних зрізах переднього відділу довгастого мозку тварин ІІ групи було виражене набубнявіння та порушення структури волокон, які ставали звивистими та подекуди втрачали контури. Тут поєднувалися процеси деструкції нервових волокон, гліальних клітин білої речовини із змінами в нейроцитах сірої речовини. Більшість клітин олігодендроглії зморщені, інтенсивно забарвлені. У стовбуровому відділі, збережених клітинах ретикулярної формації і нейронах черепномозкових нервів спостерігали виражений хроматоліз та утворення в цитоплазмі дрібних, прозорих міхурців.

Порушення структури та функціонального стану клітин і нервових волокон різних ділянок головного мозку адекватно відобразилися в активації ПОЛ. Інтенсифікація процесів ПОЛ у досліджуваних ділянках мозку на 10-у добу досліду виражалася збільшенням вмісту ДК, МДА на тлі зниження СОД каталази та ГП, що вказувало на виснаження в цей період АОС. Зростання вмісту дієнових кон’югатів на 10-у добу токсикозу, порівняно з 20-ю, свідчить про вищу інтенсивність початкових реакцій ПОЛ. Так, на 10 і 20-у доби токсикозу вміст ДК зростає, відповідно, у фронтальній корі на 15 і 4 %, мозочку – 19 і 8, довгастому мозку – 27 і 20 % відносно контролю, МДА зростав у лобній ділянці кори на 18 і 9 %, мозочку – 37 і 30, довгастому мозку – на 78 і 125 %. Незначне послаблення інтенсивності реакцій ПОЛ на 20-у добу токсикозу у фронтальній корі та мозочку, відносно 10-ї доби, слід віднести до адаптаційно-компенсаторних процесів організму. Разом з тим, кількість продуктів ПОЛ у довгастому мозку поросят була вірогідно вищою, ніж у мозочку і лобній корі великого мозку.

Отже, одним з основних патогенетичних механізмів дії Т-2 токсину на нервову систему головного мозку поросят є активація пероксидного окиснення жирних кислот, що зумовило порушення мембранних структур клітин і нервових волокон усіх досліджуваних ділянок мозку й призвело до розвитку глибоких дистрофічних процесів та апоптозу клітин. Найбільші морфофункціональні порушення наростали у довгастому мозку.

Нагромадження токсичних пероксидних продуктів викликало пригнічення активності СОД і КАТ, яка на 10-у добу Т-2 токсикозу, порівняно з контролем, знизилася, відповідно, у фронтальній корі на 21 і 9 %, мозочку – 38 і 11, довгастому мозку – на 30 і 24 %. Внаслідок пригнічення на 10-у добу токсикозу активності СОД не знешкоджений активний оксиген окиснював ліпіди мембран за ланцюговою реакцією, а це, у свою чергу, зумовило збільшення вмісту МДА. На 20-у добу токсикозу встановлено зростання активності СОД і КАТ у всіх досліджуваних відділах. Так, активність СОД, порівняно з Т-2 токсикозом 10-ї доби, зростала у корі на 54 %, мозочку – 94, довгастому мозку – на 158 %, а КАТ найактивніше зростала, порівняно з контролем, у мозочку на 29, фронтальній корі і довгастому мозку – на 17 %. Зростання активності КАТ, яка локалізована у пероксисомах клітин, узгоджується з ультраструктурними дослідженнями, оскільки в нейронах вміст цих органел збільшувався саме на 20-у добу токсикозу.

На 10-у добу у поросят ІІ групи спостерігали зростання щодо контролю активності ГПО і ГР, відповідно, у корі головного мозку на 10 і 17 %, мозочку – 8 і 15, довгастому мозку – на 14 і 17 %, а на 20-у у фронтальній корі – на 24 і 33 %, мозочку – 27 і 51, довгастому мозку – на 18 і 58 %. ГПО ефективніше проявляла свою дію за низьких концентрацій пероксиду гідрогену, а КАТ – за високих. КАТ, нейтралізуючи велику кількість пероксиду гідрогену, перебувала у позитивній кореляційній залежності від МДА. Тому на 10-у добу Т-2 токсикозу відзначено незначне зростання стосовно контролю активності ГПО і ГР та зниження КАТ і СОД, а на 20-у добу – вагоме підвищення активності ферментів АОС.

Отже, результати досліджень показали, що на 10-у добу Т-2 токсикозу прогресувала фаза деструктивних змін, а на 20-у – фаза реактивних змін. Тобто, разом із вираженими структурно-функціональнами змінами в ендотелії капілярів і нейрогліальному комплексі та нейронах на 20-у добу токсикозу наростали компенсаторно-адаптативні процеси.

У тварин (ІІІ і ІV груп), яким випоювали розчини ГХН-1 і ГХН-2, на тлі Т-2 токсикозу зменшувались ознаки гідропії нейронів і набряку, гістоструктура змін між ними була подібною і вказувала на підвищення функціональної активності клітин досліджуваної ділянки мозку. Відновлення стінок капілярів сприяло покращенню кровообігу і метаболічним процесам. Гістологічно у всіх пластах кори головного мозку домінували нейрони з великими ядрами та інтенсивно забарвленими ядерцями. Відбувалась гіпертрофія нейронів та їх ядерець. Зростала кількість гліальних елементів.

Під час ультраструктурного дослідження навколо олігодендроцитів виділялись густо розміщені дрібні гілочки відростків клітин. Збільшення кількості олігодендроцитів та відновлення їх структури сприяло процесам мієлінізації аксонів, розвитку синапсів та утворенню синаптичних міхурців. У ядрах значної частини нейронів збільшувався вміст хроматину. На внутрішній поверхні ядерної мембрани чітко проглядалися грудочки конденсованого і тоненькі ниточки деконденсованого хроматину. Протяжність ядерної мембрани збільшувалась за рахунок численних глибоких інвагінацій каріолеми, в якій були добре помітними відкриті пори, що знаходились на однаковій відстані одна від одної. Ділянки навколо ядерних отворів вирізнялись відсутністю хроматину, що вказувало на їх активний вихід у цитоплазму та сприяло посиленню передачі інформації між ядром і цитоплазмою й забезпечувало інтенсифікацію процесів метаболізму. Особливо високу активність відзначали в апараті енергетичного і протеїнового синтезу та нервової передачі. Активація ядерних структур супроводжувалась перинуклеарним гіперхроматозом, що знаходило своє вираження у збільшенні вмісту РНК. Під час фарбування за Браше у більшості нейронів високу концентрацію РНК спостерігали у ядерці та цитоплазмі.

У мозочку поросят ІІІ і ІV груп цитоплазма еферентних клітин збагачувалась хроматофільною субстанцією, РНК. Навколо клітин Пуркіньє виразно формувалося сплетіння кошикових клітин, вміст яких зростав, особливо у тварин ІV групи.

Випоювання розчинів ГХН-1 і ГХН-2 тваринам ІІІ і ІV груп сприяло зменшенню набряку, збільшенню кількості олігодендроцитів і відновленню гістоструктур нервових волокон довгастого мозку. Під час фарбування за Соколянським навколо периваскулярних просвітів, де у тварин ІІ групи відростки аксонів не визначались, спостерігали формування сітки тонко переплетених гілок мієлінових структур. Нервові клітини ретикулярної формації, черепномозкових нервів та оливи збільшувались у розмірах, цитоплазма інтенсивно забарвлювалась тіоніном та піроніном, що вказувало на збільшення вмісту хроматофільної речовини і РНК. Величина ядра і ядерець зростала. Більш вираженими репаративні процеси були у структурах довгастого мозку тварин ІV групи.

За дії розчинів ГХН виявлена гіпертрофія ядер у нейроцитах фронтальної кори головного мозку, мозочка і довгастого мозку пов’язана зі зміною вмісту РНК в цитоплазмі нейронів та є доказом активного втручання атомарного кисню натрію гіпохлориту у внутрішньоклітинний обмін мозкової тканини.

Випоювання розчинів ГХН-1 і ГХН-2 поросятам істотно впливало на зменшення вмісту ДК і МДА у досліджуваних ділянках мозку. Так, вміст МДА у тварин ІІІ і ІV груп знизився, відповідно, у лобній ділянці на 22 і 21 %, мозочку – 25 і 29, у довгастому мозку – на 17 і 43 %. Найінтенсивніше зменшувався вміст продуктів ПОЛ у всіх досліджуваних ділянках мозку за впливу розчину ГХН-2, а розчин ГХН-1 сприяв зниженню МДА у фронтальній корі та мозочку.

На 20-у добу, за впливу розчинів ГХН, активність СОД, КАТ, ГПО і ГР зростала у всіх досліджуваних ділянках мозку поросят. Активність СОД і КАТ підвищувалась, порівняно з контролем, у поросят ІІІ і ІV груп, відповідно, у фронтальній корі головного мозку на 28 і 28 та 48 і 33 %, мозочку – на 27 і 43 та 55 і 38 %, у довгастому мозку – на 122 і 124 та 39 і 35 %. Активність ГР найбільше зростала у довгастому мозку. Найвищими показники активності ферментів досліджуваних ділянок мозку були у поросят ІІІ групи, яким застосовували розчин ГХН-1, тоді як у поросят ІV групи, яким випоювали розчин ГХН-2, вони наближалися до величин контрольної групи. Отже, розчини ГХН-1 і ГХН-2 сприяють зниженню вмісту ПОЛ, регулюють АОС і енергетичний метаболізм у клітинах та змінюють перебіг окисно-відновних процесів.

Результати проведених досліджень різних морфофункціональних ділянок мозку вносять певний вклад у патоморфологію ЦНС та патогенез Т-2 токсикозу поросят. Застосовані методи досліджень дали можливість простежити найтонші відхилення змін у тканинах головного мозку і визначити ефективність застосування розчинів ГХН у концентрації 200 мг/л як препаратів антиоксидантної нейрометаболічної дії за Т-2 токсикозу.

# Клініко-анатомічна характеристика та морфофункціональні зміницентральної нервової системи птиці за Т-2 токсикозу і застосуваннярозчинів ГХН у різних концентраціях

У птиці ІІ групи на 7-у добу токсикозу виявили почорніння кінчика язика, блідість гребенів і борідок, зниження апетиту, опущення крил, тьмяність оперення та зниження маси тіла на 2,4 % (р<0,001), порівняно з початковою, тоді як кури ІІІ і ІV груп були активними, поїдали корм, борідки, гребені та язики набирали природного забарвлення, а маса тіла у них на 14-у добу збільшувалася, відповідно, на 14 і 18 % порівняно з II групою.

На 14-у добу в птиці ІІ групи встановлено вірогідне зменшення до контролю кількості лейкоцитів та вмісту гемоглобіну, відповідно, на 24,9 (р<0,01) і на 16,6 % (р<0,05), а також зниження вмісту γ-глобулінів – на 5,1 (р<0,01) і α1-гло-булінів – на 0,9 % (р<0,05) та збільшення вмісту β-глобулінів на 2,6 (р<0,001) і α2-глобулінів – на 1,4 % (р<0,05). Під час застосування розчинів ГХН на 14-у добу досліду простежувалась загальна тенденція наближення гематологічних і біохімічних показників до величин контрольної групи.

У ході визначення окремих гуморальних факторів неспецифічної резистентності встановлено, що ЛАСК у курей ІІ групи на 14-у добу вірогідно зменшилась на 19,2 %, БАСК – на 5,0 % (р<0,01), тоді як у курей ІІІ і ІV груп ЛАСК і БАСК, фагоцитарна активність нейтрофілів і фагоцитарний індекс вирівнювалися до показників контролю. Застосування розчину ГХН-1 у концентрації 20 мг/л (ІІІ група) сприяло вірогідному (р<0,05), підвищенню БАСК на 13 %, порівняно зконтролем, у той же час застосування розчину ГХН-2 у концентрації 30 мг/л (IV група) сприяло лише тенденції до підвищення БАСК.

Отже, на 14 добу токсикозу в курей ІІ групи встановлено зменшення кількості еритроцитів і лейкоцитів, вмісту гемоглобіну, загального білка, бактерицидної, лізоцимної активності сироватки крові, а використання розчинів ГХН мало виражену імуностимулювальну дію, що виявилася найвищою у птиці ІІІ групи, якій випоювали ГХН-1 у концентрації 20 мг/л.

За патолого-анатомічного розтину курей ІІ групи виявляли почорніння кінчика язика, блідість гребенів та борідок, катаральний ентерит, поодинокі крововиливи на слизових оболонках вола, кишок, у стегнових і грудних м'язах, нерівномірне кровонаповнення печінки, гіперемію мозкових оболонок та мозку, нирок і переповнення кров`ю судин брижі. У птиці ІІІ та ІV груп, якій випоювали розчини ГХН, за макроскопічного дослідження органів і систем не виявляли видимих змін забарвлення, величини та консистенції органів.

У ході гістологічного дослідження тканин і органів курей ІІ групи встановлено некроз верхніх шарів слизової оболонки язика, вола, стравоходу та залозистого шлунка; різке порушення структури імунних органів, яке характеризувалось їх делімфатизацією і вказувало на виражену імунодепресивну дію Т-2 токсину, тоді як у курей ІІІ та ІV груп відзначали відновлення структури слизових оболонок язика, вола, стравоходу і шлунка, потовщення кіркової речовини часточок тимуса, фолікулів фабрицієвої бурси та збільшення об’ємів лімфатичних вузликів і гермінативних зон селезінки за рахунок збільшення клітинних елементів лімфоцитарного ряду. Отже, застосування розчинів ГХН у курей ІІІ і ІV груп сприяло морфофункціональній перебудові лімфоїдної тканини та мало виражену імуностимулювальну дію.

Під час гістологічного дослідження головного мозку курей ІІ групи на 7-у добу токсикозу встановлено розпушення субепендими, порушення структур гліальних елементів, нейронів та мікросудин. Аналізуючи структурні зміни й стан про- і антиоксидантної систем різних ділянок головного мозку курей ІІ групи на 14-у добу досліду відносно контролю, можемо стверджувати, що Т-2 токсин найбільше ініціює процеси ПОЛ та структурні порушення у мозочку і довгастому мозку. Динаміка структурних змін нейронів, нейрогліальних елементів та нервових волокон мозочка і догастого мозку курей була подібною до таких у поросят. Проте у преоптичному ядрі гіпоталамуса структурні зміни були менш вираженими.

Морфологічні дослідження головного мозку курей ІІІ і ІV груп, яким випоювали розчини ГХН, свідчили про покращення структурно-функціонального стану мікроциркуляторного русла, нейрогліальних компонентів та нервових клітин. Еритроцити, які виявляли за ультраструктурного дослідження у просвіті капілярів курей ІІІ і ІV груп, були значно більшими відносно контролю та містили добре контуроване, багате на хроматин ядро. За Т-2 токсикозу вони виглядали зморщеними, деформованими і були істотно меншими. Зіставлення гематологічних показників із ультраструктурою еритроцита ще раз підтверджує позитивний вплив розчинів ГХН на їх морфологічну перебудову і насиченість гемоглобіном.

У мозочку птиці ІІІ і ІV груп встановлено активні гіпертрофічні процеси у клітинах Пуркіньє. Грушоподібні клітини збільшені, цитоплазма в них під час фарбування за Нісслем інтенсивно забарвлена, що свідчить про зростання вмісту хроматофільної речовини. Порівняно з курми ІІ групи, у корі мозочка активізувалися кошикові клітини, відзначалась їх гіперплазія та гіпертрофія. Одночасно в гангліозному шарі виявляли грушоподібні клітини з погано вираженою структурою ядра, а також місця спустошення, зумовлені апоптозом клітин.

У довгастому мозку курей ІІІ і ІV груп, порівняно з ІІ групою, виявлено значне зменшення набряку, відновлення структури волокон провідних шляхів та збільшення кількості олігодендроцитів. Нейроцити і гліальні елементи інтенсивніше забарвлювались тіоніном.

Концентрація проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ – ДК і МДА в мозку курей ІІ групи у процесі розвитку Т-2 токсикозу зростала, порівняно з контролем, але неоднаково в різних морфофункціональних ділянках. На 7 і 14-у доби зростання вмісту ДК і МДА у гіпоталамічній ділянці, відповідно, складало 4 і 14 та 9 і 10 %, мозочку – 30 і 16 та 39 і 36, довгастому мозку – 44 і 19 та 124 і 96 %. Очевидно,гіпоталамічна зона в курей, у якій розміщені також центри вегетативноїнервової системи, є найбільш захищеною ділянкою головного мозку.

У різних ділянках головного мозку курей ІІ групи виявлено зростання активності СОД та КАТ на 7 і 14-у доби токсикозу, що пов’язано з посиленням генерації супероксидних радикалів. При цьому найвищу їх активність відзначали на 14-у добу досліду та найінтенсивніше з них зростала КАТ у гіпоталамічній ділянці, що корелювало зі збільшенням вмісту пероксисом у нейронах. Зокрема, активність СОД щодо контролю зростала на 7 і 14-у доби, відповідно, у гіпоталамічній ділянці на 48 і 59 %; мозочку – 61 і 60, у довгастому мозку – на 54 і 76 %, а КАТ на 14-у добу – на 67 % у гіпоталамічній ділянці, на 56 – у мозочку, на 55 % – у довгастому мозку.

У цей період Т-2 токсикозу при електронно-мікроскопічному дослідженні виявляли різної форми та величини пероксисоми, які локалізувалися не тільки в нейронах, але й у їх відростках та нейрогліальних елементах гіпоталамічної ділянки головного мозку курей. Зростання активності каталази й картина ультраструктурних змін у нейронах та їх відростках вказували на підвищення адаптаційного потенціалу гіпоталамічної ділянки мозку.

У мозку курей ІІІ і ІV груп встановлено зниження активності КАТ, що вказувало на більш сильний корегувальний вплив розчину ГХН-1 на структури головного мозку. Важливо зазначити, що кількісні показники активності КАТ корелювали з результатами ультраструктурного виявлення пероксисом, вміст яких був значно меншим у нейросекреторних клітинах гіпоталамуса курей ІІІ групи.

Максимальна активність ГПО на 14-у добу токсикозу зростала щодо контролю у гіпоталамічній ділянці – на 50 %, мозочку – 104, довгастому мозку – на 233 %. Інтенсивне зростання активності досліджуваного ферменту в довгастому мозку і мозочку спрямоване на забезпечення стабільності мембранних структур у тяжких патологічних умовах токсикозу. Таку ж тенденцію зростання спостерігали і за активністю ГР.

Під час визначення вмісту ДК в гіпоталамічній ділянці, мозочку і довгастому мозку курей ІV групи не виявлена суттєва різниця за цим показником, порівняно з 14-добовим токсикозом, проте у курей ІІІ групи встановлено зростання вмісту ДК, особливо в ділянці довгастого мозку, та зниження первинних продуктів ПОЛ у мозочку. Вміст МДА в гіпоталамічній ділянці у курей ІІІ групи залишався на рівні показника 14-добового токсикозу, а у курей ІV групи відбулося незначне зростання його кількості, тоді як у мозочку і довгастому мозку – зменшення порівняно з 14-добовим токсикозом.

Встановлено, що активність ферментів антиоксидантного захисту у курей
ІІ групи була найвищою у гіпоталамічній ділянці, а найнижча – у довгастому мозку. За дії розчинів ГХН спостерігали зниження нагромадження продуктів ПОЛ і нормалізацію активності СОД, КАТ, ГПО та ГР, що свідчило про позитивну дію цих сполук на досліджувані ділянки головного мозку. При цьому у курей ІV групи, яким випоювали ГХН-2 в концентрації 30 мг/л, активність ГПО і ГР знижувалась у гіпоталамічній ділянці та мозочку і залишалась досить високою у довгастому мозку, в той же час у птиці ІІІ групи, якій випоювали ГХН-1 в концентрації 20 мг/л, вірогідне зниження активності цього ферменту спостерігали в усіх досліджуваних ділянках і, особливо, у довгастому мозку, де його показники наближались до величин контрольної групи.

Отже, випоювання розчинів ГХН-1 та ГХН-2, відповідно, у концентраціях 20 і 30 мг/л за Т-2 токсикозу курей сприяло зменшенню вмісту продуктів ПОЛ та метаболічних порушень у головному мозку, наближенню показників активності ферментів АОС до величин контрольної групи, стимулювало репаративні процеси цитоплазми і ядер нейронів. У ході вивчення впливу двох розчинів ГХН на гісто- і ультраструктуру, процеси ПОЛ та активність ферментів АОС у різних ділянках головного мозку курей на тлі Т-2 токсикозу, кращі результати встановлені під час застосування розчину ГХН-1 у концентрації 20 мг/л.

**ВИСНОВКИ**

1. У дисертаційній роботі представлено науково-теоретичне узагальнення і практичне вирішення поставленого завдання, яке полягало у вивченні динаміки морфофункціональних змін та стану про- і антиоксидантної систем різних формацій головного мозку білих щурів, поросят та курей на тлі розвитку Т-2 токсикозу, а також під час застосування розчинів ГХН. За результатами досліджень експериментально обґрунтовано і теоретично узагальнено морфогенез змін головного мозку на різних стадіях Т-2 токсикозу та встановлено закономірності розвитку токсичної енцефалопатії у лабораторних тварин, поросят і курей. Вивчено морфофункціональний стан структур головного мозку та визначена, за результатами морфобіохімічних досліджень, концентрація досліджуваних розчинів ГХН з дезінтоксикаційним та нейрометаболічним ефектом і розроблено методи лікування птиці за Т-2 токсикозу.

2. Клінічні ознаки Т-2 токсикозу та їх прояв залежать від дози й тривалості дії Т-2 токсину. У процесі розвитку токсикозу волосяний покрив у щурів (пір’я – у птиці) втрачали блиск, у поросят посилено росла щетина. У тварин виявлена анемічність слизових оболонок, у птиці – некроз слизової оболонки язика. Характерним було пригнічення і зниження маси тіла та розвиток нервової симптоматики: у щурів виникав тремор м’язів скелета й голови; у поросят – щік, лопаток, стегон, парези і паралічі кінцівок; у курей – опущення крил.

3. Введення щурам Т-2 токсину в дозі 0,67 мг/кг упродовж 30 діб спричинило вірогідне зменшення кількості еритроцитів, лейкоцитів, вмісту гемоглобіну, загального білка та б2-глобулінів порівняно з контрольною групою тварин. У поросят згодовування корму, контамінованого Т-2 токсином, на 10-у добу досліду зумовило зменшення, порівняно з контролем, кількості еритроцитів і лейкоцитів, тоді як на 20-у виявлено тенденцію до зростання цих показників, що вказує на включення компенсаторних механізмів.

4. У курей на 7-у добу токсикозу встановлено підвищення кількості еритроцитів, лейкоцитів, вмісту альбумінів, α2-глобулінів, β-глобулінів, а на 14-у – зменшення кількості формених елементів крові, вмісту гемоглобіну, загального білка та бактерицидної, лізоцимної і фагоцитарної активності й різке порушення структури імунних органів, яке характеризувалось їх делімфатизацією та вказувало на виражену імунодепресивну дію токсину. Під час застосування розчинів ГХН на 14-у добу досліду простежувалась загальна тенденція наближення гематологічних і біохімічних показників до величин контрольної групи.

5. Характерними патоморфологічними ознаками Т-2 токсикозу поросят є дрібновогнищевий паракератоз шкіри навколо рильця, заплесневих суглобів і вух, збільшення удвічі довжини щетини вздовж хребта, сіруватий відтінок шкіри, ціаноз шкіри вентральної частини живота і вух; анемічність слизових оболонок носової і ротової порожнин, атрофія вилочкової залози та селезінки; дистрофія печінки, нирок і міокарда, вогнищевий некротичний гастрит, гострий катаральний ентерит, а також гіперемія і набряк мозкових оболонок. Акцидентна інволюція тимуса, атрофія лімфатичних вузликів селезінки і лімфатичних вузлів, різке пригнічення лімфоцитопоезу, плазмоцитарної та макрофагальної реакцій вказували на імунодепресивний стан організму поросят.

6. На ранніх етапах токсикозу у головному мозку щурів, поросят (10-а доба) і курей (7-а доба) превалює фаза деструктивних змін, де внаслідок нестачі енергетичних ресурсів для забезпечення метаболічних процесів активізується розпад білків нейроплазми, що зумовлює глибокі, часто незворотні зміни нейронів, дендритів, аксонів та різних систем синапсів і призводить до послаблення проведення нервового імпульсу.

7. На 20-у добу Т-2 токсикозу щурів та поросят і на 14-у – у курей на тлі дистрофічних і деструктивних змін посилюються компенсаторно-адаптативні процеси, які характеризуються збільшенням кількості гліальних елементів, активізацією інтрацелюлярних структур. Виражена деспіралізація хроматину ДНК та відкриття ядерних пор у каріолемі нейронів вказує на зміцнення взаємовідносин між ядром і цитоплазмою та посилення процесів внутрішньоклітинної репаративної регенерації, але внаслідок значно порушеної синаптичної провідності ці процеси не в змозі стабілізувати морфофункціональний стан ЦНС, що клінічно проявляється порушенням координації рухів тіла.

8. На пізніх стадіях Т-2 токсикозу (30-а доба) у щурів превалювали атрофічні та деструктивні процеси (відмирання нейронів і дезорганізація провідних шляхів), що зумовило тяжкі неповоротні зміни структурно-функціонального стану головного мозку і свідчило про силу дії метаболіту на ЦНС та сприяло розвитку неврологічних симптомів. Морфологічні зміни в мозку за Т-2 токсикозу характерні для токсичної енцефалопатії, яка має виражену стадійність.

9. Дифузне дистрофічно-деструктивне ураження головного мозку позначилося на стані вегетативної нервової системи, що проявилось у поросят функціональними розладами органів травлення (посиленою перистальтикою кишок, блюванням, гіперсалівацією), серцево-судинної системи (тахікардією, ціанозом шкіри), органів дихання (періодичним чханням, ядухою) тощо.

10. Основним патогенетичним механізмом дії Т-2 токсину на структури головного мозку є інтенсифікація ПОЛ, що призводить до порушення мембранних структур клітин, нервових волокон і зумовлює розвиток глибоких дистрофічних та деструктивних процесів, але при цьому не блокує молекули ДНК нейронів та нейрогліальних елементів. Найінтенсивніші процеси ПОЛ та пошкодження нейроструктур встановлені у довгастому мозку поросят і курей.

11. Виявлено закономірності та кореляційні взаємозв’язки між гісто- і ультра-структурними змінами та станом ПОЛ і АОС різних морфофункціональних ділянок ЦНС курей за Т-2 токсикозу, що дало можливість визначити найчутливіші і захищені формації головного мозку. Відмічено, що гіпоталамічна ділянка та мозочок курей мають ефективнішу систему антиоксидантного захисту, ніж довгастий мозок.

12. Встановлені закономірності морфофункціональних змін у різних ділянках мозку, індукованих тривалою дією Т-2 токсину, можуть бути теоретичною базою для розробки способів корекції, які дозволять попередити патологічні зміни нервової тканини, а також напрацювати критерії прогнозу змін різних її морфофункціональних ділянок у щурів, поросят і курей.

13. Під час застосування розчинів ГХН основні клінічні прояви токсикозу у тварин і птиці зникали, а гематологічні показники наближалися до величин контрольних груп. Випоювання поросятам 10 діб поспіль розчинів ГХН-1 і ГХН-2 у концентрації 200 мг/л на тлі Т-2 токсикозу сприяло відновленню гістоструктури органів і тканин, що вказувало на виражені дезінтоксикаційні властивості цих розчинів. Застосування розчину ГХН-1 птиці у концентрації 20 мг/л в умовах імунодефіцитного стану організму сприяло підвищенню ЛАСК, БАСК та фагоцитарної активності нейтрофілів, посиленню диференціації клітин кровотворно-лімфоїдної тканини, що проявилось морфофункціональною перебудовою тимуса, клоакальної сумки, селезінки, тобто мало виражену імуностимулювальну дію.

14. Розчин ГХН-2 у концентрації 30 мг/л, застосований щурам протягом
15 діб на тлі Т-2 токсикозу, мінімізує структурні порушення чутливих клітин мозку та сприяє внутрішньоклітинним репаративним процесам, а триваліше застосування розчину ГХН-2 (25 діб) на тлі 30-добового токсикозу зумовлює зниження морфофункціональної активності нейроцитів.

15. Застосування поросятам розчинів ГХН-1 і ГХН-2 у концентрації 200 мг/л на тлі Т-2 токсикозу сприяло зменшенню продуктів ПОЛ в усіх досліджуваних ділянках мозку, позитивно впливало на активність ферментів АОС, стимулювало репаративні процеси цитоплазми та ядер нейронів, активізувало зростання кількості гліальних елементів кори і відновлення нервових волокон фронтальної ділянки, мозочка та довгастого мозку. Це запобігало розвитку нервових явищ і покращувало клінічний стан тварин, проте така концентрація розчину ГХН-1 мала менш виражений ефект на морфобіохімічні зміни довгастого мозку, що означало завищену концентрацію високочистого розчину ГХН-1 (Септоксу) для поросят.

16. Морфологічні дослідження головного мозку птиці за впливу розчинів ГХН на тлі Т-2 токсикозу свідчать про активні репаративні процеси в структурах нервових клітин, їх відростків, синапсів і гліальних елементів, що позначилося на покращенні загального стану організму курей, нормалізації активності ферментів АОС. Аналіз структурних змін, показників про- і антиоксидантної систем різних ділянок головного мозку курей підтвердив вищу ефективність розчину ГХН-1 у концентрації 20 мг/л, ніж ГХН-2 в концентрації 30 мг/л.

17. Комплекс морфобіохімічних досліджень (*in vivo*) показав, що розчини ГХН, застосовані у відповідних концентраціях, здатні не тільки окиснювати та нейтралізувати токсичні сполуки в тканинах мозку, але й стимулювати репаративні процеси ультраструктур нейронів, нейрогліальних елементів і капілярів головного мозку ссавців та птиці, що пояснюється важливим фармакологічним ефектом, який проявився оксигенацією еритроцитів, противазоконстрикторним впливом, підвищенням гемореологічної активності судинних стінок, а також забезпеченням покращення мікроциркуляції та нейромедіаторного процесу в мозку.

# ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Запропонована система проведення доклінічного вивчення ветеринарних лікарських засобів і кормів викладена у матеріалах монографії “Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів”, яка схвалена науково-технічною радою Державного департаменту ветеринарної медицини (протокол № 2 від 19 грудня 2004 р.).

2. Матеріали дисертаційної роботи, що увійшли до навчального посібника “Патологічна анатомія тварин”, рекомендовані для студентів внз ІІІ–ІV рівнів акредитації.

3. Для встановлення діагнозу Т-2 токсикозу птиці і тварин рекомендуємо враховувати клінічні та патоморфологічні зміни, описані в методичних рекомендаціях “Т-2 токсикоз птиці” і “Мікотоксикози тварин”, які розглянуті, схвалені та затверджені науково-методичною комісією Державного департаменту ветеринарної медицини України (протокол №4 від 05.09.2004 р. і протокол №5 від 19.12.2006 р.)

4. На розчини ГХН і Септокс розроблені та затверджені головою Державного департаменту ветеринарної медицини технічні умови України “Розчин натрію гіпохлориту” (ТУ У 24.4-00485670-047-2004) та “Септокс” (ТУ У 24.4-33636972-001-2006), а також листівки-вкладки.

5. Для лікування Т-2 токсикозу курей рекомендуємо випоювати Септокс у концентрації 20 мг/л згідно з позитивним рішенням на патент про винахід “Спосіб лікування мікотоксикозів птиці розчином високочистого гіпохлориту натрію” (реєстраційний номер № 2007 09304).

6. Результати дисертаційної роботи рекомендовано використовувати під час написання наукової, навчальної, методичної та довідкової літератури для спеціалістів ветеринарної медицини і біології.

# СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

# Монографії та навчальні посібники (2)

1. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І.Я. Коцюмбас, О.Г. Малик, І.П. Патерега, О.Л. Тішин, Ю.М. Косенко, Д.О. Чура, **Г.І. Коцюмбас,** О.М. П’ятничко,
О.М. Брезвин, З.С. Засадна, О.І. Чайковська, Ю.М. Кожем’якін; За ред. І.Я. Коцюмбаса. – Львів: Тріада плюс, 2006. – 360 с. (*Дисертант брала участь у написанні розділу “Патомор-фологічні дослідження на етапі доклінічного вивчення лікарських засобів” – С. 96–126).*

2. Патологічна анатомія тварин: Навчальний посібник / П.П. Урбанович, М.К. Потоцький, Г.А. Зон, Б.В. Борисевич, **Г.І. Коцюмбас**, Є.П. Хміль, І.І. Гевкан, М.І. Шкіль, І.В. Папченко, Г.В. Лукашик, Ю.С. Сторонський, Р.С. Данкович. За ред. П.П. Урбановича та
М.К. Потоцького. – К: Ветінформ, 2007. − 880 с. (*Дисертант брала участь у написанні розділів “Компенсаторно-пристосувальні про-цеси”, “Мікози і мікотоксикози”).*

# Публікації у фахових виданнях (29)

3. Коцюмбас І.Я., **Коцюмбас Г.І.** Особливості морфологічних досліджень при вивченні токсичності нових лікарських засобів // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: Зб. наук. праць. – Біла Церква, 2000. – Вип. 13, ч. 2. – С. 79−84. (*Дисертант на основі аналізу літератури підготувала оглядову статтю).*

4. **Коцюмбас Г.І**., Стронський Ю.С., Шкіль М.І. Патоморфологія імунних органів при спонтанному Т-2 токсикозі свиней // Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. медицини імені С.З. Гжицького. – Львів, 2004. – Т. 6 (№ 3), ч. 2. – С. 3−8. (*Дисертант брала участь у проведенні досліджень і підготовці статті).*

5. Патолого-анатомічні зміни та динаміка вагових коефіцієнтів деяких органів при експериментальному хронічному Т-2 токсикозі у щурів на тлі застосування активного розчину гіпохлориту натрію / **Г.І.** **Коцюмбас**, О.М. Брезвин, Г.В. Гончар, О.М. Щебентовська // Вет. медицина: Між від. темат. зб.– Харків, 2004. –Вип. 84. – С. 365−368. (*Дисертант брала участь у проведенні патомор-фологічних досліджень).*

6. **Коцюмбас Г.І.,** Щебентовська О.М. Вплив гіпохлориту натрію на структурно-функціональний стан селезінки щурів на фоні експериментального Т-2 токсикозу // Вісник Дніпропетр. держ. аграр. ун-ту. – Дніпропетровськ, 2005. – № 2. – С. 255−258. (*Дисертант брала участь у проведенні патоморфологічних досліджень і підготовці роботи до друку).*

7. **Коцюмбас Г.І.,** Рудик Г.В. Морфологічна характеристика печінки щурів при застосуванні ГХН на тлі хронічного Т-2 токсикозу // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: Зб. наук. праць. – Біла Церква, 2005. – Вип. 33. – С. 101−109. (*Дисертант брала участь у проведенні патоморфологічних досліджень та узагальнила отримані результати).*

8. **Коцюмбас Г.І.,** Коцюмбас І.Я., Брезвин О.М. Розчин гіпохлориту натрію як детоксикаційний препарат при Т-2 токсикозі // Вет. медицина: Міжвідом. темат. зб. – Харків, 2005. – Вип. 85.– Т. 1. – С. 581−584. (*Дисертант брала участь у проведенні патоморфологічних досліджень та підготовці статті).*

9. Щебентовська О.М., Рудик Г.В., **Коцюмбас Г.І.** Морфологічна характеристика органів імунної системи щурів при експериментальному Т-2 токсикозі та застосуванні розчину гіпохлориту натрію // Вет. медицина: Міжвід. темат. зб. – Харків, 2005. – Вип. 85.– Т. 2. – С. 1145− 1149. (*Дисертант брала участь у проведенні патоморфологічних досліджень, провела аналіз отриманих результатів).*

10. Коцюмбас Г.І. Гістопатологія головного мозку щурів при експериментальному хро-
нічному Т-2 токсикозі // Науково-техн. бюлетень Ін-ту біології тварин УААН. – 2005. –
Вип. 6 (№ 2). – С. 98−103.

11. Коцюмбас Г.І. Морфологічна характеристика нервової тканини головного мозку щурів при застосуванні розчину гіпохлориту натрію на тлі Т-2 токсикозу // Науково-техн. бюлетень Ін-ту біології тварин і Держ. науково-досл. контр. ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок. – Львів, 2005. – Вип. 6 (№ 3). – С. 183–187.

12. Коцюмбас Г.І. Ультраструктура синапсів сенсомоторної кори голов-ного мозку щурів при Т-2 токсикозі та за дії розчину ГХН // Вісник Дніпропетр. держ. аграр. ун-ту. – Дніпропетровськ, 2006. – № 1. – С. 110−113.

13. Коцюмбас Г.І. Ультраструктура нейроцитів сенсомоторної кори за дії розчину ГХН на тлі Т-2 токсикозу // Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2005. – Т. 7. – № 4 (27), ч. 2. – С. 24−30.

14. Коцюмбас Г.І. Ультраструктура і активність каталази фронтальної кори головного мозку поросят при експериментальному Т-2 токсикозі // Науково-техн. бюлетень Ін-ту біології тварин і Держ. науково-досл. контр. ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок. – Львів, 2006. – Вип. 7, № 3, 4. – С. 173−183.

15. Коцюмбас Г.І. Морфофункціональна характеристика гемато-нейро-нального бар’єру кори головного мозку при Т-2 токсикозі поросят // Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2006. – Т. 8, № 4 (31), ч. 2. – С. 248−260.

16. Коцюмбас Г.І. Вплив різних розчинів гіпохлориту натрію на динаміку гістоструктурних змін і вміст малонового діальдегіду мозочка поросят при Т-2 токсикозі // Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2006. – Т. 8,
№ 3 (30), ч. 1. – С. 103−111.

17. Коцюмбас Г.І. Ультраструктура печінки птиці при застосуванні розчину ГХН на тлі Т-2 токсикозу // Вет. медицина: Між від. темат. зб. – Харків, 2006. – Вип. 86. – С. 193−197.

18. Коцюмбас Г.І**.** Вплив розчинів гіпохлориту натрію на ультраструктуру і активність каталази фронтальної кори головного мозку поросят при Т-2 токсикозі // Вісник Сум. нац. аграр. ун-ту. – Суми, 2006. – Вип. 7 (17). – С. 130−140.

19. **Коцюмбас Г.І.**, Стронський Ю.С., Щебентовська О.М. Клініко-морфологічні зміни при мікотоксикозах свиней // Сільський господар. – Львів, 2006. – № 3–4. – С. 17−18. (*Дисертант брала участь у проведенні патоморфологічних досліджень та підготовці роботи до друку).*

20. Особливості ультраструктури клітин печінки курей, ураженої Т-2 токсином, за умов застосування розчину септокс / Г.В. Рудик, І.Я. Коцюмбас, О.М. Щебентовська, **Г.І. Коцюмбас** // Науково-техн. бюлетень Ін-ту біології тварин і Держ. науково-досл. контр. ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок. – Львів, 2006. – Вип. 7, № 3, 4. – С. 188−195. (*Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень, відборі матеріалу для електронно-мікроскопічних досліджень).*

21. **Коцюмбас Г.І.**, Урбанович, П.П., Головчак Н.П. Вплив розчину гіпохлориту натрію на морфофункціональний стан кори головного мозку свиней при експериментальному Т-2 токсокозі // Науково-техн. бюлетень Ін-ту біології тварин УААН і ДНДКІ ветпрепаратів та корм. добавок. – 2006. – Вип. 7, № 1, 2. – С. 209−217. (*Дисертант брала участь у проведенні клінічних, патолого-анатомічних досліджень, відборі матеріалу для гістологічних, гістохімічних, ультраструктурних досліджень та підготувала роботу до друку).*

22. Токсична дія Т-2 мікотоксину на процеси перекисного окислення ліпідів в головному мозку свиней та ефекти гіпохлориту натрію на цьому фоні / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, **Г.І. Коцюмбас**, Д.І. Санагурський // Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. медицини ім. С.З. Гжиць-кого. – Львів, 2006. – Т. 8, № 2 (29), ч. 2. – С. 43−48. *(Дисертант брала участь у проведенні клінічних, патолого-анатомічних досліджень, відборі матеріалу для біохімічних досліджень).*

23. Динаміка морфологічних змін у нирках щурів при експериментальному Т-2 токсикозі / **Г.І. Коцюмбас,** Р.С. Данкович, О.М. Щебентовська, Г.В. Рудик // Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2006. – Т. 8, № 4 (31), ч. 2. – С. 261−270. (*Дисертант брала участь у проведенні патолого-анатомічних, гістологічних досліджень та підготовці роботи до друку).*

24. **Коцюмбас Г.І.,** Урбанович П.П. Ефективність застосування розчину гіпохлориту натрію при енцефалопатії поросят, індукованій Т-2 токсином // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: Зб. наук. праць. – Біла Церква, 2006. – Вип. 40. – С. 93−99. (*Дисертант брала участь у проведенні клінічних, патолого-анатомічних досліджень, відборі матеріалу для гістологічних, гістохімічних, ультраструктурних досліджень, узагальнила отримані результати).*

25. Вплив Т-2 токсину на активність каталази нервової тканини головного мозку свиней / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, **Г.І Коцюмбас**, Д.І. Сана-гурський // Біологія тварин. – 2006. – Т. 8, № 1–2. – С. 200−204. *(Дисертант брала участь у проведенні клінічних, патолого-анатомічних досліджень, відборі матеріалу для біохімічних досліджень).*

26. Антиоксидантно-проксидантний гомеостаз у нервовій тканині свиней за впливу Т-2 токсикозу / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, **Г.І. Коцюмбас**, Д.І. Санагурський // Наук. вісник Львів. нац. акад. вет. медицини ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2006. – Т. 8, № 4 (31), ч. 1. – С. 39−43. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень, проведенні клінічних, патолого-анатомічних досліджень, відборі матеріалу для біохімічних досліджень).*

27. Голубій Є.М., Коцюмбас І.Я., **Коцюмбас Г.І.** Окисна модифікація білків як критерій глибини оксидативного стресу // Науково-техн. бюлетень Ін-ту біології тварин і Держ. науково-досл. контр. Ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок. – Львів, 2006. – Вип. 7, № 3, 4. –
С. 308−323. (*Дисертант на основі аналізу літератури підготувала роботу до друку).*

28. **Коцюмбас Г.І**., Урбанович П.П., Головчак Н.П. Структурні зміни і стан перекисного окиснення ліпідів у різних морфофункціональних формаціях головного мозку курей при експериментальному Т-2 токсикозі // Наук. вісник Львів. нац. ун-ту. вет. мед. та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2007. – Т. 9, № 3 (34), ч. 1. – С. 73−83. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень, відборі матеріалу досліджень, підготувала статтю до друку).*

29. **Коцюмбас Г.І.,** Мисів О.В. Динаміка структурно-функціональних змін гіпоталамічної ділянки мозку курей при експериментальному Т-2 токсикозі // Науково-техн. бюлетень Ін-ту. біології тварин і Держ. науково-досл. контр. Ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок. – Львів, 2007. – Вип. 8, № 3, 4. – С. 356−363. *(Дисертант брала участь у проведенні клінічних, гістологічних, гістохімічних, ультраструктурних досліджень, підготувала статтю).*

30. Коцюмбас Г.І. Структурно-функціональні зміни кори головного мозку поросят при експериментальному Т-2 токсикозі // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: Зб. наук. праць. – Біла Церква, 2007. – Вип. 44. – С. 69−76.

31. Коцюмбас Г.І. Морфофункціональний стан центральної нервової системи поросят при застосуванні розчинів гіпохлориту натрію на тлі Т-2 токсикозу // Вет. біотехнологія: Бюл. ІВМ УААН. – К., 2007. – № 10. – С. 96−113.

# Публікації у фахових періодичних виданнях (13)

32. Коцюмбас Г.І. Т-2 токсикоз поросят і вплив різних розчинів гіпохлориту натрію на перебіг хвороби (симптоматика і патоморфологія) // Сучасна вет. медицина. – 2007. – № 1 (10). – С. 28−30.

33. Дія Т-2 токсину на перекисне окиснення ліпідів у головному мозку свиней / Н.П. Го-ловчак, **Г.І. Коцюмбас**, А.В. Тарновська, Д.І. Санагурський // Львів. мед. часопис. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 135−137. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень, відборі матеріалу для біохімічних та патоморфологічних досліджень).*

34. Кількість дієнових кон’югатів у різних відділах головного мозку поросят за впливу
Т-2 токсину / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, **Г.І. Коцюмбас**, Д.І. Санагурський // Експе-римент. та клінічна фізіол. і біохімія. – Львів, 2006. – № 3. – С. 33−36. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень, відборі матеріалу для біохімічних та патоморфологічних досліджень).*

35. Морфологічний стан нервової тканини головного мозку свиней за дії розчину гіпохлориту натрію на тлі експериментального Т-2 токсикозу. Біохімічний та гістологічний
аспекти / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, **Г.І. Коцюмбас**, Д.І. Санагурський // Експеримент. та клінічна фізіол. і біохімія. – Львів, 2007. – № 1. – С. 34−42. *(Дисертант брала участь у розробці схеми і проведенні досліджень).*

36. Реагентный способ дезинфекции помещений парами хлорноватистой кислоты.
1. Закономерности испарения и деструкции НСLО / Н.В. Николенко, Б.И. Хомюк, **Г.И. Ко-цюмбас** И.Я. Коцюмбас, Г.Ю. Тесляр, А.Б. Величенко // Вопросы химии и химич. технологии. – 2006. – № 5. – С. 30−34. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень).*

37. Реагентный способ дезинфекции помещений парами хлорноватистой кислоты.
2. Реакционная способность НСLО / Н.В. Николенко, В.И. Хомюк**, Г.И. Коцюмбас** И.Я. Ко-цюмбас, Г.Ю. Тесляр, А.Б. Величенко // Вопросы химии и химич. технологии. – 2006. – № 6. – С. 28−32. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень).*

38. Растворы гипохлорита натрия для медицины и ветеринарии / А.Б. Величенко,
Д.В. Гиренко, Т.В. Лукьяненко, И.Л. Плаксиенко, **Г.И. Коцюмбас** И.Я. Коцюмбас,
Г.Ю. Тесляр // Вопросы химии и химич. технологии. – 2006. – № 6. – С. 158−162. *(Дисертант провела аналіз літературних даних і брала участь у проведенні досліджень).*

39. Химический состав и стабильность растворов гипохлорита натрия медицинского назначения / А.Б. Величенко, Т.В. Лукьяненко, М.В. Белоножко, В.П. Пилипенко, Н.И. При-хода, **Г.И. Коцюмбас**. // Вопросы химии и химич. технологии. – 2006. – № 6. – С. 154−158. *(Дисертант брала участь у проведенні експериментальних досліджень).*

40. Химический состав и стабильность растворов, полученных в электролизерах СТЭЛ / А.Б. Величенко, Т.В. Лукьяненко, Д.В. Гиренко, И.Л. Плаксиенко, **Г.И. Коцюмбас,** И.Я. Ко-цюмбас, Г.Ю. Тесляр // Вопросы химии и химич. технологии. – 2006. – № 6. – С. 148−153. *(Дисертант брала участь у проведенні експериментальних досліджень).*

41. Разрушение Т-2 токсина в разбавленных растворах гипохлорита натрия / Л.В. Дмитрикова, Н.В. Николенко, А.Б. Величенко, **Г.И. Коцюмбас** И.Я. Коцюмбас, Г.Ю. Тесляр,
О.М. Брезвин // Вопросы химии и химич. технологии. – 2007. – № 3. – С. 38−41. *(Дисертант брала участь у проведенні експериментальних досліджень).*

42. **Коцюмбас Г.И.**, Коцюмбас И.Я., Брезвын О.М. Влияние раствора гипохлорита натрия на экспериментальный Т-2 токсикоз у крыс и птицы // Ветеринарная наука производству: Науч. труды. – Минск, 2005. – Вып. 38. – С. 273−277. *(Дисертант брала участь у відборі матеріалу, проведенні патолого-анатомічних і гістологічних досліджень).*

43. Badanіe stabilnosci і toksycznosci preparatu “Septoks” / **G. Kotsyumbas**, O. Brezwyn,
G. Kusznir, Т. Lewytskij // Pasze przemyslowe: ROK XV –2006. –Vol. 9.– P. 14. *(Дисертант брала участь у проведенні експериментальних досліджень).*

44. **Kotsyumbas G**., Brezwyn O., Lewytskij T. Skutecznosc preparatu Septoks przy mikotoksykozach // Bezpieczenstwo pasz dla bezpieczenstwa zywnosci. Monografia pod red. Krysztofa Kwiatka. – Pulawy, 2007. – P. 115. *(Дисертант брала участь у проведенні експериментальних досліджень).*

# Матеріали і тези конференцій (11)

45. Вплив Т-2 токсину на активність супероксиддисмутази та інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів у нервовій тканині / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська,
**Г.І. Коцюмбас**. // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни: Наук.–практ. конф. з міжнар. участю (Львів, 18–19 травня 2006 р.) – Львів, 2006. – С. 84−86. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень, проведенні патолого-анатомічних досліджень і відборі матеріалу для біохімічних досліджень).*

46. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз нервової тканини свиней на фоні експериментального Т-2 токсикозу / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, **Г.І. Коцюмбас**,
Д.І. Санагурський // Дні науки – 2006: Матеріали ІІ міжнар. наук.-практ. конф. – Дніпропетр.: Наука і освіта, 2006. – С. 54−56. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень, проведенні патолого-анатомічних досліджень і відборі матеріалу для біохімічних досліджень).*

47. Інтенсивність вільнорадикальних реакцій тканин мозку свиней за впливу гіпохлориту натрію на фоні експериментального Т-2 токсикозу / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська,
**Г.І. Коцюмбас,** Д.І. Санагурський // Матеріали ІХ Україн. біохім. з’їзду. – Харків, 2006. –
Т. 2. – С. 41. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень, проведенні патолого-анатомічних досліджень і відборі матеріалу для біохімічних досліджень).*

48. Інтенсивність процесів ліпопероксидації в нервовій тканині свиней за впливу Т-2 токсикозу / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, **Г.И. Коцюмбас**, Д.И. Санагурский // Современные направления теоретических и прикладных исследований: Сб. науч. тр. междунар. научно-практ. конф. – Одесса, 2006. – Т. 12. – С. 6−8. *(Дисертант брала участь у розробці схеми проведення патолого-анатомічних досліджень і відборі матеріалу для біохімічних досліджень).*

49. Ефективність впливу гіпохлориту натрію на активність супероксид-дисмутази у головному мозку тварин при експериментальному Т-2 токсикозі / Н.П. Головчак, А.В. Тар-новська, **Г.І. Коцюмбас**, Д.І. Санагурський, К.Д. Мажак // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни: Матеріали конф. – Львів, 2006. – С. 87−90. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень, проведенні патолого-анатомічних досліджень).*

50. Вплив гіпохлориту натрію на активність каталази та супероксиддисму-тази при Т-2 токсикозі / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, **Г.І.Коцюмбас**, Д.І. Санагурський // Механізми функціонування фізіологічних систем: Матеріали міжн. наук. конф., приуроченої до 6-ліття новоствореної кафедри фізіол. людини і тварин ЛНУ ім. Івана Франка. – Львів, 2006. – С. 47−48. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень, проведенні патолого-анатомічних досліджень і відборі матеріалу для біохімічних досліджень).*

51. Вплив Т-2 токсину на функціональні процеси головного мозку / Н.П. Головчак,
А.В. Тарновська, **Г.І. Коцюмбас**, Д.І. Санагурський // Психофізіологічні та вісцеральні функції в нормі і патології: Матеріали ІІІ Всеукр. наук. конф., присвяченої 70-річчю з дня народження Г.М. Чайченка. – К., 2006. – С. 26−27. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень, проведенні патолого-анатомічних досліджень і відборі матеріалу для біохімічних досліджень).*

52. Активність СОД у різних відділах головного мозку свиней при експериментальному Т-2 токсикозі / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, **Г.І. Коцюмбас,** Д.І. Санагурський // Молодь та поступ біології: Матеріали. ІІ міжнар. конф. студ. і аспірантів. – Львів, 2006. – С. 7−8. *(Дисертант брала участь у проведенні патолого-анатомічних і біохімічних досліджень).*

53. Активність ферментів АОЗ нервової тканини за дії ГХН при експе-риментальному
Т-2 токсикозі / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, **Г.І. Коцюмбас,** Д.І. Санагурський // Актуальні проблеми біохімії та біотехнології – 2006: Тези доп. конф. – К., 2006. – С. 8. *(Дисертант брала участь у проведенні патолого-анатомічних та біохімічних досліджень).*

54. Активність глутатіонпероксидази при експериментальному Т-2 ток-сикозі свиней /
Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, Д.І. Санагурський, **Г.І. Коцюмбас** // ІV зїзд Україн. біофізич. тов-ва. – Донецьк, 2006. – С. 109−110. *(Дисертант брала участь у розробці схеми досліджень, проведенні патолого-анатомічних досліджень і відборі матеріалу для біохімічних досліджень).*

55. Інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів при Т-2 токсикозі за детоксикації організму гіпохлоритом натрію. / Н.П. Головчак, А.В. Тарновська, Д.І. Санагурський**, Г.І. Ко-цюмбас,** К.Д. Межак // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни: Матеріали конф., приуроченої до Дня науки (Львів, травень 2007 р.) – Львів, 2007. – Вип. 5. – С. 87−89. *(Дисертант брала участь у проведенні патолого-анатомічних і біохімічних досліджень).*

# Методичні рекомендації (2)

56. Т-2 токсикоз птиці: Методичні рекомендації / І.Я. Коцюмбас, О.М. Брезвин,
О.М. Щебентовська, Г.В. Рудик, Г.В. Кушнір, В.О. Труфанова, А.М. Котик, С.М. Ткаченко, Г.А. Зон, **Г.І. Коцюмбас**. – Львів: Тріада плюс, 2004. – 16 с. *(Дисертант виконала частину експериментальних досліджень і брала участь у написанні рекомендацій).*

57. Мікотоксикози тварин : Методичні рекомендації /І.Я. Коцюмбас, **Г.І. Коцюмбас,** О.Б. Величенко**,** О.М. Брезвин, Є.М. Голубій, Г.Ю. Тесляр, Г.В. Кушнір, О.М. Щебентовська, Г.В. Рудик – Львів: Тріада плюс, 2007. – 23 с. *(Дисертант брала участь в оформленні заявки на винахід, виконала експериментальну частину досліджень і брала участь у написанні рекомендацій).*

# Деклараційні рішення на корисну модель, технічні умови (4)

58. Спосіб лікування Т-2 токсикозу птиці / І.Я. Коцюмбас, О.М. Брезвин, В.О. Тру-фанова, А.М. Котик, **Г.І. Коцюмбас**, Г.Ю. Тесляр // Позитивне рішення. №20040503724 – 18.05.2004. *(Дисертант брала участь у проведенні досліджень і оформленні деклараційного патенту на корисну модель).*

59.Спосіб лікування мікотоксикозів птиці розчином високочистого гіпо-хлориту натрію / І.Я. Коцюмбас, **Г.І. Коцюмбас**, О.М. Брезвин, Г.В. Кушнір, О.Б. Величко, Т.В. Лук’яненко, Г.Ю. Тесляр // Позитивне рішення. №2007 09304 – 21.08. 2007. *(Дисертант брала участь у проведенні досліджень і оформленні деклараційного патенту на корисну модель).*

60.Септокс: Технічні умови / І.Я. Коцюмбас, О.Б. Веліченко, **Г.І. Ко-цюмбас**, І.Л. Плак-сієнко, О.М. Брезвин, Г.Ю. Тесляр, Г.В. Кушнір // ТУ У 24.4-3363972: 2006 – 19.06.2006. *(Дисертант брала участь у проведенні досліджень і оформленні технічних умов).*

61. Розчин натрію гіпохлориту. Технічні умови / І.Я. Коцюмбас, О.М. Брезвин,
В.О. Труфанова, А.М. Котик, Г.А. Зон, **Г.І. Коцюмбас**, Г.Ю. Тесляр, О.М. Щебентовська,
Г.В. Рудик, Г.В. Кушнір, Я.В. Бабчій // ТУ У 24.4-00485670-047: 2005 – 20.05.2006. *(Дисертант брала участь у проведенні досліджень і оформленні технічних умов).*

**Коцюмбас Г.І. Морфофункціональні зміни у головному мозку щурів, поросят і курей за експериментального Т-2 токсикозу та впливу розчинів натрію гіпохлориту. –
Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.02 – патологія, онкологія і морфологія тварин. – Білоцерківський державний аграрний університет, Біла Церква, 2008.

Дисертація присвячена вивченню морфогенезу змін та патогенетичних особливостей енцефалопатії, індукованої Т-2 токсином у білих щурів, поросят і курей, а також розвитку морфобіохімічних змін у різних формаціях головного мозку за впливу розчинів натрію гіпохлориту на тлі Т-2 токсикозу.

Встановлено, що основним патогенетичним механізмом дії Т-2 токсину на структури головного мозку є інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів, що спричиняє порушення мембранних структур клітин, їх відростків та розвиток дистрофічних і деструктивних змін, але при цьому не блокує молекул ДНК нейронів та нейрогліальних елементів.

Науково обгрунтовано, що низькі концентрації розчинів ГХН на тлі Т-2 токсикозу проявляють виражену дезінтоксикаційну, нейрометаболічну дію, знижують обтяжливий стан гіпоксії мозку, сприяють репарації гісто- і ультраструктур нервової тканини, зниженню процесів ПОЛ та нормалізації активності ферментів АОС.

На підставі отриманих результатів досліджень розроблені та рекомендовані до впровадження методи лікування Т-2 токсикозу в курей.

**Ключові слова**: щури, поросята, кури, Т-2 токсикоз, фронтальна кора, гіпоталамус, мозочок, довгастий мозок, морфогенез змін, патогенез, ПОЛ, АОС, розчин натрію гіпохлориту (ГХН).

**Коцюмбас Г.И. Морфофункциональные изменения в головном мозге крыс, поросят и птицы при экспериментальном Т-2 токсикозе и использовании растворов гипохлорита натрия. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 16.00.02 – патология, онкология и морфология. – Белоцерковский государственный аграрный университет, Белая Церковь, 2008.

Диссертация посвящена изучению морфогенеза изменений и патогенетических особенностей энцефалопатии, индуцированной Т-2 токсином у крыс, поросят и птицы, а также развитию морфобиохимических изменений в разных формациях головного мозга под влиянием растворов гипохлорита натрия на фоне Т-2 токсикоза.

Изучена динамика морфофункциональных изменений головного мозга крыс, поросят и птицы при хроничном Т-2 токсикозе. На ранних этапах (10-е сутки – у белых крыс и поросят, 7-е сутки – у птиц) токсикоза в головном мозге преобладает фаза деструктивных изменений. На 20-е сутки у животных и 14-е сутки – у птиц на фоне дистрофических и деструктивных изменений активизировались компенсаторно-адаптативные процессы – фаза реактивных изменений. В функционально активных клетках ультаструктурно выражены деспирализация хроматина, равномерное открытие ядерных пор, что свидетельствовало об усилении взаимоотношений между ядром и цитоплазмой, включении процессов внутриклеточной репаративной регенерации, что имеет важное значение в структурно-функциональной деятельности мозга. Однако, вследствии нарушения синаптоархитектоники, эти процессы не смогли стабилизировать морфофункциональное состояние центральной нервной системы, от чего нарушалась информационная связь между областями и полушариями, что клинически проявилось у животных тремором мышц, парезами и параличами, а у птиц – опусканием крыл. На 30-е сутки в исследуемых формациях головного мозга крыс превалировали атрофия, деструкция и выпадение нервных клеток.

Диффузные дистрофично-деструктивные изменения в головном мозге отобразились на состоянии вегетативной нервной системы, что выразилось у крыс и поросят функциональными нарушениями органов пищеварения (частые акты дефекации, рвота, гиперсаливация), сердечно-сосудистой системы (тахикардия, цианоз кожи и брыжейки), органов дыхания (периодическое чихание, одышка) и т.п.

Т-2 токсин имеет выраженное нейротоксическое действие, легко проникая через гематоэнцефалический барьер крыс, поросят и курей, владеет сильным апоптическим фактором. Основным патогенетическим механизмом действия Т-2 токсина на структуры головного мозга является интенсификация перекисного окисления липидов, сопровождающаяся нарушением мембранных структур клеток, их отростков и, как следствие, глубокими дистрофическими и деструктивныеми изменениям, но при этом не блокирует молекул ДНК нейронов и нейроглии.

Результаты морфобиохимических исследований фронтальной коры, гипоталамической области, мозочка и продолговатого мозга поросят и птицы при Т-2 токсикозе дали возможность определить наиболее чувствительные и защищенные в филогенетическом развитии формации головного мозга, а также раскрыть материальный субстрат неврологических нарушений. Гипоталамическая область курей имеет более эффективную систему антиоксидантной защиты, чем продолговатый мозг.

Использование низких концентраций растворов ГХН животным и птице при Т-2 токсикозе способствует нейтрализации токсических продуктов, снижению продуктов ПОЛ, нормализации активности ферментов АОС, активизации репаративных процессов в структурах нервной ткани головного мозга, что сказалось на улучшении общего состояния организма. Анализ структурных изменений, показателей про- и антиоксидантной систем разных формаций головного мозга указал на более эффективное использование курям раствора ГХН-1 (Септокса) в концентрации 20 мг/л, чем ГХН-2 в концентрации 30 мг/л.

К важному фармакологическому эффекту компонентов раствора ГХН следует отнести оксигенацию эритроцитов, противовазоконстрикторное влияние, повышение гемореологической активности сосудов, что способствует улучшению микроциркуляции и нейромедиаторного процесса в нервной ткани головного мозга.

**Ключевые слова:** крысы, поросята, куры, Т-2 токсикоз, фронтальна кора, гипоталамус, мозжечок, продолговатый мозг, морфогенез изменений, патогенез, перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантная система (АОС), раствор гипохлорита натрия (ГХН).

**Kotsjumbas G.I. Morphofunctional changes in a brain of rats, pigs and poultry at exsperimental T-2 toxsicosis and at use of hypochloryte sodium solutions. – Manuscript.**

The dissertatson on competition of a scientific degree of the doctor of veterinary sciences on a speciality 16.00.02 – a pathology, oncology and morphology. – Bilotserkivsky state agrarian university, Bila Tserkva, 2008.

The dissertation is devoted to studying of changes morphogenesis and pathogenetic features of the encephalopathy induced by T-2 toxis at rats, pigs and poultry, and also development of morphobiochemical changes in different formations of a brain under the influence of hypochloryte sodium solutions against a T-2 toxicosis.

It is established, that the basic pathogenetic mechanism of T-2 toxin action on brain structures is the intensification the LPO that conducts to infringement of membrane structures of cages, their shoots both to deer dystrophic and destructive changes, but thus does not block DNA molecules of neurones and neuroglia.

Use of low concentration of solutions HSS by an animal and poultry at T-2 toxicosis promotes neutralisation of toxic products, decrease in products of the LPO, normalisation of activity of enzymes AOS.

On the basis of the received results of research methods of treatmentT-2 toxicosis at hens are developed and offered to introduction.

**Key words**: rats, pigs, hens, T-2 toxicosis, a frontal bark, hypothalamus, cerebellum, an oblong brain, changes of morphogenesis, pathogenesis, lipids peroxidative oxidation (LPO), antioxidant system (AOS), hypochloryte sodium solutions (HSS).

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