

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МОСКОВСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ им. Н.А.СЕМАШКО

На правах рукописи

УДК: 616.316 -092.4

ДЕНИСОВ АРКАДИЙ БОРИСОВИЧ

МЕХАНИЗМЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ И ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ
ПРОЦЕССОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

(Экспериментальное исследование)

14.00.16 - патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант

доктор медицинских наук

проф. А.И. Воложин

Москва 1995

Используемые сокращения:

ВГ - викарная гипертрофия,

ВНС - вегетативная нервная система,

Л/У - лимфатический узел,

МИ - митотический индекс,

ОУСЖ - околоушная слюнная железа,

ПОЛ - перекисное окисление липидов,

ПТР - посттравматическая регенерация,

ПТСА - посттравматический сиаладенит,

ПЧСЖ - подчелюстная слюнная железа,

ПЯСЖ - подъязычная слюнная железа,

СМЖ - субмандибулярная железа,

СЖ - слюнная железа,

СОЭ - скорость оседания эритроцитов,

ФРН - фактор роста нервов,

ЭГС - экспериментальный гнойный сиаладенит,

ЭР - эпителий роговицы,

ЭФР - эпидермальный фактор роста.

СОДЕРЖАНИЕ.

| | |
|--|-----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 1 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: | 13 |
| 1.1. Слюнные железы в системе гомеостатической регуляции организма..... | 13 |
| 1.2. Основные виды патологии слюнных желез и их моделирование..... | 27 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 54 |
| СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. | |
| ГЛАВА 3. Разработка функциональных критериев гомеостаза слюнных желез и моделирование некоторых патологических процессов в них..... | 70 |
| ГЛАВА 4. Роль нейроэндокринной и гуморальной регуляции репаративной регенерации в условиях нормы и патологии..... | 126 |
| ГЛАВА 5. Доклиническое испытание новых лекарственных средств на моделях патологии слюнных желез..... | 207 |
| Обсуждение результатов и заключение..... | 244 |
| Выводы..... | 287 |
| Практические рекомендации..... | 290 |
| Список литературы | 291 |
| Приложение 1. Программа вычисления показателей посттравматической регенерации ПЧСЖ для программируемого микрокалькулятора МК- 52 | 312 |
| Приложение 2. Таблицы | 314 |

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Актуальность исследования механизмов патологических процессов в СЖ вызвана несколькими причинами. Во-первых, существует практическая потребность в изучении этиологии и патогенеза ряда заболеваний СЖ, количество которых неуклонно увеличивается. Вместе с тем диагностика и особенности лечения этой патологии не претерпели существенного прогресса, что обусловлено почти полным отсутствием функциональных исследований. По данным Seifert и соавторов (1987), заболевания СЖ имеют следующий состав / 9883 наблюдения за 1965 - 84 годы /: 60% опухолевые заболевания, 30% - воспалительные заболевания - сиаладенит, 10% прочие болезни.

Этой патологии подвержен не только человек, но и домашние животные /0,3% от всей патологии собак и кошек, причем у собак в 2 раза чаще/. При гистологическом исследовании обнаружены пять категорий заболеваний: 30% - злокачественные опухоли, 26% - сиаладениты, 9% - кисты СЖ, 9% - инфаркт, остальные 20% включают в себя сиалозы, сиало-литиаз, доброкачественные опухоли, вторичные поражения СЖ при общей или шейной лимфосаркоме или при фибросаркоме (Spongler, Culberton, 1991).

Вторым аспектом этой проблемы является развитие синдромов, для которых характерно нарушение связи СЖ с гомеостатическими функциями организма. В-третьих, есть необходимость в более детальном изучении фунда-

ментальных механизмов адаптации СЖ к экстремальным воздействиям, т.к. существующие сведения о них противоречат общей концепции развития компенсаторных и адаптивных процессов в организме.

Практически, в патогенезе всех видов патологии, особенно редких, существуют неизученные звенья. Например, до сих пор неизвестна этиология синдрома Сьегрена - тяжелейшего системного заболевания. Многообразие клинических проявлений при одном и том же заболевании приводит к значительным затруднениям в их диагностике. Есть потребность в разработке новых способов диагностики и лечения на основе подробного изучения заболеваний.

А это в свою очередь требует наличие адекватных экспериментальных моделей заболеваний, на которых возможно изучение вышеизложенных вопросов. Потребность в изучении этиологии и патогенеза заболеваний СЖ, вызвала интерес у многих исследователей (В.В.Афанасьев,1993;Э-Ф.А. Бичкене,1989; Д.Ш.Дедвариани,1988; Т.А.Губерская,1991; В.С. Колесов 1987; Н.Н.Михайленко,1986; И.М.Рабинович,1985; О.В.Рыбалов,1987; Г.И.Ронь,1992;О.И.Сенчилов,1991; и другие).

Экспериментальные исследования в этом направлении проводятся в основном с использованием моделей воспалительных заболеваний, в то время как не воспалительные болезни СЖ не менее часты. Поэтому актуальной проблемой патофизиологии является разработка моделей всех заболеваний

СЖ, максимально адекватным заболеваниям человека в клинической практике.

Четвертая группа нерешенных вопросов патологии СЖ связана с более широким (скорее биологическим, чем клиническим) кругом вопросов. По традиции идущей от академика И.П. Павлова с начала века, все исследования по физиологии и патологии СЖ связывают с функционированием ЖКТ. Вместе с тем, исследованиями многих авторов показано, что СЖ не только участвуют в пищеварении, но обладают и другими важными функциями. В частности защитно-трофической для тканей полости рта. Слюна также является основным источником буферных систем в полости рта и защищает твердые ткани зубов от деминерализации во время приема пищи. В случае приема ксенобиотиков /лекарств, пищевых добавок и др./ СЖ могут выполнять экскреторную функцию. При развитии патологии почек, СЖ начинают, частично, выполнять выделительную функцию.

В последние 20 лет получила подтверждение гипотеза о инкреторной функции СЖ, что ставит их в ряд органов не только с исполнительной, но и с регуляторной функцией. Установлено, что большие СЖ синтезируют и инкретируют биологически активные вещества, имеющие общее строение: длинные полипептидные цепи, сходные с проинсулином. Обнаружено уже 11 факторов. Наиболее детально изученным из них является фактор роста нервов (ФРН). В 1986 году Р. Леви - Монтальчини /Италия/ и Стэнли Коэн

/США/ за открытие и описание ФРН получили Нобелевскую премию в области физиологии и медицины.

Одновременно с этим, исследователи, главным образом клиницисты, обнаружили и описали функциональные взаимосвязи СЖ с другими органами и системами (Л.Сазама.1971; И.Ф. Ромачева и др., 1987). И только в одной работе утверждается, что патология СЖ не имеет корреляционной связи с состоянием организма (Д. Урбутене, 1980).

Поэтому представляются очень спорными рекомендации ряда клиницистов, в случаях безуспешного консервативного лечения сиаладеноитов в СЖ, их удаление (Г.И.Ронь,1985; В.В. Неустроев,1986; R.Schultz, J. Wood,1983; M.Arrigu, E.Myers,1990). Ряд хирургов предлагают в дополнении с экстирпацией патологически измененных СЖ проводить денервацию ушно-височного нерва (А.М. Солнцев и др.1987; E.Benedek-Spok,T.Szekely,1985), или облучить рентгеновскими лучами (В.С. Колесов, 1987). К такому же результату приводит перевязка протока СЖ /Л. Сазама, 1971; С.Г.Безруков,1991/ или введение в проток затвердевающего клея (R.Zaskawi et al,1988).

Как уже отмечалось выше, ответная реакция /компенсаторная/ СЖ на патогенные воздействия противоречат общебиологической логике. Дело в том, что вот уже много лет утверждается, что в ответ на травму почти не развивается ПТР СЖ и нет их викарной гипертрофии /А.Г.Бабаева,1987/. Все вышесказанное свидетельствуют о необходимости проведения направлен-

ного исследования этих вопросов, позволило бы расширить представление о патогенезе неопухолевых заболеваний СЖ. Разработка адекватных моделей патологии СЖ позволит проводить доклинический скрининг новых, патогенетически обоснованных, методов лечения.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной целью исследования является изучение приспособительных (регенерация) и патологических (воспаление, дистрофия, кистообразование) процессов в слюнных железах в модельных экспериментах и доклиническое испытание действия новых лекарственных средств на этих моделях.

Для достижения поставленных целей были сформулированы следующие задачи:

- а) в теоретической области:
 - разработать адекватные количественные показатели (морфологические и функциональные) СЖ,
 - разработать новые количественные модели для изучения факторов запуска ПТР и ВГ,
 - изучить роль лимфоидной ткани в запуске ПТР и ВГ,
 - изучить роль отдельных звеньев ВНС в процессе ПТР и ВГ,
- б) в экспериментальной области:

- оценить эффективность применяемых в практике методов на развитие ПТР и ВГ с использованием математического моделирования,
- провести доклинические испытания новых: М - холиномилитика КГ-62 и антиоксиданта - дибуната натрия с использованием методов математического моделирования на разработанных моделях воспаления (сиаладенит) и дистрофии (сиалоз) СЖ.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ

На основе методов одно - и многомерного математического анализа данных, разработаны количественные показатели БСЖ. Это позволило впервые показать, что механизмы адаптации БСЖ к травме /сиалотомии/ не противоречат типовому патологическому процессу: развивается ПТР травмированной железы и одновременно возникает ВГ парной железы.

Разработаны новые модели патологии СЖ:

- острого гнойного сиалоаденита,
- термосиалоза,
- кистофиброза,
- математическая модель ПТР и ВГ, и программа для ее обсчета на программированном микрокалькуляторе МК-52,
- модель для поиска гуморальных факторов запуска ПТР и ВГ.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Для исследования патологии в СЖ разработаны новые, адекватные для каждого случая, экспериментальные модели.

2. Модель для изучения ПТР позволила выяснить, что парные СЖ способны к полноценной адаптации в случае повреждения одной из них: большая часть утраченной железистой ткани восстанавливается в поврежденном органе, а полноценность функции слюноотделения компенсируется парной неповрежденной железой. Тем самым показано, что СЖ по своей способности к ПТР не являются исключением из общей закономерности регенерации органов у млекопитающих.

3. В запуске ПРТ принимает участие регионарная лимфоидная ткань. Воздействия на нее (ускорение лимфооттока или замедление его) существенно изменяет течение ПТР.

4. Доказано, что широко используемые в теоретических исследованиях модели гипертрофии СЖ, с помощью снижения резцового прикуса или введения адреномиметиков не являются физиологической гипертрофией, а есть один их видов патологии СЖ - сиалоз.

5. Запуск ПТР СЖ является типовой адаптивной реакцией, закрепленной эволюцией в генотипе, поэтому попытки стимулировать ее путем какого либо воздействия, как правило, безуспешны.

6. Разработанные модели позволили изучить воздействие различных факторов на механизмы развития патологических процессов в СЖ и тем самым успешно решать задачи практической стоматологии. Так обнаружено, что перегревание твердых тканей зубов при их одонтопрепарировании вызывает термосиалоз. Инъекции М - холинблокаторов с целью торможения слюноотделения при свищах, способны вызвать образование кист в последних. На моделях сиаладенитов изучена противовоспалительная эффективность двух новых препаратов.

АПРОБАЦИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Результаты исследований доложены на секции морфологии Московского общества испытателей природы (МОИП) в 1982 и 1989 г. ; на 7-ой Всесоюзной конференции по регенерации (1985); на IV Всесоюзной конференции по физиологии биохимии медиаторных процессов (1985); на научных конференциях по регенерации в ВМА (Ленинград, 1986, 1990); на IV Всесоюзном съезде патофизиологов (Кишинев, 1989); на международной конференции "Раны и раневая инфекция" (Москва, 1993).

ПУБЛИКАЦИИ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

По материалам диссертации опубликовано 37 работ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 335 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 340 источников (187 отечественных, 153 иностранных); иллюстрирована 21 таблицей и 51 рисунком.

ГЛАВА 1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1.СЛЮННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ В СИСТЕМЕ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ.

Большие и малые слюнные железы выполняют много различных функций: пищеварительную, защитно-трофическую, инкреторную, экскреторную, регуляторную (В.Бабкин,1960).Представляется необходимым характеризовать каждую из этих функций отдельно.

Пищеварительная функция

Составной частью функциональной системы питания является пищеварение в полости рта. Неотъемлемым компонентом этих актов является слюноотделение. При жевании пища смешивается со слюной, которая составляет 10-20% количества пищи. У человека и вообще у всех млекопитающих слюна по своему составу является сложным секретом. Важнейшим органическим компонентом слюны является муцин, его молекулы состоят из длинных нитей гликопротеида, делающие слюну вязкой. Благодаря набору ферментов слюна может расщеплять углеводы, белки, липиды, нуклеиновые кислоты и другие сложные тканевые структуры. (Г.Ф. Коротько, 1971, А.П. Левицкий и соавт.,1991).

Роль слюны в гомеостазе тканей полости рта.

На второе место по важности после участия в пищеварении, следует поставить роль СЖ в гомеостазе полости рта. В это понятие вкладывается: защитно-трофическая функция слюны.

Защитно-трофическая роль слюны состоит в увлажнении тканей полости рта, смывании остатков пищи, слущенного эпителия и формирование барьера из муцина и антител типа А. Содержащиеся в слюне буферные системы обеспечивают величину рН в оптимальных пределах. Выделяемые СЖ протеазы, ДНК-аза и РНК-аза осуществляют разрушение вирусов, они же повышают проницаемость стенок капилляров слизистой и тем самым способствуют повышению миграции лейкоцитов в полость рта. К защитной функции слюны относится присутствие в ней ряда факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови. Все это имеет значение для обеспечения надежного местного иммунитета, т.к. микротравмы полости рта пищей возникают ежедневно. Фибринолитические компоненты слюны прямо участвуют в процессах физиологической и репаративной регенерации слизистой оболочки. В слюне есть факторы неспецифического гуморального и клеточного иммунитета: лейкоциты из слизистой оболочки, лизоцим, лактоферрин, интерфероны. Из специфических факторов гуморального иммунитета следует отметить транспорт со слюной антител всех классов, особенно секретного S-Ig A. Главным источником S-Ig A являются малые слюнные

железы. (Л.В. Бейер и соавт., 1985; Gronblad-Saksela, 1986; Grundbacher, 1988; Wilton et al., 1989). Роль слюны в поддержании величины pH в полости рта

Буферная емкость слюны, т.е. ее способность нейтрализовать кислоты и щелочи обычно расценивается как защитный механизм полости рта, функционирующий по принципу саморегуляции. В полости рта действуют облигатные, т.е. всегда присутствующие и факультативные / действие которых может отсутствовать / факторы. Буферная емкость (способность нейтрализовать кислоту и щелочь) обеспечивается тремя основными буферными системами: бикарбонатной, белковой и фосфатной. Бикарбонаты обеспечивают 80% буферных свойств слюны. Второй по значению считается фосфатная система, третьей - белковая (Markku, Arje, 1971; Л.И. Фрейдлин и соавт., 1985; М. В. Галиулина, 1988; В.А. Румянцев, 1989);

Минерализующие функции слюны

Существует тесная связь между состоянием зубов и функцией СЖ. Уменьшение секреции (гипосаливация) или полное отсутствие слюны (ксеростомия) обычно приводят к множественному поражению зубов кариесом. При одностороннем удалении или перевязке протоков слюнных желез поражение зубов кариесом увеличивается на стороне операции. Дело в том, что слюна является источником минеральных элементов для твердых тканей зубов. Омывая поверхность зуба, ротовая жидкость постоянно изменяет ее структуру и состав. Прежде всего, она образует защитную органическую пленку (пелликулу), которая препятствует воздействию кислот на эмаль

зуба. Из слюны на поверхность эмали преципируется кальций, гликопротеины, белки и связанные пептиды, которые участвуют в образовании пелликулы, а также различные бактерии и пищевые продукты. Устойчивость к растворению эмали в жидкой среде также связана с биохимическими свойствами слюны. Слюна взаимодействуя с эмалью, доставляет ей кальций, фосфат, калий и др., что способствует уменьшению микропористости в кристаллической решетке. Подчелюстная слюна - основной источник Ca^{2+} , в среднем она выделяет 2,1 ммоль/л, что приблизительно составляет 75% всего Ca слюны, Фосфор слюны, в основном, представлен неорганическими соединениями /95%/ и лишь небольшая часть /5%/ в виде органических фракций. Основным его источником является ПЧСЖ. Перенасыщенность слюны Ca^{2+} и HPO_4^{2-} для зубов является основным механизмом поддержания постоянства состава их тканей. Он реализуется тремя путями: создает препятствие растворению зубов, облегчает внедрение из слюны в эмаль, регулируется pH слюны. Насыщенность слюны зависит от pH. Подкисление снижает степень насыщенности, а при pH = 6,0 - 6,26 слюна становится ненасыщенной. Дальнейшее подкисление приводит к повышению растворимости эмали. Подщелачивание слюны вызывает противоположный эффект и ведет к камнеобразованию.

НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СЕКРЕЦИИ В СЖ.

Как следует из вышеизложенного, СЖ, выделяя слюну, выполняют ряд важнейших функций в организме. Поскольку выделение слюны находится под регулирующим влиянием нервной системы, то любая патология последней сказывается на функции СЖ: развивается либо избыточное слюноотделение - сиалорея, либо возникает недостаточная выработка и секреция слюны - что в клинике именуется как синдром ксеростомии.

Вопрос о роли нервной системы в регуляции слюноотделения изучается давно начиная с работ И.П. Павлова (И.Хауликэ, 1978; Malfertheiner, Kemmer, 1987). В последнее время обнаружено, что в регуляции секреции слюнных желез принимают участие не только отдельные звенья ВНС, но и другие эфферентные нервы, состоящие из секреторных, моторных и сосудодвигательных волокон. Условно действие различных звеньев ВНС можно разделить на участие в регуляции ионного гомеостаза и в процессах синтеза и секреции белковых веществ. Это действие реализуется через соответствующие рецепторы. Стимуляция М-холино- и бета-адренорецепторов приводит к увеличению объема слюны с определенным электролитным составом. Активация симпатических нервов или фармакологическая стимуляция α -адренорецепторов вызывают секрецию малого объема слюны с неустойчивым электролитным составом. Помимо рецепторов к медиаторам ВНС в СЖ есть рецепторы к другим нейромедиаторам: веществу Р и вазоактивному пептиду (ВИП). Кроме того, в железах есть рецепторы к важным биогенным аминам - серотонину и гистамину.

В секрети ОУСЖ человека холинергическая система занимает ведущее место, тогда как симпатическая система главным образом влияет на ПЧСЖ и ПЯСЖ железы. Клетки большинства слюнных желез млекопитающих специальной адренергической иннервации не получают, а находящиеся в них адренергические волокна, являются сосудодвигательными. По Garrett (1982г.) существует двойная (холин - и адренергическая) иннервация кровеносных сосудов слюнных желез и их миоэпителиальных клеток.

Показано наличие дифференцированного рефлекторного контроля слюно-выделения. Блокада альфа-1- адренорецепторов снижает секрецию амилазы на 30% при жевании и на 75% при вкусовой стимуляции, то есть жевательно-слюноотделительный рефлекс активирует главным образом парасимпатическое звено ВНС, производя слюну с низким содержанием белка (Jensen et al., 1991). Секреция белка ОУСЖ, при парасимпатической стимуляции зависит от модели стимуляции и увеличивается благодаря сопутствующей стимуляции симпатической иннервации (Edvars, 1992).

В ПЧСЖ крысы подтипы альфа-адренорецепторов играют противоположные роли в секреции слюны. Стимуляция альфа-1 вызывает обильную секрецию, в то время как стимуляция альфа-2 подавляет секрецию, вызванную тремя различными видами агонистов (альфа-1, М- холино-, нейрокиненергическим), не оказывая ни какого влияния на реакции опосредованные бета-адренорецепторами (Elverdine et al., 1990)

Прогресс в изучении ВНС позволил обнаружить еще один вид регуляции - пептидэргический. Причем многие биологически активные пептиды локализируются в автономных нервах челюстно-лицевой области. Субстанция Р и кальцитонин-генерируемые пептиды освобождаются из капсаицин-чувствительных афферентных нервов и являются медиаторами повышения проницаемости для белков плазмы крови и антагонистами расширения сосудов. Вазоактивный кишечный полипептид (VIP) и пептиды с n- и c-гистидиновым окончанием (PHI) участвуют в не холинэргическом сосудорасширении и вызывают повышение холинэргической секреции белков. Нейропептиды Y (NPY) оказывают тормозящее воздействие на выход норадреналина из симпатических окончаний и следовательно является медиатором неадренэргической вазоконстрикции (Lundberg, 1989).

При исследовании методом иммунохимии наличия и распространения галанина обнаружено его присутствие во всех отделах ПЧСЖ и ПЯСЖ, включая и клетки подчелюстного ганглия. Галанин вызывает поляризацию клеток ПЧСЖ и деполяризацию ПЯСЖ, т.е. он обладает биологическим действием, как на серозные, так и на слизистые клетки (Копорка, 1992). Частично эти данные подтверждены Hauser-Kronberger и соавторами (1992). При помощи иммунохимического и радиоиммуноного методов в СЖ человека обнаружены многочисленные нервные волокна содержащие VIP, пептид гистидин-метионин (PHM), PNY, пептид Y с C-примыканием (NPYOY). Всего несколько волокон содержали пептид относящийся к гену кальцитонина и

субстанции Р, они были локализованы главным образом вокруг кровеносных сосудов и протоков.

Также в последнее время обнаружено, что один из гормонов СЖ - ФРН (подробнее о нем см. ниже) необходим для нормального функционирования симпатических ганглиев и эпифиза. Авторы делают заключение о функциональной связи между ПЧСЖ и ЦНС через эпифиз (Lahtivirta et al., 1992, Litovski et al., 1992).

УЧАСТИЕ СЖ В РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА С ПОМОЩЬЮ СЕКРЕТИРУЕМЫХ ИМИ ГОРМОНОВ.

СЖ вырабатывают и выделяют в кровь и в слюну пептидные факторы. Они имеют общее строение, в основе которого лежат длинные цепи полипептидов. К ним относятся инсулин, инсулиноподобный белок, глюкагон, фактор роста нервов (ФРН), эпидермальный фактор роста (ЭФР), паротин, эритропоэтин, тимотропный фактор, фактор роста мезодермы, фактор гранулоцитопоэза. Другим общим свойством этих факторов является строение клеточных рецепторов для этих веществ. Это семейство специфических трансмембранных белков большой молекулярной массы /175-190 кДа/. Они включают внеклеточный рецепторный домен, трансмембранный участок из 23-25 гидрофобных аминокислотных остатков и внутриклеточный домен, проявляющий протеинкиназную активность.

Из всех вышеуказанных гормонов наибольший интерес представляют ФРН и ЭФР. Функция этих гормонов связана с тирозинспецифическими протеинкиназами, которые являются онкобелками, вызывающими злокачественную трансформацию клеток с аутокринной секрецией фактора роста. Поэтому функциональные свойства этих гормонов будут рассмотрены более подробно.

ФРН - первый белковый фактор роста, выделенный в чистом виде. Подробная характеристика его представлена в монографиях и обзорных статьях (С.И.Кусень, Р.С.Стойко, 1985; Ч.И.Исанбаев, 1993; Levi-Montalcini, 1987). ФРН выделяется в слюну как комплекс, состоящий из двух α -компонентов /Мв 26500 Да/, стабильного β -димера /Мв 13250-мономера/ и двух γ -компонентов /Мв 28000-мономера/. Полный комплекс прочно связывается с одним или двумя ионами Zn, которые стабилизируют его. Функция α -компонентов неизвестна. β -димеры вызывают образование выростов у нейронов *in vitro*. γ -компонент - сериновая протеаза аргининовой группы (аргининэнтеропептидаза), расщепляющая проФРН на физиологически активную форму. Сигнал запуска синтеза ФРН в денервированных тканях продуцируется макрофагами, контактирующие с дегенерирующими аксонами (Turukowa et al., 1986). Если гормон поступает в кровь, то вступает в связь с основным с α -макроглобулинами (Koo, Stach, 1989).

Выделенный ФРН взаимодействует со специфическими рецепторами двух видов (Skaperb et al., 1985). Кроме того, ФРН индуцирует экспрессию мем-

бранного гликопротеида Th-1, общего для клеток нервной и иммунной систем (Doherty et al., 1987). ФРН обладает широким спектром действия: он способствует росту аксонов симпатических и эмбриональных сенсорных нервных клеток. ФРН необходим для нормального эмбрионального развития симпатических нейронов. Взрослые животные также нуждаются в его присутствии для своей дифференцировки и трофики. Гормон увеличивает скорость поглощения нуклеотидов и глюкозы, регулирует синтез РНК, липидов, осуществляет специфический синтез ряда ферментов. ФРН включен в регуляции холинэргических нейронов ЦНС (Whittemorte, Seiger, 1987). ФРН является самым сильным противовоспалительным агентом. Его активность в 1000 раз выше, чем у индометацина (Banks et al., 1984). ФРН в том числе оказывает влияние на процессы гиперплазии и гипертрофии в самих СЖ. Это влияние частично опосредуется β -адренорецепторами (Schneyer et al., 1990).

Помимо СЖ ФРН в большом количестве содержится в селезенке (Katon-Semba, 1989). Физиологически важными источниками ФРН являются клетки нейроглии, формирующие синапсы ответственных нейронов, т.е. благодаря этому фактору нервные окончания поддерживают гомеостаз самого нейрона. Хемотаксическая активность ФРН для нервных окончаний моторных нейронов помогает направлять их на соответствующие клетки-мишени. Те симпатические нейроны, которые не создают синапсы с клетками, секретируемыми ФРН, погибают. Этим объясняется гибель части нейронов в про-

цессе эмбрионального развития. Помимо нейроглии, снабжение ФРН незрелых клеток дополняется другими источниками из плаценты.

Общебиологическое значение ФРН это нейроиммунная регуляция процессов адаптации и стресс-реакции (Ч.И.Исанбаев,1993).

ЭФР - второй белковый фактор, способен индуцировать быстрое открытие века у новорожденных и прорезывание резца во рту, что частично может быть результатом стимуляции роста эпидермальных клеток и кератинизации. В отличии от ФРН ЭФР является индуктором митозов в ряде видов клеток эпидермальной и не эпидермальной природы: фибробластов, хондробластов, нейроглии. ЭФР присутствует в молоке у человека (80 нг/мл) и у мышей (300 нг/мл). Как и ФРН , этот гормон присутствует в большом количестве в ПЧСЖ самцов мышей, и также синтезируется под контролем тестостерона. На поверхности клеток находится от 40 до 100 тысяч рецепторов к ЭФР. Гормон ЭФР связывается с рецептором и образуется комплекс (микрочластер) на поверхности клетки, который затем погружается внутрь клетки и становится митогеном. В конечном счете наблюдается увеличение продукции РНК, белков и в течение 24 часов синтеза ДНК. Механизм, по которому ЭФР - митоген стимулирует эти реакции неизвестен. Как и для ФРН обнаружено дополнительное место образования гормона - бруннеровские железы двенадцатиперстной кишки (Olsen et al.,1988).

С ЭФР очень сходен человеческий УРОГАСТРОН - гастроинтестинальный гормон, который ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке. Почки

интенсивно синтезируют ЭФР: препроЭФР содержится в клетках восходящего колена петли Генле и дистальных канальцах, с мочой постоянно выделяется несколько видов пептидов ЭФР. В клетках канальцев есть и рецепторы ЭФР, связывание с которыми вызывает активацию синтеза ДНК и митогенез. Таким образом функция ЭФР в почках - физиологическая регенерация эпителиальных клеток с целью сохранения непрерывности поверхности канальцев.

Оба гормона (ФРН и ЭФР) принимают участие в механизмах адаптации ЖКТ к патогенным факторам. Этот вопрос будет изложен ниже в собственных исследованиях.

Третий полипептидный гормон был обнаружен в ОУСЖ быка и поэтому получил название ПАРОТИН. Позднее установлено, что он присутствует в подчелюстных железах / S -паротин/. Некоторое количество паротина поступает в слюну /паротин-А/ и мочу -уропаротин. Все виды паротина отличаются друг от друга молекулярной массой. Главной точкой приложения гормона является фосфорно-кальциевый обмен в костной и хрящевой ткани. В его отсутствии уменьшается число пролиферирующих хондробластов, нарушается их ориентировка, развивается дистрофия хрящей. При введении развиваются многочисленные другие эффекты: гипергликемия, гипохолестеринемия, гипопропротеинемия. Изменяется качественный состав белка в крови. Снижается содержание кальция в крови с одновременным увеличением включения его в минерализованные ткани. Паротин стимулирует ге-

мопозз, а также повышает проницаемость гистогематических барьеров (О.И.Сукманский,1991).

В слюнных железах многих животных обнаруживается ИНСУЛИНО-ПОДОБНЫЙ БЕЛОК (исследования Е.А. Шубниковой), состоящий как и инсулин из двух пептидных цепочек А и Б. Сходство этого белка и инсулина не только в химическом строении, но и в биологических свойствах: он снижает уровень сахара в крови. Этот фактор вырабатывается в клетках гранулярного отдела протоков слюнных желез. При экспериментальном диабете его продукция резко увеличивается, т.е. в какой то степени компенсируется недостаточность инсулярного аппарата поджелудочной железы (Е.А. Шубникова, Г.Ф. Коротько, 1986).

В слюнных железах обнаружены и другие ростковые факторы: тимоцит - трансформирующий фактор роста, факторы роста мезодермы, эндотелия, факторы, усиливающие рост эритроцитов и гранулоцитов. По мнению Грина /1971/ все эти факторы представляют собой либо энтеропептидазы, либо комплекс с энтеропептидазой. Сама по себе фермент энтеропептидаза является фактором роста мезенхимы. В зависимости от разных комбинаций этот комплекс будет выполнять ту или иную функцию (О.И.Сукманский,1991).

ЭРИТРОПОЭТИН (гормон контролирующий образование и созревание эритроцитов) относится к тем факторам, которые присутствуют в СЖ не всегда. Доказано, что иммунореактивный эритропоэтин секретируется в ПЧСЖ и эта секреция опосредована адренэргическими рецепторами (Vossini

et al.,1990).Скорее всего синтез эритропоэтина в СЖ происходит при определенных специфических условиях, таких как гемолитическая анемия (Tatemoto,Mori,1991).

Кроме того, слюнные железы являются местом образования ферментов, с помощью которых образуются гормоноподобные вещества: РЕНИН, который через образование ангиотенина вызывает сужение кровеносных сосудов, и КАЛЛЕКРЕИН, который активирует образование кининов, резко повышающих проницаемость кровеносных сосудов и снижающих их тонус, они вызывают боль и ряд других эффектов. Экзокринное и эндокринное выделение каллекреина из крысиной ПЧСЖ было понижено после парасимпатической и бета - адренэргической стимуляции, но сильно понижалось после альфа-адренэргической стимуляции (Berg et al.,1990).Парасимпатическая денервация СЖ у крыс усиливает каллекреиновую активность, тогда как симпатическая денервация не имеет эффекта (Uddin,1989).

Обобщая представленные литературные сведения, можно сделать вывод о том, что система СЖ, обладающая рефлекторной экзокринной функцией, а также являющаяся органом с эндокринной функцией, принимает участие в регуляции гомеостаза многих органов и тканей организма. Следовательно, любая патология системы СЖ неблагоприятно сказывается на состоянии гомеостаза целостного организма. Поэтому изучение патологии СЖ представляет интерес не только для врачей узкого профиля - стоматология, но и для теоретической медицины в целом.

1.2. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ПАТОЛОГИИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ И ИХ МОДЕЛИРОВАНИЕ.

Типовые формы патологии слюнных желез можно разложить на две большие группы: опухолевые и неопухолевые заболевания. По данным как отечественных так и зарубежных ученых, большинство больных, обращающихся к стоматологу (60%) - это больные с опухолями. У других 40% больных встречаются следующие виды патологии: сиаладениты - воспалительные заболевания, сиалоаденозы - дистрофические процессы, слюннокаменная болезнь (сиалолитиаз) - образование камней в протоках слюнных желез, инфаркты и кисты слюнных желез. Кроме того, в слюнных железах часто развиваются дистрофические процессы при системных заболеваниях типа коллагенозов. К патологии следует отнести также посттравматическую регенерацию слюнных желез (Seifert, 1987).

1.2.1. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ - СИАЛАДЕНИТЫ

В настоящее время около половины стоматологических хирургических заболеваний приходится на воспалительные процессы в челюстно-лицевой области и их число продолжает увеличиваться, что объясняется изменением вирулентности микрофлоры, ее быстрой адаптацией к фармакологическим

препаратам, сдвигам в реактивности организма. Воспалительные заболевания слюнных желез - сиаладениты составляют от 2 до 5% от общего числа всех стоматологических заболеваний (В.В.Афанасьев,1993). Поэтому лечение сиаладенитов является актуальной проблемой клинической стоматологии. Несмотря на исследования многих ученых существенного успеха в сокращении сроков лечения нет (докторские диссертации последних лет - С.Г.Безруков,1991;Г.И.Ронь,1992;В.В.Афанасьев,1993). Поэтому есть практическая потребность в разработке новых методов лечения .Причем эти методы лечения должны базироваться на иных теоретических предпосылках, т.к. эффективность лечения основывающаяся на существующих представлениях об этиологии и патогенезе сиаладенитов уже не может быть увеличена.

Рассмотрим некоторые спорные и неясные вопросы этиологии и патогенеза сиаладенитов. Однозначно всеми авторами сиалоадениты разделяются на острые и хронические.

Острые сиаладениты делятся на две группы (по причинам возникновения). Первая группа сиаладениты вирусной этиологии: где наибольшую долю, в нашей стране, составляет вирусный паротит (Д.В. Виноградов - Волжинский, В.А.Шаргородская,1976). Ко второй группе относятся сиаладениты возникающие вследствие разных общих и местных причин, что дает основание называть их неспецифическими (Л. Сазама, 1971).Сиаладениты возможны при внедрения инфекции в слюнные железы: 1) через раневой канал, 2) через проток (каникулярный путь), 3) гематогенный, 4) лимфоген-

ный, 5) восходящая инфекция со стороны полости рта, 6) инфекция, переходящая с соседних областей.

Как уже отмечалось, в норме протоки СЖ и сами железы не содержат микрофлоры, поэтому для того, чтобы патогенный фактор оказал воздействие, необходимы предрасполагающие факторы, т.е. условия. К ним относятся местные факторы: травматическое повреждение железы, сдавление, сужение или перевязка протока с лечебной целью при свищах его. Последнее обстоятельство исследовано в диссертации С.Г. Безрукова (1991)

К общим факторам относятся тяжелые заболевания, приводящие к угнетению иммунитета (иммунодефициты и др.), причины, приводящие к нарушению секреторной функции желез, такие как хирургический стресс (А.В.Клементов,1975), травма железы при даче наркоза (Kimura et al.,1993), паралич секреторных нервов при шоке. Снижение секреторной функции может быть вызвано аутоиммунным механизмом после перенесенной вирусной инфекции вне слюнных желез. Важное значение в работе слюнных желез имеет нормальное состояние других отделов желудочно-кишечного тракта. Многие заболевания ЖКТ приводят к перенапряжению функций слюнных желез с последующим их истощением, в результате чего развивается гипосаливация, которая длительное время может оставаться незамеченной и в дальнейшем приводит к нарушению бактерицидной функции слюны (Nacchiero et al.,1978).

Среди прочих неспецифических сиаладенитов все авторы выделяют лимфогенный паротит. Авторы утверждают, что воспалительный процесс начинается с лимфаденита ближайших к железе л/у, а затем процесс переходит на лимфоидную ткань, расположенную внутри ОУСЖ (Л. Сазама, 1971; И.Ф. Ромачева и соавт., 1987; В.В. Афанасьев, 1993). Как и почему инфекционный процесс ретроградно (!) поступает в СЖ при этом виде сиаладенита, неизвестно.

Еще более сложным является выделение понятия "хронический" сиаладенит. Согласно современным исследованиям в теоретической медицине существует два принципиально различных вида хронического воспаления: вторично-хроническое и первично-хроническое. Вторично-хроническое воспаление это переход острого воспаления в затяжное в результате нарушения функций нейтрофилов. Первично-хроническое воспаление это принципиально иной процесс, патогенез которого связан с изначальным дефектом системы макрофаги - фибробласты (Д.Н. Маянский, 1991). В исследованиях клиницистов понятие "первично-хроническое воспаление отсутствует, хотя есть прямые доказательства того, что часть хронических сиаладенитов именно такой природы (О.В. Рыбалов, 1985; Walt van der 1987; П.И. Ивасенко и соавт., 1992; В.В. Афанасьев, 1993).

В литературе описаны модели воспроизводящие острое воспаление СЖ. В отечественной литературе это наиболее полно и обстоятельно сделано В.М. Короповым (1949). Автор описал модели асептического и гнойного воспали-

ния, посттравматическую регенерацию ОУСЖ у собаки. Проведен анализ соотношения между морфологией и функцией СЖ. Было отмечено, что при асептическом воспалении при не очень выраженных структурных изменениях, имеет место резкое угнетение функции СЖ. В то же время восстановление слюноотделительной функции опережает структурное восстановление, т.е. идет функциональная компенсация. При гнойном сиаладените обращает на себя внимание разрастание междольковой соединительной ткани при одновременной атрофии части ацинарной ткани.

Описано моделирование сиаладенитов на крысах. Хотя надо признать, что по целостности и системности описания они уступают работе В.М. Коропова. Больше всех моделей (10) описано в докторской диссертации А.Ф. Коваленко (Одесса, 1981). На крысах исследована главным образом биохимическая активность ферментов в СЖ в условиях патологии. Отсутствуют сведения по морфологии. Нет описания системных показателей воспаления. Автором приведены данные по биометрии веса СЖ. Судя по цифрам это влажная масса желез, величины их не совпадают с данными других авторов, в некоторые сроки исследования в два раза выше, (А. Н. Гансбургский, 1989). Приведены возрастные данные по "саливации". Поскольку не описан метод изучения слюноотделительной функции, то сравнить представленные данные с другими исследованиями не представляется возможным.

А.Ф. Коваленко описана модель обтурационного субмаксиллита. По данным автора на третьи сутки возникают обширные некрозы и развивается воспаление. Эти данные противоречат другим исследованиям, в которых данная процедура приводила к атрофии СЖ (Bhastar et al., 1956; С.Г. Безруков, 1983). По - видимому, автор вместе с выводным протоком перевязывал сосуды СМЖ, что и вызвало ее ишемический некроз. Далее описана модель скипидарного паротита: через кожу вводилось 0,2 мл 33% скипидара, что приводило через 48 часов к некрозам. Автор сообщает, что эта модель соответствует серозному асептическому воспалению ОУСЖ. При этом наблюдается резкое снижение активности протеаз и РНК-аз.

В качестве модели травматических паротита и субмаксиллита предлагается многократное сдавление ткани СЖ пинцетом. Затем рана засыпалась стрептоцидом и пенициллином. Объем травмы не указан, дозы препаратов то же. В результате в ОУСЖ активировался протеолиз, снижалась активность РНК-азы, в ПЧСЖ наоборот активировалась РНК-аза.

Таким образом существующие модели острых сиаладенитов не дают полной картины местных и системных изменений при данной патологии и следовательно не могут дать четкого ответа при испытании на них новых противовоспалительных средств.

1.2.2. НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Травма слюнных желез редкая патология в общем, количестве стоматологических больных и в мирное время является, как правило, результатом случайных травм, или что более часто оперативных вмешательств на шее, ветви челюсти и т.д., в том числе при оперативном лечении доброкачественных или злокачественных опухолей слюнных желез. Из экспериментальных исследований на животных и клинических наблюдений сделан вывод о слабой способности железистой ткани к такого рода регенерации (А.Г.Бабаева,Е.А.Шубникова,1979;И.Ф.Ромачева и соавт.,1987).

По способности к обновлению клеток (физиологической регенерации) СЖ относятся к категории медленно обновляющихся органов. По данным Cameron (1970) время обновления клеток ацинусов ПЧСЖ у мышей 185 дней, а МИ составляет 0,4 - 2,6 промилле (Н.В.Красильникова,1962).У крысы в ПЧСЖ продолжительность клеток канальцев 62 суток и 125 суток у ацинарных клеток. При этом стромальные клетки перемещаются вместе с эпителием, образуя его микроокружение. Предшественником ацинарных клеток служит эпителий вставочных протоков (Zajicek et al.,1985).В другой СЖ крысы расчетная длительность жизни клеток в протоках и ацинарных клетках около 200 дней (Schwartz-Arad et al.,1988). После травмы СЖ пролиферация усиливается: пик ее приходится на вторые (Т.П. Порадовская, 1973), третьи (Н.В. Красильникова, 1962), пятые (П.П. Гусак,1980).В запуске посттравматической регенерации (ПТР) активное участие

принимает собственный гормон СЖ -ФРН (Schneyer, Humphreys-Beher,1990).

Из экспериментальных исследований сделан вывод о неспособности слюнных желез к викарной гипертрофии (ВГ), что является исключением из общей закономерности развития ПТР. Эти данные, полученные А.Г. Бабаевой (1965) постоянно цитируются в отечественной литературе (Л.Д. Лиознер, 1982; А.Г. Бабаева , 1987).

Вместе с тем данные других авторов свидетельствуют иное. Так П.П. Гусак (1980) показал, что оценка регенерации только по величине пролиферации клеток является методически неадекватным методом. Дело в том, что усиление пролиферации после травмы СЖ служит не столько для ликвидации дефицита секреторных клеток, сколько для восстановления явления вторичной дегенерации и дистрофии в СЖ.

Железистая ткань способна к регенерации даже в условиях *in vitro* . Срезы СЖ крысы облученные лазером быстро восстанавливают все поврежденные структуры: ацинусы, протоки , путем пролиферации клеток (Takahashi et al.,1993).

Группа исследователей из Иерусалима (Schwartz-Arad et al.,1991) установили, что после экстирпации одной из ПЧСЖ в парной железе развивается викарная гипертрофия другой. На третьи сутки опыта на 54% увеличивается число ацинарных клеток. Затем оно снижается до нормы. Напротив к 14 дню опыта увеличивается количество протоковых клеток, по

сравнению с нормой. Вначале увеличивается число междольковых клеток, а затем на вторую неделю отчетливо увеличивается число клеток исчерпанных протоков. Т.е. наблюдается дивергенция клеточного поведения при развитии викарной гипертрофии контралатеральной ПЧСЖ. Еще более наглядные данные о способности СЖ к регенерации получены в условиях патологии.

Посттравматическая регенерация всегда связана с повреждением (резекцией, термическими воздействиями: лазер или криодеструкция; патогенным воздействием химических веществ). Поэтому любая посттравматическая регенерация начинается с воспаления, без которого она возможно и не может начаться. То есть посттравматическую регенерацию можно рассматривать одновременно как острый асептический сиаденит. Во время течения воспалительной фазы регенерации возможна вторичная альтерация, вследствие расстройств микроциркуляции и нарушения нервной трофики (П.П.Гусак,1980). Действительно регенерация ОУСЖ морской свинки после повреждения ткани железы химическим веществом (аминохиолин, в/в), который вызывает образование некрозов, сходна по срокам с резекцией. Пик пролиферации приходится на 72-84 часа после воздействия (Rao,Reddy,1976). Введение этионина в течении недели приводит на 4 день после прекращения введения к увеличению индекса меченных клеток до 4.5% в ацинусах ОУСЖ крысы (Leeb,1978).

Еще одним видом патологической регенерации является восстановление структур СЖ после атрофии. Причиной атрофии могут быть камень внутри протока, скопление вязкой слизи при кистозной фиброзе, сдавление протока извне. Иногда эта процедура проводится искусственно при свище СЖ. В экспериментах показано, что вскоре после лигирования протока ПЧСЖ у крысы возникает расширение протока, на 7 день ацинусы сморщиваются и частично разрушаются. В них увеличивается содержание кальция и калия, и снижается уровень натрия (Sagstrom et al., 1989). Следует отметить, что эти процессы не затрагивают клетки вставочных протоков и миоэпителиальные клетки. Наблюдается взаимная гипертрофия контралатеральной железы со сходным изменением состава ионов в ней. В контралатеральной железе отмечается усиление гиперпластических процессов (Walker, 1987). Если снять после этого лигатуру, то возникают обратные процессы регенерации ацинарной ткани. Вначале прогрессивно увеличивается масса канальцевой ткани, путем гипертрофии, т.к. не увеличивается число меченых бромдиоксиуридином клеток. Через 3 и особенно через 4 недели после устранения закупорки протока наступает полная регенерация ацинусов. Анализ метки позволяет сделать вывод, что в данном случае восстанавливаются оставшиеся ацинарные клетки без процесса пролиферации (Minabe, 1989).

На этой же модели (10 ПЧСЖ человека с закупоркой протока и 20 желез после облучения) проведено иммуногистохимическое изучение ряда белков:

α -амилазы, лизоцима, цитокератина, белка-S-100 и секреторного компонента. Оказалось, что при развитии патологии иммунная реакция на белки становилась слабой и почти полностью исчезала при умеренном поражении желез. Протоковые клетки содержали цитокератин, часть из них взаимодействовала с антисывороткой против секреторного компонента, но другие белки в протоках не наблюдались. Слизистые клетки не содержали белков и почти не реагировали с лектинами SBA и UEA-1. Таким образом при развитии атрофических процессов в СЖ некоторые белки более подвержены дегенерации, чем радикалы полисахаридов связывающие лектины (Tatemoto, 1990).

В комплексном хирургическом лечении ряда злокачественных опухолей слюнных желез, применяется местное облучение. В зависимости от примененной дозы развивается нарушение структуры от незначительных изменений в цитоплазме до полного разрушения ацинарных клеток. После облучения малыми и средними дозами сохраняется способность желез практически полностью восстанавливать структуры. Нормальное строение железа приобретает только в том случае, когда сохраняются ацинарные клетки. (Norbert et al., 1988). Клинически у облученных больных в течение 9 месяцев после окончания лучевой терапии в 70% случаев развивается увеличение ПЧСЖ (Moriguchi et al., 1988). С другой стороны уже после первой недели облучения уровень слюноотделения понижается на половину, а через 3 года полностью выключается. Более чувствительными к облучению оказались се-

розные клетки ацинусов (Norbert,1986). Это в свою очередь объясняет увеличение кислых муцинов в слюне больных (Stephens et al.,1986). После облучения развивается острый серозный сиаладенит, который в зависимости от дозы облучения, бывает трех стадий: первая - умеренное интерстициальное воспаление с атрофией отдельных железистых ацинусов, вторая - усиление воспаления и развитием склеротических изменений наряду с метаплазией эпителия протоков, третья стадия - цирротическая перестройка железистой паренхимы с окончательной атрофией ее при продолжающемся воспалении интерстиция. Сиалоаденит захватывает преимущественно ПЧСЖ и ОУСЖ.

С целью заместительной терапии при лучевой атрофии СЖ и других видах патологии приводящей к выраженной ксеростомии активно изучается пересадка больших СЖ. Для предотвращения вышеописанной патологии при лучевой терапии (по поводу злокачественных опухолей губ, языка, гортани и пищевода) предлагается предварительное удаление СЖ, их консервация на время лучевой терапии и последующей реплантации (O'Dell et al.,1983).

Для пересадки СЖ чаще всего используется гомогенат, который затем имплантируется ортотипически (ложе слюнных желез) или гетеротипически (например в язык). В зависимости от метода пересадки, сроков консервации и др., удается получить регенерацию ацинарных структур и протоков.

Окончательное формирование имплантата происходит через месяц после операции (Sendler et al.,1984) Т.к. выводной проток при такой технике им-

плантации, не восстанавливается функциональная активность имплантатов носит только эндокринный характер. В данном случае, для нас принципиально важно, что железистая ткань больших СЖ способна регенерировать и быть функционально активной после этого.

Таким образом, существуют противоречивые сведения о регенерации больших СЖ. Одни авторы считают ткань СЖ слабо реагирующей на экстремальные воздействия. Другие напротив доказывают полноценное восстановление СЖ после травм, удаления камней из протоков и т.д. Обращает на себя внимание тот факт, что для оценки регенерационной способности, как правило, используются морфологические методы (гистология, гистохимия) без оценки функций СЖ.

Для моделирования посттравматической регенерации СЖ чаще всего используют метод частичной резекции органа. Несомненным достоинством этого метода является: во-первых, возможность точно дозировать объем травмы, во-вторых, оценить способность (потенцию) к восстановлению органа в зависимости от объема удаленной ткани (Т.Б. Тимашкевич, 1972).
Описаны и другие способы повреждения СЖ: нанесение ожога иглой (Т.П. Порадовская, 1972; П.П. Гусак, 1980); поражение железистой ткани химическим веществом - аминохинолин в/в (Rao, Reddy, 1976).

Недостатком всех вышеописанных методов является отсутствие способа определения оставшейся величины железы и следовательно невозможно точно определить количество регенерировавшей массы СЖ.

1.2.3. ЗАБОЛЕВАНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ НЕОПУХОЛЕВОЙ ПРИРОДЫ, ПРИНИМАЕМЫЕ ЗА ОПУХОЛИ

Как следует из материалов предыдущей главы СЖ принимают участие в регуляции самых различных функций организма, поэтому ткань СЖ реагирует на многие изменения, как физиологического (беременность, климакс и др.) так и патологического характера. Все отклонения в морфологии и физиологии СЖ в целом наблюдаются либо в виде атрофий, либо гипертрофий. Частота этих симптомов у человека и у животных неодинакова: намного чаще встречаются гипертрофия СЖ (Spagler, Culbertson, 1991). У человека гипертрофия СЖ (опухание) принимается за опухоль, что по гистологической классификации ВОЗ относится к "заболеваниям неопухоловой природы, принимаемым за опухоли". Состояние гипертрофии может быть самостоятельным (первичным), либо проявляться вторично при голодании, в связи с высоким потреблением крахмала в слабо развитых странах (Brush et al., 1989), в результате облучения, при эндокринных и обменных заболеваниях (И.Ф. Ромачева и соавторы, 1987). По предложению Рауха (1959) вторичные гипертрофии объединены термином - сиалозы, т.е. гипертрофии возникающие в результате реактивно-дистрофических процессов.

Некоторые авторы (А.В.Клементов, 1975) к опухолеподобным заболеваниям относят еще и кисты слюнных желез.

Изучение этиологии и патогенеза гипертрофий СЖ затруднено из-за отсутствия адекватных экспериментальных моделей.

1.2.4. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЖЕЛЕЗИСТОЙ ТКАНИ

Одним из важнейших механизмов регулирующих слюноотделительную функцию СЖ является жевательно-слюноотделительный рефлекс. Акт жевания напрямую связан с высотой прикуса - положением зубных рядов верхней и нижней челюсти с наибольшим количеством контактов. При изменении и высоты прикуса изменяется и жевательно-слюноотделительный рефлекс (Anderson et al., 1985). Высота прикуса и связанная с ней окклюзивно-фасциальная морфологическая интеграция, как оказалось в экспериментах на крысах и бабуинах, существенно зависит от консистенции пищи: кормление животных мягкой пищей приводит не только к развитию патологии зубочелюстной системы, но и оказывает влияние на морфологию всей ветви нижней челюсти (Mc Fadden et al., 1986), снижая массу СЖ. При кормлении самцов крыс жидкой пищей уже через 9 дней развивается атрофия СЖ. Причем этот процесс проявляется в различных железах в разной степени. Объем ацинарных клеток ОУСЖ уменьшается на 33%, а клеток ПЧСЖ на 15%, а морфология ПЯСЖ не зависит от изменения жевательного рефлекса. Кроме того, наблюдается гибель части ацинарных клеток

(Scott,Gunn,1991).При переходе на жидкую диету на поверхности ацинарных клеток уменьшается количество рецепторов для медиаторов ВНС на 25-35%.Напротив переход на твердую пищу вызывает увеличение функциональной активности и вследствие этого интенсивную гипертрофию ОУСЖ (Hall,Schneyer,1983).При устранении парасимпатической или симпатической иннервации перед изменением диеты приводит к частичному торможению гипертрофии (в среднем на 50%). Устранение обоих автономных нервов вызывает полное торможение. Введение ФРН не влияло на изменения, вызванные денервацией (Schneyer et al.,1992).В процессе роста ацинарных клеток японских ортодонтот (Hioki et al.,1983),которые показали изменение функций СЖ при увеличении площади опоры резцов. Произошло изменение только функции одной из желез - ПЧСЖ , существенно снизилась секреция и концентрация белка в слюне. Помимо нервной регуляции, морфофункциональное состояние СЖ контролируется половыми гормонами. Установлено, что при кастрации возникает атрофия клеток стенок выводных протоков желез, а после введения тестостерона наоборот гипертрофируются протоковые клетки (Curbelo et al.,1987). Существует еще два вида физиологической гипертрофии: компенсаторная и викарная. Викарная гипертрофия (гипертрофия парной интактной железы в ответ на травму другой железы), по мнению многих авторов, почти не развивается (А.Г. Бабаева, Е.А.Шубникова,1979).Компенсаторная гипертрофия это гипертрофия клеток оставшихся в железе после воздействия патогенного агента. Показано, что

на 3-и сутки после экстирпации ПЧСЖ в контралатеральной железе на 54% увеличилось число ацинарных клеток. Затем их количество постепенно снижается до нормы. Напротив, к 14 дню опыта увеличивается число протоковых клеток, по сравнению с нормой. Причем вначале увеличивается число междольковых клеток, а лишь во вторую неделю отчетливо увеличивается число клеток гранулярных протоков. Т.е. наблюдается дивергенция клеточного поведения при развитии विकарной гипертрофии ПЧСЖ (Schwartz - Arad et al., 1991).

После пломбировки выводного протока ПЧСЖ быстротвердеющим составом также развивается विकарная гипертрофия. Состав стимулированной пилокарпином слюны из этой железы не изменяется. Однако скорость выделения ее несколько снижена (Sagstrom et al., 1989).

Обобщая приведенные данные можно заключить, что благодаря компенсаторной приспособительной реакции СЖ способны к адаптации в ответ на воздействия на них извне. Характер ответной реакции зависит от вида железы, на которую оказано воздействие.

Помимо вышеизложенных видов физиологической гипертрофии СЖ существует большое количество других, вторичных гипертрофий. Часть из них является сиалозом, но есть гипертрофии с неясным механизмом развития. Как уже отмечалось понимание механизмов развития гипертрофий СЖ (в данном случае это патологическое состояние, не связанное с физио-

логической потребностью организма) напрямую зависит от наличия моделей этого заболевания.

1.2.5.КИСТЫ И КИСТОФИБРОЗ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Киста - это патологическая полость в органе (в данном случае слюнной железе), стенка которой выстлана фиброзной тканью и часто выстлана эпителием. Содержимое кисты может быть жидким, но может быть и кашицеобразным. Наиболее часто встречаются кисты в малых слюнных железах, а наиболее редки в околоушной железе. Различают врожденные и ретенционные (от задержки выведения секрета) кисты. Вопросы этиологии и патогенеза кист СЖ достаточно хорошо изучены (С.Г. Безруков, 1983). Вместе с тем в настоящее время изучение образования кист в СЖ стало актуальным вопросом в связи с тем, что это оказалось удачной моделью для изучения кистофиброза (муковисцидоза) наследственного заболевания, передаваемое по аутосомно-рецессивному типу (Davis,1987). Муковисцидоз это экзокринопатия, самое частое генетически обусловленное заболевание, характеризующееся тяжелым течением и высокой летальностью. Средняя продолжительность жизни при этом заболевании в настоящее время 14 лет. Болезнь проявляется в гомозиготном состоянии, в России это составляет 750 новорожденных в год, а носителей (гетерозит) примерно 15 млн человек. Вследствии мутации гена (ген CF), уже описано 170 вариантов ,нарушается

транспорт хлора через апикальную мембрану, увеличивается реабсорбция иона натрия, нарушается электролитный состав и клетки выделяют секрет повышенной вязкости. Задержка вязкой слизи с нарушенными физико-химическими свойствами в выводных протоках желез, особенно в поджелудочной железе вызывает их обтурацию и кистознофиброзное перерождение. В патологический процесс вовлекается печень с последующей ее жировой инфильтрацией и бронхолегочный аппарат, где формируется обструктивный синдром с присоединением вторичной инфекции, из-за снижения иммунитета, особенно угнетается образование S-Ig A, (Hein, Brock, 1989; Н.И. Капранов и др.,1992).

Кистозный фиброз возникает во всех тканях содержащих секреторный эпителий, но в разной степени. В большей степени страдают клетки эпителия эндодермального и мезодермального происхождения, но не эктодермального происхождения (Bakster,1990).Ген CF экспрессируется в основном в железах слюнных, поджелудочной и потовых (Collins,1992).В России наиболее часто встречаются мутации 3821 delT и 1677 delTA. От вида мутации зависит степень вовлечения в процесс тех или иных органов (А.,Г.Чучалин,Е.И.Сомильчук,1993). Специальное изучение структуры и функции СЖ при кистофиброзе (Davis,1987) показало, что наибольшие изменения отмечаются как в структуре, так и в слюне ПЧСЖ, тогда как в ОУСЖ практически изменений нет. В ПЧСЖ обнаружено дефектное фосфорилирование кальмодулин связанного белка (Shori,1989),а в слюне увели-

чено содержание простагландинов E_2 и E_2 альфа, из-за нарушенного метаболизма арахидоновой кислоты (Rigas et al., 1989). При кистофиброзе стимуляция слюноотделения М - холинопрепаратами дает слюну со сниженной концентрацией иона калия, из-за нарушения регуляции высвобождения (Izutsu et al., 1989) Другими авторами показано, что при кистофиброзе снижается количество выделенной слюны в ответ на стимуляцию витамином С . Кроме того стимуляция не приводит к увеличению концентрации в ней иона натрия и аниона хлора. Напротив в ней увеличивается содержание кальция и PO_4 (Davis et al., 1990). Одной из причин инфекционных осложнений при кистофиброзе является скопление *Pseudomonas aerogenosa* в железах со слизистым секретом (ПЧСЖ, ПЯСЖ) (Komijma et al., 1989). Следовательно при системном заболевании - кистофиброзе изменяется функция СЖ, что позволяет использовать их для моделирования этой патологии с целью изучение патогенеза.

В настоящее время есть модели кистофиброза слюнных желез, где воспроизводится одно из звеньев патогенезе: нарушение обмена бикарбонатов. Но нет адекватной модели воспроизводящей развитие патологии слизообразования, которая производит закупорку выводных протоков (Hunsinger et al, 1989).

Пока в качестве модели кистофиброза предлагается многократное введение изопротеренола или резерпина (центральный симпатолитик), т.к. при этом проявляются определенные морфологические и физиологические признаки

характерные для кистофиброза (Muller, Roomans, 1987). Но эта модель не пригодна для изучения механизмов развития слизистых пробок в воздухоносных путях (Rogers et al., 1990). На этой же модели не подтверждается тот факт, что закупорка выводных протоков СЖ обусловлена густой слизью (Sagstrom et al., 1989).

Сделана попытка смоделировать кистофиброз изменением водно - солевого баланса с помощью многократных введений диуретиков. В результате этого происходит снижение уровней внутриклеточного натрия и калия, но морфологически отмечаются незначительные изменения в поджелудочной железе и ПЧСЖ (Von Ojler, 1992).

Изучение механизмов резерпинового кистофиброза показало, что при этом на поверхности клеток в десять раз увеличивается число альфа-2-адренорецепторов (Luchelli-Fortis, 1990). А стимуляция этих рецепторов подавляет секрецию слизи вызванную М - холинолитиком (Elvergin et al., 1990).

1.2.6. ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ГИПЕРТРОФИИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

(СИАЛОЗЫ)

Как уже отмечалось, существует большая группа заболеваний СЖ, для которых единственным симптомом является гипертрофия желез, затем к ней присоединяется симптом ксеростомии (снижение выделения слюны). Данный симптомокомплекс возникает в результате аллергического, гормонального,

нейрогенного или алиментарного заболевания. В основе патогенеза данного вида гипертрофий лежит нарушение выделения из ацинарных клеток синтезированного секрета (И.Ф. Ромачева и соавторы, 1987).

ПОСТАМПУТАЦИОННЫЙ СИАЛОЗ СЖ У ГРЫЗУНОВ

Основываясь на важной роли высоты прикуса в морфо - функциональном состоянии СЖ Wells с сотрудниками, искусственно снижая прикус резцов (путем многократного их скусывания) описали гипертрофию ПСЧЖ у крыс. Это открытие послужило толчком для целой серии исследований. Подробно изучено у каких животных, с какой частотой скусывать резцы и какие (верхние или нижние)(А.Г.Бабаева,Е.А.Шубникова,1979).Методами биометрии и световой микроскопии показано, что после ампутации резцов гипертрофируется только ацинарный отдел СЖ, особенно в ПЧСЖ (Curbelo et al.,1987). Авторами модели экспериментальной гипертрофии СЖ после снижение высоты прикуса косвенными методами показано, что механизм развития гипертрофии, возможно, связан с медиаторами симпатического звена ВНС (Wells,1963).Показано, что предварительное выключение эффекта действия нейромедиаторов, путем блокады их рецепторов, не являются единственным фактором в развитии экспериментальной гипертрофии железистых клеток: вклад симпатического звена (реализуемого через β - адренорецепторы) составил всего 8%, а парасимпатического - 20%, тогда как ам-

путация резцов дает 63 -74% от всех факторов действующих на возникновение гипертрофии.

Менее исследованы дальнейшие механизмы, возникающие вслед за активацией нейрорецепторов. За счет каких энергетических и биосинтетических процессов осуществляется развитие гипертрофии? Nicolau и соавторы (1978) обнаружили активацию ключевого фермента пентозо-фосфатного цикла (глюкозо-6-фосфатазы) уже после первой ампутации. Авторы трактуют этот факт как явление подготовки клеток к биосинтетическим процессам. Вместе с тем сравнение общего количества макроэргов при возникновении различных видов гипертрофий обнаружило зеркальную противоположность в направленности процессов. При физиологическом усилении секреции в ПЧСЖ , в ней снижается уровень только креатинфосфата, но не АТФ, одновременно увеличивается уровень неорганического фосфата. В случае развития постампутационной гипертрофии, концентрация АТФ увеличивается только у 17% крыс, а уровень неорганического фосфора на 22% ниже нормы (Nicolau, Ferreira, 1989). Налицо противоречие с известным фактом: снижение концентрации АТФ в клетке является фактором лимитирующим запуск процессов компенсации (в данном случае гипертрофии). Еще одним фактом, указывающим на не физиологический механизм возникновения постампутационной гипертрофии, является несообразность в данных характеризующих слюноотделительную функцию СЖ. Так Р.Д. Барабаш и соавторы (1974) сообщили об

усилении секреции слюны и содержащихся в ней белка, протеаз, отличных от саливаина и каллекреина. Другая группа исследователей (Sano et al., 1980) получила противоположные результаты: содержание белка в слюне понижается, что по их мнению связано с увеличением активности протеаз (сериновых и мукопептидаз). Gamreg и соавторы (1970), изучая секрецию муцина в ПЧСЖ и ПЯСЖ, установили усиление выработки сиаловых кислот в ПЧСЖ, тогда как ПЯСЖ свою функцию не изменяют.

Можно прийти к заключению, что моделирование гипертрофии СЖ путем ампутации резцов, является не компенсаторно - приспособительной (физиологической) реакцией, а патологическим процессом - сиалозом. Об этом свидетельствуют изменения как количества, так и качества слюны. Не аргументируя, этот вид гипертрофии СЖ к сиалозу относят ряд авторов (Immenkamp, 1969; Nicolau, Ferreira, 1989).

ИЗОПРОТЕРЕНОЛОВЫЙ СИАЛОЗ

На основании клинических наблюдений о выраженной гипертрофии БСЖ у жертв концлагерей, создатель учения об адаптационном синдроме Selye предположил, что данный вид гипертрофии связан с сильным стрессом (избытком в том числе катехоламинов) (Selye et al., 1961). В качестве доказательства было экспериментально показано, что введение крысам синтети-

ческого β - адреномиметика изопротеренола действительно вызывает гипертрофию СЖ.

Изопротереноловая модель гипертрофии СЖ привлекла внимание многих исследователей. Обзор данных о ранних этапах изучения этой модели дан А.Г. Бабаевой и Е.А. Шубниковой (1979). Селье и соавторы (1961) для получения гипертрофии использовали очень высокую дозу препарата - 300 мг/кг, что вызывало гибель части животных от аденолового отека легких. Поэтому в дальнейших исследованиях уже использовались более низкие концентрации β -адреномиметиков. Доза 250 мг/кг достоверно увеличивает синтез ДНК в клетках, но после четырех суток инъекций эффект гипертрофии начинает снижаться. Причем клетки вошедшие в митотический цикл под влиянием препарата более активно элиминируются из железы (Doman et al., 1978). Хроническое введение изопротеренола в дозе 150 мг/кг приводит к альтерации плазматических мембран клеток (Sahara et al., 1984). До каких величин можно снизить дозу адреномиметика, сохранив эффект гипертрофии? Показано, что минимальной дозой может быть величина 5 мг/кг, а развитие гипертрофии и дисфункции ОУСЖ вызывается хронической стимуляцией бета 1- адренорецепторов в дозе 8 мг/кг (Sano et al., 1980).

Как и в случае постампутационной модели гипертрофии, показано нарушение функции гипертрофированных желез. У 23-30% крыс в железах увеличивается содержание АТФ (Nicolau, Ferreira, 1989). Индуцируется

синтез секреторного белка обладающего свойствами ингибитора цистеин-протеиназы (цистатит - С). Тип секреции не изменяется , но в выделенной слюне снижены концентрации ДНК-азы, РНК-азы и амилазы. Причем активность амилазы снижается в ОУСЖ и увеличивается в ПЧСЖ (Ikeno et al.,1983).

Каков механизм развития изопротереноловой гипертрофии? Во-первых, следует отметить селективность ответной реакции отдельных СЖ. В ОУСЖ увеличивается средний объем ацинусов, а в ПЧСЖ этого не происходит, что объясняется неодинаковой степенью гиперплазии. Во-вторых, ведущим звеном в развитии процесса гипертрофии является не нарушение образования и выделения секрета, как это происходит при ампутации резцов, а прямое воздействие на рецепторы для ЭФР, их фосфорилирование с одновременным появлением на поверхности клетки фермента галактозил – трансферазы. Это служит сигналом для начала пролиферации по влиянием ЭФР (Humphreus-Beher,1989,Purushotham et al.,1992).

Таким образом, моделирование гипертрофии СЖ многократными инъекциями β - адреномиметиков является моделью сиалоза (Nicolau, Ferreira,1989;Tarkowski et al.,1986), а не компенсаторно-приспособительной адаптацией, как это считают А. Г. Бабаева, Е.А.Шубникова,1979). Непонимание этого приводит к ошибкам. Так В.И. Донцов (1986) построил теорию регуляции пролиферации в организме, но свои рассуждения вывел из

опытов с изопротереноловой моделью гипертрофии, априорно считая ее моделью физиологической гипертрофии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Объекты исследования.

Работа проведена на нелинейных белых крысах и кроликах породы Шиншилла. Пол животных и масса указаны конкретно в каждой серии опытов.

Анатомия и топография слюнных желез и других органов определялась по Griffith (1942).

Основным объектом исследования были большие слюнные железы: околоушная слюнная железа /ОУСЖ/, подчелюстная слюнная железа /ПЧСЖ / и подъязычная слюнная железа /ПЯСЖ/. У крыс анатомически ПЧСЖ и ПЯСЖ лежат рядом и покрыты общей капсулой. Иногда их называют и рассматривают как общее анатомическое образование - субмандибулярная железа /СМЖ/. В некоторых сериях опытов мы изучали СМЖ, как анатомический объект.

В работе оценивалось морфо-функциональное состояние больших слюнных желез после травм (при ПТР). Для этого моделировались процессы регенерации:

- 1/ слизистой желудка после развития острой язвы по Okabe, 1971,
- 2/ печени после гепатотомии (Ю. И. Ломаченко, 1990),
- 3/ кожи после нанесения полнослойной раны / Е.А. Ефимов, 1975/.

Для изучения адаптации структуры и функций слюнных желез моделировались различные виды их патологий:

а/ моделирование экспериментального гнойного сиаладенита.

У крыс под гексеналовым наркозом / 50 мг/кг/ производили срединный разрез на шее. Затем, тупым путем выделяли обе субмандибулярные железы, и с помощью тонкой иглы под капсулу обеих ПЧСЖ вводили 0,05 мл 50% раствора живичного скипидара в вазелиновом масле;

б/ моделирование постампутационного сиаладенита (ПТР).

У крыс под наркозом и дополнительной инфильтративной анестезией 2% р -ром новокаина на шее делали разрез, и выделяли правую ПЧСЖ. Резецировали нижнюю 1/3 железы. Марлевым тампоном останавливали кровотечение и ушивали рану.

в/ моделирование постампутационной гипертрофии (сиалоза).

У крыс трехкратно скусываются нижнечелюстные резцы до десневого края. Скусывание проводили через два дня на третий (Wells et al, 1959).

Таблица

Общее количество животных использованных для исследования.

| раздел исследования | кол-во серий опытов | кол-во крыс |
|--|---------------------|-------------|
| 1.Биометрические и функциональные оценки гомеостаза слюнных желез | 13 | 1071 |
| 2.Модели патологии слюнных желез | 18 | 721 |
| 3.Механизмы обычной и патологической регенерации слюнных желез | 30 | 1287 |
| 4.Испытание биологических свойств новых форм препаратов на моделях патологии слюнных желез | 11 | 275 |
| Всего | 72 | 3354 |

В процессе исследования нами были разработаны новые модели патологии слюнных желез. К ним относятся:

- 1/ модель функциональной зависимости слюнных желез,
- 2/ модель количественной оценки течения ПТР,
- 3/ модель для поиска гуморальных митогенов (факторов запуска пролиферации клеток),
- 4/ модель кистофиброза СЖ,
- 5/ модель термосиалолаза.

Подробное изложение метода моделирования этих процессов будут изложены в соответствующем разделе работы.

2.2. Биометрические и морфологические методы.

Биометрические показатели - это количественные показатели тех или иных характеристик органов крыс, / например, величина массы тимуса /. Одним из главных показателей в работе были биометрические показатели слюнных желез и других тканей.

2.2.1. Влажная масса ОУСЖ, ПЧСЖ, ПЯСЖ, СМЖ.

После выделения желез их обсушивали фильтровальной бумагой и взвешивали с точностью до 1 мг на торсионных весах.

2.2.2. Сухая масса ОУСЖ, ПЧСЖ, ПЯСЖ, СМЖ.

Для этого каждую выделенную железу высушивали при температуре 110C^0 в течение 24 часов и затем взвешивали с точностью до 1 мг, а ПЯСЖ с точностью до 0,1 мг.

2.2.3. Безразмерные показатели (индексы).

Поскольку влияние различных факторов на организм проявляется не порознь, а совместно, то проявление их должно рассматриваться в совокупности. Одним из таких методов является замена большого числа

переменных обобщенными показателями. Нами в работе были использованы безразмерные, относительные показатели /индексы/: отношение массы отдельных органов в мг к массе тела крысы в г, или безразмерные критерии по И.И. Шмальгаузену /1927,1928/. В ряде экспериментов вместо массы тела для вычисления безразмерного показателя были использованы масса бедренной кости и площадь поверхности тела крысы. Результаты всех биометрических показателей вносились в сводную таблицу.

В графе результаты вскрытия, приводятся данные каких-либо патологических отклонений от нормы, обнаруженные при патолого-анатомическом вскрытии животных. Например: абсцесс правой ПЧСЖ.

2.2.4. Изготовление гистологических препаратов.

Для морфологических исследований при забое проводили забор биоматериала, который фиксировали в 10% нейтральном формалине или фиксаторе Карнуа. После фиксации ткани отмывали от фиксатора, обезвоживали и заливали в парафин. Затем из залитых блоков изготавливали срезы толщиной 5 мк, которые окрашивали обычно гематоксилин-эозином.

В ряде серий опытов мы изготавливали тотальные препараты из роговиц по методике подробно описанной в нашей кандидатской диссертации / А.Б.Денисов, 1974/. Единственным отличием является то, что во многих сериях опытов роговицы окрашивали гистохимической реакци-

ей по Фельгену на ДНК / Пирс, 1962 /.

2.2.5. Гистохимические методы.

В работе были использованы гистохимические методы для выявления, сукцинатдегидрогеназы (СДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ), лактатдегидрогеназы /ЛДГ/, НАДН и НАДФН₂ по Гессу и Нахласу. Методики окраски приведены в Пирс, 1962.

2.3. Критерии функций слюнных желез.

2.3.1. Для оценки функции слюнных желез была использована методика определения стимулированного слюноотделения. У крысы в отличие от человека нет фонового слюноотделения и для получения слюны необходимо вызвать стимуляцию слюноотделения. Существует два вида такой стимуляции, первый - предъявление животным пищевого раздражителя и сбор слюны через фистулу / метод разработанный И.П. Павловым/ и второй - прямое воздействие на секретные клетки стимулятором, обычно М-холиномиметиком пилокарпином.

Нами для сбора слюны использовался второй метод стимуляции слюноотделения по Ю.А.Петровичу и соавторам /1978/ в собственной модификации. Для сбора слюны использовался стол оригинальной конс-

трукции. Сбор слюны проводили следующим образом:

1. Крыс наркотизировали введением гексенала в дозе 50 - 75 мг/кг в зависимости от партии животных.
2. Крыс фиксировали на столике и с помощью механических захватов за резцы раскрывали рот так, чтобы язык свободно свисал вниз.
3. После этого внутривенно вводили пилокарпин в дозе 5 мг/кг.

Анализ слюноотделительной функции проводили по следующим параметрам:

1. Определение времени латентного периода - время от конца инъекции пилокарпина до появления первой капли слюны в пробирке.
2. Собранную слюну в мл пересчитывали на кг массы животного и на стандартное время - 1 час и выражали скорость слюноотделения в мл/час/кг.
3. После начала слюноотделения каждые 4 минуты фиксировали объем выделившейся слюны. По окончании опыта строился индивидуальный график валового слюноотделения.
4. После сбора слюны в одних сериях опытов животных оставляли для продолжения эксперимента, в других сериях опытов забивали декапитацией и собирали смешанную артерио-венозную кровь.
5. В слюне и крови определяли содержание ионов / Na, K, Ca и P /, а также содержание белка, холестерина, АЛТ / аланинаминотрансферазы/ и затем рассчитывали степень перехода этих веществ из крови

в слюну или наоборот по коэффициенту проницаемости / КП / гематосаливарного барьера по формуле:

$$\text{КП} = \frac{\text{содержание в слюне}}{\text{содержание в крови}} \cdot 100 \%$$

2.3.2. Метод изучения сорбционной способности железистой ткани.

1. Приготавливается маточный раствор красителя нейтральный красный /НК/ на дистиллированной воде, срок хранения в темноте до 1 месяца.
2. Непосредственно перед экспериментом НК разводится раствором Рингера для теплокровных, приготовленного в двойной концентрации, в соотношении 1:1.
3. Краситель вводится внутривенно в дозе 0,5 мл 0,5% раствора со скоростью 0,5 мл в минуту.
4. Через 3 минуты после введения красителя, удаляются ПЧСЖ и помещаются в 2 мл подкисленного 70 этилового спирта / 2 мл концентрированной серной кислоты на 100 мл спирта/.
5. Экстракция красителя проводится 24 часа при комнатной температуре.
6. Колориметрию осуществляют в кювете толщиной 5 мм при 520 нм.
7. Величину экстинкции пересчитывают на 100 мг сухого вещества.

8.ПЧСЖ высушивают 24 часа до постоянного веса при температуре 110С⁰.

2.4. Клинико-лабораторный анализ периферической крови и слюны.

2.4.1. Определение количества эритроцитов.

Подсчет числа эритроцитов проводили в камере Горяева по методике утвержденной приказом МЗ СССР "Об унификации клинических лабораторных методов исследования". Количество эритроцитов выражали в млн. на л. Точность метода $\pm 2,5\%$.

2.4.2. Количество лейкоцитов.

Количество лейкоцитов определяли путем подсчета в камере Горяева по методике утвержденной приказом МЗ СССР и выражали тыс. на л. Точность метода $\pm 7\%$.

2.4.3. Содержание гемоглобина.

Определение содержания гемоглобина проводили гематиновым методом по Сали на гемометре ГС-2. Количество гемоглобина выражали в г/л. Точность метода ± 3 г/л.

2.4.4. Скорость оседания эритроцитов /СОЭ/.

СОЭ определяли микрометодом в капилляре Панченкова. Результаты выражали в мм/час. В норме у крыс СОЭ по Вестергрену за 1 час 3 мм, за 2 часа 5 мм, за 24 часа 25 - 40 мм.

2.4.5. Определение концентрации ионов натрия и калия.

Содержание ионов натрия и калия определяли методом пламенной фотометрии /Н.С. Полуэктов, 1967/. Принцип методики. Распыленную в воздухе биологическую жидкость вводят в газовую смесь высокой температуры. В этих условиях многие элементы имеют характерные для них спектры испускания. Концентрация исследуемого элемента пропорциональна интенсивности соответствующего участка спектра испускания пламени, что регистрируется прибором. Исследование выполнено на пламенном фотометре ФПЛ - I. Натрий определяли по желтому дублету, калий по резонансному дублету. Для приготовления стандартных растворов использовали химически чистый /х.ч./ NaCl и KCl. Результаты выражали в ммоль/л.

2.4.6. Определение концентрации кальция.

Кальций в сыворотке крови и слюне определяли комплексометрическим методом /И.Тодоров, 1963/. Метод основан на изменении окраски индикатора в свободном и связанном с кальцием состоянии. С помощью комплекса в щелочной среде достигается освобождение индикатора от связи его с кальцием. В качестве комплексона использован трилон Б /хелатон /. Индикатором служил пурпурат аммония /мурексид/. Результаты выражали в ммоль/л. Относительная точность метода составила + 4 - 5 %.

2.4.7. Определение концентрации фосфора.

Концентрацию неорганического фосфора определяли унифицированным методом по восстановлению фосфорно-вольфрамовой кислоты /П.А.Розенберг, Н.К.Бялко, 1969/. Принцип методики. Аммония ванадат и молибдат образуют в кислой среде с фосфорной кислотой фосфорнованадиевомолибденовую кислоту желтого цвета. Результат выражали в ммоль/л.

2.4.8. Определение глюкозы в крови.

Концентрацию глюкозы в крови определяли ортотолуидиновым методом / Масленников В.Д. и др., 1970/. Принцип методики основан на том, что глюкоза при нагревании с ортотолуидином в уксусной кислоте образует соединение, интенсивность окраски которого пропорциональна концентрации глюкозы и определяется фотометрически. Результаты выражали в ммоль/л.

2.4.9. Определение холестерина.

Определение общего холестерина в сыворотке крови и слюне проводили прямым методом по Ильку и выражали в ммоль/л. В связи с тем, что в слюне концентрация холестерина низкая, при его определении количество слюны в пробе увеличивали в пять раз, а затем полученный результат делили на пять. Набор для определения фирмы "БиоЛа Хема".

2.4.10. Содержание мочевины.

Определение содержания мочевины в крови проводили фотометрическим методом после окрашивания диацетилмонноксидом. Набор для оп-

ределения фирмы "БиоЛа Хема". Результаты выражали в ммоль/л. Точность метода + 4-5 % .

2.4.11. Тимоловая проба.

Принцип метода: патологическое увеличение В- глобулинов, А-глобулинов и гликопротеидов осаждается при рН 7,55 из сыворотки крови тимолом. Результаты выражают в единицах S -Н. Точность метода + 8%.

2.4.12. Определение активности лактатдегидрогеназы

/ К.Ф.И.И.27 / в сыворотке крови.

Принцип методики основан на том, что лактатдегидрогеназа катализирует превращение лактата в пируват при одновременном переводе окисленного никотинамидаденин-динуклеотида /НАД/ в восстановленную форму /НАД Н/. НАДН с помощью переносчика восстанавливает тетразолиевый фиолетовый в красный формазан. Активность определяли с помощью набора реактивов "Лахема" и выражали в единицах активности Е/л. /Wrblewski et al,1955/.

2.4.13. Определение активности малатдегидрогеназы.

Активность малатдегидрогеназы /МДГ/ проводили по методу Bergmeier /1965/ и выражали в единицах активности. Определение проводили с помощью набора реактивов фирмы "БиоЛаХема" /Чехо-словакия/ и выражали в международных единицах активности Е/л.

2.4.14. Определение активности щелочной фосфатазы /КФ.3.1.3.1./

Принцип методики основан на том, что щелочная фосфатаза в буферном растворе метилглюкамина расщепляет 4-нитрофенолфосфат на 4-нитрофенилфосфат, 4-нитрофенол и ортофосфат. Мерой активности фермента является количество освобожденного 4-нитрофенола, которое определяется фотометрически в щелочной среде /Bessy et al ,1946/.

Определение проводили с помощью набора реактивов фирмы "БиоЛаХема" и выражали в международных единицах активности Е/л. Воспроизводимость метода зависит от уровня активности и составляет 3 - 7%.

2.4.15. Определение активности аланинаминотрансферазы /КФ.2.6.1.2./

Принцип метода основан на том, что под действием аланинаминотрансферазы /АЛТ/ образуется пировиноградная кислота. Определение проводится на спектрофотометре при длине волны 508 нм /Reitman and Frankel 1957/. Определение проводили с помощью реактивов фирмы "БиоЛаХема" и выражали в единицах активности Е/л.

2.4.16. Получение тканевоспецифической антисыворотки

против тканей больших слюнных желез.

Для получения антисыворотки против тканей СМЖ выделяли парные железы от 140 крыс. Железы гомогенизировали и полученным водно-солевым экстрактом иммунизировали 6 кроликов 9-тикратно. Полученную антисыворотку истощали от белков крови методом дробной абсорбции лиофилизированной сывороткой крови крыс под контролем реакции пре-

ципитации /Н.И.Храмкова,1968/.

2.4.17. Изучение антигенного состава СМЖ реакцией преципитации методом Оухтерлони.

С помощью полученной антисыворотки изучали антигенный /АГ/ состав тканей СМЖ с помощью двойной иммунодиффузии в агаре по методу Оухтерлони в модификации А.М.Гусева /1968/.

2.4.18. Изучение состава белков сыворотки крови методом электрофореза в агарозе.

Для изучения процентного состава отдельных фракций белков сыворотки крови, был использован электрофорез сыворотки крови на геле агарозы. Окрашивание белков проводили на денситометре 301 - Е Статрон /ГДР/.

2.4.19. Определение серомукоидной фракции белков крови.

Содержание серомукоидной фракции белков крови определяли на спектрофотометре при 280 нм по методу Н.И.Кузьмак /1973/.

2.4.20. Определение показателей кислотно-основного состояния.

Состояние кислотно-щелочного равновесия определяется тремя основными элементами: рН, рСО₂ и SB (стандартный бикарбонат), отражающим состояние дыхательного компонента и содержанием гидрокарбонатов, которое в свою очередь отражает состояние недыхательной /метаболической/ составной части КЩР. Исследование проводили на ап-

парате МикроАструп.

2.4.21. Определение содержания катехоламинов

в железистой ткани.

Определение содержания адреналина и норадреналина определяли спектрофлуорометрическим методом на спектрофотометре с двумя монохроматорами /В.В.Меньшиков /1974/. Принцип метода основан на измерении флюоресценции при различных значениях рН буферных растворов. Результаты выражали в мкг.

2.5. Оценка пролиферативной активности ткани.

Для оценки пролиферативной активности просматривали тотальные препараты эпителия роговицы /ЭР/ при сумарном увеличении 945X. Для охвата всего процесса пролиферации учитывали все фазы пролиферации клеток: раннюю профазу, профазу, метафазу, анафазу, телофазу, а также ядра в состоянии реконструкции. после просмотра всего препарата вычислялась доля делящихся клеток, которая выражалась в промилле. /Подробнее см. А.Б.Денисов,1974/. Количество просмотренных в каждой роговице клеток составляло не менее 5000.

2.6. Методы статистической обработки результатов.

Статистическую обработку результатов проводили на микрокалькуляторе "Электроника МК-52" с блоком расширения памяти "Электроника БРП - 3".

В работе были использованы программы для :

- планирования результатов,
- статистической обработки результатов,
- оценки статистической значимости результатов.

Были использованы программы из справочников:

В.П. Дьяконов, 1985, В.А. Епанечников и А.Н.Славин, 1988,

Ю.М.Иванов и О.Н.Погорелюк, 1990, А.Е.Шелест, 1988.

В дальнейшем тексте будет указан источник, из которого была взята та или иная программа.

Некоторые другие методы исследования:

- а) определение напряжения кислорода (pO_2) в железистой ткани;
- б) метод изучения заживления плоских ран кожи;
- в) воспроизведение ацетатной язвы желудка;
- г) изучение ПТР печени;

приведены в соответствующих главах собственных исследований.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ГОМЕОСТАЗА СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НИХ.

а). Виды моделирования, выбор объекта и критериев гомеостаза.

Виды моделирования.

Основным методом изучения механизмов заболевания и выздоровления, является создание моделей различных патологических процессов, состояний и симптомов болезни у лабораторных животных. Под моделью понимается условный образ объекта исследования, который создается для того, чтобы отобразить характеристики объекта / структурные и функциональные связи /. Моделирование - то замена объекта другим, как правило, более простым, т.е. моделью, изучая которую, можно получить новые сведения об оригинале. Моделирование широко распространено в научных исследованиях, оно не отражает все стороны и особенности моделируемого явления или объекта. Упрощение возможных характеристик и условий проведения эксперимента, игнорирование второстепенных признаков и величин - все это дает возможность проследить за изменением основных параметров изучаемого процесса. Любая модель строится на научно обоснованных принципах и реализуется при помощи различных средств. Существует два способа моделирования биологических явлений: физико-химический и кибернетический. Физико-химическое направление выявляет биофизические и биохимические аспекты

жизненных процессов. С помощью второго способа моделирования вырабатывается взгляд на понимание явления в целом. Существует макро - и микро - кибернетические подходы. Макро подход игнорирует строение системы, а изучает вопрос о том, как она функционирует в целом. Микро подход, напротив, предполагает детальное изучение структуры явления, и носит название бионического моделирования (К.И. Кульчиций, 1969).

Модель построенная на основе принципов математической теории и описывающая характеристики объекта при помощи математических средств, называют математической (Д.К.Соколов,1974; Ю.Г. Антомонов, 1977). Каждое математическое выражение характеризует определенную структурно-функциональную взаимосвязь параметров исследуемого явления, отдельные его свойства и основные условия, в которых развивается процесс или существует патологическое состояние.

Цель построения математической модели - установление количественных и логических зависимостей между различными элементами, входящими в изучаемый процесс.

Некоторые авторы (Smith ,1976) считают, что термин “модель”, вероятно, следует применять только для математического описания общих закономерностей, тогда как для конкретных ситуаций более подходит термин “имитация”. Дело в том, что имитация должна учитывать как можно больше признаки изучаемой патологии, а модель должна содержать их напротив минимальное количество. Математическое описание чаще всего является ими-

тацией, и позволяет по величинам входящим в формулу параметров дать характеристику или прогнозировать развитие процесса при различных воздействиях среды.

Адекватность количественной модели изучаемому патологическому процессу, способствует выполнению следующих условий:

1/ изучение параметров и динамических закономерностей моделирования процесса;

2/ поэтапная проверка достоверности полученных результатов;

3/ определение согласованности между полученными при помощи модели сведениями и наблюдаемыми результатами;

4/ практическая проверка соответствия модели основным закономерностям исследуемого явления. Таким образом, наиболее распространенной схемой математического моделирования является следующая последовательность действий: объект (процесс) — модель — проверка на объекте (процессе).

В большинстве классификаций математические модели делят на вероятные и детерминированные (Ю.Г.Антомонов,1977), или на функциональные и структурно-функциональные (Г.Г.Автандилов,1980). Функциональные математические модели базируются на использовании принципа “черного ящика”, т.к. исследователя не интересуют внутренние структуры подсистемы, главной задачей является определение функциональных связей в системе между ее “входом”(воздействием) и “выходом”(ответным эффектом).

Для этих моделей находят простое математическое описание, их используют при моделировании различных проблем (от вероятностных до детерминированных). При структурно-функциональном моделировании учитывают как анатомическую, так и физиологическую сторону изучаемого процесса. Наиболее современная и подробная классификация математических моделей описана Е.В. Гублером (1990).

Экспертная оценка выбора объекта и параметров его описания

На основании сформулированных целей и задач работы, мы решили изучить биометрические показатели слюнных желез (СЖ). Железистая ткань у крысы существует в виде малых и больших СЖ. Малые СЖ находятся в подслизистом слое полости рта, большие СЖ (БСЖ) расположены на шее и выделяют свой секрет в ротовую полость через выводные протоки. Как оказалось, в доступной литературе нет описания биометрических или каких либо других критериев, с помощью которых можно было бы получить информацию о морфо-функциональном состоянии БСЖ.

Сразу же возникает вопрос, сколько показателей (параметров) нужно определять? Наибольшее распространение получили методы одномерной статистики: описывается максимальное количество параметров. А затем с помощью критериев проверки гипотез (t-критерий Стьюдента или F- критерий Фишера) они попарно сравниваются в контроле и опыте. В этом случае какие

то показатели, отчасти дублируют друг друга, кроме того не выявляются множественные связи как внутри изучаемого объекта, так и вне его.

Мы, в нашей работе, использовали иной путь, путь снижения размерности анализируемого пространства и отбор наиболее информативных признаки. Для того, чтобы большое количество признаков подвергнуть статистической обработке можно представить их в виде вспомогательных величин с существенно меньшим числом компонентов. Это позволяет:

- представить исходные данные в двух или трехмерном пространстве;
- упростить счет и интерпретацию данных;
- существенно сжать объем хранимой информации, без видимых потерь в ее информативности.

При формировании новой системы признаки к ним предъявляются требования, главным из которых является наибольшая информативность. Есть три основных типа принципиальных предпосылок, обуславливающих возможность перехода от большого числа исходных показателей состояния анализируемой системы (в нашем случае биометрии СЖ) к существенно меньшему количеству показателей с наибольшей информативностью. Первый, дублирование информации; второй, низкая информативность; третий, возможность суммирования (С.А. Айвазян и соавт., 1989).

В прикладной статистике создано несколько методов снижения размерности: метод главных компонент, факторный анализ и т.д. Мы использовали в работе МЕТОД ОТБОРА НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫХ

ПЕРЕМЕННЫХ В МОДЕЛЯХ РЕГРЕССИИ (С.А. Айвазян и соавт.,1989).

Для этого мы провели серию исследований по следующей схеме (рис.1)..

На шее у крысы находятся несколько пар желез, из них к С1 относятся ОУСЖ, ПЧСЖ и ПЯСЖ, Griffit (1942/. Анатомо-топографическое исследование показало, что, во-первых, ПЧСЖ и ПЯСЖ контрастно отличаются от окружающих тканей и легко выделяются вместе со своей общей капсулой

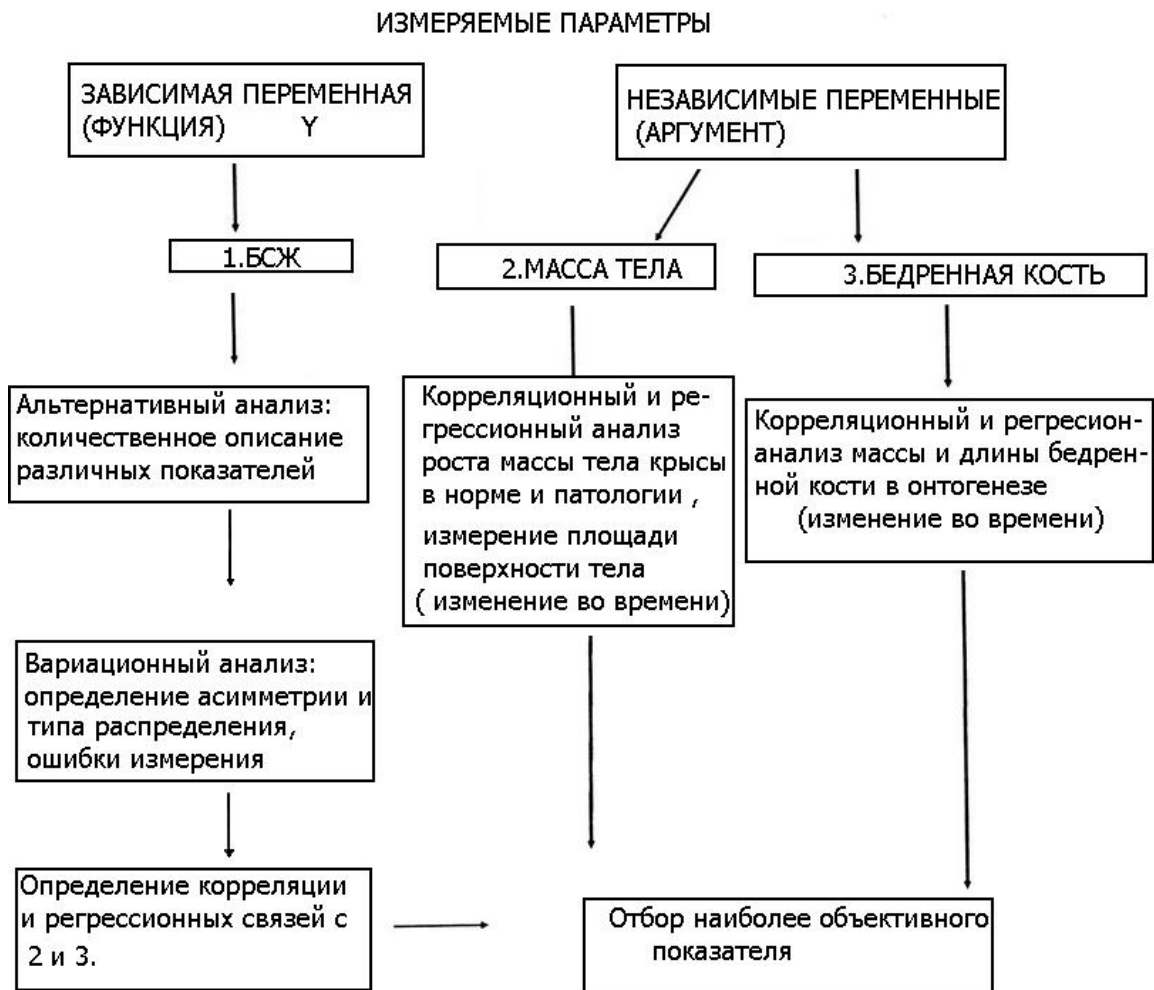


Рис.1.
Схема исследований по отбору наиболее информативных
переменных в моделях регрессии

(так называемая "субмандибулярная" железа – СМЖ); во-вторых, ОУСЖ имеет более бледную окраску, и потому ее легко спутать с окружающей жировой тканью, она имеет слабо развитую капсулу и вследствие этого форма ее переменная; в-третьих, наибольшую массу из всех желез имеет ПЧСЖ.

На основании этих наблюдений мы пришли к выводу о том, что у крысы для биометрических изменений наиболее подходящей является либо ПЧСЖ, либо СМЖ. Но этот вопрос можно решить только с помощью точных количественных исследований.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ АНАЛИЗ БИОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЖ.

На первом этапе исследования мы изучили изменение величины влажной массы субмандибулярной железы у крыс различного возраста. Возраст животных определяли по массе тела. С точки зрения математического моделирования данный процесс представляет собой описание функциональной зависимости, т. е. является детерминированной моделью с непрерывным пространством и временем /Е. В. Гублер, 1990/.

Результаты представлены на рис. 2. Видно, что по мере роста крысы растет и масса СМЖ. Эту закономерность можно описать уравнением линейной регрессии (таблица № 2, формула 1) с корреляцией средней силы ($r = 0,475$), что достоверно при вероятности $P < 0,01$.

Если вместо величины влажной массы взять безразмерный показатель: от-

ношение массы железа в мг к массе тела в г, то этот показатель, относительного веса, с возрастом уменьшается. Функциональную связь показателей можно описать следующим уравнением (табл. 2, ур-ние 2).

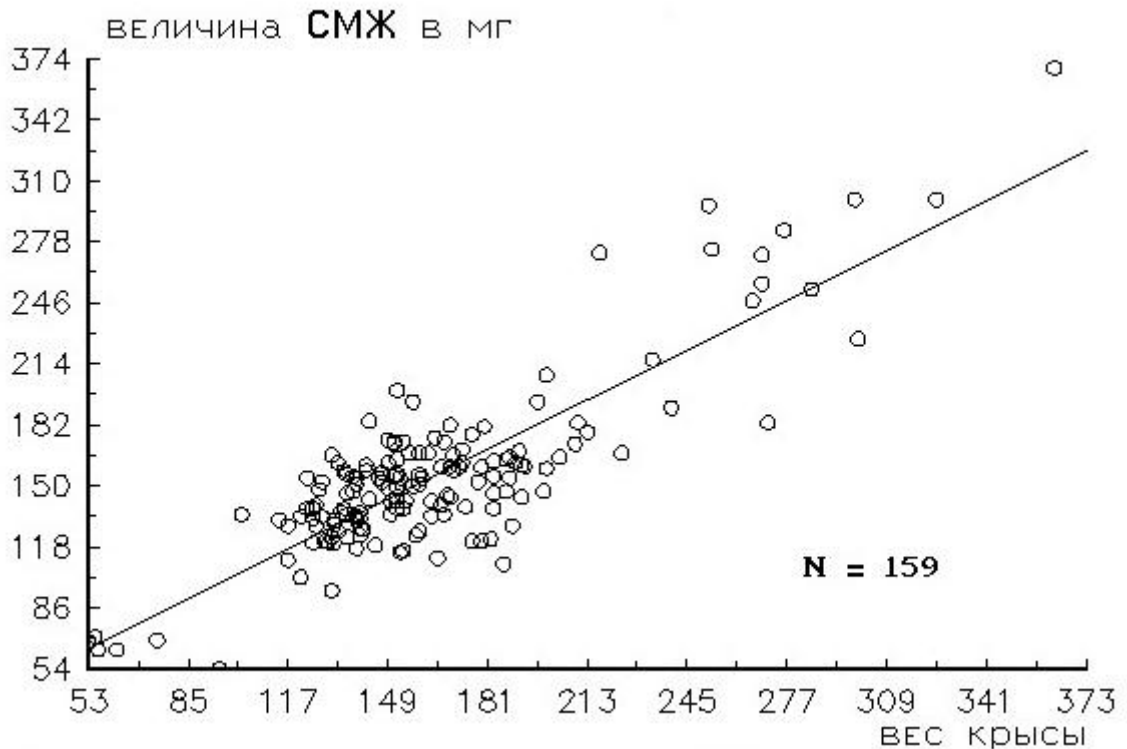


Рис.2.

Величина влажной массы в онтогенезе.

В некоторых исследованиях применен еще один показатель СМЖ: величина массы СМЖ пересчитывается на условные 100 г массы крысы (Nioto et al., 1983). Мы пересчитали собственные результаты по этому методу. В результате установлено, что этот безразмерный показатель близок к предыдущему: с возрастом он уменьшается, но степень его связи с массой тела животного более высокая (табл. 2, ур-ние 3).

Как уже отмечалось, БСЖ вырабатывают пептидные факторы роста, одним из которых является ЭФР. Он обеспечивает рост всех эпителиальных клеток. Следовательно, должна существовать функциональная связь между массой СЖ и поверхностью тела животного, которая покрыта эпителием. Строго говоря, поверхность тела - кожа - является только частью общей массы эпителиальных клеток, т. к. вся внутренняя поверхность желудочно - кишечного тракта, от полости рта до анального отверстия, покрыта эпителиальными клетками. Кроме того, достаточно большую площадь составляет эпителиальная выстилка органов дыхания. Но, к сожалению, в доступной литературе мы не обнаружили формулы вычисления общей поверхности всех эпителиев организма. Разработана формула вычисления поверхности лишь внешнего эпителия /кожи/ лабораторных животных (формула Миха), в которой поверхность тела пропорциональна степени $3/2$ от массы тела.

Мы провели исследование корреляции между поверхностью кожи крысы с массой СМЖ. Установлено, что между исследуемыми величинами есть корреляция средней силы и эту связь можно описать уравнением №4.

Подводя итоги данного раздела исследования можно заключить, что, используя различные показатели массы СМЖ, массы тела и поверхности тела крысы, как абсолютные, так и безразмерные показатели, можно вычислить влажную массу СМЖ, т. к. между исследуемыми величинами существует достоверная корреляционная связь средней силы ($r = 0,4 - 0,7$).

Вариационный анализ.

При проведении вариационного анализа нами обнаружена высокая варибельность главной измеряемой величины - массы СМЖ. Это отчетливо видно на рис. 2. У животных одной массы она может отличаться в два раза. Более того, нами обнаружено, что парные СМЖ не являются в прямом смысле симметричными, в отдельных случаях различия между СМЖ достигают 30%. Эта асимметрия не является билатеральной (правой или левой): в равной степени наблюдаются отклонения в обе стороны. Такой вид асимметрии носит название ненаправленной флуктуирующей асимметрии. В статистике разработаны методы количественной оценки флуктуирующей асимметрии, что позволяет дать оценку величины асимметрии и следовательно сравнивать результаты в различных сериях опытов. Мы провели оценку величины флуктуирующей асимметрии у крыс различных возрастных групп. Для этого всех животных разделили по величине массы тела по периодам постнатального развития (по В. И. Махинько и В. Н. Никитину, 1975). Критерии ненаправленной флуктуирующей асимметрии использованы из работ В. М. Захарова (1987).

Результаты и их обработка представлены в таблице №1. Видно, что величина флуктуирующей асимметрии влажной массы СМЖ, статистически значима у крыс в трех возрастных группах из четырех, особенно в репродуктивный период жизни крысы.

Из приведенных результатов статистического исследования, вытекает важный методический вывод. Нельзя в качестве контроля использовать кон-

тралатеральную железу, т. к. исходно ее масса может быть существенно иной, чем у парной железы, как в сторону увеличения, так и в сторону атрофии.

Для того, чтобы выбрать наиболее точный показатель, мы провели сравнительный вариационный анализ с использованием коэффициента вариации (CV), который является относительной мерой, не зависящий от размерности. Установлено, что наибольшей изменчивостью обладает величина влажной массы СМЖ, а более точные, однородные результаты дает измерение величины сухой массы желез.

Важной характеристикой изучаемых показателей является его тип распределения, т. к. в зависимости от него используются совершенно различные методы вычисления средних величин и их ошибок. Мы построили эмпирические кривые распределения данных, полученных путем нормирования первичных данных, для чего значения признаков даны в нормированных отклонениях:

$$f = (x - \bar{x}) / \theta$$

а частоты признаков f выражены в процентах (Г.Н. Зайцев, 1982), см. рис. 3.

Видно, что из всех кривых, наиболее близкой к нормальному типу распределения, изменяется величина сухого веса СМЖ. Соответствие этой кривой нормальному распределению подтверждается проверкой по критерию Колмогорова-Смирнова:

$$\lambda = 0,05 < 1,36.$$

Таким образом, наиболее точным и параметрическим показателем оказался сухой вес СМЖ. Кроме того, исследуя проблему асимметрии масс парных желез, мы обратили внимание на тот факт, что конечный результат зависит от времени подсыхания железы на воздухе, что послужило причиной для проведения следующей серии опытов.

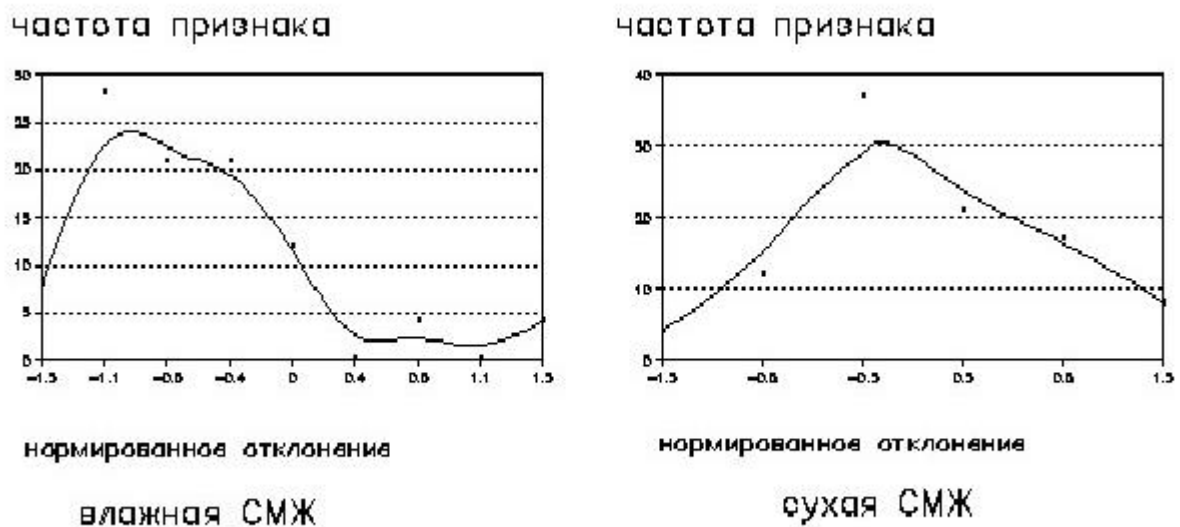


Рис.3.

Эмпирическое распределение влажной и сухой массы СМЖ.

По оси ординат – частота признака, по оси – абсцисс величина нормированного отклонения

Совершенно не исследованным является вопрос об изменении содержания сухого вещества и воды в СМЖ в онтогенезе. Поэтому, мы провели специальное исследование в этом направлении.

Мы определили плотность и объем СМЖ с помощью метода взвешивания

их на воздухе и в жидкости (А. И. Воложин, 1977; Х. Кухлинг, 1982). Установлено, что в онтогенезе объем влажной массы СМЖ пропорционально увеличивается по мере роста животного. Этот процесс хорошо описывается регрессионным уравнением вида 5 (табл. 2), $r = 0,996$.

Напротив, плотность железа изменяется по экспоненте и при достижении крысой половозрелого состояния (120 г массы и выше) практически не меняется (рис.4). Используя программу для выбора эмпирической зависимости (Г. В. Славин, 1988), мы установили, что наилучшее приближение результатов дает зависимость вида:

$$y = \sqrt{A + B/x}$$

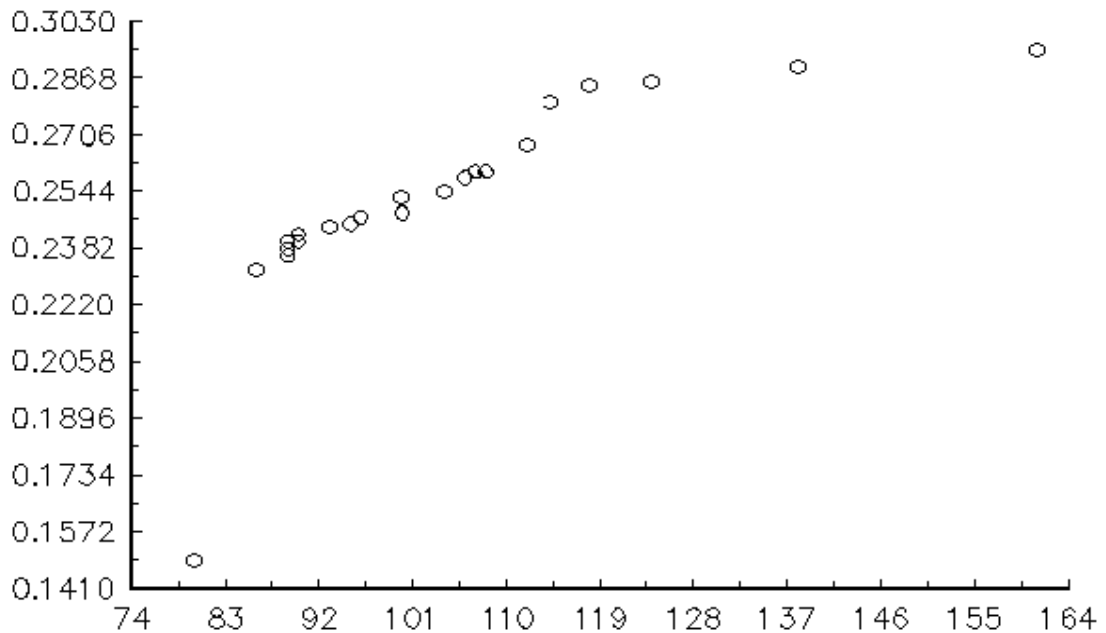


Рис.4.

Плотность СМЖ в онтогенезе.

По оси ординат – плотность железа в г/см^3 , по оси абсцисс - масса крысы в г.

Корреляционный и регрессионный анализ.

Результаты биометрического исследования изменения величины сухой массы ПЧСЖ в онтогенезе, показали, что данные величины описываются линейным регрессионным уравнением с доверительными интервалами:

$$y = 2,96 (+1,3) + [0,15 \pm 1 (0,09)] x$$

или округлено:

$$y = 0,15x \pm 3,0$$

в уравнении учитывается 84% действующих факторов, $r = 0,918$.

Графически результаты представлены на рис. 5.

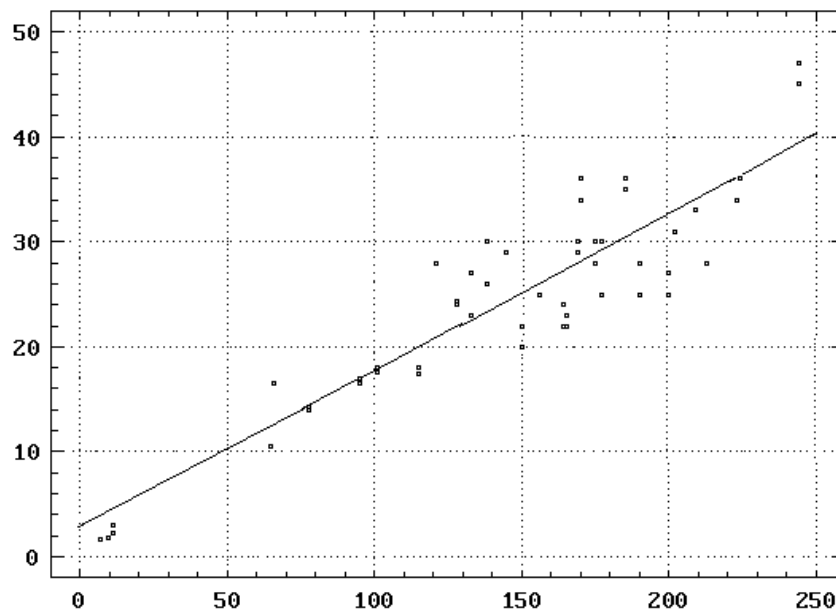


Рис.5.

Изменение сухой массы ПМСЖ в онтогенезе
(линейная модель).

По оси ординат – сухая масса ПЧСЖ в мг, по оси абсцисс масса крысы в г.

Результаты биометрического изучения ПЯСЖ описываются уравнением

линейной регрессии № 9.

Определения линейной регрессии влажной и сухой массы ОУСЖ у крыс различного возраста, показало очень низкие величины корреляции между исследуемыми величинами ($r = 0,211-0,386$), см. уравнения №№7,8.

Обобщая полученные результаты, можно прийти к выводу, что из трех исследованных величин сухой массы ПЧСЖ, ПЯСЖ и ОУСЖ наиболее высокую точность (по величине коэффициента корреляции) дает вычисление величины сухой массы ПЧСЖ.

Можно ли описать данную связь более точно?

Представление зависимости массы ПЧСЖ от массы крысы в виде полинома 2-ой степени: $y = ax^2 + vx + c$, возможно по следующим параметрам:

$$a = 1,655; v = 0,179; c = - 1,330;$$

Полученный коэффициент корреляции ($r = 0,917$) практически тот же самый. То есть усложнение обычного линейного уравнения с целью повышения точности вычисления корреляции преимуществ не дало.

Поскольку в процессе работы нами будет изучаться травма СЖ (сиалотомия), то в этих условиях возможно ее косвенное влияние на состояние целостного организма, в том числе и на массу тела, т. е. показателя используемого как базисного.

Поэтому мы провели специальное исследование по изменению величины массы тела крысы в условиях нашего вивария. Крысы были размещены в стандартные клетки по 5 штук и получали стандартный брикетированный

корм и воду. Затем, в течение 2 недель животных взвешивали. Установлено, что в условиях нашего вивария за первую неделю исследования прирост массы составил 13%, а во вторую неделю 10%. Рост крыс может быть описан уравнением линейной регрессии: $y = ax + b$.

$$a = 2,11; B = 159; r = 0,963,$$

где y - вес крысы в г, x - день от начала эксперимента, 2,11 и 159 - коэффициенты уравнения (рис.6).

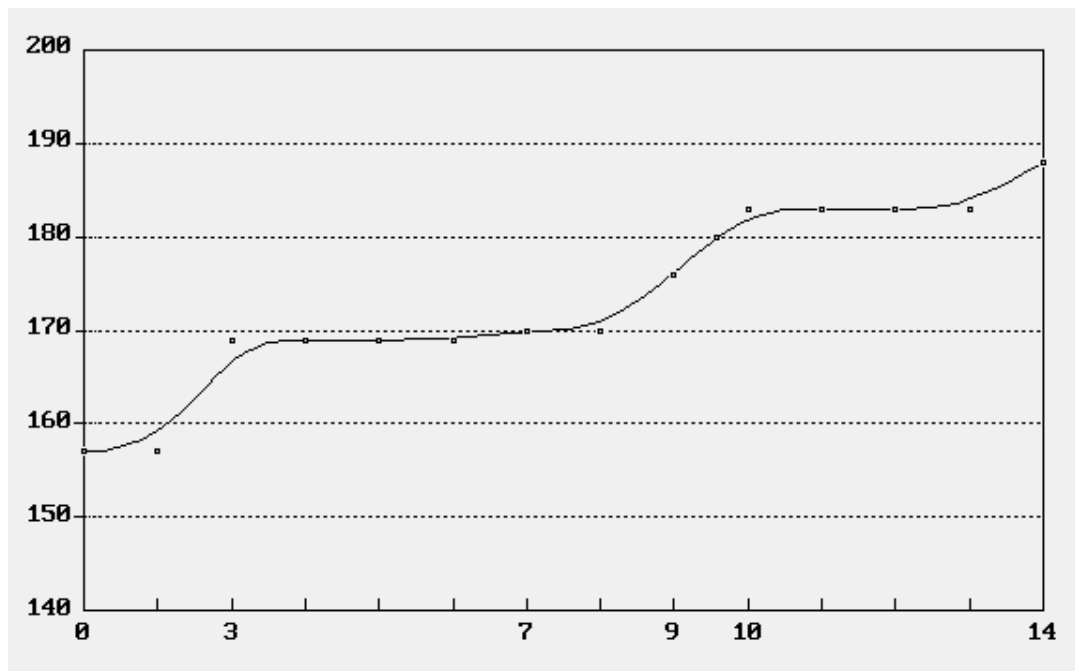


Рис.6.

Изменение массы интактных крыс в виварии ММСИ.

(время года июнь).

По оси ординат – масса крысы в г, по оси абсцисс – дни от начала эксперимента.

Таким образом, интактные крысы растут со скоростью 10 -13% массы тела в неделю. В условиях опыта на животных закономерность нарушается. Как показали наши эксперименты, после сиалотомии правой ПЧСЖ возможно развитие 3-х вариантов ответной реакции: нормальная - рост животных продолжается, реакция торможения - крысы не прибавляют в весе и гипертормозная - крысы худеют, а не растут. Попутно мы обнаружили, что эта ответная реакция имеет сезонную закономерность (рис. 7). Если эксперимент поставить весной, а также в начале зимы, то процент животных с увеличением массы тела после сиалотомии, т. е. с физиологическим ростом массы тела заметно выше, чем в другие месяцы года. Таким образом, масса животных изменяется в процессе эксперимента неоднозначно, что было учтено в дальнейшей работе.

Вследствие этого мы продолжили поиск иных базовых критериев и

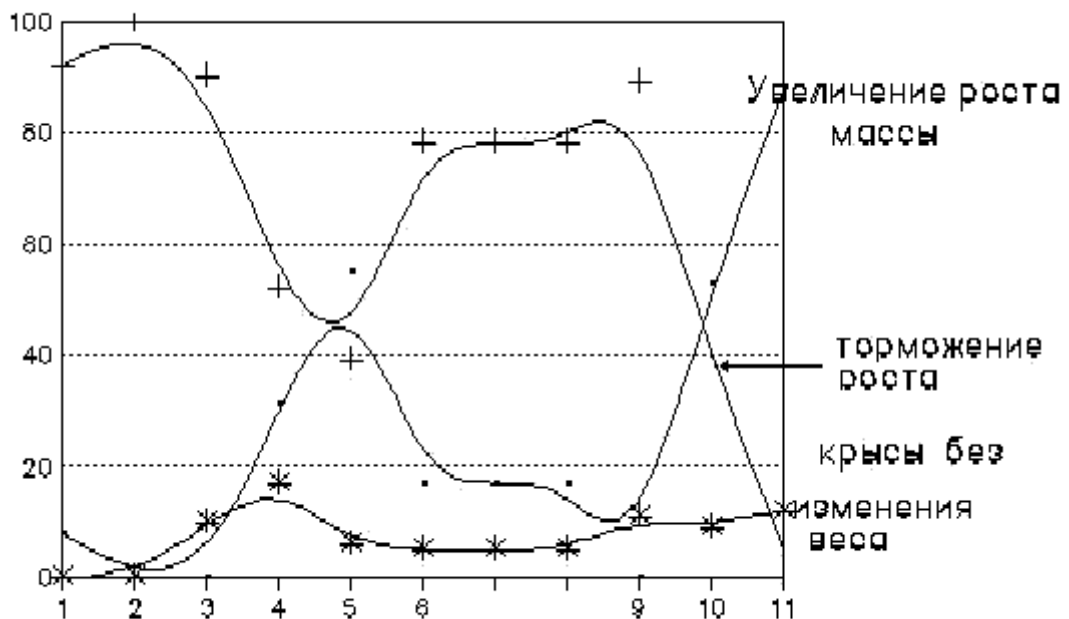


Рис.7.

Сезонная зависимость изменения массы крысы в ответ на сиалотомию.

По оси ординат - % крыс с изменением массы, по оси абсцисс – 1 – январь, 2
февраль и т.д. ... месяцы года

остановили свое внимание на бедренной кости - самой крупной кости тела животного. Костная ткань, конечно, тоже реагирует на экстремальное воздействие, но скорость этих изменений ниже.

В доступной литературе мы не обнаружили сведений о величине массы бедренной кости у крыс в онтогенезе. Поэтому, мы провели собственное исследование. Оказалось, что масса бедренной кости с высокой степенью коррелирует с массой тела крысы $r = 0,942$ (уравнение 10).

Другой биометрический показатель длина бедренной кости, коррелирует с массой тела животного намного слабее (уравнение 11, $r = 0,441$; $P < 0,05$).

Для оценки связи обоих показателей бедренной кости / массы и длины, мы использовали суммарный показатель - индекс массивности по формуле:

$$RI = \sqrt[3]{W/L}$$

где W - масса кости в мг, L - длина кости в мм, $K1$ - индекс массивности по Picarrelli et al., 1984.

Этот показатель обладает средней корреляцией с сухой массой ПЧСЖ (уравнение 12, $r = 0,550$; $P < 0,01$), где x - индекс массивности по формуле.

В заключении мы провели вычисление коэффициента множественной

корреляции между этими показателями. Как и в предыдущем случае выявлена положительная корреляция средней силы:

$$y = 1,46L + 0,003W - 29,83$$

$$r_{yx} = 0,441 \text{ P} < 0,05$$

$$r_{xz} = 0,481 \text{ P} < 0,01$$

$$r_{yz} = 0,558 \text{ P} < 0,01$$

Из результатов отбора наиболее информативного показателя в моделях регрессии, представленных в таблице №2, можно заключить следующее.

У крысы БСЖ растут в течение всего онтогенеза, как и масса тела. В процессе онтогенеза возможно отклонение генетической программы роста отдельных желез, в результате чего возникает флуктуирующая асимметрия парных желез. Поэтому парные (интактные) железы не могут служить контролем опыта. Впервые описаны закономерности асимметрии парных желез, изменения объема и плотности БСЖ в онтогенезе. Показано, что коэффициент корреляции - характеристика степени тесноты связи показателя y (сухая масса ПЧСЖ), по сравнению с другими показателями: влажная масса, безразмерные показатели (индексы) влажной и сухой масс СЖ, использование других опорных показателей вместо массы тела - площадь поверхности тела и масса бедренной кости, является наиболее информативным с точки зрения описания поведения показателей y . Т. к. значение меры информации из этого набора показателей достигает максимума.

Использование методов альтернативного, вариационного, корреляцион-

ного и регрессионного анализов, позволило получить формулы, с помощью которых можно определить масс любой БСЖ, не проводя забой животных. Установлено, что в обычных условиях /клиники экспериментальных животных ММСИ/, масса крысы увеличивается на 10-13% в неделю. В условиях патологии /сиалотомии/, эта закономерность, как правило, не сохраняется, что зависит, в том числе, от времени года.

в) функциональный критерий гомеостаза слюнных желез

Как уже отмечалось, для оценки репаративной регенерации, предполагается использовать не только морфологические, но и функциональные критерии. В частности, для БСЖ важнейшей функцией является выработка и выделение слюны.

Изучение слюноотделительной функции можно проводить двумя принципиально различными методами.

Первый метод, идущий из лаборатории И. П. Павлова - изучение естественного (на пищевые и другие стимулы) слюноотделения с помощью фистулы протока слюнной железы. Для мелких животных техника операции разработана и описана А. М. Уголевым /1953/.

Второй метод - сбор искусственно стимулированной слюны. Принципиально возможно два варианта сбора слюны: а/ сбор всей вытекающей слюны из полости рта животного или человека. (На крысах, вероятно, это впервые

описал Benarde и соавторы. 1956) , б/ селективный сбор слюны после введения тонких катетеров в протоки отдельных слюнных желез /Drum, 1963/.

Наш опыт показал, что в этом случае обязательно принудительное отсасывание слюны, которая из-за большой вязкости плохо вытекает, так в частности это предлагают Wolf et al /1966/, но в этом случае невозможно оценить скорость слюноотделения. Поэтому метод Benarde и соавт. (1956), более предпочтителен и использован для изучения электролитного состава слюны /Schneyer a. Schneyer, 1959,1960/. В нашей стране сходная методика для животных была впервые описана Ю. А. Петровичем и соавторами /1969/.

Для понимания механизмов слюноотделения важно помнить, что есть два метода стимуляции секреции железистых клеток. Дело в том, что показано - состав и объем слюны зависит от типа активированных рецепторов. Стимуляция М-холино- и α -адренорецепторов приводит к выделению большого объема слюны с определенным электролитным составом. В тоже время, через стимуляцию β -адренорецепторов, можно получить небольшое количество слюны с неустойчивым электролитным составом. По существу это не секреция, а "выдавливание" секрета из желез. Поэтому, мы в своей работе использовали для стимуляции секреции М-холиномиметик-пилокарпин.

В процессе секреции прямо или косвенно участвуют многие факторы, и в первой серии опытов на 29 крысах было изучено слюноотделение у крыс в бодрствующем и наркотизированном состоянии.

Результаты исследования представлены на рис. 6. Установлено, что наркоз

не влияет на характер слюноотделения. Обращает на себя внимание высокая вариабельность скорости слюноотделения - коэффициент вариации 43 - 48%.

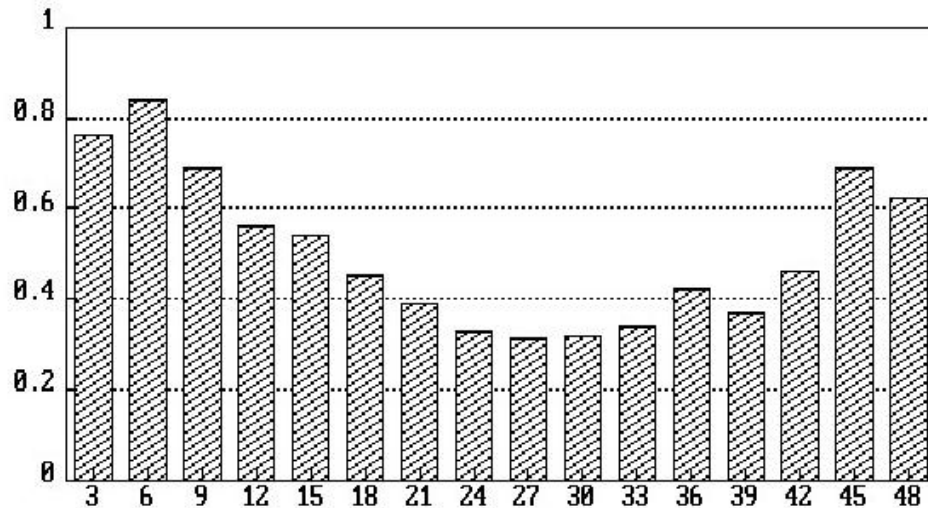


Рис.8.Динамика слюноотделения у крысы без наркоза.

По оси ординат – количество слюны в мл/кг, по оси абсцисс время сбора слюны с мин.

Полученная кривая валового слюноотделения (рис. 6), хорошо согласуется с фазами секреторного цикла железистых клеток. По данным В. Я. Бродского (1966) в ацинарных клетках ОУСЖ и в слезной железе, сразу после пищевой стимуляции, происходит первый секреторный цикл, затем, в течение часа завершается второй цикл (синтез, накопление и выделение секрета). На представленной экспериментальной кривой действительно видны первый и второй циклы секреции.

С другой стороны, наши данные отличаются от работы Ю. А. Петровича и соавт.(1978). В их работе после подкожного введения пилокарпина сразу же

выделяется слюна, т. е. отсутствует латентный период. Тогда как в наших исследованиях, после введения стимулятора, слюноотделение начинается спустя 4-14 минут. В чем методические расхождения наших работ не ясно. Для оценки функции слюнных желез, мы после сбора слюны проводили анализ ионного состава слюны, в оценку которого внесли собственные усовершенствования.

Ионный состав слюны.

Ион K поступает в слюну в основном из внутриклеточных запасов. Поэтому, по данным литературы при длительной стимуляции слюноотделения, его концентрация снижается. Увеличение содержания K^+ в секреторный период происходит не только в слюне, но и в венозной крови, оттекающей от слюнной железы, т. е. ион выходит не только в слюну, но и в кровь. Но в самой первичной слюне концентрация калия равна его концентрации в плазме крови. По мере прохождения слюной системы протоков она возрастает и в конечной слюне выше, чем в крови, из-за секреции иона клетками стенки протоков. Количество иона K^+ в слюне зависит от способа ее получения: "пилокарпиновая" слюна содержит калия меньше, чем слюна полученная с помощью симпатомиметиков.

Содержание иона Na^+ в значительной степени зависит от скорости слюноотделения, при стимуляции возрастает с 1-5 ммоль до 90-100 ммоль/л (у человека). У лабораторных животных (грызуны), в первичной слюне и плазме концентрация натрия равная, но во время течения слюны по системе потоков,

из первичной слюны (изотонической) ион натрия обратно реабсорбируется и образуется конечная гипотоническая слюна.

Концентрация Ca^{2+} не зависит от его концентрации в плазме крови, но зависит от скорости секреции. Во время секреции железа теряет ион кальция, т. е. за 2 часа она теряет до 60% его запасов. Концентрация кальция в стимулированной слюне зависит от вида стимулятора: при действии симпатомиметиков она выше, чем при пилокарпиновой стимуляции.

Ион фосфора в слюне представлен в виде неорганических и органических соединений. Обычно их общий уровень выше, чем в плазме крови. Содержание общего фосфора колеблется от 12 до 24 мг^о/о, причем на долю неорганических соединений приходится от 9 до 14 мг%. Концентрация фосфатов в слюне мало зависит от скорости слюноотделения (В. И. Гуткин, 1976; М. С. Яременко, 1976).

Таким образом из данных литературы следует, что концентрация того или иного иона в слюне зависит от скорости слюноотделения.

Мы провели, во 2-й серии опытов, собственное исследование, целью которого было построение калибровочных кривых для определения содержания ионов и белка в зависимости от скорости слюноотделения.

Методы сбора слюны и определения концентрации ионов и белка описаны в разделе "Материал и методы исследования". Поскольку у отдельных животных объем выделенной слюны был неодинаков, мы пересчитали концентрацию ионов в слюне на абсолютное количество выделенного вещества в мг

на кг массы тела. Полученные результаты были использованы для поиска наиболее приемлемой формулы, описывающей связь между скоростью слюноотделения и количеством того или иного иона. Для этого был использован пакет программ из блока расширения памяти БРП-3, где представлены алгоритмы решений наиболее распространенных функциональных зависимостей. Установлено, что наиболее высокая достоверность выявляется при описании наших данных с помощью уравнений гиперболической регрессии, кроме белка. В этом случае более пригодна формула обратной гиперболической регрессии. По полученным уравнениям построены калибровочные графики. В качестве примера приводим рис. 7.

Видно, что абсолютное количество выделенного со слюной иона, прямо зависит от скорости слюноотделения. Наши данные по выделению ионов калия и фосфора отличаются от данных литературы. Это связано с тем, что мы определяли не концентрацию этих ионов в слюне, а абсолютное количество выделенного вещества. Полученные результаты представлены в таблице № 3.

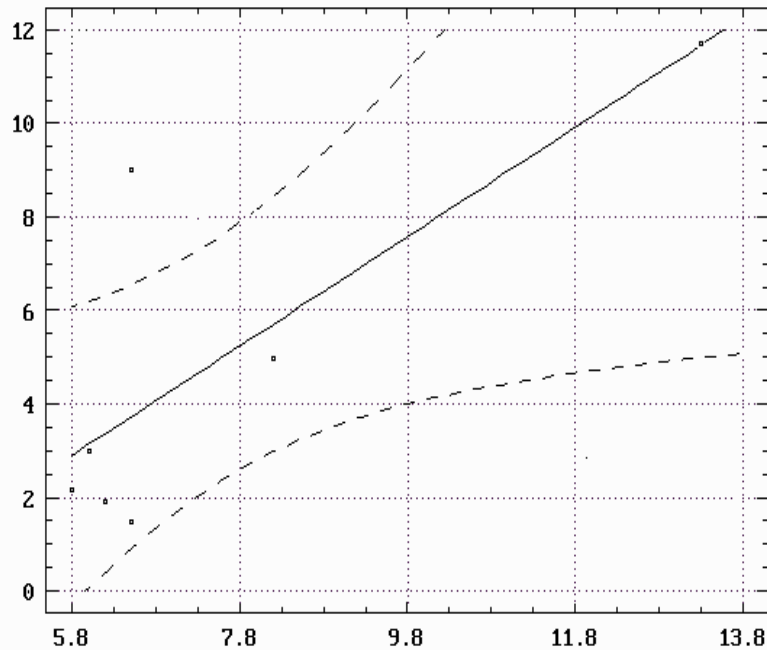


Рис.9.

Калибровочная кривая концентрации иона Na^+ в слюне в зависимости от скорости истечения слюны.

По оси ординат – концентрация иона Na^+ в мг /час/ кг , по оси абсцисс скорость слюноотделения мл/час/ кг.

Из нее следует, что во всех случаях при $x = 0$ (т. е. при скорости слюноотделения не равной нулю), свободный член уравнения всегда имеет некоторое значение. Иначе говоря, при любой скорости слюноотделения, в слюне концентрация того или иного иона не может быть ниже величины "в". Поэтому, для того чтобы можно было сравнивать результаты отдельных серий опытов, мы сочли удобным отнормировать величины концентрации ионов на условную скорость - 10 мл/час/кг массы тела. Полученные результаты пред-

ставлены в таблице № 3. Видно, что средняя величина пересчета данных на условную скорость, практически совпадает с той, что получается путем расчета с помощью полученных регрессионных уравнений, кроме иона кальция.

4.2. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И СОСТОЯНИЙ В СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗАХ:

А) построение модели и программы для ее статистической обработки

В учении о регенерации до сих пор преобладают аналитические подходы. Это полностью исключает количественную оценку биологической организации, а, следовательно, делает невозможным объективное описание организованных структур.

В настоящее время существует несколько подходов к решению этой проблемы.

Подход первый. Описание биологической организации с позиций информации (К. М. Хайлов, 1966). Во главу угла ставится разнообразие элементов и связей, которые находятся как в организованном состоянии (негэнтропии), так и в неорганизованном состоянии (энтропии). Процесс регенерации в этом случае - есть переход от неорганизованного состояния в организованное (увеличивается величина негэнтропии или информации).

Подход второй. Применение принципа оптимальности в биологии (Р. Розен, 1969). Он состоит в том, что в организме оптимальной структурой будет

та, которая обеспечивает наименьший расход метаболической энергии. Это создается за счет принципа наименьшего времени (основной закон геометрической оптимальности Ферма) и принципа наименьшего действия (принцип Мопертьюои в механике). С идеями оптимальности напрямую связан гомеостаз: работа с помощью отрицательных обратных связей сводится к минимизации величин отклонения от нормы. Этот подход может быть использован для объяснения причин и механизмов включения в процесс ПТР парного интактного органа.

Третий "методологический" подход к изучению регенерации - это изучение ее методами биофизики (Н. Н. Мотлох, 1985). Автором применен логико-математический способ анализа и синтеза. Автор констатирует, что проблема регенерации становится все более мультидисциплинарной. Она выходит на уровень рассмотрения множественных межсистемных взаимодействий.

Применение системных подходов связано с тем, что сейчас очевидно регенерацию нельзя изучать только в рамках морфологических дисциплин.

Различают несколько видов регенерации, физиологическую и репаративную (повторное развитие). В свою очередь репаративная регенерация может быть типовой, когда восстанавливается специфическая ткань со всеми своими особенностями, и атипичной, когда после ампутации или иного воздействия регенерируют орган, значительно отличающийся от удаленного или даже совсем на него не похожий. Типовая ПТР в зависимости от вида поврежденных клеток бывает внутриклеточная и клеточная (Д. С. Саркисов, 1977).

Н. Н. Мотлох (1985) предлагает выделить три иерархических уровня регенерации: одномерный, двумерный, трехмерный. Одномерный иерархический уровень регенерации - это характерные переменные /размеры, продолжительность и т. д. /, т. е. статические и динамические признаки.

Двумерный уровень регенерации назван Н. Н. Мотлохом масштабом регенерации и под ним понимается топографический характер этого процесса внутри одной клетки или одной ткани.

Трехмерный уровень регенерации или объем регенерации - это сложение двух предыдущих понятий: одномерных характеристик и топографии.

Автор утверждает, что одномерный уровень - это качественный характер регенерации, масштаб - это количественное описание регенерации, а объем - это и качественное и количественное описание регенерации. На иерархическом уровне объем регенерации может лишь асимптотически приближаться к идеальной величине, но не достигая ее.

Системный подход имеет дело с двумя видами структур: экстенсивными и интенсивными. Объем регенерации - это три экстенсивных показателя. Интенсивная структура - это время регенерации или регенерационная активность.

Абсолютную величину регенерационной активности (ВРА) следует выражать через количество или массу новообразованных структур за единицу времени в ходе повторного развития

$$ВРА_{абс} = M_T - M_{T_0} / T - T_0 /,$$

где M_{T_0} ~ масса органа в момент времени T или в момент травмы, M_T - масса в момент T , $T - T_0$ - время регенерации.

Мы развили логико-математический способ Н.Н. Мотлоха (1985) в нашей работе. В предыдущем разделе нашего исследования мы показали, что во-первых, используя величину массы крысы, можно с высокой вероятностью вычислить величину сухой массы СЖ крысы; во-вторых, мы показали, что у крысы эта величина массы тела не стабильна и постоянно растет; в-третьих, в условиях травмы (повторной, посттравматической) регенерации, процесс роста крысы может изменяться.

Вычисленное в предыдущем разделе уравнение линейной регрессии - $y=0,15x\pm 3$, позволяет учитывать изменение темпов роста животного в процессе посттравматической регенерации /при допущении, что степень корреляции исследуемых величин, при этом не изменяется/.

Возьмем следующие величины:

- масса крысы исходная - PM /1/,
- масса крысы при забое - PK /2/,
- масса удаленной ткани ПЧСЖ при операции - MU /3/,
- масса регенерировавшей железы - MRJ /4/;

По величине исходного веса P / вычислим массу ПЧСЖ исходную теоретическую - MIT /:

$$MIT = 0,15 PM \pm 3 /5/,$$

по массе крысы при забое вычислим массу ПЧСЖ конечную теоретическую:

$$/МКТ/ = 0,15 PK \pm 3 /6/;$$

Теперь, зная эти две величины можно вычислить поправку на естественный прирост массы - МП:

$$МП = МКТ - ММТ /7/,$$

на основании величины МИТ, можно вычислить массу оставшейся железы /МО/ после сиалотомии:

$$МО = МИТ - МУ /8/,$$

это позволяет установить объем регенерировавшей массы железы /РМ/:

$$РМ = МРЖ - МО /9/,$$

и, внося, поправку на прирост /МП/ вычислить "истинную" регенерацию железы /ИРЖ/:

$$ИРЖ = РМ - МП /10/.$$

Удобнее вычислить не абсолютную величину ИРЖ, а прирост регенерации в процентах /%ИРЖ/. В этом случае можно сравнивать между собой результаты различных серий опытов

$$\% МРЖ = РМ - МП \times 100\% /МКТ /11/$$

Теперь в это уравнение подставляем все условия 1 - 10 и получаем, пропуская промежуточные результаты, уравнение для оценки процента посттравматической регенерации ПЧСЖ:

$$\{МРЖ - [(0,15 РМ + 3) - МИ]\} - 0,15 (РК - РИ)$$

$$\%ИРЖ = РМ - МП \times 100\% / МКТ (11)$$

Аналогично можно оценить состояние контралатеральной железы: гипер -

или гипотрофию по формуле:

$$\% \text{ГКЖ} = \text{МКЖ} \times 100\% / \text{МКТ},$$

где МКЖ масса контралатеральной железы.

Для вычисления разработанных показателей мы разработали программу статистической обработки на программируемом микрокалькуляторе МК-52. Программа имеет 55 шагов. Время вычисления 15 секунд. (См. приложение 1).

В результате этого вычисляется:

- 1/ процент изменения веса крысы /%Р/,
- 2/ величина удаленной массы железы при сиалотомии /%МУ/,
- 3/ истинная величина регенерировавшей массы ПЧСЖ /%МРЖ/ и
- 4/ величина гипер - или гипотрофии контралатеральной железы (%ГКЖ).

Калькулятор МК-52 имеет перепрограммируемое запоминающее устройство (ППЗУ), которое позволяет сохранить программу. Составленная программа может быть записана и вызвана по коду 1000063, т. к. его длина 55 шагов.

Для записи результатов опытов мы разработали стандартный бланк, где указаны регистры для внесения данных и их последующей обработке по разработанной программе.

Таким образом, мы создали логико-математическую модель, которая по-

зволяет определить процент регенерации ПЧСЖ после ее сиалотомии.

Б) моделирование сиалоза путем ампутации нижнечелюстных резцов у животных с постоянным их ростом

В обзоре литературы мы дали описание основных видов патологии СЖ. Как было отмечено одним из частных патологических состояний СЖ, являются СИАЛОЗЫ - реактивно - дистрофические процессы в ней.

Первой экспериментальной моделью для изучения этой патологии стала гипертрофия СЖ, возникающая после ампутации резцов крыс (Wells et al, 1959). Это открытие послужило толчком для целой серии исследований. Подробно изучено, у каких животных, с какой частотой скусывать резцы и какие (А. Г. Бабаева и Е. Е. Шубникова, 1979). Вместе с тем, в литературе мы не обнаружили сведений о конкретной динамике этого процесса.

Вначале мы изучили рост СМЖ после одно-, двух- и трехкратной ампутации нижнечелюстных резцов. Оказалось, что рост величины массы СМЖ после скусывания нижних резцов имеет почти линейный характер. Уже на вторые сутки эксперимента определяется достоверное увеличение массы СМЖ на 22%. Если же вычислить величину гипертрофии только для ПЧСЖ, то определяется еще более высокая величина резцов - 148% от контроля. После второй и третьей операции скусывания, темпы роста не снижаются.

Как связана степень возникающей гипертрофии с возрастом животного?

Используя полученные нами в опыте данные по величине массы крысы (т. е. по ее возрасту), мы вычислили величину корреляции между этими величинами. Аппроксимация результатов уравнениями функциональной зависимости выявила гиперболическую зависимость между величинами с высокой степенью корреляции:

$$Y = X / 0,078x - 0,1491$$

где y - величина гипертрофии СМЖ в %, x - масса крысы в г, 0,078 и 0,1491 - коэффициенты уравнения, $r = - 0,818$.

В следующей серии опытов, мы оценили функциональное состояние СЖ.

Для оценки функциональных свойств железистых клеток, мы использовали способность клеток к сегрегации прижизненных красителей. Живые клетки способны отмишивать в виде гранул многие вещества, как вырабатываемые в ней, так и проникающие в нее извне. Этот феномен напрямую связан с реактивностью клетки. Самые разнообразные внешние и внутренние факторы вызывают в клетке стандартный комплекс обратимых изменений, который выражается: 1) в повышении способности живой протоплазмы адсорбировать красители, 2) смещению рН в кислую сторону, 3) увеличение вязкости, 4) подавление гранулообразования (Е. М. Граменецкий, 1963).

Среди веществ, проникающих в клетку извне, особой универсальностью обладает краситель нейтральный красный (НК). Этот краситель является слабым основанием, поэтому, накапливается в структурах с кислым значением рН (в лизосомах) и при закислении в цитоплазме (Winckler J, 1974; Л. Л.

Литинская и др. 1982). Проникающий в цитоплазму краситель, вначале в ней диффузно распределяется, а затем конденсируется в виде гранул, поэтому и называется гранулярный краситель. Способностью к гранулообразованию обладают только здоровые клетки, а в условиях патологии этот процесс нарушается, после устранения альтерирующего агента, в клетке восстанавливается нормальное гранулообразование (В. Я. Александров, 1985). Нормальная клетка активно освобождается от красителя. Процесс его выделения является энергозависимым (С. Н. Романов, и др. , 1975) .

Метод оценки сорбционной активности ткани нашел применение в изучении регенерации. Дело в том, что процессу гиперплазии клеток, предшествует ряд неспецифических реакций, в том числе, повышение проницаемости мембран клеток (И. И. Марахова, 1991). На модели регенерирующей печени показано, что усилению пролиферации предшествует повышение сорбции НК (И. А. Исанин, 1975).

В исследовании на 48 крысах было обнаружено (рис. 8), что уже через 1,5 часа после снижения прикуса происходит достоверное усиление сорбции железистыми клетками красителя нейтральный красный на 18% / $P < 0,01$ /. Затем функциональная активность СЖ постепенно ослабляется и к концу первых суток не отличается от контроля. Поэтому, дальнейшее исследование, в более поздние сроки, мы сочли не целесообразным проводить. Поскольку достоверное развитие гипертрофии возникает позднее (2-3 сутки), можно предположить, что раннее и кратковременное изменение сорбционной ак-

тивности СЖ связано с активацией ВНС, развившейся вслед за ампутацией резцов.

Косвенными методами авторами открытия экспериментальной гипертрофии (Wells, 1963) показано, что механизм этого феномена, возможно, связан с медиаторами симпатического звена ВНС. Мы решили изучить влияние данной манипуляции на развитие стресс-реакции (одним из компонентов, которой является активация симпатического звена ВНС).

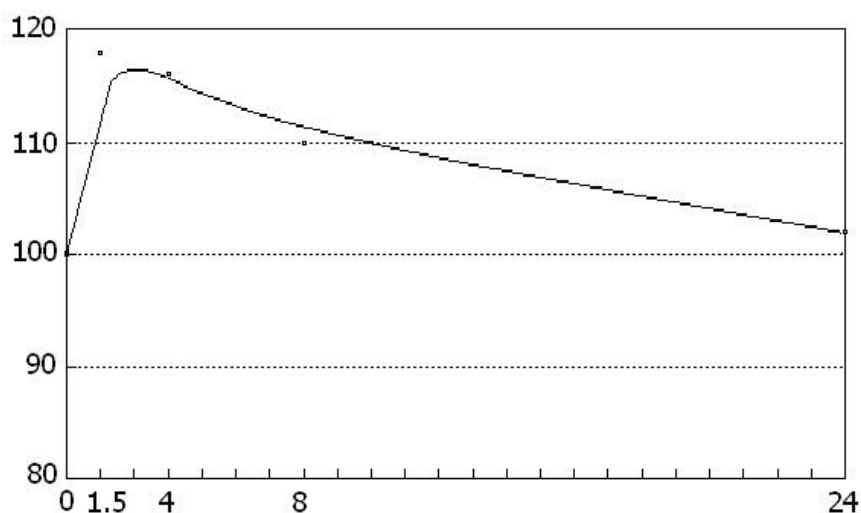


Рис.10. Сорбционная активность СМЖ после снижения прикуса резцов.

По оси ординат сорбция НК в опыте в % к контролю, по оси абсцисс – время в часах.

В качестве тест-объекта был выбран центральный орган иммунитета - тимус.

В трех идентичных сериях опытов мы определили величину тимусного индекса (ТМ) после трехкратного снижения нижних резцов. И установили, что указанная операция вызывает достоверное снижение ТМ в среднем на 50%, т. е. моделирование гипертрофии сопровождается развитием стресса у

животных и активацией ВНС.

В следующей серии опытов на мы провели прямое определение концентрации катехоламинов (адреналина и норадреналина) в железистой ткани после трехкратного скусывания резцов на нижней челюсти до десневого края. Скусывание проводили через два дня на третий. Животных эвтаназируют через сутки после последнего скусывания. Концентрацию гормонов определяли спектрофлуориметрическим методом.

Результаты исследования приведены в таблице № 4. Как видно из нее после многократного скусывания резцов в СЖ достоверно на 54% возрастает содержание адреналина. Напротив, другой медиатор - норадреналин усиленно утилизируется СЖ и поэтому его содержание снижено на 26%. Таким образом, действительно снижение прикуса и следующая за этим гипертрофия СЖ сопровождается активацией симпатического звена ВНС, о чем свидетельствует увеличенная концентрация адреналина в СЖ.

Одним из следствий избытка катехоламинов может быть нарушение энергетики клетки: возникает разобщение окислительного фосфорилирования с дыханием. Этот вопрос применительно к механизму возникновения гипертрофии почти не исследован. Единственная работа это исследование Nicolau и соавторов, 1978. В работе установлено, что процесс развития гипертрофии сопровождается активацией ключевого фермента пентозо-фосфатного цикла - глюкозы - 6 - фосфатазы. Авторы трактуют это как явление подготовки клеток к биосинтетическим процессам.

Нами была изучена активность ряда ферментов в гипертрофированных СЖ методом гистохимического окрашивания активность ряда ключевых ферментов: НАД - редуктазы /суммарная активность ферментов митохондрий/; НАДН₂ - редуктазы - суммарная активность ферментов белков и нуклеиновых кислот; СДГ - сукцинатдегидрогеназа - центральный фермент цикла Кребса; ЛДГ – лактатдегидрогеназа - конечный фермент цикла Кребса; ГДГ – глутаматдегидрогеназа - показатель синтеза аминокислот и мочевины. Активность ферментов определяли по методам Гесса и Нахласа (Э. Пирс, 1962). С целью объективной оценки активности ферментов срезы цитофотометрировали (кадры размером 5x5 мм) на сканирующем интегрирующем микроцитофотометре /Г. Г. Автандилов, Л. А. Квартальнов, 1982/. Уровень активности ферментов получали в условных единицах оптической плотности.

При изучении гистофункционального состояния СМЖ после трехкратной ампутации резцов, была обнаружена гипертрофия серомукозных ацинусов. Как видно из рис. 9, при развитии гипертрофии СМЖ, значительно возрас

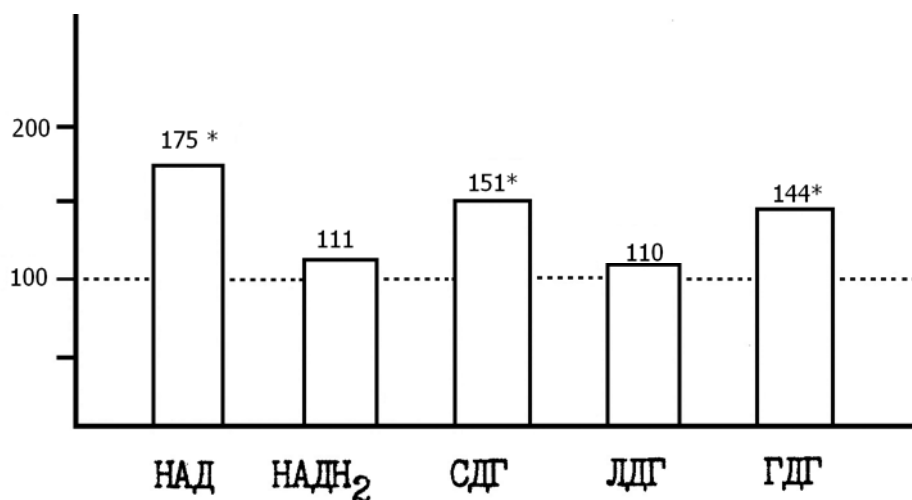


Рис.11.

Гистохимическая активность ряда ферментов в СМЖ.

Звездочкой отмечены достоверные результаты.

тает активность таких ферментов как СДГ, НАД - редуктаза и ГДГ в концевых отделах желез, что можно расценить как повышение функциональной активности ацинарных клеток.

Для оценки функциональной активности гипертрофированных СЖ был проведен анализ состояния слюноотделительной функции.

Мы установили, что гипертрофированные железы обладают сниженной функциональной активностью: средний латентный период слюноотделения увеличен с 6 до 8 минут, скорость слюноотделения снижена в два раза (контроль $8,4 \pm 0,9$; опыт $3,4 \pm 0,6$ мл/час/кг). Биохимический анализ слюны показал качественное ее изменение. На 55% увеличено содержание иона натрия, а содержание калия наоборот существенно (на 47%) снижено. Содержание иона калия в нормальной слюне 57 ± 5 ммоль/л, CV =24; в слюне гипертрофированных СЖ - 30 ± 5 ммоль/л, CV =54. Таким образом структурная гипертрофия ПЧСЖ и ОУСЖ, развивающаяся при снижении резцового прикуса, сопровождается снижением слюноотделительной функции и нарушением качественного состава слюны. Следовательно, налицо противоречие между увеличением массы железы и одновременным ослаблением и нарушением функции ее.

в) моделирование сиалоза путем нагревание
нижнечелюстных резцов - термосиалоз.

Изучая пути развития гипертрофии после ампутации резцов, было установлено, что повреждение только слизистой оболочки полости рта не оказывает влияние на вес СЖ /Wells et al., 1959/, а этиология этого феномена связана с воздействием на пульпу зуба. В частности показано, что активация пролиферации в пульпе зуба уже через 6 часов после укорочения резцов / Nicolau, Ferreira, 1981/. Нами был исследован еще один фактор - тепловой нагрев зуба, как постоянно встречающийся в практической стоматологии, и оказывающий неблагоприятное воздействие на зубочелюстную систему.

Было проведено четыре серии экспериментов. В качестве действующего фактора были применены: 1 - одонтопрепарирование - обработка нижнечелюстных резцов с помощью турбины с охлаждением или без него. Стачивание эмали проводилось с вестибулярной стороны на толщину 0,5 мм, и с режущего края на высоту 1,5 мм; 2 - нагревание резцов с помощью термо-анализатора ТА - 1 (температура щупа 60°) в течение 0,5 или 1 минуты.

Во первых, было проведено сравнительное исследование известной манипуляции (скусывание нижнечелюстных резцов) и двух вариантов обтачивания зубов с охлаждением или без него. Установлено (таблица № 5), что через 48 часов после снижения прикуса, масса ПЧСЖ увеличивается на $22 \pm 10\%$. Обтачивание резцов без применения охлаждения твердых тканей зуба, также

вызвало увеличение массы ПЧСЖ на $10 + 5\%$. Если зубы обрабатывались с охлаждением, то гипертрофия не развивалась. Следовательно, не только снижение высоты прикуса, но и нагрев твердых тканей зубов вызывает изменение морфо-функционального состояния ПЧСЖ. Вычисление процента сухого остатка по отношению сухой и влажной масс ПЧСЖ, показало, что феномен гипертрофии не связан с отеком железы, т. к. процент воды в СЖ достоверно не изменился.

Во вторых, мы изменили характер воздействия. В следующей серии опытов мы использовали только нагрев резцов с помощью термощупа. Оказалось (таблица № 6), что только этой процедуры достаточно, для того чтобы возникла гипертрофия ПЧСЖ ($119+7\%$), правда меньшая по величине, чем скусывание зубов ($135+8\%$).

После этого мы исследовали динамику гипертрофии ПЧСЖ после нагрева резцов до 60 градусов в течении одной минуты. Из таблицы № 6 видно, что гипертрофия СЖ определяется на 2-ые сутки и сохраняется на 3 и 5 сутки опыта. Затем мы уменьшили длительность нагрева зубов в два раза: с одной минуты до 30 секунд. Оказалось, этот факт является существенным для проявления гипертрофии. Достоверное увеличение массы ПЧСЖ выявляется только в первый срок исследования - 2-е сутки, а затем исчезает. Иначе говоря, с уменьшением длительности патогенного воздействия на резцы синфазно снижается величина гипертрофии ПЧСЖ.

В опытах, параллельно с оценкой биометрических показателей СЖ, мы

определяли величину тимусного индекса /ТИ/, как тест на стресс. Оказалось (таблица № 6) что в обеих сериях опытов, т. е. независимо от длительности нагрева тканей возникает достоверная гипоплазия тимуса, которая исчезает на 5-е сутки опыта. Т. к. связи между величиной ТИ и различной длительностью нагрева выявить не удалось, то можно считать, что данный вид нагрева не оказывает специфического воздействия на лимфоидную ткань, а полученные результаты являются следствием хирургического стресса (введением наркоза, различными манипуляциями с животными). Таким образом, кратковременный термический нагрев нижнечелюстных резцов вызывает гипертрофию ПСЧЖ. Достоверная стрессовая атрофия тимуса является косвенным доказательством активации симпато-адреналовой системы, которая, по-видимому, и вызывает запуск процессов гипертрофии в СЖ.

г) моделирование экспериментального гнойного сиаладенита.

Частым видом патологии СЖ является сиаладениты. Используя разработанные информативные биометрические показатели СЖ и унифицированные показатели слюноотделения и состава слюны, мы применили эти результаты для описания сиаладенита, который моделировали следующим образом.

У крыс под наркозом производили разрез кожи и мышцы шеи по средней

линии. Затем тупым путем выделяли обе СМЖ и с помощью тонкой иглы под капсулу обеих ПЧСЖ вводили 0.05 мл 50% раствора живичного скипидара в вазелиновом масле. Затем рану послойно ушивали шелком.

В качестве критериев воспаления было использовано два показателя: количество лейкоцитов в крови и скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

В результате введения скипидара, оба этих показателя уже на вторые сутки опыта достоверно увеличиваются. Количество лейкоцитов увеличивается с $5,4 \pm 0,2$ до $13,7 \pm 2,0$ тысяч в мм^3 , а СОЭ вырастает с $3, 0 \pm 0,5$ до $10, 8 \pm 1,8$ мм/час.

На 3-й сутки лейкоцитоз еще более выражен, а СОЭ несколько снижается. Таким образом, выбранные показатели свидетельствуют о развитии воспалительного процесса у крысы под влиянием подкапсульного введения скипидара.

На 2 и 3 сутки опыта была проведена оценка слюноотделительной функции у этих животных (таблица № 7). Обнаружено, что латентный период пилокарпинового слюноотделения достоверно не изменился, хотя есть тенденция к удлинению его. Зато скорость слюноотделения уменьшилась на 31% ($P < 0,01$). В этот же срок исследования в слюне снижено содержание белка на 39% ($P < 0,01$), и наблюдается тенденция к снижению концентрации иона натрия в ней. На 3-й сутки опыта концентрация белка в слюне ниже нормы на 13% ($P < 0,05$), а остальные показатели достоверно от контроля не отличаются.

Забой животных через 2 недели после моделирования сиаладенита показал

следующее.

Крысы нормально растут: прибавка в весе $22\pm 4\%$, а масса ПЧСЖ достоверно не изменена. Нет стрессовой атрофии тимуса.

Иная картина предстает при макро - и микроскопическом анализе СЖ. Во всех случаях наблюдаются признаки гнойного воспаления СЖ - сиаладенита (Рис. 12).

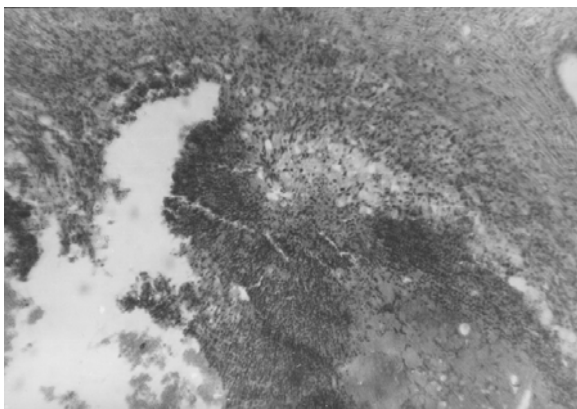


Рис.12.

Микрофото ПЧСЖ крысы. Абсцесс. Увеличение 70X. Окраска гематоксилин – эозин.

Помимо функциональных проб нами проведено изучение кислородного режима железистой ткани методом полярографии с использованием игольчатого электрода, который для исследования вводили в задний полюс железы на глубину 1,5 мм.

Исследование pO_2 осуществлялось до создания очага воспаления /исходный контроль/, на 1, 3 и 14-е сутки после воспроизведения ЭГС. Сроки исследования были выбраны на основании развития отдельных фаз экспериментального калового сиаладенита (А. В. Розенблатс, 1987): 1-ая фаза – (до-

некротическая) 1-е сутки, 2-ая фаза (некротическая) - 3-й сутки, 2-ая (пост-некротическая) -4-е сутки.

Результаты исследования показали, что применение кислородной пробы вызывает незначительный прирост уровня pO_2 в железистой ткани до создания в ней острого воспаления. Исходный уровень с $32,7 \pm 3,9$ до $3R,2 \pm 4,3$ мм. рт. ст. В первые сутки развития ЭГС отмечается резкое повышение как исходного, так и максимального уровней pO_2 , что обусловлено снижением интенсивности процессов анаэробного окисления на фоне воспалительной артериальной гиперемии, сопровождающейся повышением транспорта кислорода. Исходный уровень $51,1 \pm 2,3$ максимальный уровень $59,0 \pm 2,8$.

На третьи сутки течения воспалительного процесса прослеживалось резкое снижение уровней pO_2 , что может свидетельствовать о значительном нарушении транспортной функции микроциркуляторного русла. Исходный уровень $18,6 \pm 1,8$ максимальный уровень $19,5 \pm 1,9$.

На 14-е сутки показатели кислородного режима достигали исходного уровня, зарегистрированного до развития воспалительного процесса. По-видимому, к этому сроку наблюдения происходит нормализация микроциркуляции: исходный уровень $30 \pm 1,3$; максимальный уровень $32 \pm 1,3$.

Обобщая представленные результаты можно заключить, что разработана модель серозно-гнойного воспаления СЖ - сиаладенита. Эта модель может быть использована для оценки действия противовоспалительных средств.

Исследование проведено совместно с С. С. Судоргиным.

Д) моделирование кистофиброза слюнных желез

В обзоре литературы мы отмечали, что среди прочих видов патологии в СЖ встречается заболевание муковисцидоз или кистофиброз. Фундаментальному изучению развития и лечения данной патологии мешает отсутствие подходящей модели на животных. Пока в качестве модели предлагается метод многократного введения резерпина (центральный адrenoблокатор), т. к. при этом проявляются определенные морфологические и физиологические признаки типичные для кистофиброза (Muller, Roomans, 1987). Но эта модель имеет ограничения, в частности, она не пригодна для изучения механизма развития кистофиброза в железах воздухоносных путей (Rogers et al., 1990). На этой же модели не подтверждается тот факт, что закупорка выводных путей СЖ обусловлена густой слизью (Sagstrom et al., 1989).

Изучая эффективность многократных инъекций М-холинолитических препаратов в течение выше описанного сиаладенита, мы обнаружили, что при этом в СЖ образуются кисты.

Эксперименты были поставлены таким образом, что инъекции препаратов начали проводить не с первого дня опыта, а спустя неделю, после заживления раны на шее. М-холинолитики: метацин и экспериментальный препарат КГ-62 вводили в дозе 5 мг/кг внутривентриально 2 раза в день в объеме 0,5 мл физ.

раствора. При забое животных проводили вскрытие шейной области и ее патологоанатомическое описание.

В группе крыс, которым вводили препарат КГ-62, у 3 животных из 5 обнаружены "гнойники" в области желез. У одного животного выраженное воспаление лимфатических узлов с обеих сторон.

В группе крыс, получавших инъекции метацина, у всех животных в области введения скипидара выраженная гиперемия и обильные спайки. В отличие от предыдущей группы гнойников не было.

Биометрический анализ показал следующее. Как уже отмечалось выше, развитие ЭГС не вызывает изменений массы ПЧСЖ. Многократные инъекции М-холинолитиков, напротив, вызвали достоверное увеличение сухой массы СЖ: КГ - 62 на 17%, а метацин на 23%. Аналогичный эксперимент на интактных железах дает снижение массы желез.

Результаты гистологического исследования представлены на рисунке № 13.

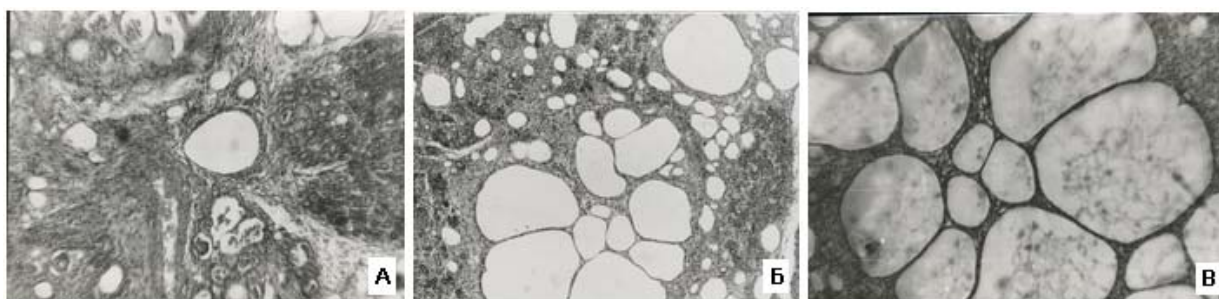


Рис.13.

Микрофото. Подчелюстная слюнная железа при посттравматическом сиаладените на фоне введения метацина (М- холинолитик). 14 – день опыта.

Тонкостенные кисты. Окраска гематоксилин – эозин. А, Б, В – препарат при различном увеличении.

Обнаружено, что макроскопические образования, внешне похожие па гнойники, при их микроскопическом исследовании оказались кистами. В железах также отмечается междольковый отек. Видно расширение междольковых и других протоков. Таким образом, при многократных инъекциях М-холинолитиков (блокаде слюноотделения) желез с воспалением в них, приводит к накоплению в них секрета (видимое как "гипертрофия" желез). Результатом этого является задержка выделения секрета и развитие кист.

Е) разработка модели для выявления роли митогенов в регуляции репаративной регенерации

Причины и механизмы ПТР больших СЖ изучены недостаточно. Известно, что локальная травма СЖ, приводит к усилению в ней пролиферации в 3-5 раз (И. Л. Алов, 1964), причем не только в области прилежащей к поврежденной ткани, а по всей массе железы и даже в интактной, контралатер-

ральной железе (см. обзор, А. Г. Бабаева, Е. А. Шубникова, 1979). В ПЧСЖ крысы после резекции ее $1/3$ усиление пролиферации максимально на 2-е сутки (Т. П. Порадовская, 1973), третьи сутки (Н. В. Красильникова, 1963), при ожоговом разрушении на 5-е сутки (П. П. Гусак, 1980). Затем, на пятые, седьмые сутки после операции, пролиферация в ацинарной ткани снижалась до нормы (Н. В. Красильникова, 1963; Т. П. Порадовская, 1973).

Для объяснения посттравматического усиления пролиферации была использована теория "раневых гормонов", согласно которой главной причиной гиперплазии являются продукты раневого распада (И. А. Алов, 1964). Но выделить эти вещества в чистом виде не удалось, что связано с рядом методических трудностей.

Для выделения и изучения "раневых" гормонов, в том числе и из СЖ использовалась следующая схема. Интактным животным вводили экстракты из тканей или сыворотку крови от животных, подвергнутым травме. Если в гомологичном органе или ткани происходило усиление пролиферации, делался вывод о присутствии в исследуемом препарате регенерационных митогенов (см. В. А. Конышев, 1974).

В настоящее время данная модель для обнаружения регуляторов пролиферации не вполне удовлетворяет существующим представлениям о иерархической регуляции этого процесса пролиферации с помощью внутриклеточных, коротко-дистантных и надклеточных факторов (В. В. Серов, А. Б. Шехтер, 1981), т. к. не позволяет отделить эффекты действия одних факторов от

других. Схема поиска методически устарела, т. к. во-первых, митогенные эффекты связаны часто с загрязнением препаратов известными факторами роста (ЭФР и тромбоцитарным фактором роста, Healin et al., 1981; Ross et al., 1979); во-вторых, для выделения высокоочищенного препарата в физических количествах (мг), необходимо не менее 50 кг ткани или 10000 л крови (Wissler, 1982); в-третьих, моделирование запуска посттравматической гиперплазии на интактных органах и тканях не адекватно изучаемому процессу, т. к. при травме органов повреждаются не только клетки, но и их иннервация и микроциркуляция. В качестве примера сошлемся на малоизвестную работу Б. С. Шорникова (1974). Автор исследовал методом факторного анализа влияние сыворотки крови от гепатотомированных крыс на запуск гиперплазии и обнаружил, что доля этих факторов крайне мала (приближается к нулю).

Мы провели исследование подобное работе Б. С. Шорникова на животных с сиалотомией. Интактным крысам внутривенно вводилось 0,5 мл сыворотки крови от животных через 24 и 48 часов после сиалотомии. В качестве контроля служила кровь нормальных животных. Результаты представлены в нарис. 12.

Обработка данных методом однофакторного дисперсионного анализа, выявила достоверные изменения пролиферации под влиянием сыворотки от животных с ПТР ПЧСЖ / $F = 3,54$; $P < 0,05$ /. Доля действующих факторов составила $16 \pm 7\%$, но результат статистически не достоверен / $F = 2,54$, $P > 0,05$ /.

Более сильным митогенным эффектом обладает сыворотка, взятая через 48 часов после травмы / $148 \pm 20\%$, $P < 0,01$ /. Полученные результаты подтверждают известные представления о том, что в крови после травмы появляются митогены. Но вклад именно этих факторов в запуск пролиферации не высок.

Учитывая вышеизложенные замечания и недостатки в модели поиска гуморальных регуляторов пролиферации, мы разработали новую модель для

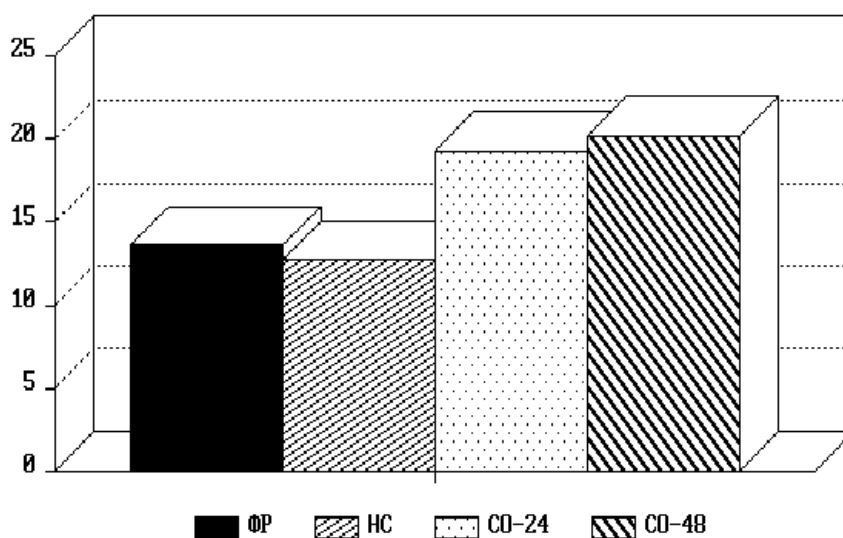


Рис.14.

Влияние сывороток от крыс сиалотомией на пролиферацию в ЭР. По оси ординат – митотический индекс в эпителии роговицы (МИ^{0/00}), по оси абсцисс – группы. ФР – физиологический раствор, НС – нормальная сыворотка, СО 24 – сыворотка от крыс через 24 часа после сиалотомии, СО 48 – сыворотка от крыс через 48 часов после сиалотомии.

поиска и количественной оценки только надклеточных регуляторов пролиферации, которая лишена указанных недостатков. При разработке модели были использованы сведения из теории информации (Н. Д. Девятков и соавт., 1982; В. А. Конышев, 1980), согласно которым травмированный орган следует считать источником -передатчиком информации (образуются про-

дукты, влияющие на пролиферацию). Эта информация поступает в кровь - канал с в я з и. В качестве приемника информации можно использовать показатели величины пролиферации в неповрежденных тканях, не имеющих общей иннервации с травмированным органом, чтобы исключить реперкуссионные изменения в пролиферации через нервные пути. Важно отметить, что все известные надклеточные регуляторы пролиферации, не являются моноспецифическими (А. Балаж, И. Блажек, 1982). Поэтому, мы выбрали в качестве приемника информации (тест-объекта) эпителий роговицы (ЭР), в котором хорошо изучены все показатели пролиферации, и изменения ее позволяют надежно свидетельствовать о появлении в крови /канале связи/ гуморальных регуляторов пролиферации.

В следующей серии опытов была изучена пролиферация в ЭР после сиалотомии правой ПЧСЖ. С целью оценки воспроизводимости данных проведено 4 идентичных опыта: у крыс под наркозом резецировали около 20% массы СЖ. Затем через 3 суток (время продолжительности митотического цикла), удаляли глаза и по описанной методике изготавливали тотальные препараты ЭР, в которых оценивали уровень пролиферации. Для большей точности был использован метод накопления митозов с помощью колхицина.

Использованная доза колхицина не вызвала препрофазного торможения митозов и полностью блокировала метафазы /количество ана - и телофаз менее 1%/. Митотический индекс (МИ) - сумма профаз и к-митозов выражена в промилле.

Идеология эксперимента состояла в следующем. Если после сиалотомии в крови появляются митогены, то через время, соответствующее длительности митотического цикла в клетках ЭР, величина пролиферации увеличивается.

Полученные результаты представлены на рис. 13. Как и предполагалось, под влиянием сиалотомии, пролиферация в ЭР увеличилась. Несмотря на высокую вариабельность: коэффициент вариации колеблется от 18 до 447%, во всех опытах получены сходные результаты - величина ММ возросла до 155 до 240%.

Обработка данных методом однофакторного дисперсионного анализа показала, что получены достоверные результаты о влиянии сиалотомии на пролиферацию в ЭР. Сила влияния этой операции составила от 46 до 63% от всех учтенных факторов, и эта величина во всех случаях также достоверна.

Доказав факт образования митогенов в результате сиалотомии, в третьей

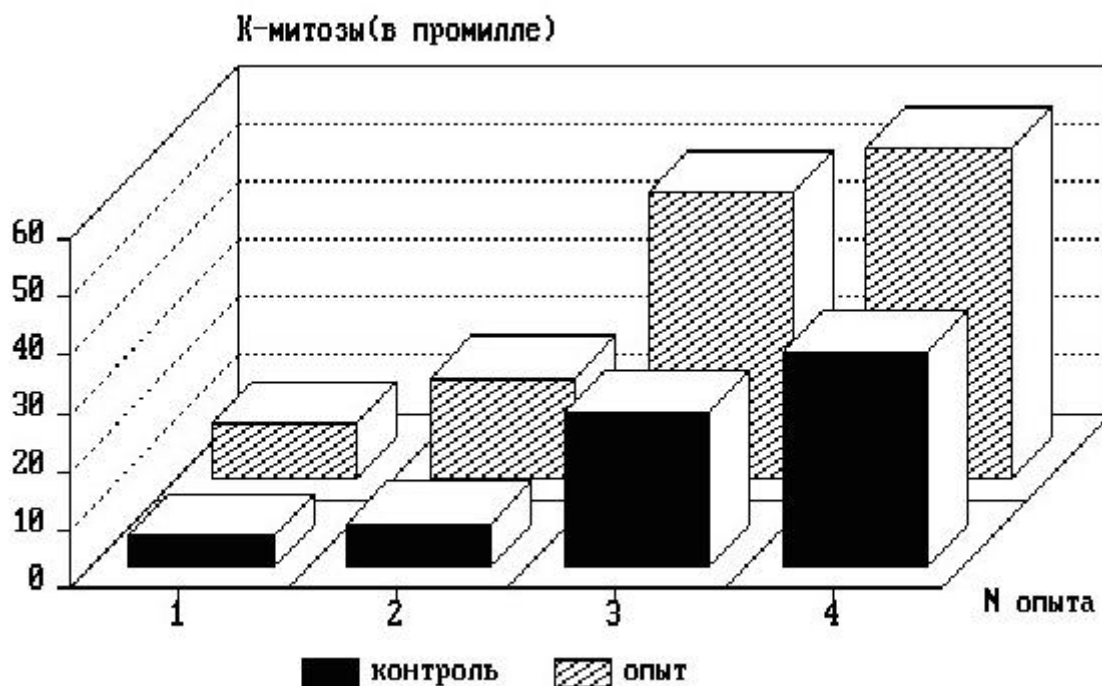


Рис.15.

Пролиферация в ЭР на 3 сутки после сиалотомии

(4 идентичных опыта).

серии опытов мы определили динамику изменения величины ММ в различные сроки после этой операции. Для того, чтобы полнее определить направленность /вектор/ изменения величины пролиферации, были взяты сроки забоя одни и двое суток. Величина пролиферации в этот период /более короткий, чем длительность митотического цикла /свидетельствует об общем гуморальном пролиферативном потенциале (соотношение в крови стимуляторов и ингибиторов). Сиалотомия, как экстремальный фактор, вызывает развитие: во-первых стресс - реакции, для которой характерно увеличение в крови кортикостероидов и катехоламинов - ингибиторов пролиферации клеток; во-вторых, развитием острого воспаления с образованием гистамина - стимулятора пролиферации. Как видно из рисунка 14, в первые сутки после сиалотомии, в крови преобладают ингибиторы пролиферации, поэтому ММ снижен. Затем, на 2-е, 3-е и особенно на 4-е сутки эксперимента, в ответ на появление в крови митогенов из СЖ, развивается выраженная активация

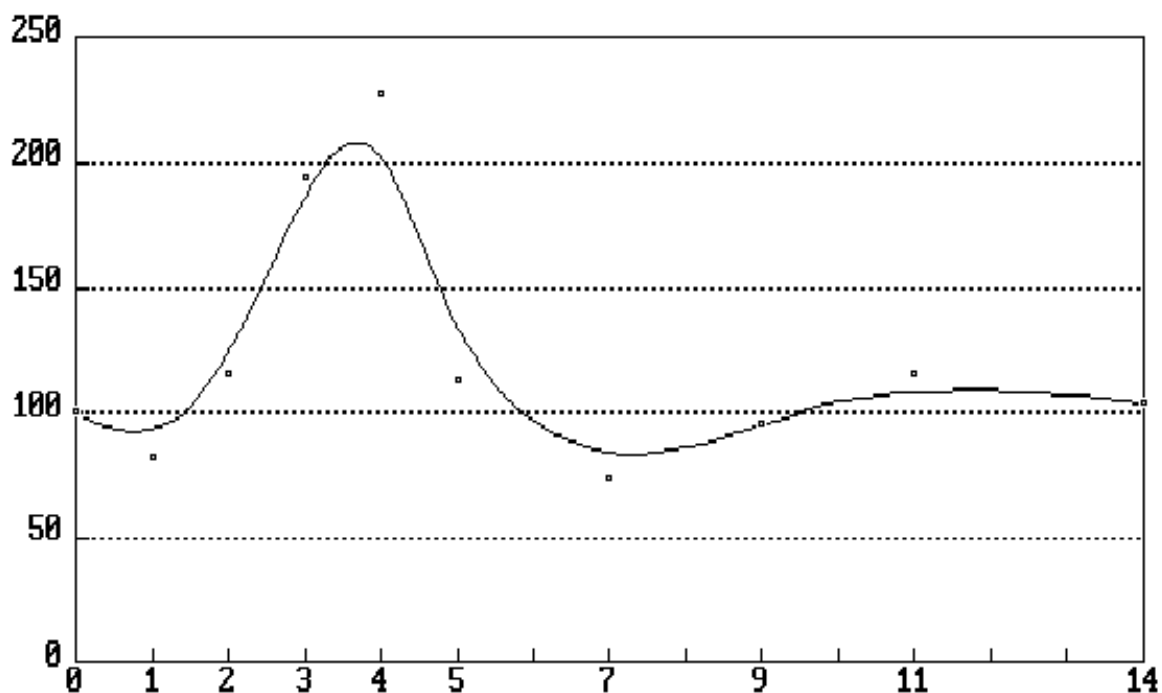


Рис.16.

Динамика изменения пролиферации в ЭР после односторонней сиалотомии.

По оси ординат – МИ в опыте в % к собственному контролю, по оси абсцисс – дни исследования.

пролиферации. К концу 1-ой недели, пролиферация в ЭР наоборот ослабевает. А затем вновь к 11-м суткам незначительно усиливается. Через две недели эксперимента пролиферативная реакция клеток ЭР в ответ на травму отсутствует. Иначе говоря, полученные нами результаты, представляют собой кривую затухающего колебательного процесса. Т. е. состояние гуморальной регуляции в крови (канале связи) представляет собой саморегулирующийся процесс при помощи ритмических колебаний.

ГЛАВА 4 .

РОЛЬ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ
РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И
ПАТОЛОГИИ.

а) динамика регенерации слюнных желез по биометрическим и функциональным показателям.

Для изучения причин запуска и механизмов развития ПТР, мы использовали общепринятую методику повреждения органа — удаление части органа механическим путем. Эта методика имеет недостатки /П.П. Гусак, 1975/, но поскольку абсолютное большинство работ по регенерации, в том числе и СЖ, выполнено на данной модели, мы решили использовать ее в нашей работе, чтобы полученные результаты сравнить с данными других авторов.

Техника операции описана ранее. Для оценки регенерации мы использовали разработанные нами показатели — показатель величины регенерации /% ИРЖ/ и показатель гипер- или гипотрофии - контралатеральной железы /%ГКЖ/, функциональные показатели — сорбционную способность железистой ткани и показатели, характеризующие слюноотделительную функцию. Ход регенерационного процесса контролировался биопсиями с описанием гистологической структуры желез.

В опытах на 92 крысах мы изучили динамику роста массы поврежденной (резецированной) железы, и изменение массы интактной контралатеральной железы. В качестве примера приведем протоколы результатов исследования

на 7-е сутки эксперимента (таблица № 8). В целом данные проведенного исследования представлены графически на рис. 17. Нами установлено, что после односторонней сиалотомии развивается ПТР оставшейся части железы.

В развитии этого процесса отмечается две стадии. В течение 1-ой недели идет интенсивная регенерация и к 7-му-дню восстанавливается 57% удаленной массы железы. На 2-ой неделе исследования (10 и 14 дни), регенерация прекращается, и прирост массы ПЧСЖ даже снижается до $21 \pm 7\%$.

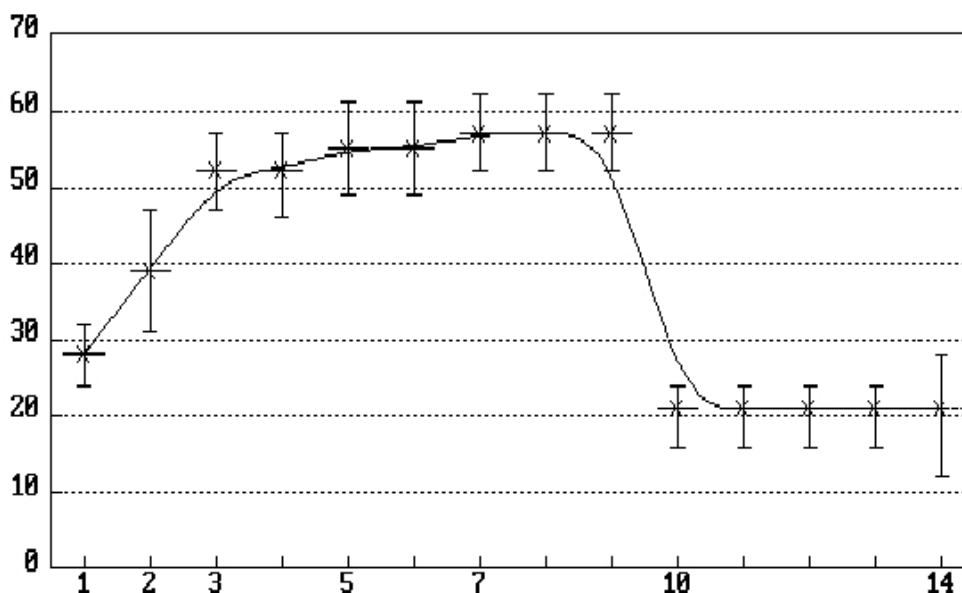


Рис.17.

Динамика регенерации ПЧСЖ после односторонней сиалотомии.

В процесс адаптации железистой ткани вовлекается и интактная контралатеральная железа. Как видно из рис.18 уже в-1-е сутки после травмы одной из желез, развивается увеличение массы неповрежденной железы. Наибольшая гипертрофия отмечается на 3-и сутки исследования. Затем, этот

процесс несколько ослабевает, но сохраняется до конца срока исследования (14-е сутки). Следует отметить, что в поздние сроки забоев увеличивается разброс данных, о чем свидетельствует увеличение коэффициента вариации.

Для того, чтобы определить достоверность вывода о влиянии изучаемого фактора (травмы) на результативный признак, и оценить силу влияния этого фактора, мы использовали метод однофакторного дисперсионного анализа неравномерного комплекса, и.к. число измерений в группе было неодинаковое. Установлено, что регенерация ПЧСЖ достоверно вызвана сиалотомией ($P < 0,01$). Сила влияния травмы составила $28 + 4\%$ ($P < 0,01$), т.е. большинство факторов, оказывающих влияние на показатель, было неучтено.

Аналогичным образом было проанализировано действие травмы на раз

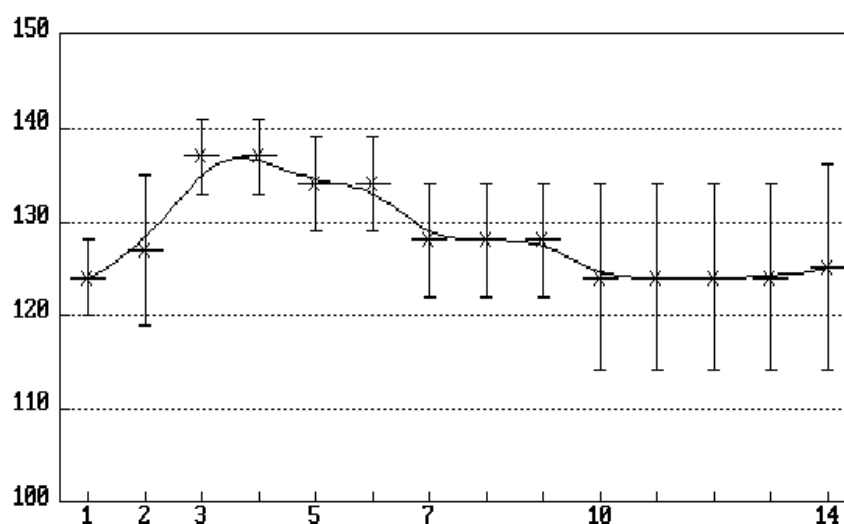


Рис.18.

Динамика викарной гипертрофии ПЧСЖ после односторонней сиалотомии.

вой поверхностью, отмечается отек стромы, умеренная нейтрофильная и витие гипертрофии. Установлено, что достоверность полученных данных на грани допустимого ($P = 0,05$), т.к. сила влияния травмы на контралатеральную железу весьма небольшая — $13 \pm 5\%$, ($P < 0,05$).

После этого мы продолжили анализ результатов методами корреляционного и регрессионного видов анализа. С помощью этих методов можно: 1/ по величине коэффициента корреляции выявить связи между величиной роста (регенерации) ПЧСЖ и временем, 2/ дать количественное описание (формулу) зависимости роста по уравнению регрессии.

Для исследования мы использовали программу, позволяющую сравнивать эмпирическую кривую с 16-и эталонными (Г.Славин, 1988). По полученной величине отклонения средней точки (E) от эмпирической кривой, было установлено, что наилучшее приближение данных по регенерации дает описание наших результатов с помощью гиперболической регрессии типа

$$y = \sqrt{A + B/x}, \text{ либо } y = A + B/x$$

Наиболее высокую величину корреляции дает описание процесса регенерации с помощью уравнения гиперболы 1-го порядка:

$$y = 96,18/x + 17,97 \quad r = 0,672; P < 0,01,$$

где x — время после операции в днях, y — величина ИРЖ в %, 96,18 и 17,97 — коэффициенты уравнения. Аналогичным способом было получено уравнение развития ВГ контралатеральной железы с очень высокой величиной корреляции.

$$y = x / 0,0081x - 0,0016 \quad r = 0,999 \quad P < 0,001$$

обозначения те же, что и к предыдущему уравнению. Процесс регенерации в ответ на травму у отдельных животных обладает высокой вариабельностью (22—58%). Поэтому, прежде, чем анализировать корреляционные связи между изученными показателями, мы оценили характер распределения величины % ИРЖ. С этой целью мы построили гистограммы распределения этой величины для двух наиболее важных сроков исследования, первые сутки — начало процесса и седьмые сутки — пик регенерации. Было установлено, что форма распределения исследуемого показателя не соответствует нормальному закону Гаусса, и следовательно, для анализа более приемлемы методы непараметрической статистики. Используя рекомендации из справочных изданий, мы применили для оценки корреляционных связей непараметрический коэффициент корреляции рангов Спирмена (М. Холендер, Д.А. Вульф, 1983; Ю.И. Иванов, О.Н. Погорелюк, 1990). Результаты вычисления критерия Спирмена, даны в таблице № 9. Установлено, что через сутки после травмы величина регенерирующей массы (% ИРЖ) существенно зависит от величины удаленной массы (% МУ). В процессе развития регенерации эта положительная корреляционная связь вначале утрачивается, а затем на 5—сутки становится достоверно отрицательной, потом становится недостоверна, т.е. утрачивается. Рост травмированной железы в ранний срок исследования достоверно связан с викарным ростом парной железы (%ГКЖ). Затем не выявляется (3—сутки), а к концу первой недели появляется досто-

верная отрицательная корреляция между исследуемыми величинами. Так же и в предыдущем случае на второй неделе исследования, какая либо корреляция между показателями утрачивается.

Одновременно с биометрической оценкой массы ПЧСЖ, на третьи сутки опыта, крысы вновь наркотизировались гексеналом и им вводился пилокарпин для сбора слюны. Таким образом, за время эксперимента крыс дважды наркотизировали, а также вводили пилокарпин, в результате этого часть животных погибла.

При исследовании секреторной функции установлено значительное снижение (на 68%) скорости слюноотделения, которое сопровождается увеличением латентного периода на 66%. Изменился также и качественный состав слюны: на 10% снизилась концентрация иона натрия, а количество иона калия в слюне, напротив, увеличилось на 26%. Больше на 10% стало белка.

На 7-е сутки опыта (6 крыс) функция СЖ еще не полностью, нормализуется: скорость слюноотделения составляет примерно 80% от нормы. Концентрация электролитов также отличается от контрольных цифр.

Полное восстановление слюноотделительной функции происходит к концу второй недели после односторонней сиалотомии (14 сутки). После сбора слюны у крыс проводили забор крови из хвостовой вены для биохимического анализа. Этим мы преследовали несколько целей. Во-первых, многие из выбранных показателей отражают функциональное состояние ряда видов обмена в организме: углеводный, липидный, ионный. Во-вторых, по некото-

рым показателям можно составить представление о наличии и выраженности воспаления при травме. В-третьих, сравнивая концентрации натрия и калия в слюне и крови, можно получить количественное представление о состоянии “коэффициента проницаемости” (КП) показателя транспорта веществ из крови в слюну. В - четвертых, поскольку СЖ участвуют в депонировании и инкреции гормона инсулина по уровню сахара в крови, можно оценить состояние углеводного обмена после обширной травмы (двухсторонней сиалотомии).

Исследование показало существенное (на 260%) увеличение активности аланинаминотрансферазы. В крови на 77% увеличено содержание сахара. Активность щелочной фосфатазы и уровень холестерина не изменены. Определение концентрации ионов натрия и калия одновременно в крови и в слюне, позволило установить увеличение проницаемости гистогематического барьера. В частности, после двухсторонней сиалотомии КП для натрия, увеличивается с 0,04 до 0,06 (т.е. на 50%) , а для ионов калия с 5,96 до 8,15 (увеличение на 37%). Усиление активности трансаминазы, по-видимому, связана с явлением повреждения ткани СЖ, и.к. по данным литературы (Ф.И. Комаров и др., 1976) , увеличение концентрации этого фермента в крови возникает при патологии многих органов (прежде всего печени и сердца). Эти данные, возможно, будет применять для диагностики некрозов в СЖ.

Для оценки функциональных свойств железистой ткани после односторонней сиалотомии, мы провели исследование на 20 крысах. В результате

экспериментов нами было обнаружено, что после травмы ПЧСЖ и запуска регенерации изменяется сорбционная способность железистой ткани: она увеличивается. Результаты экспериментов представлены на рисунке № 19.

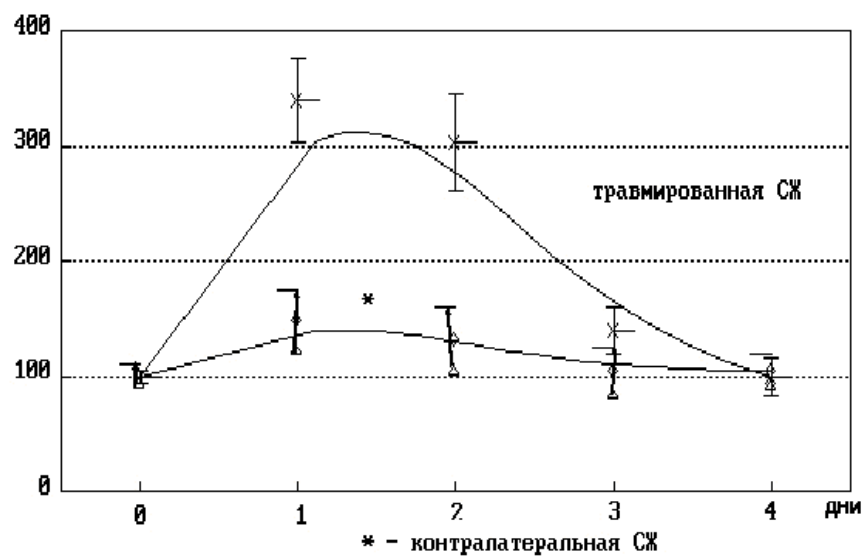


рис.19.

Сорбция красителя НК после сиалотомии.

* - контралатеральная железа.

Видно, что после сиалотомии резко усиливается сорбция НК, в первые сутки — $340 + 37\%$. Затем, этот процесс постепенно ослабляется и на 4-е сутки уже не отличается от нормы.

Синхронно изменяется сорбция НК в контралатеральной интактной железе, процесс отличается только в величине сорбции. Максимум увеличения — $150 + 26\%$.

Таким образом, оценка функции ПЧСЖ в процессе запуска и развития ПТР показало, что после травмы (1— сутки) резко усиливается сорбция красителя НК тканью ПЧСЖ. Нормализация показателя происходит к 4-м сут-

кам после травмы. Как уже отмечалось ранее, усиление сорбционной способности ткани связано с увеличением проницаемости мембран клеток, что предшествует усилению процесса пролиферации. Действительно, по данным литературы, пик ПТР в СЖ приходится на 5 сутки /П.П. Гусак, 1980/.

б) роль лимфоидной ткани в процессе ПТР.

ПТР запускается в результате травмы, которая приводит, одновременно с этим, к образованию продуктов альтерации и включает механизмы стресс-реакции. И в первом и во втором случаях, в реализации механизмов участвует лимфоидная ткань. Клетки лимфоидной ткани реагируют на стрессовое увеличение концентрации глюкокортикоидных гормонов. Она осуществляет очистку организма от “чуждых” ему продуктов альтерации. Поэтому мы решили провести исследование по участию лимфоидной ткани в процессе регенерации.

Одной из аксиом учения о регенерации является утверждение: причиной запуска ПТР, являются продукты распада при повреждении ткани. Многие исследователи пытались ответить на вопрос, какие вещества образуются в зоне регенерации. Причем поиск этих веществ проводился по идеологическому принципу. Первые исследователи обращали внимание только и на вещества, стимулирующие гиперплазию и гипертрофию клеток (обзор В.А.Коньшев, 1974). После малоуспешных попыток, Bullough сформули-

ровал схему регуляции с помощью ингибиторов пролиферации (так называемые кейлоны), которые в чистом виде также не выделены (А. Балаж, И. Блажек, 1982). Вопрос в том, как и в каком виде, эти вещества поступают в кровь, практически не исследовался.

В связи с этим нами была поставлена цель, изучить пути перехода веществ из области травмы (места резекции ПЧСЖ) в кровь.

Работа была начата с изучения изменения антигенного состава крови в динамике после сиалотомии. Вначале была получена антисыворотка против тканей ПЧСЖ (см. материал и методы-исследования). Полученная сыворотка была истощена против белков крови, т.е. не реагировала на присутствие в гомогенате ПЧСЖ белков, поступивших в нее из сосудов. Постановка реакции Оухтерлони в агаре показала, что между антисывороткой тканью, нормальной ПЧСЖ, выявляются 3 линии преципитации. Постановка реакции с кровью животных через 3, 24 и 48 часов после резекции ПЧСЖ, неожиданно не обнаружила присутствия в ней антигенных компонентов железы. Результаты были подтверждены в повторных опытах на других крысах. Антигенный состав тканевых белков интактной, контралатеральной железы не изменяется после травмы. Можно возразить, что в работе были неудачно выбраны сроки исследования. Но мы выбрали те сроки, которые основаны на данных об активации пролиферации в ЭР на 3—сутки после травмы, т.е. когда митогены появляются в крови после травмы. Учитывая высокую разрешающую способность реакции преципитации в геле, позволяющую регист-

ривать около 1 мкг/мл белка, можно полагать, что положительная реакция была бы при поступлении в кровь 1/1000 доли белка от объема некротизированной ткани железы. Следовательно, мы не обнаружили циркуляции в крови продуктов распада ПЧСЖ с антигенными свойствами.

В следующей серии опытов мы изучили биохимические свойства сыворотки крови в те же сроки после сиалотомии. В частности, было определено количество хлорно-растворимой фракции гликопротеидов (фракция серомукоида). На рис.20 видно увеличение (достоверное на 20%) белков этой фракции в самый ранний срок исследования — 3 часа. Затем (через 24 и 48 часов), концентрация гликопротеидов снижается до нормы. Полученный результат совпадает с другими исследованиями по изучению изменения-содержания гликопротеидов после различных травм.

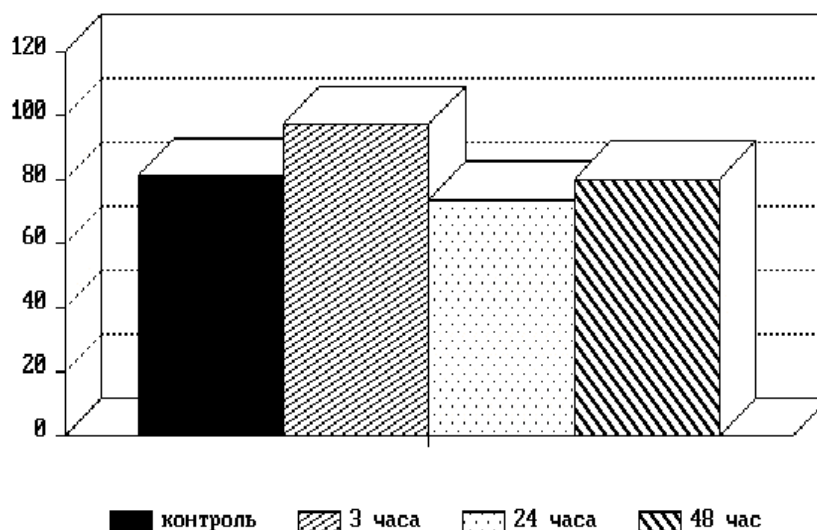


Рис.20.
Содержание гликопротеидов в крови после сиалотомии.

Затем было изучено состояние изоферментного спектра фермента лак-

татдегидрогеназы (ЛДГ) в крови и ткани ПЧСЖ после сиалотомии. ЛДГ — это фермент, который обратимо катализирует окисление лактата до пирувата. Он широко распространен в животных клетках, поэтому активность его повышается при самых разнообразных состояниях. Фермент ЛДГ в организме представлен одним веществом, а так называемой группой изоферментов, изогенных по действию, но отличающихся по ряду физико-химических свойств. В тканях организма описано 5 видов ЛДГ. В тех-тканях, где преимущественно аэробный обмен веществ (сердце, мозг), наибольшая активность у ЛДГ₁ и ЛДГ₂. В тканях с выраженным анаэробным обменом веществ (печень, скелетная мускулатура) преобладает активность ЛДГ₅ и ЛДГ₄ (Ф.И. Комаров и соавт., 1976). На рис. 21 показано, что через 12 часов после сиалотомии в травмированной железе, полностью исчезает фракция-ЛДГ₁ и на 44% уменьшается содержание фракции ЛДГ₂. В эти же сроки и через 1 сутки после травмы содержание ЛДГ₁ и ЛДГ₂ в крови резко возрастает (соответственно на 50 %, $P < 0,001$ и на 30%, $P < 0,01$). Как известно, высокомолекулярные цитоплазматические изоферменты ЛДГ, появляются в крови только при повреждении мембран клеток. Причиной этого, в наших опытах, по-видимому, явилась циркуляторная гипоксия в оперированной железе, что подтверждается увеличением содержания ЛДГ₅ и исчезновением-ЛДГ₁ в ткани ПЧСЖ, характерным для анаэробного типа обмена. К концу 1-х суток после операции, в поврежденной железе отмечается тенденция к восстановлению процентного содержания фракций ЛДГ.

Таким образом, на примере высокомолекулярного фермента ЛДГ, показано, что после сиалотомии существуют условия для выхода продуктов повреждения из травмированной железы в кровь. Вместе с тем, данные свидетельствуют о том, что в процессе запуска ПТР, не принимают участия высокомолекулярные (антигенные) белки поврежденной ткани. Затем мы определили показатели кислотно-основного состояния. Обнаружено (рис. 22), что после сиалотомии действительно возникает гипоксемия в крови (pO_2 снижено на 12%, $-P < 0,01$). Других достоверных отклонений в регуляции кислотно-основного состояния не обнаруживается.

Одним из возможных путей выхода продуктов распада из СЖ в кровь может быть выведение их через лимфу, поэтому нами проведено макро- и микро-морфологическое исследование ПЧСЖ и прилежащих к ней лимфатических узлов. Выяснено, что через 1 час после травмы заметна артериальная гиперемия, ближайшего к травмированной железе, лимфоузла. Гистологическое исследование этого лимфоузла через 1 сутки после травмы, показывает пол -

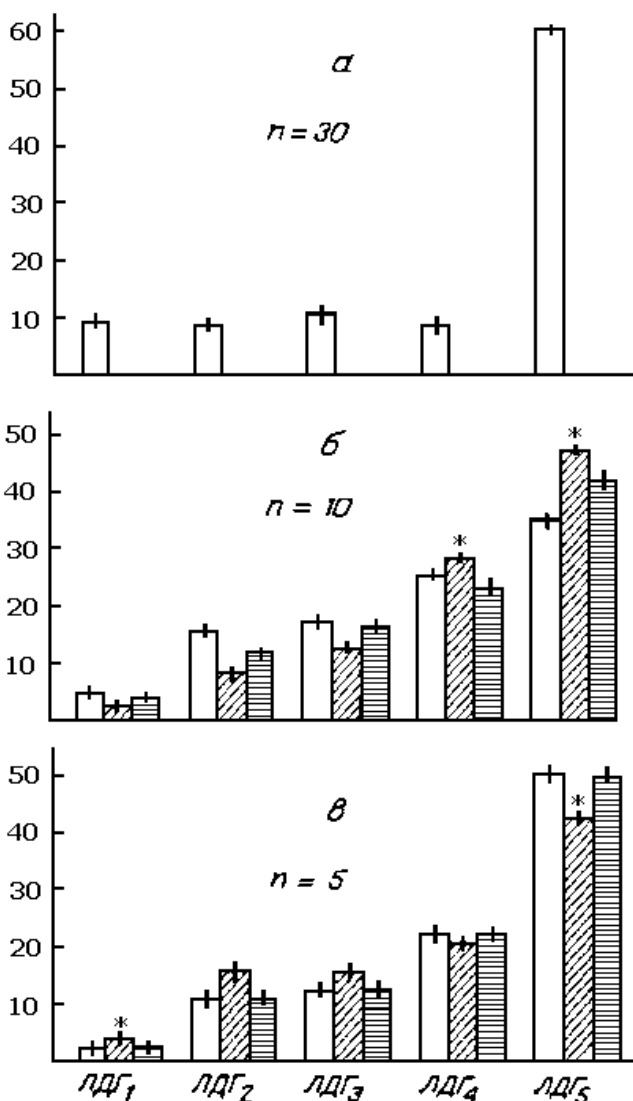


Рис.21.

Изоферментный спектр ЛДГ в крови, ПЧСЖ и лимфатических узлах в норме и через 1 ч после сиалотомии.

По оси абсцисс: светлые столбики - контрольная группа, косая штриховка – травмированная ПЧСЖ и одноименный лимфатический узел, горизонтальная штриховка – контралатеральная железа и одноименный лимфатический узел; по оси ординат – процентное содержание отдельных фракций ЛДГ, а – кровь; б- ПЧСЖ; в - лимфатические узлы; *n*- число измерений. Звездочка – результаты, достоверно отличающиеся от контроля.

нокровие сосудов, явления отека. Через 1 сутки в травмированной железе в зоне травмы, а также в центральной части, отмечена дистрофия клеток концевых отделов, вплоть до некроза, с сохранением отдельных междольковых протоков и концевых отделов. В этих участках под капсулой видны отек, очаговая инфильтрация лейкоцитами, макрофагами, гистоцитами. Вокруг капсулы — серозное воспаление. Вдали от места травмы концевые отделы (ацинусы) сохранены, отмечается отек стромы. Таким образом, морфологическое исследование показало, что после сиалотомии развивается первичный некроз части железистой ткани. Макроскопически, одним из ранних проявлений травмы является гиперемия региональных лимфоузлов.

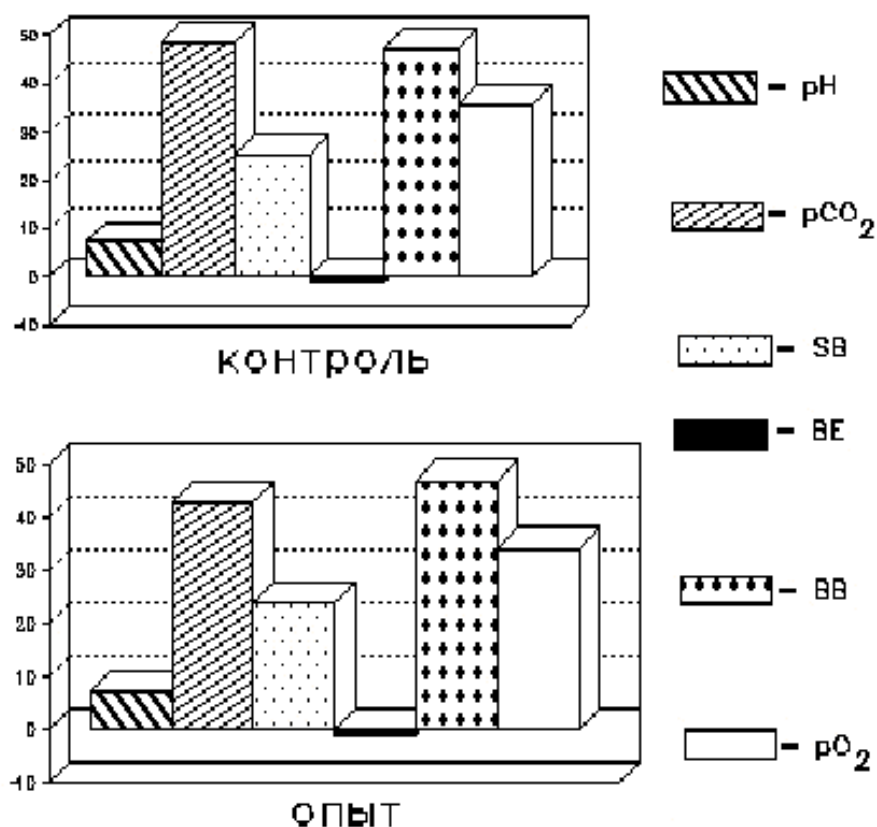


Рис.22.

Показатели КОС в крови через час после сиалотомии.

Поэтому, в следующей серии опытов, мы решили провести сравнительное биохимическое изучение ПЧСЖ и прилежащих лимфоузлов. В качестве маркера, способного переходить из поврежденной железы в кровь и лимфу, мы выбрали фермент ЛДГ, который, во-первых, является одним из немногих ферментов, селективно транспортируемых лимфой (Lindena, Trautschold, 1983), во-вторых, состоит из 5 изоферментных форм, процентное соотношение между которыми индивидуально для различных тканей. В начале мы определили изменение суммарной концентрации ЛДГ в крови в различные сроки после спленотомии. Как видно на рис.21, вскоре после травмы происходит достоверное увеличение количества ЛДГ, наиболее выраженное через 1 час после травмы. На основании полученных данных можно считать, что продукты распада из ПЧСЖ уже через 30 минут после ее повреждения поступают в кровоток. При изучении изоферментного спектра ЛДГ в крови, травмированной и контралатеральных железах, и в регионарных лимфатических узлах, оказалось, что использованный маркер показывает значительное изменение в функции паренхимы железы. В травмированной железе увеличивается содержание ЛДГ_{4,5} и уменьшается содержание ЛДГ₁ (см. рис.21). Подобные изменения в изоферментном спектре ЛДГ, объясняются развивающейся гипоксией, вследствие посттравматического нарушения микроциркуляции в железе, т.е. изоферментный спектр ЛДГ очень быстро реагирует на изменения метаболизма в тканях. Полученные

результаты согласуются с данными морфологического исследования о развитии дистрофических, некробиотических и некротических процессов в паренхиме железы. Изоферментный спектр в контралатеральной (интактной) железе в этот срок исследования остается практически без изменений. После травмы в лимфоузлах, одноименной стороны, отмечается повышение содержания ЛДГ₁ и снижение уровня ЛДГ₅, что свидетельствует об активации аэробных процессов в этой ткани. В то же время, в лимфоузлах, прилежащих к контралатеральной железе (неповрежденной), процентное соотношение отдельных фракций ЛДГ не изменилось (см. рис.21 в).

Изменение фракционного состава ЛДГ в травмированной железе и ее региональных лимфоузлах, носит зеркально симметричный характер: снижение фракции ЛДГ₁ в железе и его увеличение в лимфатических узлах и наоборот, увеличение уровня активности фракции ЛДГ₅ в железах и его снижение в лимфоузле.

Полученные данные позволяют теперь объяснить факт отсутствия в крови антигенных продуктов распада ПЧСЖ после ее резекции. Установлено, что переход продуктов распада из железы в кровоток, осуществляется через регионарный лимфатический узел, где происходит переработка продуктов с антигенными свойствами. Мы установили, что продукты альтерации начинают поступать в кровоток уже через 30 минут после травмы. Процессы миграции лейкоцитов в зону травмы и макрофагоцитоз, развиваются медленнее, т.е. образование монокинов более позднее. На основании этого

мы полагаем, что запуск посттравматической гиперплазии в СЖ, осуществляется продуктами распада железистой ткани.

Выяснив участие регионарных лимфоузлов в перемещении и переработки продуктов распада, образующихся в ПЧСЖ после ее сиалотомии, мы решили изучить течение регенерации после воздействия на эту ткань. Было выбрано два противоположных метода-изучения: первый — исключение, путем удаления лимфоузлов, второй — усиления, путем ускорения движением лимфы.

Вначале была поставлена цель, обойти барьерную (антиген перерабатывающую) функцию регионарных лимфоузлов, поскольку в них происходит задержка и разрушение продуктов с антигенными свойствами из поврежденной ткани. Для этого во время сиалотомии удаляли одновременно один или оба лимфоузла с одноименной стороны. Крыс забивали на 7-е сутки после операции.

В результате двух серий опытов было установлено следующее. При удалении одного лимфатического узла (ближайшего к травмированной ПЧСЖ) процесс ПТР существенно замедляется (на-58%, $P < 0.01$), по сравнению с обычной регенерацией. При этом ответная реакция контралатеральной железы (ее гипертрофия) сохраняется в полном объеме (рис.23).

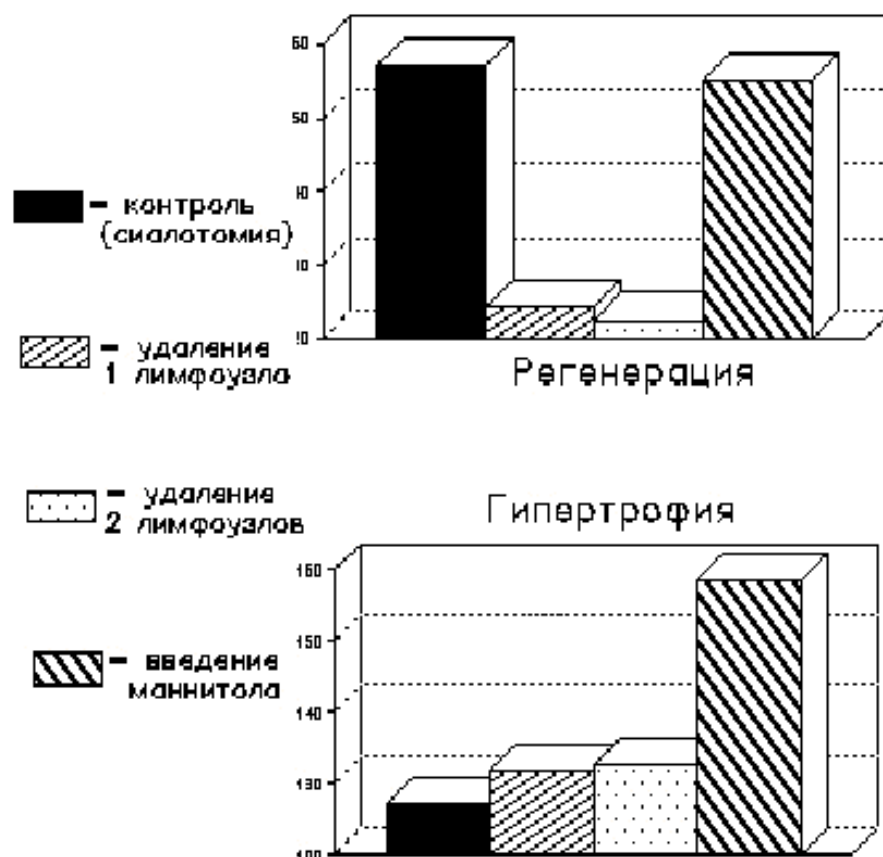


Рис.23.
Течение ПТР ПЧСЖ и развитие ВГ при изменении
регионарного лимфооттока.

При удалении обоих лимфоузлов, возникновение и развитие ПТР снижено в сходной степени с предыдущим экспериментом: выявлено уменьшение роста поврежденной железы на 61% ($P < 0,01$). Так же, как и в предыдущем опыте, в ответ на травму развивается викарная гипертрофия контралатеральной железы. Таким образом, повреждение лимфооттока от травмированной железы, существенно влияет на развитие ПТР: темп ее снижается в 2 раза. Одновременно с этим установлено, что на другой процесс, развитие викарной гипертрофии, нарушение лимфооттока, практически не оказало влияния.

Полученные результаты были подвергнуты двухфакторному дисперсионному анализу (рис.24а), в результате которого установлено следующее.

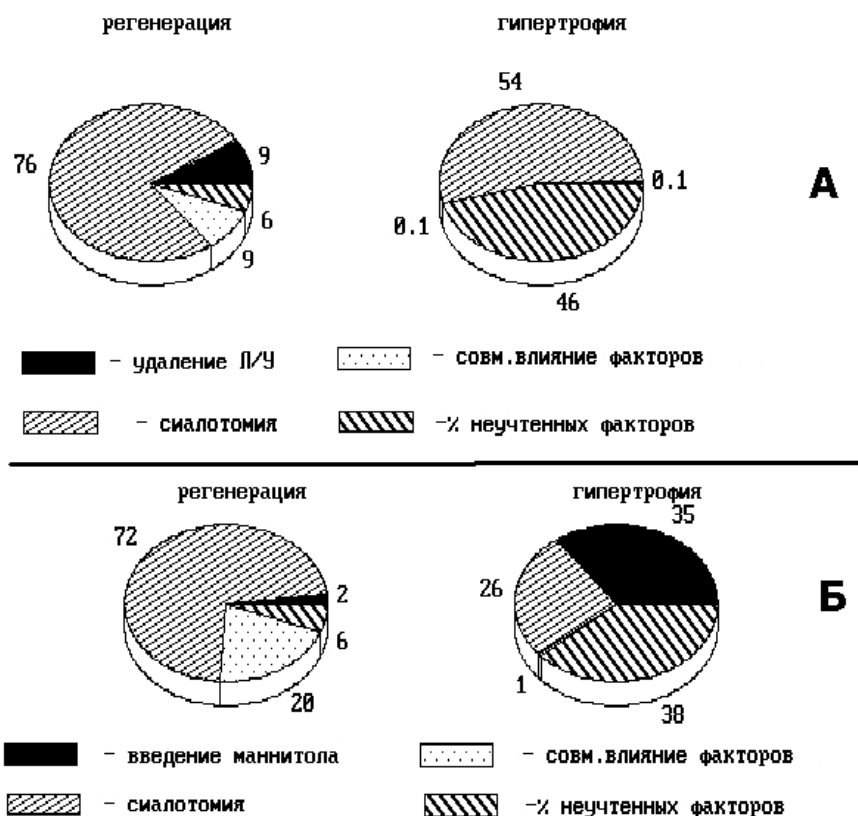


Рис.24.
Факторный анализ течения регенерации после удаления регионарных лимфоузлов.

Главным фактором, определяющим развитие ПТР - ПЧСЖ, является травма железы (76 + 1%). Действие второго фактора — удаление лимфатических узлов является менее существенным (109 + 3%), а величина силы влияния этого фактора к тому же не достоверна. Выбранный вид статистического анализа позволяет оценить не только силу влияния каждого фактора, но и их совместное действие на изучаемый показатель. Установлено, что угнетение процесса регенерации при сочетании травмы ПЧСЖ (фактор-1) с удалением лимфоузлов (фактор -2) — достоверно. Но сила влияния этого совместного действия не высока (9 + 6%) и не достоверна.

Аналогичным методом было проанализировано действие экстирпации

регионарных лимфатических узлов на развитие विकарной гипертрофии (рис.24б). Ведущим фактором в развитии гипертрофии парной железы оказалась сиалотомия —54 + 1% от всех действующих факторов ($P<0,01$). Действие на интактные железы удаления лимфоузлов или совместное их действие с сиалотомией очень незначительное (0,1%, $P<0,05$).

После этого были проведены эксперименты с усилением оттока лимфы от СЖ по следующей схеме. Одновременно с травмой ПЧСЖ крысам, ретробульбарно вводили 0,5 мл 15% раствора осмотического диуретика маннитола, который ускоряет движение лимфы (Ю.М. Левин и соавт.,1979). Т.е. одновременно с сиалотомией создавалось условие для ускоренного оттока продуктов распада от травмированного органа.

В результате проведенного эксперимента, установлено, что ускорение лимфооттока, во-первых, не влияет на запуск и ПТР; во - вторых, регенерация травмированной железы в этих условиях осуществляется с обычной скоростью. В то же время, существенно увеличилась (на 31%) विकарная гипертрофия парной железы.

Двухфакторный дисперсионный анализ (рис.24б) действия маннитола на запуск и развитие регенерации выявил следующее. Как и в предыдущей серии опытов, основной действующей силой является сиалотомия (72 + 0,5%), а действие маннитола составило всего 2% ($P<0,05$). Совместное действие в этом эксперименте значительно выше, чем в предыдущих экспериментах — 20%, но это не достоверный факт ($P>0,05$).

Обобщая полученные данные, можно заключить, что регионарная лимфоидная ткань участвует в процессах посттравматической гиперплазии и гипертрофии. Более выражено ее участие в процессе развития викарной гипертрофии (35% от всех действующих факторов). Ухудшение роста травмированной железы наблюдается после экстирпации одноименных лимфоузлов, хотя доля участия лимфоидной ткани в этом и не велика —9% от учтенных факторов.

в) участие медиаторов ВНС в процессе репаративной пролиферации.

ВНС координирует и адаптирует нервным и гуморальным путем деятельность всех органов . Если на периферии, пути, место и условия действия структур вегетативных нервов являются относительно различными, то внутри нервной ткани происходит сомато -вегетативное сплетение, что дает комплексную интеграцию органо-вегетативных функций в рамках гомеостаза.-

В целом ВНС осуществляет три функции: 1 —командующую, 2 — интегрирующую и 3 —трофическую. Командующая функция ВНС —это ее свойство поддерживать непрерывность возбудительного процесса (тоническая или фоновая электрическая активность), что, во-первых, обеспечивает определенный уровень активности в органах с одиночной симпатической (кожа) или парасимпатической (поджелудочная железа) иннервацией; во-

вторых, устанавливает уровень чувствительности выключению холинэргической иннервации наблюдаются эффекты ослабления и устранения секреторных и моторных влияний.

Интегрирующая функция ВНС бывает трех видов, общей целью которых является гармонизация жизненных функций (поддержание гомеостаза). Первый вид интеграции — интерстимулируемый механизм антагонизма, например ауторегуляция кровяного давления. Он состоит в реципрокности в взаимоотношения отдельных отделов ВНС. Если один из отделов ее стимулирует орган, то другой ее тормозит. Вместе с тем, в некоторых системах эффекты возбуждения симпатического и парасимпатического отделов ВНС не обязательно находятся в антагонистических отношениях, а могут характеризоваться определенным синергизмом или временной независимостью. Так оба отдела ВНС обладают стимулирующим действием на СЖ. Второй вид интеграции — соматовегетативная интеграция, например увеличение притока крови к СЖ во время процесса-секреции. Третий вид интеграции — нейроэндокринная интеграция. Она осуществляется через гипоталамо-гипофизную систему, где образуются релизинг-факторы, действующие на эндокринные железы.

Трофическая функция ВНС отчетливо выявляется в опытах на симпатэктомированных и парасимпатэктомированных животных.

У симпатэктомированных животных функции внутренних органов сохраняются, но при этом резко снижается устойчивость к внешним воздействиям,

что делает животных беспомощными. Одновременно возникают глубокие изменения обмена веществ. При фармакологическом выключении холинэргической иннервации, наблюдаются эффекты ослабления и устранения секреторных и моторных влияний.

Переходя к литературе по регенерации и участию в ней ВНС можно в целом сказать, что это слабо изученный вопрос. Например, в одной из последних монографий по проблеме регенерации, книге Б. Карлсона (1986) приводятся работы толк и по нейротрофическому действию соматических нервов в ПТР наружных органов и мышц. Это участие сводится к правилу: если орган или ткань нервов не содержит, то они и не нужны для регенерации. Поскольку слюнные железы имеют богатую иннервацию, то следовательно это правило на них распространяется.

В связи с этим мы сочли необходимым привести литературные сведения об участии ВНС в гомеостазе СЖ. Эти данные получены с использованием двух основных методов нейрофизиологии: метода усиления функционирования путем электростимуляции нервов и метода выключения — путем хирургической денервации. Эти методы, как правило, не позволяют дифференцировано оценить долю отдельных функций ВНС: командную, интегральную и трофическую в функционировании СЖ. Тем не менее с помощью этих методов установлено, что выключение обоих звеньев ВНС задерживает изопроterenоловую гипертрофию ОУСЖ и ПЧСЖ, а также генную экспрессию белков (Humphreys —Beher, et al,1987). Разные отделы ВНС оказывают специ-

фическое влияние на клетки разных типов в ПЧСЖ у кошек. Нарушение целостности как симпатического так и парасимпатического нервов слюнных желез способствует усилению ингибирующих реакций, осуществляемых через α_2 —адренорецепторы (Kaniuki,1986).

Уже через 24 часа после удаления верхнего шейного симпатического ганглия, развиваются ультраструктурные изменения аксонов. В результате из них выделяется норадреналин, который в свою очередь вызывает “секреторную дегенерацию” ацинусов между 12 и 24 часами после ганглиоэктомии (Garett,Thulin,1975). При выключении симпатического звена ВНС в ОУСЖ нарушается синтез белков, богатых пролином (Asking et-al,1987). Возникают значительные изменения в ацинарных клетках, в протоковых клетках есть незначительные явления дистрофии, а вставочные клетки на денервацию не реагируют (Г.К. Цой, Ю.К. Елец кий,1976).

При парасимпатической денервации, через 6— дней наступает полное исчезновение мускариновых рецепторов на ОУСЖ (Talama et al,1979), что приводит к резкому изменению состава секретируемой слюны (Edwars et al,1989).

Каково участие ВНС в регуляции пролиферации? На этот вопрос существует два взаимопротивоположных ответа. Согласно данным Schneyer, Hall (1975), при смене диеты с жидкой на твердую в ОУСЖ возникает вспышка митозов, которую можно предотвратить выключением парасимпатической нервной системы. Это же звено ВНС влияет на увеличение разме-

ров клетки при активации железа. Противоположные результаты получены Muir и соавторами (1973,1975). Используя метод электростимуляции автономных нервов, авторы пришли к заключению, что стимуляция периферических симпатических нервов увеличивает размеры клеток и величины пролиферирующих клеток в СЖ.

Таким образом, вопрос в роли и месте ВНС в процессе ПТР, является малоизученным. Метод перерезки, при котором процессы регенерации СЖ ослабляются (Е.Ш.Герловин,1958), себя давно исчерпал (Д.С. Саркисов, 1977). Ряд авторов (В.П. Михайлов, Г.С.Катинас,1984) считают существенным для тканевого гомеостаза наличие только нейротрофического действия ВНС. Вместе с тем, появились данные о важной роли адренорецепторов в ПТР печени (Т.А.Андропова,1981).

Используя эти результаты, нами была поставлена задача изучить неспецифическое дистантное изменение пролиферации (по тест-объекту) под влиянием продуктов альтерации ПЧСЖ с одновременным исключением отдельных звеньев ВНС с помощью нейротропных ядов и фармакологических блокаторов рецепторов для медиаторов ВНС.

В первой серии опытов определяли возникновение неспецифического регенерационного стимула: усиление пролиферации в ЭР на 3-и сутки после травмы ПЧСЖ, при тотальном выключении норадренэргических нейронов и хромафинных клеток (продуцентов катехоламинов) дифтерийным токсином.

Вначале был поставлен предварительный опыт на интактных животных.

Оказалось, что через 48 часов после затравки токсином (однократно 0,75 мл/кг внутривенно, 1 ДЛМ для морской свинки 0,003 мл) у животных развивалась брадикардия, диарея, атония скелетной мускулатуры, т.е. возникали признаки относительной недостаточности тонуса симпатической нервной системы.

После этого был поставлен основной эксперимент, на фоне блокады симпатического звена ВНС была определена величина статмокинетического индекса ($MI_{кх}$) — число профаз и заблокированных колхицином метафаз в промилле. Установлено, что $MI_{кх}$ клеток ЭР заметно увеличивается (156 %).

Контроль — $23,20 \pm 3,34$; опыт — $36,15 \pm 5,73$. Последнее, по - видимому, связано с уменьшением количества катехоламинов в тканях и снятием их ингибирующего действия на пролиферацию клеток (С.С.Лагучев, 1975). Далее представляло интерес выяснить, измениться ли эффект стимуляции пролиферации после сиклотомии ПЧСЖ произведенной на фоне выключения симпатико-адреналовой системы ВНС дифтерийным токсином. Результаты опытов представлены на рис.25. Полученные данные были подвергнуты диспер-

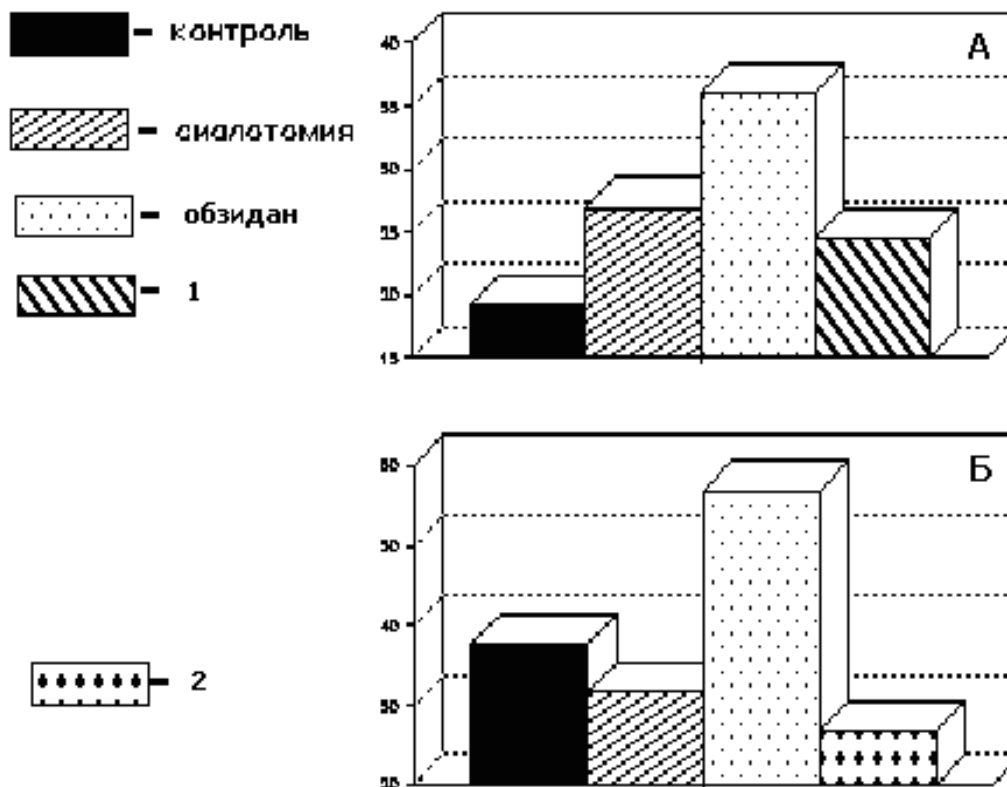


Рис.25.
Влияние отдельных звеньев ВНС на изменение пролиферации
В ЭР на 3- и сутки после сиалотомии.

Обозначения.1- выключение симпатического звена ВНС β - адреноблокатором обзиданом; 2- выключение парасимпатического звена ВНС М - холиноблокатором – метацином.

сионному и постдисперсионному анализу. Установлено, что при такой постановке опыта не было отмечено суммации активирующих влияний на процесс пролиферации. Отсутствие стимуляции пролиферации в тест-объекте, нельзя рассматривать как результат цитотоксического действия дифтерийного токсина на клетки ЭР, т.к. введение той же дозы яда интактным крысам увеличило $MI_{кx}$ в большей степени, чем при сиалотомии у предварительно отравленных животных. Последнее свидетельствует, что травма ПЧСЖ на

фоне ее химической десимпатизации приводит, по-видимому, к снижению образования митогенов. Можно допустить и другую возможность — уменьшение эффекта действия митогенов на фоне угнетения активности симпатoadреналовой системы.

Дисперсионный анализ показал, что в данной серии опытов было учтено 87% всех действующих факторов. Высоко достоверным оказалось влияние каждого фактора (сиалотомия, десимпатизации) в отдельности и их суммарное действие. Постдисперсионный анализ результатов показал, что сиалотомия вызвала недостоверное усиление пролиферации в тест-объекте на 92%. Выключение симпатического звена ВНС не оказало существенного влияния на уровень пролиферации, была лишь тенденция к ее усилению, что соответствует общепринятым представлениям о тормозящем влиянии симпатической нервной системы на пролиферацию. После выключения этого звена ВНС действие сиалотомии на пролиферацию ослабло. Используемый метод двухфакторного анализа позволило вычислить вклад каждого из исследованных факторов в полученные изменения пролиферации. Оказалось, что влияние сиалотомии более слабое (20%), чем действие травмы в сочетании с химической десимпатизацией (60%). Следовательно, симпатическая нервная система является важным звеном надклеточных систем регуляции пролиферации после сиалотомии.

Вторая серия опытов. Во второй серии опытов на 89 крысах, изучалась роль парасимпатического звена ВНС в формировании неспецифического

усиления пролиферации в ответ на сиалотомию. Сведений о влиянии парасимпатического отдела ВНС на пролиферацию клеток немного (Г.С. Алексеев, 1956, Х.Я.Пужака, 1959). Вместе с тем, выяснение этого вопроса представляет интерес, поскольку при повреждении преганглионарного (децентрализация) и постганглионарного (денервация) нейронов, развитие дистрофических явлений в СЖ неодинаково (В.В. Михайлов, А.Г. Русанова, 1980). Блокаду парасимпатических нейронов ПЧСЖ вызывали путем подкожного введения в область правой железы ботулинического токсина типа А — 0,05 мг в объеме 0,1 мл физраствора (ДЛМ - для мыши 0,0001 мг). При данном способе введения токсина возникает угнетение деятельности парасимпатического иннервационного аппарата обеих желез. При этом в результате повреждения преганглионарных нейронов на 3 - 4 сутки создается эффект децентрализации, а позднее (10—12 сутки) развиваются процессы повреждения постганглионарного нейрона и появляются признаки денервации (дистрофии). Децентрализация парасимпатических нейронов характеризовалась развитием у крыс нарушения глотания, открытием рта из-за паралича жевательных мышц, гиперемией глаз. Позднее глотание восстанавливается, но появляется ксеростомия, и у некоторых животных паралич жевательных мышц не исчезал. Появлялось характерное смещение прикуса резцов (В.В. Михайлов, А.Г.Русанова, 1976), В.В. Михайлов, Н.А. Чикина, А.А.Белопольский, 1976).

В результате нашего исследования установлено (рис. 26), что в ранние

сроки (6- сутки), когда повреждены главным образом преганглионарные нейроны, пролиферативная активность в ЭР достоверно снижена. На 9-е сутки величина пролиферации заметно усиливается (349%). По нашему мнению механизм развития этой стимуляции следующий. К этому сроку эксперимента под воздействием токсина ботулизма развиваются дистрофические процессы в постганглионарных нейронах, иннервирующих область СЖ. В результате возникает нарушение нейротрофики желез. И из них выходят факторы, вызывающие стимуляцию пролиферации дистантно в ЭР.

Возникает вопрос, не связано ли это явление с активностью холиноре

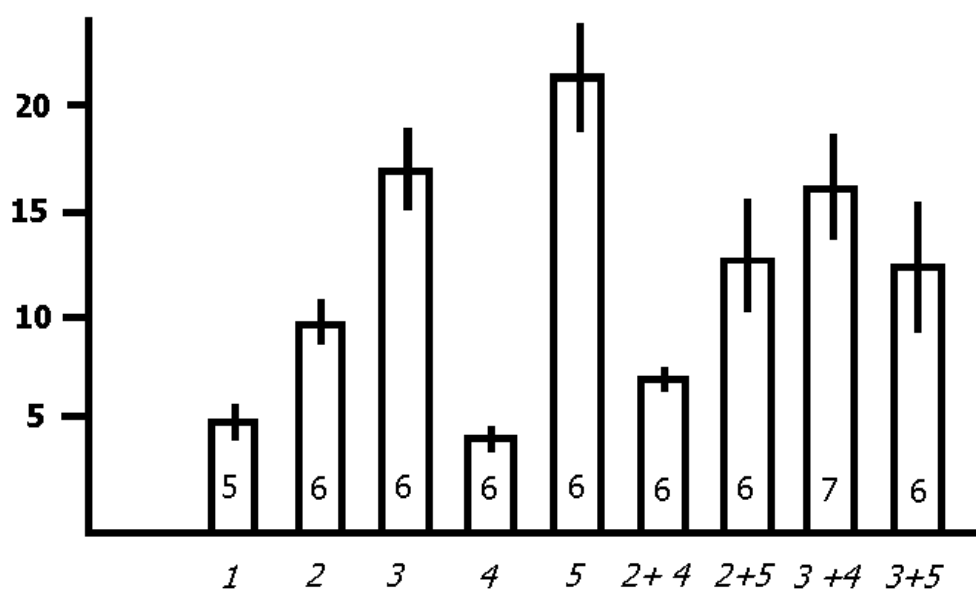


Рис.26.

Участие М – холинорецепторов в неспецифическом усилении пролиферации клеток ЭР на 3 –и сутки после односторонней сиалотомии.

цепторов? Для выяснения этого, мы решили повлиять на пролиферацию пу-

тем введения крысам стимулятора М — холинорецепторов —пилокарпина. Препарат вводили в дозе 1 мг/кг в объеме 0,2 мл физ. раствора с 6-го по 9-ый день опыта внутривнутрибрюшинно. Последнюю инъекцию делали за 4 часа до забоя вместе с колхицином.

Результаты опытов показали, что стимуляция М — холинорецепторов не изменили величину пролиферации. Аналогичные результаты получены при введении пилокарпина животным с “местным ботулизмом”, т.е. с нарушением парасимпатического звена ВНС в области СЖ. Эти данные показывают, что фармакологическое возбуждение М — холинорецепторов (в испытанной дозе), не влияет, по - видимому, на уровень пролиферации клеток ЭР при интактной и поврежденной ядом парасимпатической иннервации тканей, расположенных в зоне инокуляции яда.

Представляло интерес выяснить, как отразится на делении клеток тотальное выключение М — холинорецепторов с помощью фармакологического выключение М — холинорецепторов с помощью фармакологического препарата атропина (1 мг/кг). Исследования показали, что при систематическом введении этого препарата наблюдается стимуляция пролиферации, даже большая (на 23 +-5%), чем при повреждении нейронов ботулизмом. Следует отметить, что в этот период у отравленных крыс инъекции атропина снижают стимулирующий эффект пролиферации токсином (на 28 +-9%). Таким образом, фармакологическая блокада М — холинорецепторов, способна стимулировать пролиферацию при интактной парасимпатической иннерва-

ции ткани. При повреждении последней, действие атропина извращается, и об приобретает способность - угнетать стимулированную перед этим пролиферацию клеток ЭР.

Далее, мы провели аналогичное исследование пролиферации в ЭР после травмы ПЧСЖ. Как видно на рис. 26, после сиалотомии пролиферация в роговице усиливается на $96 + 18\%$. Несмотря на суточные и сезонные колебания биоритма пролиферации на $27 + 4\%$, напротив блокада М — холинорецепторов атропином усилила ее в том же опыте на $31 + 9\%$.

Как и в предыдущей серии опытов, результаты были подвергнуты двухфакторному дисперсионному анализу. В экспериментах было оценено 53,5% всех действующих факторов, что связано с более слабым стимулирующим эффектом сиалотомии: уровень пролиферации увеличился на 55 % — меньше, чем в первой серии опытов. Под влиянием токсина ботулизма, уровень пролиферации недостоверно уменьшился на 14%. Наиболее выраженные изменения произошли в группе, где произведена сиалотомия на фоне депарасимпатизации: уровень пролиферации в тест-системе оказался даже ниже контрольных цифр. Факторный анализ показал более существенный вклад депарасимпатизации (32%) по сравнению с сиалотомией /6%/. Предварительное выключение парасимпатического звена ВНС снимает гуморальный эффект сиалотомии.

Переходя к обобщению полученных данных, следует в первую очередь отметить, что использованные нейротропные яды не вызывали достоверного

изменения пролиферации в тест-системе. Есть лишь тенденция к усилению пролиферации на фоне десимпатизации и, наоборот, к ослаблению ее при выключении преганглионарных парасимпатических нейронов. Иначе говоря, использованные препараты не оказали прямого цитопатогенного действия на клетки тест-системы.

После острой травмы СЖ, нарушается интегральная функция ВНС, т.к. повреждаются как афферентные, так и эфферентные нервы железы. Однако сохраняется влияние ВНС на чувствительность ткани к восприятию гуморальных медиаторов через адreno - и холинорецепторы с одной стороны, и изменение проницаемости гистогематических барьеров и скорости кровотока - и лимфооттока, с другой стороны. Обращает на себя внимание тот факт, что взаимодействие симпатотомии с депарасимпатизацией, является антагонистическим, а с десимпатизацией — синергичным. Можно предположить, что в процессе приспособительной пролиферации, адренорецепторы играют более важную роль, чем холинорецепторы, что совпадает с данными (Schneyer, Hall, 1975).

Ранее мы описали значение ВНС в развитии гипертрофии СЖ (экспериментального сиалоза). С целью сравнения данных по участию ВНС в гипертрофии и гиперплазии, мы вычислили безразмерный показатель информации (J) в битах по Кактурскому и Свищеву (1982). Оказалось, что процессы гипертрофии несут информации в несколько раз больше ($61,4 + 104,7$), чем пролиферации ($13,0 + 14,6$). Иначе говоря, на различных моделях получены

сходные результаты: гипертрофия клеток является более существенным механизмом адаптации, чем пролиферация, что совпадает с данными Schneyer и Hall, 1975.

Проведенное нами исследование позволяет заключить, что в процессах адаптации (БСЖ), важное место принадлежит ВНС. При выключении отдельных звеньев ее, тормозятся процессы и гиперплазии, и гипертрофии. Кроме того, установлено, что адренорецепция более важна для регуляции гиперплазии, а парасимпатические рецепторы контролируют процессы гипертрофии клеток. Таким образом, было выяснено, что симпатические и парасимпатические звенья ВНС участвуют в процессах адаптации и их действия не носят реципрокного характера. Это не противоречит данным других исследований. Даже на уровне одного ацинуса, парасимпатическая нервная система влияет главным образом на центральные ацинарные клетки, а симпатическая нервная система оказывает влияние на клетки полулуний (Muir et al., 1984; PVail, 1975).

В следующей серии опытов нами была изучена ПТР (7-е сутки) на фоне блокады β - адренорецепторов препаратом обзидан (препарат вводили внутривентрикулярно в дозе 10 мг/кг в физ. растворе два раза в день). В результате этого было установлено, что многократные блокады адренорецепторов вызывают гипертрофию СЖ на $19 \pm 8\%$. Течение регенерации на фоне блокады этих рецепторов усиливается на 49% (индекс %ИРЖ в контроле - 57 ± 5 , $n=33$; опыт - 85 ± 6 $n=10$). Аналогично на 15% усиливается ВГ.

По той же схеме проделан эксперимент с блокадой М - холинорецепторов метацином (доза 1 мг/кг). Инъекции метацина в данной дозе вызвали достоверную атрофию СЖ на 18%. А течение регенерации на этом фоне снижается на 39%. Контралатеральная железа тоже реагирует на отсутствие ацетилхолина: вместо гипертрофии ее возникает некоторая атрофия (%ГКЖ — контроль $128 \pm 6\%$, n = 33; опыт $93 \pm 8\%$, n = 10). Таким образом блокада рецепторов для медиаторов ВНС показывает важность их присутствия для нормального течения регенерации.

Г) реакция слюнных желез на отделенные репаративные процессы (раны кожи, повреждения желудка, резекцию части печени).

Одним из главных свойств целостного организма, является поддержание гомеостаза. В том случае, если происходит повреждение какого либо органа или ткани и нарушается гомеостаз, в процесс его компенсации вовлекаются другие органы и системы. СЖ, есть часть ЖКТ и, следовательно, они должны как - то участвовать в компенсации нарушенного функционирования ЖКТ при патологии.

Оказалось, что это действительно так. А. А. Мачавариани (1975) показано, что у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки увеличивается объем секреции слюны как в покое, так и при стимуляции слюноотделения. Увеличивается выведение ионов натрия и хлора со слюной.

Т. е. существует корреляция между функциональным состоянием ОУСЖ и целостностью слизистой желудка. Э.-Ф.А. Бичкене (1989) подтвердила это исследование на больных не только с язвой желудка, но и с другими видами патологии ЖКТ. С помощью радиоизотопного исследования она обнаружила увеличение размеров СЖ при этих видах патологии.

Наиболее ярко это проявляется при заболеваниях поджелудочной железы. При остром и хронических панкреатитах изменяется ферментный спектр слюны (Л. В. Дударь, М. В. Гусак, 1981). При остром панкреатите в крови и ОУСЖ, увеличивается содержание амилазы. В ткани ОУСЖ наблюдается выход лизосомальных ферментов в цитоплазму и отек клеток. Таким образом, налицо теснейшая связь между поджелудочной железой и ОУСЖ, а некоторые кишечные гормоны (церулеин) играют важнейшую роль в патофизиологии ОУСЖ (Hirano et al, 1991). Функциональная связь желез ЖКТ с СЖ исследована на модели патологии печени. После частичной резекции печени выявлены изменения концевых отделов, максимально выраженные на третьи сутки: уменьшается количество секреторных гранул в цитоплазме, снижается интенсивность окрашивания на - SH и - SS группы, повышается активность СДГ (Keji S. et.al., 1988). При возникновении экспериментального цирроза печени, постепенно развивается вакуолизация ацинарных клеток, в основном в ОУСЖ, в незначительном проценте в поджелудочной железе и, вообще, нет реакции в ПЧСЖ и ПЯСЖ (Kishimoto, 1990). При экспериментальном диабете через 7 недель в СЖ наблюдается накопление липидов, а при лече-

нии диабета инсулином уровень липидов в СЖ возвращается к норме (Morris et al, 1992).

Таким образом не вызывает сомнения тот факт, что нарушения функций различных отделов пищеварительной системы сопровождается закономерным развитием компенсаторных процессов не только в пострадавшем органе, но и в других органах ЖКТ. В основе компенсации функций лежит взаимосвязь различных частей пищеварительной системы, т. е. имеет место компенсация по типу замещения (К. К. Колпаев, В. Н. Шаталов, 1986).

Сравнительно недавно установлена эндокринная функция СЖ. В частности, они вырабатывают два важнейших фактора роста: эпидермальный фактор роста /ЭФР/ и фактор роста нейронов /ФРН/. Эти данные расширяют представления об участии СЖ в процессах адаптации, в том числе и регенерации. Рассмотрим участие этих гормонов в процессах регенерации.

ЭФР непосредственно действует на мембранные специфические рецепторы клеток, вызывая их размножение и регенерацию. Рецепторы ЭФР есть не только на эпителиальных клетках, но и на всех компонентах дермы кожи, печени и других клетках (King et al., 1988). Установлено, что уровень ЭФР в слюне при развитии язвенной болезни ниже ($0,96 \pm 0,26$ нг/мл), чем у здоровых лиц ($3,19 \pm 0,46$ нг/мл) Возможно, что низкий уровень ЭФР понижает сопротивляемость слизистой желудка к стрессу, т. е. принимает участие в развитии пептической язвы (Ohmura et al., 1987). Доказательством этого, служит хороший лечебный эффект ЭФР в заживление ацетатных язв у крыс.

Последние исследования на животных показали, что ЭФР обладает цитозащитным действием на верхний отдел ЖКТ и является одним из важнейших факторов заживления экспериментальных язв (Hirasawa et al., 1991). Его цитозащитное действие состоит, во-первых, в торможении кислотной секреции желудка, во-вторых, при стрессе увеличивается продукция ЭФР, тем самым предупреждается образование стрессовых язв (Konturek et al., 1991). Аналогично действует гормон на регенерацию кожи у людей; смазывание ран кремом, содержащим 10 мг/мл ЭФР, вызывает выраженную регенерацию эпидермиса и дермы под ней (Martin et al., 1992, Brown et al., 1989). ЭФР необходим для регенерации печени. Уже через 8 часов после гепатэктомии у крыс начинает снижаться число рецепторов для ЭФР на гепатоцитах, что связано с накоплением в них гормона. Гормон во время S - фазы регенерации, перемещается к ядрам клеток, что является причиной усиления синтеза ДНК в них (Eagr, Keefe, 1981; Raper et al., 1987). По другим данным, прямое введение гормона не влияет на регенерацию, но усиливает эффект действия других гормонов -инсулина и глюкагона. Введение животным антисыворотки к ЭФР, резко снижает активность регенерации /Olsen et al. , 1988/.

Другой гормон СЖ - **ФРН**, является ведущим фактором пролиферации и дифференцировки ряда видов нейронов. Кроме того, без него многие нейроны ЖКТ не синтезируют кишечные гормоны. ФРН обладает способностью ускорять заживление ран /Zawman et al., 1985/. Через 5 месяцев после развития экспериментального диабета, уровень ФРН в ПЧСЖ у подопытных крыс

падает на 45 - 65% от контроля /Helveg et al. , 1991/.

Из приведенных данных исследований следует, что в ПТР обязательно присутствуют ЭФР и ФРН, инкретируемые слюнными железами. Каков механизм образования этих гормонов? Существует четыре вида регуляции функции эндокринных клеток: 1 -нервный /импульсно-медиаторный/, 2 - нейроэндокринный, 3 -не эндокринный /концентрацией метаболита/, 4 - эндокринный. Виды регуляции гормонов, образованные в СЖ, до конца не выяснены, но известно, что образование одного из гормонов - паротина, регулируется концентрацией кальция /В. Б. Розен, 1984/. Имеются данные о запуске синтеза ФРН медиаторами макрофагов, контактирующих с поврежденными тканями /Neumann, 1987/. Стимуляция нервного аппарата агонистами альфа-адрено-рецепторов увеличивает продукцию ФРН в слюну (Wallace, Partlow, 1976) и в слюну (Aloe et al., 1985).Экзоцитоз ФРН осуществляется после стимуляции многих рецепторов, но на первом месте стоят альфа-адренорецепторы: так после внутрибрюшинного введения адреналина, норадреналина, изопротеренола и пилокарпина концентрация ФРН в слюне составила последовательно 3300,770,17 и 2 мкг/мл (В. Н. Калюнов, 1984). Возможен и нейроэндокринный вид регуляции: методами иммунохимии в ОУСЖ и ПЧСЖ обнаружено образование на окончаниях нервов ряда нейропептидов: ВИП, субстанции Р, нейропептида Y и др. /Houser-Kronberger, 1992/.

На основании приведенных данных, мы сформулировали гипотезу: БСЖ,

избыточно вырабатывая и выделяя гормоны роста, участвуют во всех процессах регенерации. Разработанные нами биометрические критерии, позволяют оценить этот процесс косвенно по "рабочей" гипертрофии желез.

Для проверки этой гипотезы были проведены биометрические исследования ПЧСЖ во время регенерации следующих органов и тканей: кожи, слизистой оболочке желудка и печени.

В первой серии опытов определяли величину сухой массы ПЧСЖ на 3, 7 и 14 сутки регенерации кожи. Изучение регенерации кожи проводили следующим образом. Под гексеналовым наркозом у крыс выстригали шерсть со спины. После обработки кожи йодом, ножницами вырезали участок кожи круглой формы до фасции. Кровотечение останавливали ватным тампоном. Рану оставляли открытой. В процессе заживления раны оценивали уменьшение ее площади планиметрическим способом по методу Т. Л. Зыряновой и соавторов /1977/. Размер раны определяли по контуру ее. В сроки исследования на рану накладывали прозрачную пленку и с помощью шариковой ручки обводили контур раны. Для вычисления площади раны, пленку совмещали с масштабной-координатной бумагой /марки Н / и вырезали контуры раны. Полученный на "миллиметровке" контур раны взвешивали на торсионных весах с точностью до 0,1 мг. Установив предварительно массу 1 см этой партии бумаги, вес раны переводили в площадь в мм². Кожа спины крыс обладает выраженной эластичностью, поэтому в результате дефекта /нанесение раны/ через некоторое время происходит увеличение ее, пока края раны не прикле-

ятся к подлежащим тканям фибрином. Этот процесс растянут во времени до суток. Учитывая это, мы проводили изучение динамики заживления ран по отношению не к исходной /нанесенной ране/ величине, а к ее площади на первые сутки. Для стандартизации результатов, абсолютную величину площади раны переводили в относительную величину уменьшения площади раны в процентах к исходной величине. На 3,7,14 сутки опыта, крыс эвтаназировали избытком гексенала и определяли величину сухой массы обеих СЖ в мг. Полученные результаты сравнивали с теоретической величиной, определяемой по массе тела крысы при забое (см. Уравнение регрессии).

Результаты изучения заживления раны кожи и величин массы ПЧСЖ, представлены на рис. 27. Установлено, что (рис. 27а) после нанесения раны

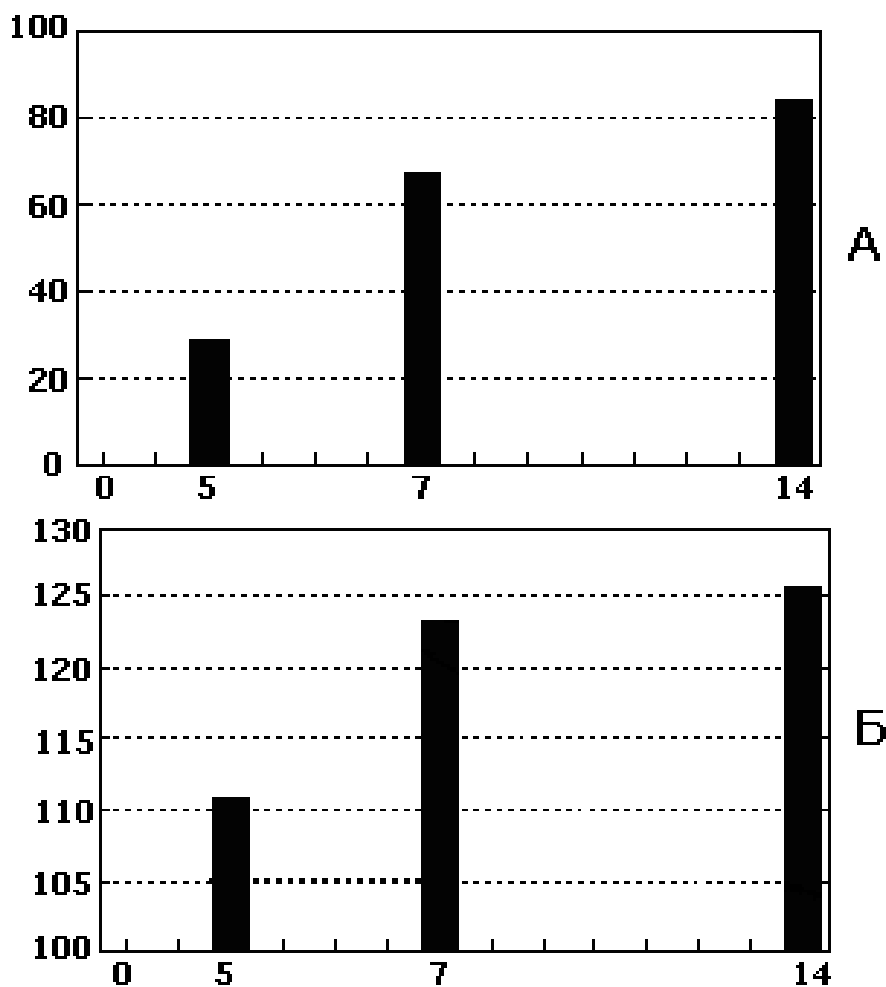


Рис.27.

Заживление ран кожи и гипертрофия ПЧСЖ.

Обозначения. По осям абсцисс – сроки забоя в днях; по оси ординат А – относительное уменьшение площади раны в %; по оси ординат Б – сухая масса ПЧСЖ в % к контролю.

на кожу спины, возникает процесс заживления раны /регенерация кожи/. Динамика уменьшения (сокращения) размера раны в количественном выражении, совпадает с данными литературы (Е. А. Ефимов, 1975). Определение величины сухой массы ПЧСЖ показало (рис. 276), что во все сроки исследования средняя величина СЖ выше той, которая должна быть у крыс с данной

массой тела. На 3-й сутки она составила $111 \pm 5\%$, на 7-е сутки $123 \pm 4\%$, на 14-е сутки $126 \pm 6\%$. Вариабельность результатов составила 13%. Таким образом, нами установлено, что заживление кожной раны сопровождается рабочей гипертрофией ПЧСЖ.

Во второй серии опытов мы определили тот же показатель при заживлении слизистой оболочки желудка, развившейся в результате экспериментальной язвы.

Экспериментальную ацетатную язву моделировали по Okabe (1971). Эта модель наиболее полно воспроизводит морфологическую картину язвы у человека. Для этого крыс наркотизировали гексеналом. Затем делали среднюю лапаротомию, желудок выводили в рану. К задней стенке его прикладывали кольцо из пластмассы с внутренним диаметром 5 мм. В просвет кольца на серозную оболочку желудка наносили ледяную уксусную кислоту на 1 минуту. Затем кислота удалялась, а серозная оболочка промывалась физраствором. Брюшная полость зашивалась послойно. На 5-8 сутки формируется типичная язва, часто пенетрирующая в печень или поджелудочную железу. Эти органы образуют дно язвы и их соединительная ткань является источником клеток для грануляционной ткани, заполняющей язвенный дефект (Т. Б. Тимашкевич и др. , 1980).

В результате проведенного эксперимента на 7 - е сутки получены следующие результаты: (табл. 10) При вскрытии животных выделяли желудок и разрезали его вдоль для биометрии язвы. Патологоанатомическое исследова-

ние показало, что в 50% случаев развились поверхностные язвы, 40% глубокие язвы и 10% глубокие язвы с пенетрацией. Анализ результатов измерения площади язвы показал, что на 7-е опыта формируются язвы, которые спустя еще неделю в большинстве случаев эпителизируются.

Параллельно макроскопическому и биометрическому исследованию нами проведено изучение биохимической активности ряда ферментов при моделировании развития и лечения ацетатной язвы (таблица N 11). В гомогенатах желудка в контрольной группе ("чистая" язва) на 7-ой день в месте образования язвы имеется некоторое повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и кислой фосфатазы (КФ), это отличие не достоверно. Выявляется также тенденция к снижению активности ЛДГ ($P < 0.05$) в группе животных, которым вводили метацин, не было существенных изменений по сравнению с контролем, поскольку также имело место недостоверное повышение КФ и ЩФ и снижение активности ЛДГ. В третьей группе (введение КГ-62) наблюдается существенное увеличение активности КФ ($P < 0,05$) в области язвы по сравнению с интактной тканью. Почти в два раза в области язвы возрастает активность ЩФ ($P < 0,01$). У этой группы крыс в области интактной ткани отмечается некоторое повышение активности ЛДГ и снижение активности этого фермента в области язвы. Полученные значения в гомогенатах из язвенного участка не отличаются от таковых в первой и второй группах. Однако по сравнению с интактной тканью у этих животных различия статистически достоверное ($P < 0,01$).

Количество белка во всех трех группах существенно между собой не различалось.

На 14-й день опыта у крыс контрольной группы в области язвы в два раза возрастает активность КФ по сравнению с интактной тканью ($P < 0,01$). Она также увеличивается по сравнению с седьмыми сутками опыта. Активность ЩФ и ЛДГ существенно не менялась по сравнению с интактной тканью.

У крыс, которым вводили метацин, также определяется высокая активность КФ, которая практически не отличается от активности фермента в язвенном участке у крыс 1-ой группы. Активность ЩФ у этих крыс имеет тенденцию к повышению, на 24% снижается активность ЛДГ.

У крыс 3-й группы (КГ-62) определяется высокая активность КФ ($P < 0,001$), достоверно снижается активность ЩФ.

Активность ЛДГ менялась неоднозначно: в интактных участках она увеличивалась, по сравнению с таковыми у крыс 1-ой и 2-ой групп и снижалась в области язвенного поражения. Причем оно было более выражено у этой группы по сравнению с группами 1 и 2.

На 14 день эксперимента выявлены изменения в содержании белка. Так, у крыс контрольной группы имелась тенденция к повышению его количества в области язвы.

Введение метацина сопровождалось некоторым повышением белка в интактных тканях и достоверным снижением его в области язвенного процесса. Подобные процессы наблюдались и при введении препарата КГ-62.

В связи с тем, что менялись концентрация белка в исследуемой ткани желудка, наблюдались изменения в удельной активности ферментов. Так введение метацина сопровождалось падением удельной активности КФ в интактной ткани и пятикратным увеличением ее в области язвы. Достоверно возрастала удельная активность ЩФ.

Введение КГ-62 приводило к достоверному увеличению удельной активности КФ.

Таким образом, течение язвенного процесса у контрольных животных на 14 день опыта характеризуется возрастанием активности КФ, активность других существенно не меняется. Введение метацина и КГ-62 не влияет на активность лизосомального фермента КФ, при этом менялось содержание белка - оно возрастало в интактных тканях и уменьшалось в области язвы. Если метацин не оказывал существенного влияния на процесс гликолиза в гладких мышцах стенки желудка, то КГ-62 снижал активность ЛДГ в мышечном слое в области язвы и активировал ее в интактных тканях. Поскольку при определении ЛДГ использовалась в качестве субстрата пировиноградная кислота, то можно предположить, что препарат КГ-62 активирует процессы анаэробного гликолиза в интактной ткани и ингибирует эти же процессы в области язвенного поражения.

Следовательно результаты морфологических и биохимических исследований показали, что препарат КГ-62 влияет на биохимические процессы в желудке, облегчает течение язвенного процесса, создает условия для лучшей

регенерации в зоне поражения. Оценка величины массы ПЧСЖ /табл. N 12/ позволила установить, что происходит увеличение ее, по сравнению с нормой. Вторые сутки $118 \pm 6\%$, седьмые сутки $122 \pm 4\%$, 14-е сутки $119 \pm 37\%$. Обращает на себя внимание тот факт, что к моменту окончания заживления слизистой оболочки желудка, гипертрофия ПЧСЖ сохраняется.

В третьей серии опытов изучение биометрии СЖ было продолжено на модели регенерации печени. Известно, что травма печени сопровождается резким и существенным увеличением темпов пролиферации. В соответствии с данными литературы (Б. Карлсон, 1986), нами были выбраны сроки забоев: 20,24,28,32,36,48 часов, 5 и 10 суток. При этом производился забор ПЧСЖ для биометрии и ткань печени для изучения митотической активности. Обобщенные результаты (средние арифметические величины) представлены на рис. 28-29. Видно, что, как и в работах других авторов, травма

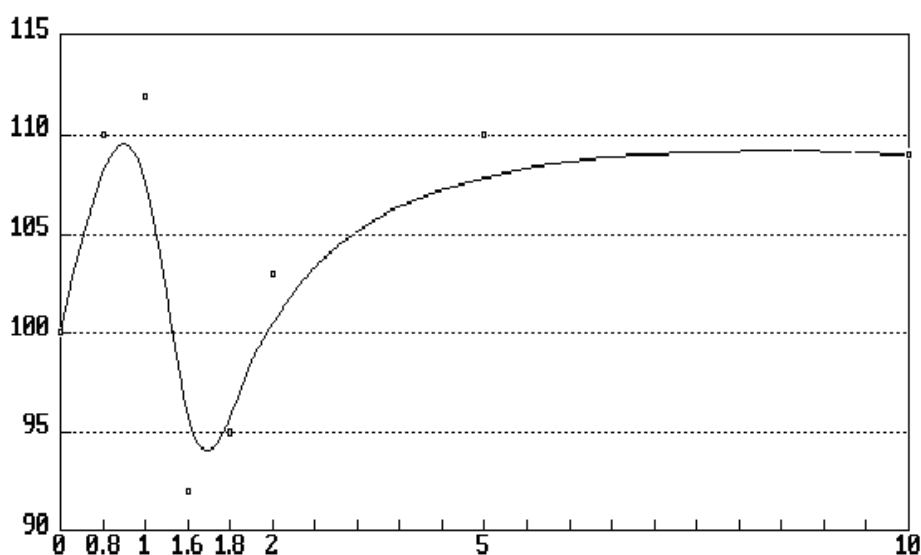


Рис.28.

Изменение массы ПЧСЖ после атипичной гепатэктомии.

Обозначения. По оси – абсцисс сроки забоев в днях; по оси ординат – изменение массы в %.

запускает процесс посттравматической гиперплазии в печени. Максимум ее отмечается через 28 часов после травмы (рис. 29а). Затем темпы пролифера-

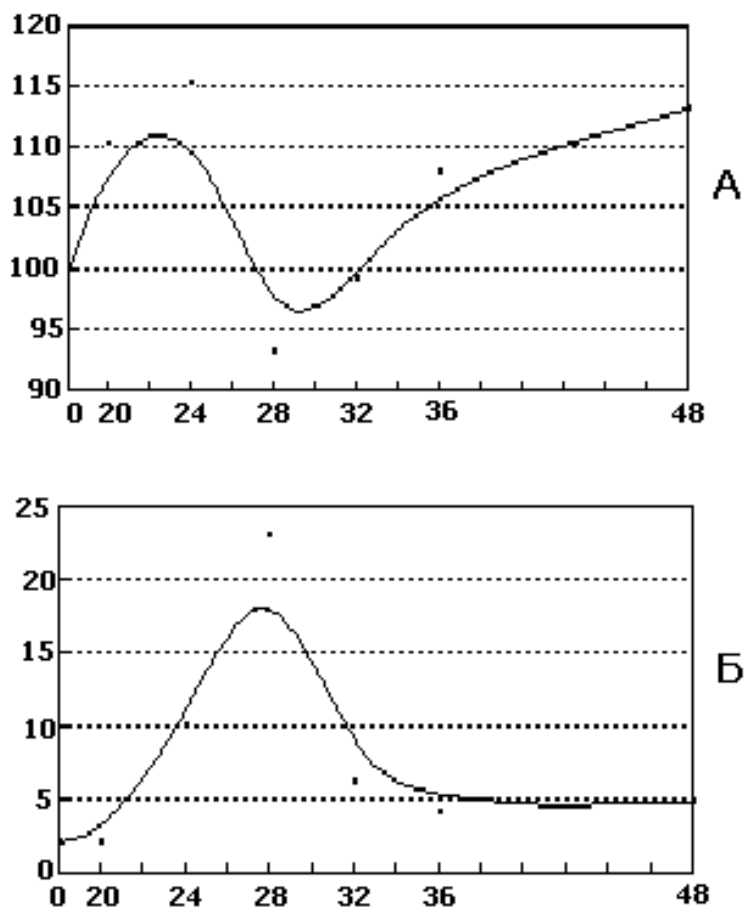


Рис.29.

Зеркальная асимметрия между пролиферацией в печени
и изменением массы ПЧСЖ после гепатэктомии.

Обозначения. По осям абсцисс – сроки забоев часах; по оси ординат А – изменение массы ПЧСЖ в %, по оси ординат Б – МИ в гепатоцитах в промилле.

ции снижаются. Одновременно с этим увеличивается сухая масса ПЧСЖ (рис. 296). Наибольшая ее величина определяется через 24 часа от начала регенерации - 112%. На рис. также видно, что изменение величины МИ и сухой массы ПЧСЖ - есть взаимосвязанный процесс. Во время увеличения первого показателя, второй снижается и наоборот. Данный вид регуляции процессов носит название функциональной зеркальной симметрии (А. П. Дубров, 1987). Сразу после травмы печени увеличивается масса ПЧСЖ, где синтезируются гормоны роста (ЭФР и ФРН) и только после этого возникает резкое усиление пролиферации в гепатоцитах. Во время этого "пролиферативного взрыва" масса ПЧСЖ возвращается к норме. А после снижения пролиферативной активности в печени, ПЧСЖ вновь гипертрофируются. Мы считаем, что второй пик синтетических процессов в СЖ (по-видимому синтез гормонов) необходим уже для гипертрофии клеток печени. Эта функциональная связь между массой ПЧСЖ и пролиферативной активностью в гепатоцитах может быть описана следующим уравнением регрессии: $Y = X / AX + B$, где: y - масса ПЧСЖ в мг; x - величина пролиферации печени в промилле; a - 0,0087; b - 0,00/1; $r = 0,997$.

Таким образом, изучение функционального состояния ПЧСЖ при развитии в организме процесса ПТР показало, что масса СЖ во всех изученных случаях достоверно увеличивается. Более выражено это при травме кожи и слизистой оболочки желудка, менее при травме печени. Т.е. тест биометрической оценки ПЧСЖ показал гипертрофию последних, что подтверждает нашу

гипотезу об участии гормонов СЖ в процессах регенерации. Следовательно, СЖ выполняют регулирующую роль в процессах ПРТ.

Д) эффективность некоторых методов коррекции патологии СЖ в динамике репаративных процессов.

В этом разделе наших исследований мы провели экспертную оценку действия ряда факторов на ПТР на разработанных нами моделях для изучения факторов запуска и течения ПТР СЖ. Целью этих исследований было проведение сопоставления полученных экспертных оценок о возникновении посттравматических митогенов и ходе реализации программы ПРТ с манипуляциями широко применяемыми в практической медицине. Исторически сложилось так, что изучение фундаментальных проблем учения о регенерации проводится биологами, а практическое применение этих знаний осуществляется медиками в клиниках (Л. Д. Лиознер и др., 1990).

Е) Изучение действия ряда клинических манипуляций на образование посттравматических митогенов.

ПТР развивается после травмы, которая, как правило, сопровождается кровопотерей. Для таких органов, как печень или железистая ткань СЖ, объем кровопотери может быть достаточно велик. Этот факт имеет следующее

следствие. Если объем кровопотери превышает 1%, от массы крови, то развивается повышенное образование гормона эритропоэтина, участвующего в образовании клеток красной крови. Основным местом образования его являются почки, но часть, по-видимому, образуется в СЖ (О. И. Сукманский, 1991). Действие эритропоэтина не абсолютно специфично и может давать митогенный эффект в других видах клеток (Н. А. Федоров, М. Г. Кахетелидзе, 1973).

Представляло интерес, решить следующий вопрос, участвует ли эритропоэтин в развитии ПТР ПЧСЖ? Для этого мы изучили состояние периферической крови через 24 часа после односторонней сиалотомии. Показатели определялись на автоматическом счетчике типа "Коултер". Установлено, что в периферической крови после сиалотомии достоверно, на 36%, снижается количество лейкоцитов и содержание гемоглобина в каждом отдельном эритроците на 14%. Другие показатели (количество эритроцитов, общее содержание гемоглобина в крови, величина гематокрита) имеют тенденцию к снижению, но статистически это не достоверно. Следовательно, объем кровопотери после сиалотомии небольшой и не должен вызывать активацию продукции эритропоэтина.

С той же целью был поставлен эксперимент на другой модели (оценка пролиферации в ЭР). Животные были разбиты на 3 группы: 1 - контроль, 2 - кровопотеря, 3 - сиалотомия. Кровопотерю вызывали под наркозом путем кровопускания из правой бедренной вены /в среднем 0, 5% от массы тела/.

Сиалотомию осуществляли вышеописанным методом. Забой животных производили на 3 сутки.

Результаты представлены на рис. 30. Выяснено, что, как и в других сериях

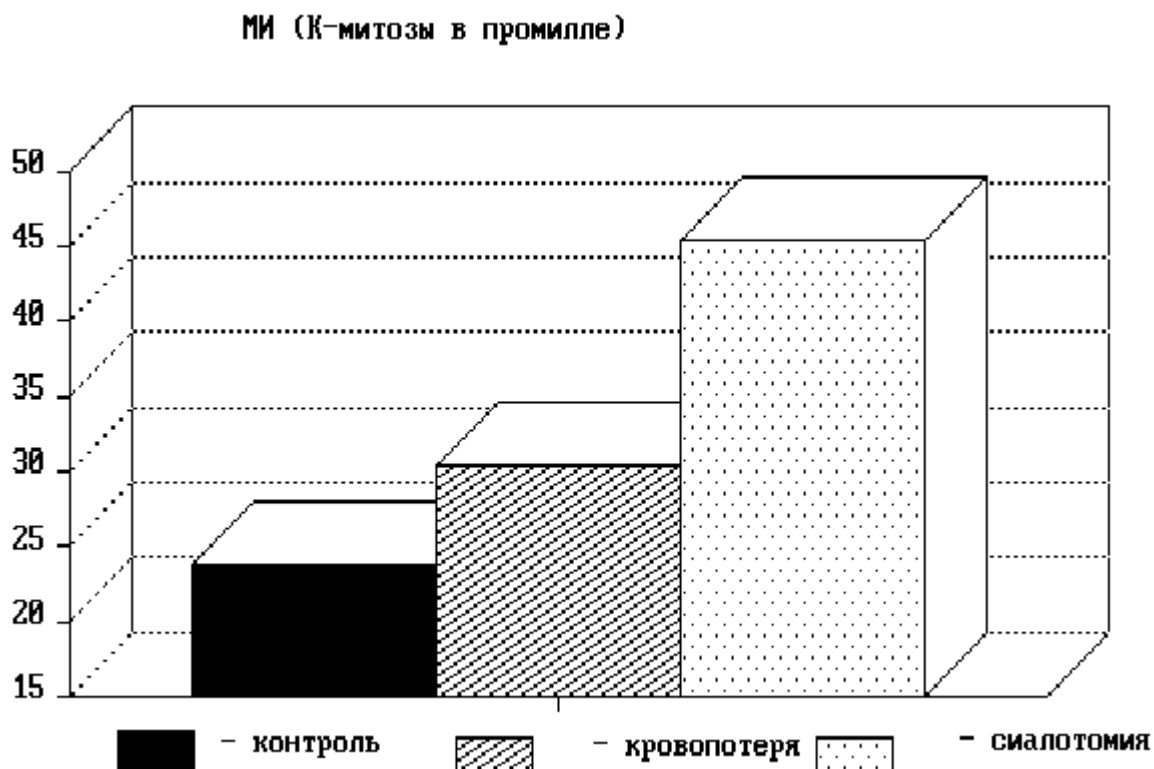


Рис.30.

Роль кровопотери в запуске посттравматической гиперплазии в ПЧСЖ.

опытов, сиалотомия вызвала достоверное усиление пролиферации на 86%. В группе 2 (кровопотеря) средняя величина пролиферации также выше на 19%, но результат не является достоверным ($F = 0,71$). Полученные результаты совпадают с данными из первой серии опытов: кровопотеря не оказывает влияния на развитие неспецифического усиления пролиферации в ЭР после сиалотомии.

Иногда после сиалотомии в области травмы развивается воспаление с об-

разованием гнойника. С целью предупреждения воспалительных осложнений мы применили антибиотик пролонгированного действия - бициллин - 1. Эксперимент был поставлен по схеме 2x2 (для двухфакторного анализа). 1-ая группа - контроль, 2-ая группа - сиалотомия, 3-я группа - однократное введение суспензии бициллина - 1, растворенного в дистиллированной воде, 4 сиалотомия с последующей инъекцией бициллина.

На 3 сутки опыта животных забили и на изготовленных препаратах роговиц оценили уровень пролиферации (рис. 31). Сиалотомия вызвала усиление

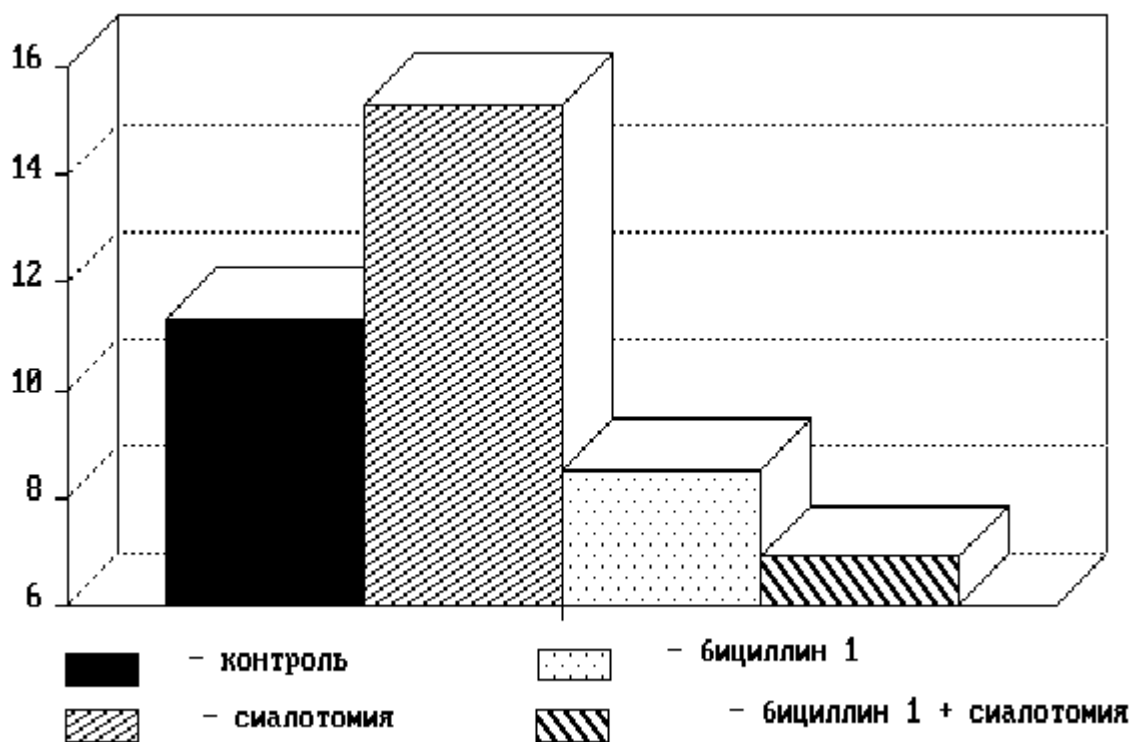


Рис.31.

Действие бициллина-1 на активацию пролиферации в ЭР
после сиалотомии.

пролиферации на 35%. Напротив, инъекция бициллина интактным крысам

оказала тормозящее влияние на пролиферативную активность: уровень МИКх составил в среднем 73% от величины контроля. Совместное действие двух факторов (стимулирующего - сиалотомию и угнетающего - введение антибиотика) оказало наиболее сильное тормозящее воздействие на пролиферацию в ЭР - 60% от контроля и 44% от величины пролиферации в группе с сиалотомией. Таким образом, введение пролонгированного антибиотика бициллина 1 для профилактики гнойных осложнений при сиалотомии, вызвало существенное угнетение митотического режима в тест-объекте-ЭР у интактных животных. Но более существенным оказалось то, что в этом случае не возникает неспецифическая дистанционная стимуляция пролиферации в ответ на травму ПЧСЖ.

Получив данные о неблагоприятном эффекте действия антибиотиков с длительным периодом действия на посттравматический митогенный эффект в результате сиалотомии, мы решили применить для тех же целей (профилактики гнойных осложнений), препарат с коротким эффектом действия. Был использован сульфаниламидный препарат, белый стрептоцид, с периодом полувыведения 10 часов. Поскольку во всех предыдущих сериях опытов сиалотомия всегда вызывала достоверное усиление пролиферации в тест-объекте ЭР, то мы в четвертой серии опытов не использовали отдельную контрольную группу, а в качестве группы сравнения (контроля), была сиалотомия. В опытной группе крысам после сиалотомии в область раны наносили 0,25 г порошка белого стрептоцида, а затем ушивали рану.

На третьи сутки крыс усыпляли, и из роговицы изготавливали препараты для изучения пролиферации. Установлено, что добавление в рану стрептоцида оказало противовоспалительный эффект (рис.32). Гнойных осложнений ни в одном случае после операции не отмечено. Вместе с тем, средняя величина пролиферации в ЭР достоверна на 33% ниже, чем при сиалотомии. Следовательно, с одной стороны, антибактериальные препараты предотвращают воспалительные осложнения при травме ПЧСЖ, а с другой стороны тормозят образование пролиферативного стимула.

Ранее мы показали, что в процессе ПТР принимает участие ВНС. Представляло интерес выяснить возможное участие ЦНС в возникновении и развитии ПТР. Для этого в пятой серии опытов мы провели операцию сиалотомии только под местной анестезией, сохранив тем самым нормальное функциональное состояние ЦНС.

Для этого крыс жестко фиксировали на операционном столике и операци-

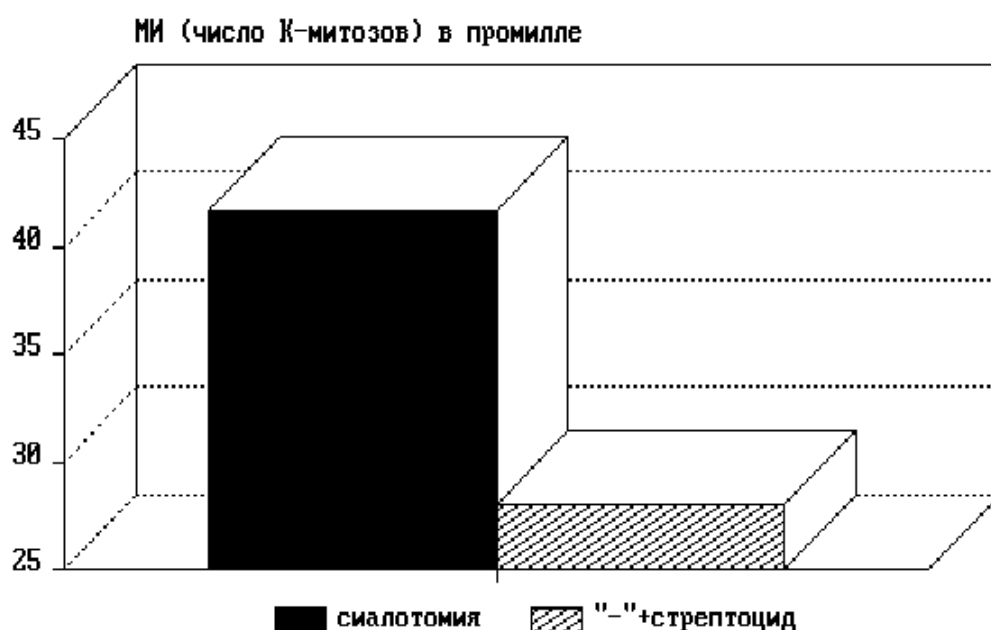


Рис.32.

Влияние белого стрептоцида на образование пролиферативного стимула.

онное поле анестезировали с помощью 0,25% раствора новокаина, который вводили инфильтративно. В контрольной группе наркоз был обычный (гексенал 75 мг/кг). На рис. 33 представлены полученные результаты. Оказалось,

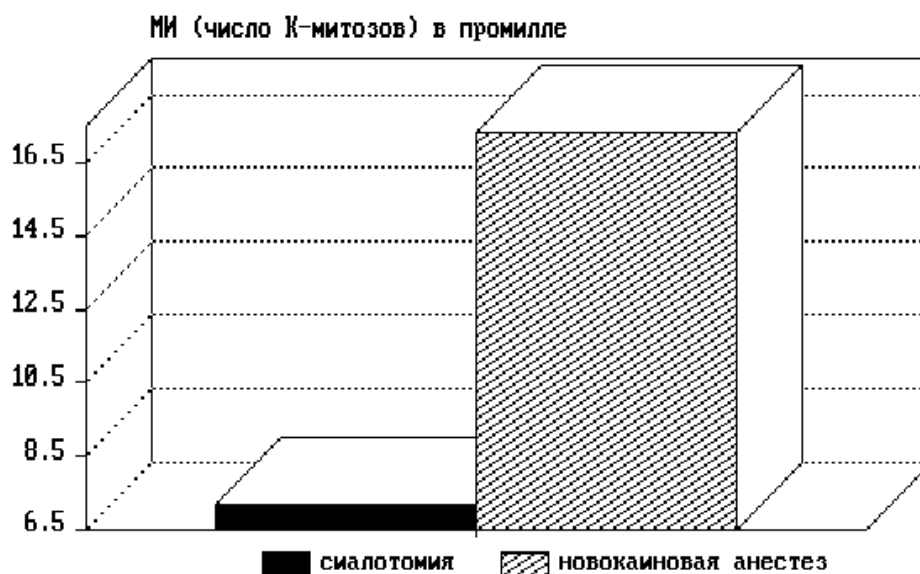


Рис.33.

Возникновение регенерационного стимула
при сиалотомии под местной анестезией

что в этом случае дистанционное усиление пролиферации в ЭР составило $240 \pm 39\%$, т.е. выше чем при сиалотомии под общим наркозом. Следовательно, ЦНС принимает участие в формировании пролиферативного стимула после травмы ПЧСЖ.

Ж) Эффективность развития репаративных процессов в СЖ при экспериментальном воздействии на ее ход.

Обобщая результаты проведенных экспериментов, можно констатировать, что из изученных факторов только один (вид анестезии) оказал положительное воздействие на пролиферацию клеток. Поэтому, в следующей серии опытов нами для исследования был выбран фактор с уже доказанным положительным эффектом воздействия на регенерацию аминокислота глицин. Это вещество обладает способностью стимулировать синтез белков в эксперименте.

Эксперимент поставлен следующим образом. Животным проводили сиа-лотомию правой ПЧСЖ, сразу после операции и в последующие два дня внутрибрюшинно крысам вводили 1 мг глицина в 0,5 мл физраствора. Доза препарата соответствовала данным М. А. Зайденберга и соавторов /1981/. В результате проведенных экспериментов было обнаружено что введение глицина в описанной дозе, и именно внутрибрюшинно, вызвало гибель 70% животных. По видимому, летальный исход связан с тем, что вводимый раствор имел кислую реакцию, это вызвало болевой шок и смерть.

Оставшиеся в живых крысы, были выведены из эксперимента через неделю передозировкой наркоза. У них выделены ПЧСЖ и проведена биометрическая оценка величин их масс. Обнаружено увеличение на 16% массы травмированной железы, по сравнению с обычным течением регенерации, но

из-за разброса данных (коэффициент вариации 44% это не является достоверным фактом. Одновременно с этим было установлено снижение ВГ парной железы. Если при обычной регенерации относительная масса ПЧСЖ на 7-е сутки составляет $128 \pm 6\%$, то при регенерации с введением глицина она снижается до $96 \pm 3\%$, т. е. ВГ просто не развивается (результат статистически достоверен). Таким образом, мы не подтвердили данных М. Л. Зайденберга и соавт. (1981) о выраженном стимулирующем эффекте глицина на ПТР.

В следующей серии опытов нами изучена роль гистамина в регенерации ПЧСЖ. Дело в том, что при сиалотомии происходит дегрануляция тучных клеток, находящихся в капсуле слюнной железы. Кроме того, сама операция сопровождается введением препаратов: гексенала, новокаина или других, в то время как известно, что любые препараты, вводимые внутривенно, вызывают выброс гистамина из тучных клеток в кровь (Дж. Уоткинс и др. 1991).

Какова роль гистамина в запуске регенерации?

Как известно тучные клетки, способные выделять путем дегрануляции биологически активные вещества, рассматриваются как одноклеточные железы, регулирующие местный гомеостаз: микроциркуляцию, эмиграцию лейкоцитов и пролиферацию (Nabel et al., 1981). В отличие от других клеток происходящих из костного мозга тучные клетки попадают в соединительную ткань в виде недифференцированных предшественников. В зависимости от микроокружения затем они превращаются в фенотипически различные клетки. Так по описанию Enerback (1980) тучные клетки кишечника крысы

отличаются от классических зрелых клеток. Существует половой диморфизм в содержании тучных клеток в некоторых тканях. Так в гардеровой железе самок хомячка их в 40 раз больше, чем у самцов (Rayne et al., 1982). Полиморфизм в рецепции тучных клеток различных органов и тканей приводит к неодинаковой реакции их на раздражители. (Johnson et al, 1983; Nitsuhashi et al. , 1989).

Роли биологически активных веществ, в том числе и гистамина, в процессе пролиферации клеток посвящено много работ. Franzen и соавторы (1980, 1983) изучая секрецию тучных клеток в брыжейке кишки, обнаружили увеличение пролиферации через 48-96 часов после освобождения гистамина. Митогенное действие реализуется через H₂ рецепторы (Norrby, 1980). В то же время показано подавление роста грануляций гистамином (Fujiwara, 1978), индуцированный гистамином супрессор макрофагов ингибирует рост фибробластов и заживление ран (Кепуог et al, 1983). Наиболее принятой является точка зрения о его двойной роли в процессах пролиферации в зависимости от концентрации (Aoyagi et al, 1981; Dabrowski, Maslinski, 1981; Franzen, Norrby, 1980; Kenyon et al., 1983; Norrby, 1980).

Сравнительно недавно была обнаружена связь гормонов СЖ с тучными клетками. ФРН вызывает дегрануляцию тучных клеток путем взаимодействия с рецепторами (Г. В. Абрамчик и соавт., 1987). ЭФР этим свойством не обладает (Tomiooko et al. , 1988).

На основании изложенных данных была поставлена цель изучить развитие

ПТР при введении экзогенного гистамина.

Опыт поставлен следующим образом. За 30 минут до стандартной сиалотомии, крысам однократно вводили гистамин дегидрохлорид внутривентриально в дозах 0,05; 0,01; 1 и 5 мг/кг. Забой производили на 7-е сутки после операции. Результаты представлены на рис. 34. Однофакторный дисперсионный анализ результатов показал, что в данной серии опытов было учтено $51 \pm 6\%$ всех действующих факторов ($P < 0,01$). Тем не менее был получен однозначный результат: однократное введение до травмы ПЧСЖ препарата привело к ослаблению ее репаративной регенерации. Даже минимальная из исследованных доз (0,05 мг/кг) привела к двукратному уменьшению прироста массы ПЧСЖ (в контроле регенерирует $50 \pm 4\%$, в опыте $26 \pm 4\%$ ИРЖ). Выявлена отрицательная корреляция средней силы между величиной регенерации ПЧСЖ и дозой введенного гистамина ($r = -0,505$; $P = 0,01$). Программа регенерации управляется на системном уровне, поэтому в ней участвует интактная контралатеральная железа: на 7-е сутки опыта отмечается ее гипертрофия $129 \pm 6\%$. Дисперсионный анализ данных показал, что в ее развитии принимают участие многие факторы, большинство из которых (73%) не выявлены. Введение гистамина в малых дозах (0,05 и 0,01 мг/кг) не вызвали изменения хода гипертрофии. В то же время, под

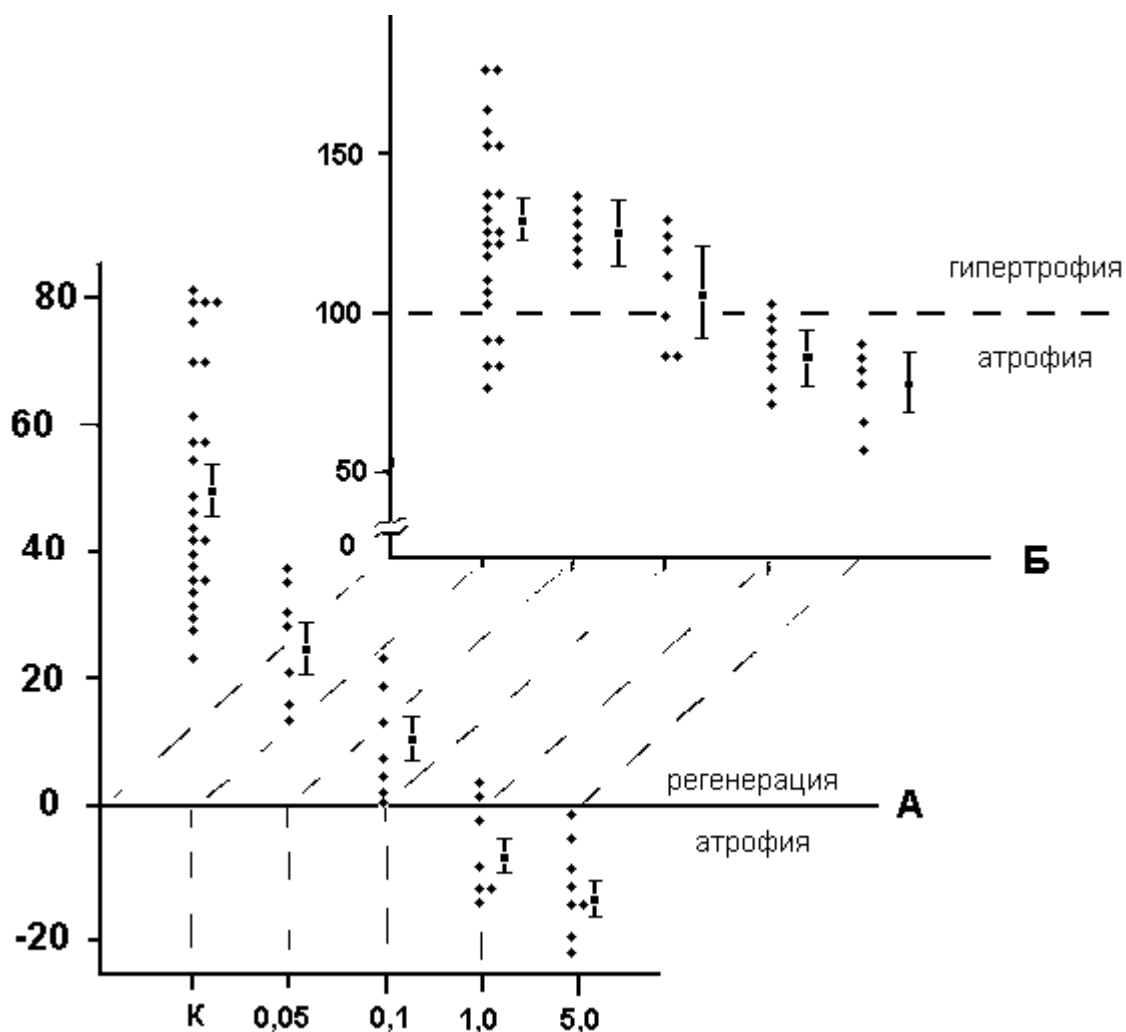


Рис.34.

Течение ПТР (А) и развитие ВГ (Б) в ПЧСЖ

На фоне избытка гистамина (7-е сутки опыта).

Обозначения. По осях абсцисс – доза гистамина в мг/кг.

По оси ординат А- % регенерации, или Б - % гипертрофии.

влиянием гистамина в большей дозе 1 и 5 мг/кг вместо гипертрофии ПЧСЖ определяется атрофия на 30-35%.

Для контроля на стресс-реакцию, мы определили величину ТИ. Установлено, что под влиянием сиалотомии развивается атрофия тимуса на 14% (контроль $0,534 \pm 0,037$ усл. ед; опыт $-0,297 \pm 0,010$). Сочетание травмы с вве-

дением гистамина в разных дозах усилило этот процесс. Максимально это проявляется при добавлении экзогенного гистамина в дозе 5 мг/кг: тимус атрофируется на 97%. (ТИ = $0,039 \pm 0,015$; $P < 0,01$).

Получив отрицательные результаты в опытах по стимуляции, мы решили продолжить исследование, но уже блокируя гистаминовые рецепторы, находящиеся на гладкомышечных (H_1) и на железистых клетках (H_2). В данной серии опытов, мы за 30 минут до сиалотомии вводили блокатор H_1 гистаминовых рецепторов - мепирамид (10 мг/кг) или блокатор H_2 рецепторов метиамид (10 мг/кг), уменьшая тем самым эффект действия эндогенного гистамина, образующегося в момент травмы.

Результаты и их статистический анализ представлены в таблице N 13. В этой серии опытов было учтено 65-68% всех действующих факторов. Обнаружено, что показатель коэффициента вариации (больше 100%). По законам вариационной статистики это свидетельствует о том, что полученные результаты не однородны. На основании этого, мы разделили полученные данные на две группы: 1 - крысы с регенерирующей железой, 2-с развившейся атрофией ПЧСЖ.

Установлено, что при предварительной блокаде H_1 рецепторов развивалась слабая регенерация у 38% животных, которая составила в среднем 6% от объема удаленной ткани. Одновременно с этим, на 20% достоверно снизилась "системная" гипертрофия контралатеральной железы. При введении H_2 блокатора гистаминовых рецепторов, регенерация ПЧСЖ развивалась уже у

большого числа крыс (4,4%) и составила в среднем всего 13%. Вместе с тем, в отличие от предыдущей группы, полностью отсутствует "системная" гипертрофия (величина контралатеральной железы $104 \pm 3\%$). По сравнению с предыдущей серией опытов, введение блокаторов гистаминовых рецепторов не вызвало изменения величины ТИ (введение H_1 блокатора - $0,296 \pm 0,040$, введение H_2 - $0,224 \pm 0,019$ усл. ед.).

Таким образом, в результате двух серии опытов показано, что изменение условия запуска ПТР, возникающей после односторонней сиалотомии ПЧСЖ, путем однократного введения экзогенного гистамина или блокады гистаминовых рецепторов, тормозит развитие регенерации.

Форма ПТР для СЖ, как и для любой другой ткани, по мнению Д.С. Саркисова (1987), жестко запрограммирована и ускорить ее известными способами почти не удастся. Нами предпринята попытка использовать для этой цели нетрадиционный метод воздействия, а именно, было изучено течение ПТР ПЧСЖ при стимуляции акупунктурных точек (АТ) кожи. Общеизвестные концепции китайской медицины о взаимодействии организма с окружающей средой через кожу и возможность управления этим процессом, действуя на кожу извне составляют теоретическую основу иглоукалывания и прижигания. Многими авторами считается, что в основе этих методов лежит рефлексотерапия (Р. А. Дуринян, 1985). Реакция на рефлексотерапию сложная и состоит из местных и общих реакций. Наиболее сложным является первичный, механизм действия, возникающий при различных способах лечения.

Прежде всего до сих пор не ясна морфология точек иглоукалывания или акупунктуры. Для нас наиболее важным оказалось, что многие авторы обратили внимание на то, что в местах АТ находится повышенное количество тучных клеток (Н. Л. Вержбицкая, Д. Л. Кромин, 1981; Н. Н. Яблонцев, 1983; Р. Е. Киселева и соавторы, 1986). Ф. Г. Портнов (1987) в результате проведенного гистологического, гистохимического и электронно-микроскопического исследования также установил, что в 80% случаев в АТ обнаруживаются группы тучных клеток локализующиеся вокруг нервных волокон и сосудов. Автор считает их регуляторами гомеостаза в АТ. Изменения в АТ после воздействия на них соответствуют острому воспалению, которое сопровождается нейрогуморальными реакциями. Совокупность имеющихся данных позволяет считать доказанным наличие не менее трех реакции: катехоламиновой, кортикостероидной и эндорфиновой (А. М. Василенко, Р. А. Дуринян, 1983; А. М. Василенко, 1985).

Эксперимент поставлен следующим образом. После односторонней сиалотомии животные были разделены на три группы: 1-ая группа (сиалотомия) без последующих воздействий (контроль). Во 2-ой группе (плацебо), животным прижигали термокаутером 10 точек на хвосте, где нет ЛТ - контроль на боль и нарушение целостности ткани; так называемые неактивные акупунктурные точки (НАТ). В 3-ей группе животных на 1, 3 и 5 сутки опыта прижигали АТ применяемые для лечения болезней СЖ, симметрично. Локализация точек анатомически соответствовала АТ у человека, т. к. атласа АТ у крысы

мы не обнаружили. Название точек приведены по французской терминологии: G1, E36, F2, PN25, PN60. Для анализа данных был применен метод кластерного анализа (Х. Аренс, Ю. Лептер, 1985).

При вскрытии животных после забоя было обнаружено, что у животных только опытной группы (прижигание АТ) в 22 % случаев резко увеличены и гиперемированы лимфоузлы регионарные для слюнных желез. Это и послужило основанием для забора органов иммунитета (тимуса и селезенки) в исследовании.

В результате проведенного эксперимента в контрольной группе, при сравнении результатов по одному признаку установлено, что через неделю после сиалотомии регенерирует 57 ± 5 % удаленной массы железы и одновременно развивается ВГ парной железы (%ГКЖ) увеличен на 28 ± 6 %. Сравнение этих результатов с другими группами (плацебо и прижиганием АТ) по каждому признаку в отдельности не выявило достоверного изменения в средних значениях. Это побудило нас сравнить группы одновременно по нескольким признакам, т. е. использовать многомерный статистический анализ.

Экспертная оценка данных показала, что контроль на прижигание точек (плацебо) практически не оказывает влияния на течение регенерации. При объединении выборок "чистого" контроля (1-ая группа) и контроля плацебо (2-ая группа) оказалось, что есть 2 % наблюдения, которые не входят ни в один из кластеров. Нами было принято решение считать эти данные "выскакивающими", т. е. случайными и в дальнейшем анализе они не учитывались.

93 % наблюдений из 1-ой и 2-ой группы объединились в один кластер. В связи с этим дальнейший анализ проведен между общим контролем и опытной группой 3 (см. таблицу N 14).

Вначале данные были классифицированы на 3 кластера, состав которых можно трактовать как группы животных с нормальным, гипо - и гиперэргическим течением регенерации. Установлено, что в контрольной группе абсолютное число результатов объединяются в один кластер (92 % случаев). Во второй кластер группируются крысы с гиперэргическим типом реакции - регенерация выше на 12 %, а гипертрофия больше на 76 %, по сравнению с 1-ым кластером. В третий кластер группируются особи со сниженной реакцией на травму: процент регенерации в два раза ниже. В то же время у крыс этой группы более высокие остальные показатели. Если выборку классифицировать на 4-5 кластеров, то составы 2-ого и 3-его кластеров полностью сохраняются как по количеству особей, так и по средним значениям отдельных показателей.

У животных опытной группы акупунктурное воздействие вызвало изменение процентного распределения особей по кластерам (классификация на 3 кластера). Наибольшее число составили особи, у которых среднее значение показателя ВРЖ в 2 раза ниже, чем в контроле. Во второй кластер объединились животные с максимальными показателями регенерации, их было на 19 % больше чем в контроле. Количество крыс со сниженной ответной реакцией (3-ий кластер) полностью совпадает с аналогичным кластером в контроле:

например, ВРЖ в контроле 24, а в опыте 29. При классификации этих же данных на большее число кластеров (4-5), 2-ой и 3-й кластеры не изменяются. Одновременно с этим видно, что первый кластер, не является однородным. В нем содержится 32 из 73 % случаев не только со сниженным показателем регенерации, но и величиной % ГКЖ менее 100 %, т. е. не с гипертрофией, а с атрофией парной железы.

Таким образом, воздействие на некоторые АТ методом прижигания вызывают разнонаправленную ответную реакцию. У одной части животных (19 %) усиливается ПТР регенерация ПЧСЖ. У другой части (32 %), наоборот, возникает ослабление регенерации и атрофия парной интактной слюнной железы.

Получив отрицательные результаты в опытах с глицином и неоднозначные результаты (стимуляция регенерации только в 19% случаев) при прижигании точек акупунктуры, мы продолжили изучение этого вопроса. Но на этот раз в качестве фактора, обладающего стимулирующим действием на регенерацию, была выбрана *коллагеновая губка*, содержащая гидроксиапатит (препарат "Колапол"). В литературе показано, что препараты, содержащие коллаген, оказывают стимулирующее действие на регенерацию (В. В. Серов, А. Б. Шехтер, 1981). Препарат "Гидроксиапол" разрешен для применения в стоматологической практике решением Фармкомитета от 23.12.1993. (Протокол N 23).

Исследование проведено следующим образом. Крысам под наркозом про-

ведена правосторонняя сиалотомия. Сразу же после резекции 1/3 железы, в область раны была введена коллагеновая губка, содержащая гидроксиапатит (ГАП). Рана послойно ушивалась. В контрольной группе губка не имплантировалась. Животные были забиты на 3, 7 и 14 сутки опыта. Ткани, предназначенные для гистологического исследования, фиксировались в 10% нейтральном формалине. Изготовленные срезы окрашивались гематоксилин - эозином, по Браше на РНК.

Микроскопическое исследование показало следующее. На 3-й сутки в опытной группе имплантированная губка частично окружена формирующейся соединительнотканной капсулой. Она имеет незрелый характер и состоит из грануляционной ткани, содержащей многочисленные веретеновидные звездчатые фибробласты и новообразованные капилляры, размножающиеся почкованием.

В части фибробластов и эндотелия видны фигуры митозов. Волокна представлены в основном в виде аргирофильных незрелых коллагеновых волокон. В окружающей клетчатке явления отека, умеренно выраженной нейтрофильной инфильтрации, полнокровия и повышенной проницаемости микрососудов. Местами отложения фибрина. Таким образом, выражена воспалительная реакция на имплантацию губки. Сама губка сохраняет свой ячеистый характер, коллагеновые перегородки местами истончены (рис.35). Просветы

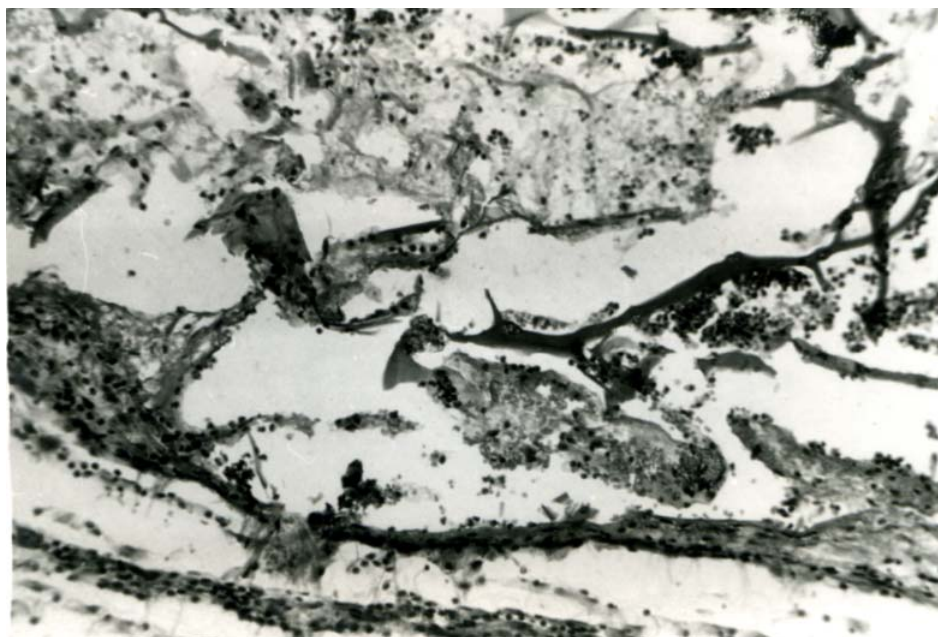


рис.35.

Третьи сутки опыта. Ячейки коллагеновой губки заполнены Эритроцитами и лейкоцитами, фибрином. Коллагеновые перегородки истончены. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение 400^x.

ячеек заполнены эритроцитами, в основном гемолизированными, нейтрофильными лейкоцитами и небольшим количеством фибрина. Со стороны капсулы в просвет губки начинают вращать тяжи фибробластов, кроме того, там же встречаются макрофагальные элементы, которые окружают коллагеновые перегородки, начиная их резорбцию. Внутри имплантированного коллагена видны скопления кристаллических частиц ГАП. Эти скопления расположены в губке неравномерно и содержат от 4-5 до 100 и более частиц. Заметной макрофагальной реакции на частицы ГАП в этот срок не видно.

Между ПЧСЖ и губкой расположена зона отечной клетчатки с явлениями воспаления и очаги грануляционной ткани. Грануляционная ткань формиру-

ется и в самой железе в области резекции. Характерно, что уже в этот срок у раневой поверхности железы происходит процесс регенерации в виде пролиферации клеток протоков (рис. 36). Там же формируется железистая ткань атипичного строения, в основном состоящая из мелких внутридольковых



Рис.36.

Третьи сутки опыта. Проплиферация протоков в ткани ПЧСЖ в области резекции. Отек и нейтрофильная инфильтрация стромы. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 100^{\times} .

протоков, между которыми располагаются тяжи фибробластов, немногочисленные нейтрофилы и новообразованные сосуды. Среди эпителиальных клеток протоков видны клетки с митозами, в их цитоплазме отмечается повышенное содержание РНК. Вне раневой поверхности ПЧСЖ имеют место два

процесса: 1/ пролиферация эпителиальных клеток ацинусов и 2/ компенсаторная гипертрофия их. Проллиферация выявляется фигурами митоза (рис. 37) клеток ацинусов и протоков (вставочных отделов, гранулярных, исчерченных и экскреторных). Ближе к раневой поверхности железы митозы чаще выявляются в протоках, а в остальной ткани - в ацинусах. Общее количество митозов относительно мало, но они значительно чаще встречаются, чем в нормальной ткани ПЧСЖ.

Более выражена гипертрофия клеток ацинусов (см. рис. 38). Клетки увеличены в размерах, их ядра также увеличены в 1,5-2 раза и более гиперхромны.

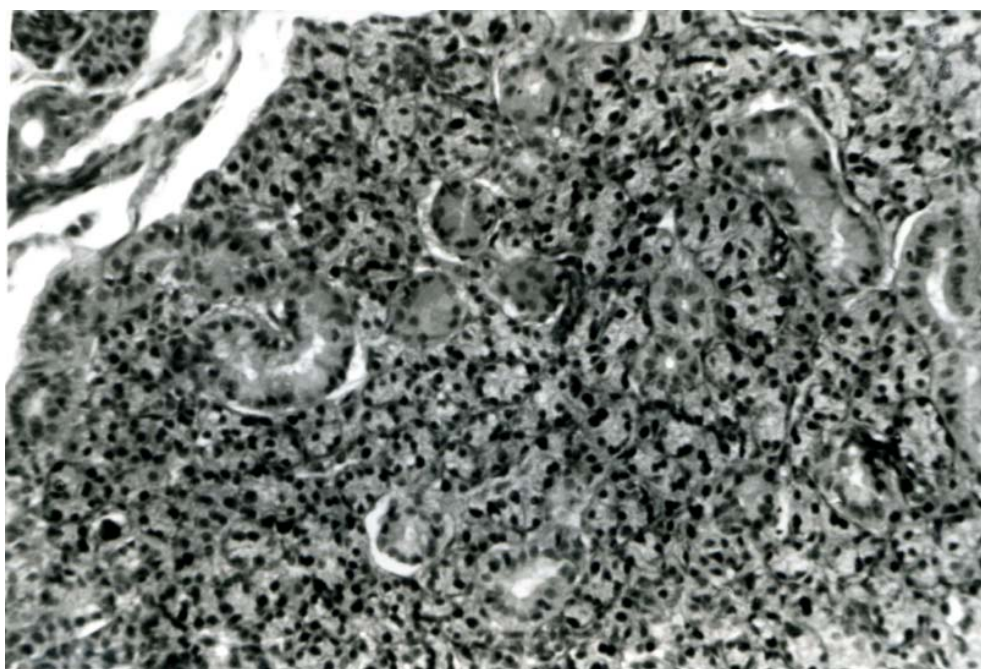


Рис.37.

Третьи сутки. Опытная группа. Гиперплазия и гипертрофия ацинарных клеток в отдаленном от резекции участке железы. Окраска гематоксилин – эозин 200^X.

Увеличено число двуядерных клеток. Общее количество клеток с крупными

гиперхромными ядрами сравнительно велико во всех отделах железы. Однако часть их является подготовкой к митозу (профаза), а другая является истинной гипертрофией клетки, возможно, с полиплоидизацией. В этих клетках повышено содержание РНК в цитоплазме. Эпителий протоков также гипертрофируется.

ПЯСЖ, расположенная рядом с ПЧСЖ, имеет обычную величину. Ее концевые отделы состоят в основном из слизистых клеток с вакуолизированной цитоплазмой, с наличием также белковых (серозных) ацинусов, которые в виде полулуний примыкают к слизистым ацинусам. Гиперплазии и гипертрофии клеток не наблюдается. Региональный лимфоузел увеличен в размерах, полнокровен. В его краевых синусах наблюдается увеличенное количество макрофагов. Появляются также нейтрофилы. Лимфоидные фолликулы коркового слоя гиперплазируются. В меньшей степени имеется гиперплазия

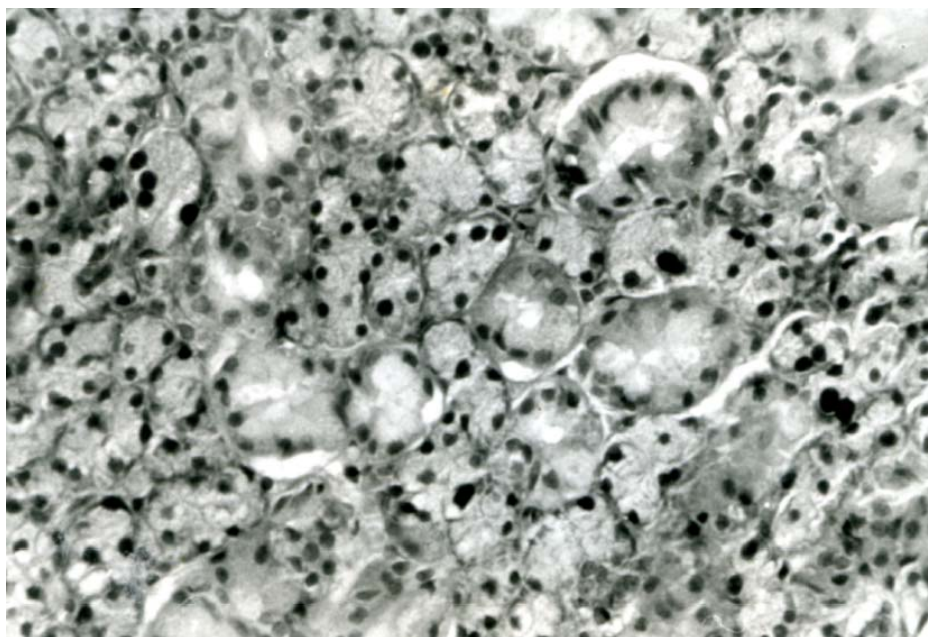


Рис.38.

Третьи сутки (контрольная группа).Гиперплазия и гипертрофия

клеток ацинусов и протоков. Видны митозы и двуядерные клетки.

Окраска гематоксилин – эозин 400^X.

T- зависимых паракортикальных зон и мягкотных шнуров. Богатые РНК плазматические клетки еще относительно немногочисленны.

В контрольной группе, в этот срок, в окружающей железу жировой клетчатке, в основном близко к раневой ее поверхности, отмечается отек, умеренная нейтрофильная инфильтрация, макрофагальная реакция и повышение сосудистой проницаемости. Однако эта воспалительная посттравматическая реакция выражена значительно слабее, чем в ответ на имплантацию коллагеновой губки с ГАП. В дольках железы, непосредственно граничащих с раневой поверхностью, отмечается отек стромы, умеренная нейтрофильная и макрофагальная инфильтрация. Только вблизи раневой поверхности на очень ограниченном пространстве отмечается пролиферация протоков, однако такого отрастания атипичной железистой ткани, как было описано в опытной группе, здесь не обнаруживается. В остальных дольках железы картина аналогична опытной группе: имеется определенное количество митозов в клетках ацинусов и в протоках, а также гипертрофия и двуядерность железистых клеток концевых отделов (рис. 39). Внутри, междольковая соедини-

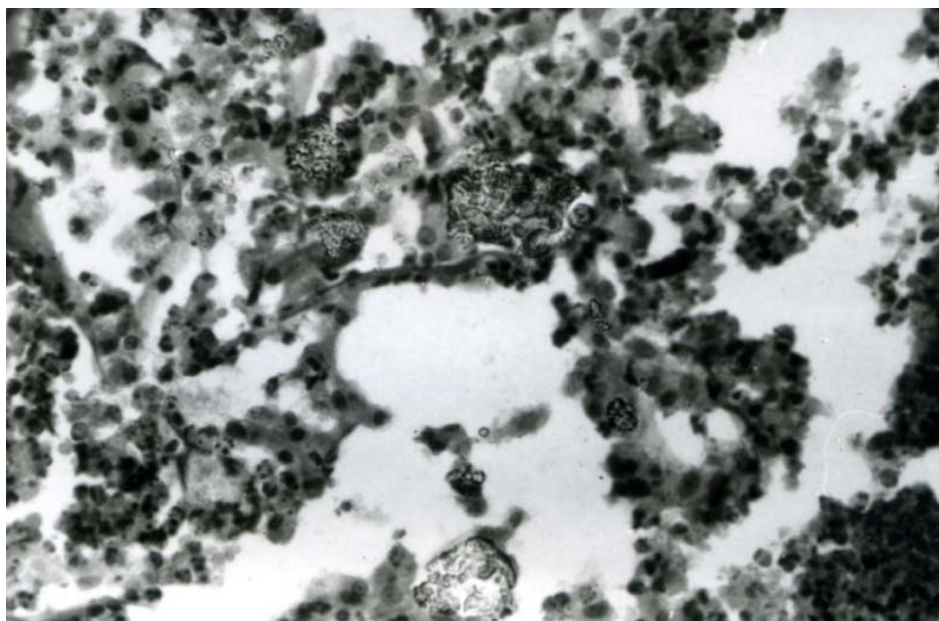


Рис.39.

7-е сутки .Опытная группа. Резорбция коллагена макрофагами.

Видны внутриклеточные скопления частиц ГАП в железистых клетках.

Окраска гематоксилин – эозин 400^X.

тельная ткань умеренно отечна и полнокровна. ПЯСЖ не изменена. Лимфоузлы увеличены, но реакция, которая выражается в гиперплазии В - и Т - зависимых зон и накоплении макрофагов в синусах, выражена здесь слабее, чем в опытной группе.

На 7 сутки в СЖ опытной группы ячейки коллагеновой губки заполнены нейтрофильными лейкоцитами, большая часть из которых разрушена. Местами видно скопление базофильной субстанции (гематоксилиновых телец), которые возникают из разрушенных ядер нейтрофилов. Коллагеновые перегородки губки истончены, местами лизированы, а скопление частиц ГАП более концентрированы. Сама губка окружена соединительно-тканной капсу-

лой, состоящей на этот срок, из более зрелой грануляционной ткани. Из капсулы, в периферические отделы губки, вырастают тяжи фибробластов в сопровождении коллагеновых волокон. В этих отделах значительно увеличивается количество крупных макрофагов, окружающих коллагеновые перегородки губки и резорбирующие их. Скопление частиц ГАП также окружены макрофагами (рис. 40). Отдельные частички ГАП обнаруживаются уже в ци-

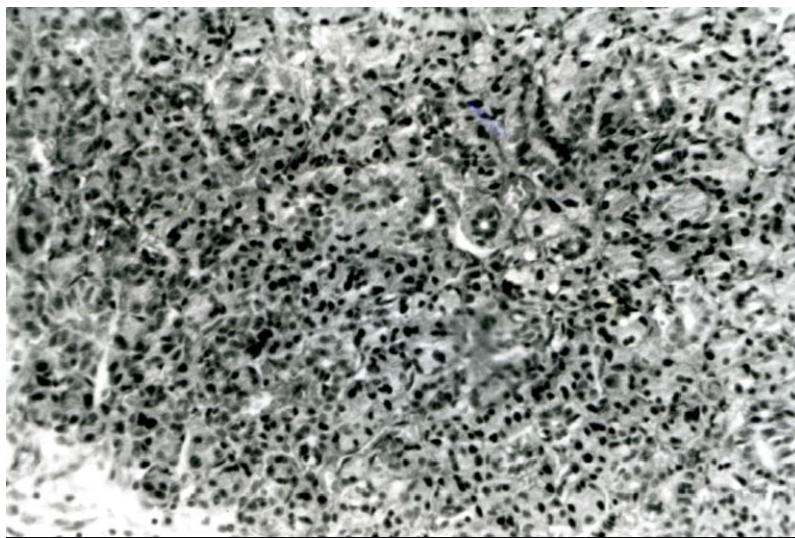


Рис.40.

7-е сутки .Опытная группа. Разрастание атипичной железистой ткани у края резекции железы. Видна пролиферация протоков. Гиперплазия ацинарных клеток в более отдаленном от линии резекции участке железы. Окраска гематоксилин – эозин 200^x.

топлазме макрофагов. Гигантоклеточная реакция относительно слабая, однако наблюдаются отдельные гигантские многоядерные клетки, окружающие скопление ГАП и реже коллагеновые перегородки. Воспалительная реакция (нейтрофильная инфильтрация, отек и др.) в окружающей губку жировой клетчатке, значительно снижается по сравнению с предыдущим сроком.

ПЧСЖ, у раневой поверхности, отделена от губки соединительно-тканной

прослойкой, богатой новообразованными сосудами, врастающими в ткань железы фибробластами и макрофагами. У раневого края ткани железы отмечается дальнейшее, по сравнению с 3 сутками, разрастание атипичной желе

Описание препаратов проведено проф. А. Б. Шехтером.

зистой ткани, в которой преобладают пролиферирующие протоки и видны лишь единичные новообразованные ацинусы. В клетках протоков встречаются митозы. Однако общий объем формирующегося у раневой поверхности регенерата железы, сравнительно небольшой. В дольках железы, находящихся в сравнительном удалении от послеоперационной раны, митозы встречаются крайне редко: не чаще, чем в нормальной железе. По-видимому, процесс пролиферации к этому сроку заканчивается. Однако гипертрофия клеток ацинусов и в меньшей степени протоков остается и даже нарастает: увеличивается количество крупных клеток ацинусов с большим гиперхромным ядром, а также двуядерных клеток.

В ПЯСЖ изменении нет. В лимфоузле отмечается гиперплазия фолликулов, в меньшей степени паракортикальных зон. Скопление макрофагов в краевых синусах нарастает по сравнению с предыдущим сроком.

В контрольной группе, на этот срок, воспалительные изменения клетчатки в области резекции уменьшаются по сравнению с предыдущим сроком, они значительно меньше, чем в опытной группе. У края резекции в железе, как и в опыте, имеется разрастание протоков, но выражено оно значительно слабее.

Объем регенерата в несколько раз меньше. Митозы в клетках ацинусов крайне редки, однако гипертрофия ацинусов и отдельных их клеток наблюдается такая же, как и в опытной группе. Сосуды умеренно полнокровны. ПЧСЖ не изменена. Гиперплазия лимфоидных фолликулов и макрофагальная реакция в лимфоузлах меньше, чем в опытной группе.

На 14 сутки в опытной группе на месте имплантации губки остается относительно небольшой участок еще не резорбированного коллагена. В этом участке ячейки сдавлены или заполнены бесструктурной гомогенной эозинофильной массой, состоящей, по-видимому, из фибрина, гемолизированных эритроцитов и белков экссудата. Вокруг остатков губки расположена соединительно-тканная капсула, которая в наружных своих слоях на границе с клетчаткой, имеет фиброзный характер, а во внутренних слоях (ближе к нерассосавшейся губке) образована грануляционной тканью. Эта ткань состоит из фибробластов, макрофагов и многочисленных сосудов. Там остаются отдельные фрагменты имплантированного коллагена, окруженные макрофагами и единичными гигантскими клетками. Видны также скопления сидерофагов с бурым пигментом в цитоплазме. Особенно же характерно относительно большое количество крупных макрофагальных клеток, в цитоплазме которых обнаруживаются многочисленные полупрозрачные кристаллы ГАП (рис. 41). Показательно, что скоплений конгломератов, как в прошлые сроки

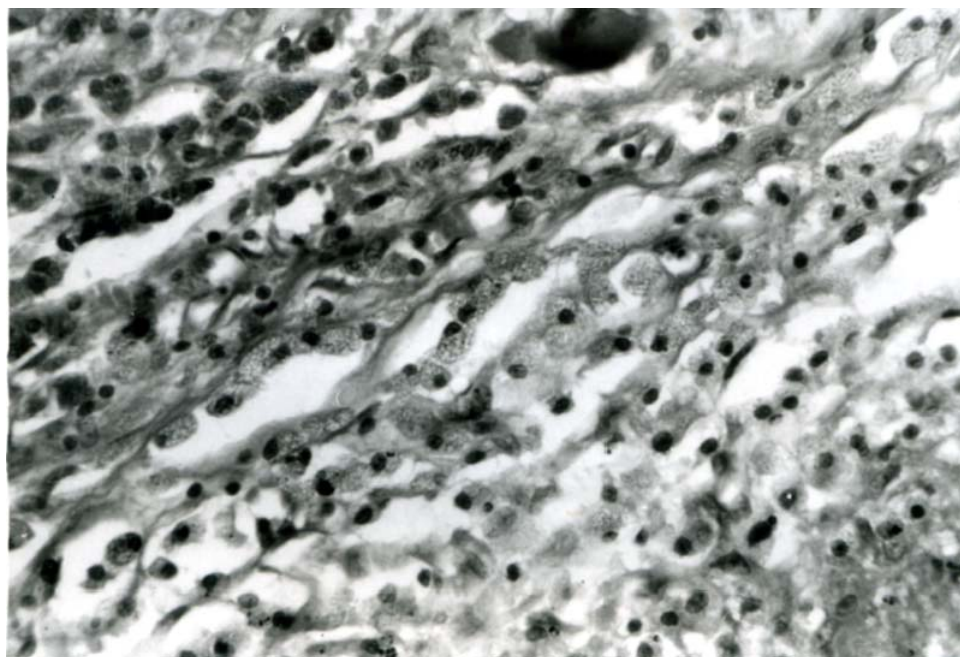


Рис.41.

14-е сутки опыта. Многочисленные крупные макрофаги.

Содержащие кристаллы ГАП в цитоплазме.

Видны также гигантские многоядерные клетки.

Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 400^X.

уже почти не обнаруживается, так как происходит фагоцитоз большинства частиц. Гигантских многоядерных клеток также мало. Они располагаются лишь у тех небольших конгломератов частиц, которые еще не резорбированы. В целом следует говорить о достаточно слабо выраженной гигантоклеточной реакции на ГАП, что свидетельствует об относительной биоинертности примененного материала.

ПЧСЖ там, где она соседствует с остающимся имплантатом губки, окружена плотной соединительно-тканной капсулой. Грануляционная ткань, ко-

торая была на этом месте в предыдущие сроки, фиброзирована. Атипичный регенерат железы у ее раневой поверхности не только не растет в объеме по сравнению с предыдущими сроками, но и уменьшается, так как новой пролиферации протоков не происходит, а пространство между ними фиброзируется. В дольках железы клеток с фигурами митоза практически не обнаруживается. Гипертрофированных же ацинозных клеток (рис.42) с крупными

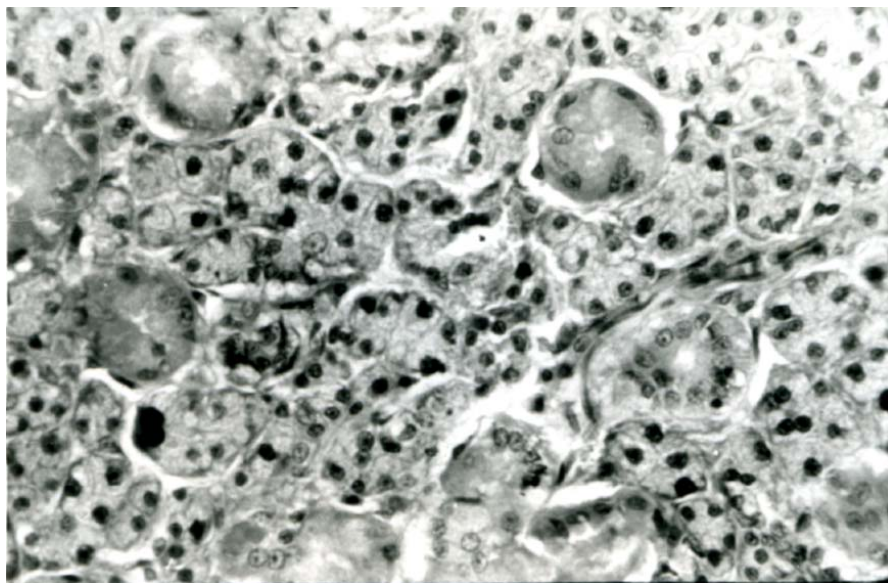


Рис.42.

14-е сутки опыта. Ткань железы в отдалении от края резекции.

Видны многочисленные гипертрофированные клетки ацинусов с гипертрофией ядер. Окраска гематоксилин – эозин. Увеличение 400^X.

гиперхромными ядрами, по-прежнему, достаточно много, хотя и общее их число несколько уменьшается по сравнению с предыдущим сроком. Видны также отдельные новообразованные ацинусы небольших размеров, но общее их количество очень мало и существенного вклада в регенерацию железы они

не представляют.

ПЯСЖ не изменена, лимфоузлы по-прежнему увеличены в размерах.

Среди макрофагов в синусах увеличивается количество сидерофагов, а также есть отдельные клетки, содержащие частицы ГАП. Отличием от предыдущего срока является значительное увеличение числа плазмобластов и плазматических клеток на периферии фолликулов и в мягкотных шнурах.

В контрольной группе на этот срок вблизи бывшей раневой поверхности железы, атипичный регенерат практически не определяется. В жировом клетчатке воспалительная инфильтрация почти отсутствует. В дольках железы ацинусы по количеству гипертрофированных клеток практически не отличаются от опыта. ПЯСЖ не изменены, гиперплазированы, в них отмечается плазматизация, однако она выражена значительно слабее, чем в опыте.

ГЛАВА 5.

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
НА МОДЕЛЯХ ПАТОЛОГИИ
СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ.

А) СИНТЕТИЧЕСКИЙ М-ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ КГ-62.

Одной из важнейших систем регуляции жизнедеятельности внутренних органов, является ВНС. Как известно, в ней различают симпатическое и парасимпатическое звено. Механизм действия того или иного звена связан с выделением на окончаниях периферических нервов эндогенных химических веществ - нейромедиаторов. В передаче возбуждения в окончаниях периферических нервов основную нейромедиаторную роль играют норадреналин и ацетилхолин. Как правило, роль нейромедиатора в механизмах связи пре- и постганглионарных нейронов обоих отделов ВНС выполняет ацетилхолин.

В настоящее время хорошо известно, что существует два различных вида холинорецепторов: никотиноподобные холинорецепторы (Н-ХР) и мускариноподобные (М-ХР). В организме значительно больше М-ХР.

Вещества ослабляющие или прекращающие взаимодействие ацетилхолина с ХР называются холинолитиками или холиноблокаторами. Блокируя ХР, они действуют противоположно ацетилхолину.

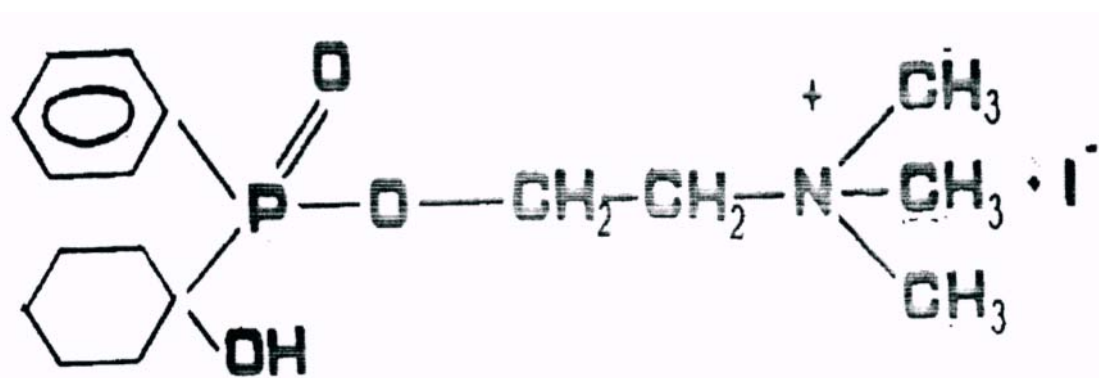
Холинолитической активностью обладают многочисленные синтетические соединения. Большую группу из них составляют сложные эфиры карбоновых

кислот. В зависимости от химического строения они оказывают влияние на М - или Н-ХР, периферические или центральные.

Соединения, оказывающие преимущественно холинолитическое действие, применяются при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холециститов, спазмов (бронхоспазмов, спастических колитов и др.).

Широко применяются эти препараты в анестезиологии для торможения функций желез (слюнных; бронхиальных) перед операцией.

Ярким представителем этой группы является МЕТАЦИН



бета-диметиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты йод-метилат.

Метацин белый порошок, труднорастворимый в воде, является активным М - холинолитиком. Будучи четвертичным аммониевым соединением, он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому является преимущественно периферическим М - холиноблокатором. Препарат применяется перорально и парентерально, для человека разовая доза 2-5 мг.

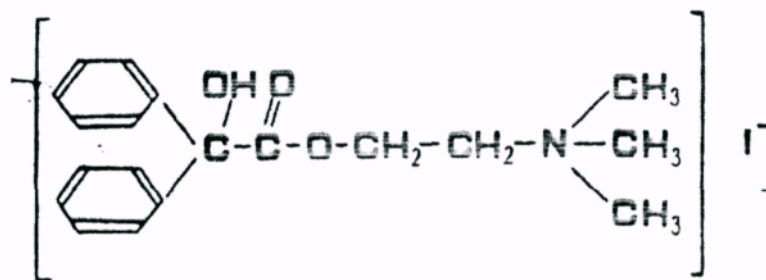
Фармакокинетика. Метацин хорошо всасывается, максимум в крови через 1 час. $T_{1/2}$ - 4 часа. При многократном введении наблюдается кумуляция с удлинением периода полувыведения до 13 - 38 часов.

В последние годы обнаружилась гетерогенность М-ХР, были выявлены их

отдельные подтипы - M_1 - $M/4$. В железистых клетках (эндокринных желез) обнаружен так называемый <железистый> подтип - M_2 - ХР. Данный подтип ХР сопряжен с обменом фосфоинозитидов и мобилизацией иона кальция, т. е. с эффекторными системами, которые обеспечивают экскреторную функцию желез (В. Б. Долго - Сабуров, Ю. А. Шорохов, 1989).

В связи с вышесказанным, представляет интерес разработка новых М - холинореактивных препаратов с более селективным действием на М-ХР в частности на М-ХР экзокринных желез.

Аминоалкиловые эфиры фосфиновых кислот, оказывают сильное никотинолитическое, ганглиоблокирующее действие, превосходя в этом отношении аналогичные эфиры замещенной уксусной кислоты и близких к ней карбоновых кислот. Однако М-холинолитическое действие у названных эфиров фосфиновых кислот выражено относительно слабо. С целью усиления М - холиноэфекта у этих эфиров в Институте Элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, синтезирован ряд йод -метилатов аминоэтиловых эфиров оксиалкилфосфиновых кислот, содержащих различные группировки как в кислотной так и в аммониевой части молекулы. Из изученных соединений достаточно высокой активностью *in vitro* обладает эфир фосфиновой кислоты, названный условно препарат КГ - 62.



Точное химическое название - эфир фенил - альфа гидроксциклогексил - фосфиновой кислоты (Р. М. Волкова и др., 1982).

В нашей работе была поставлена цель, изучить биологические свойства препарата КГ - 62 для определения его преимущества перед фармакопейным препаратом метацин.

Для определения М - холинолитического действия препаратов, применяется способ оттитровки дозы по торможению пилокарпинового слюноотделения. Он состоит в том, что вначале у животного вызывается слюноотделение с помощью М -холинолитика и определяется доза препарата, необходимая для блокады М - холинорецепторов, стимулированных пилокарпином /Ю. А. Берзиньш, 1970, Г. В. Гуцин, 1977/.

Нами уже описаны параметры пилокарпинового слюноотделения: латентный период, скорость слюноотделения. Построена кривая повременного слюноотделения во время 1-го секреторного цикла (рис. 8). Для экспериментов данной серии опытов, сбор слюны проводился не /15, а всего 5 минут, кроме того, доза пилокарпина была уменьшена с 5 до 1 мг/кг. Поэтому была необходимость определить параметры слюноотделения для данной дозы пилокарпина и длительности сбора слюны. Установлено, что в этом случае ско-

рость слюноотделения составляет 14 ± 2 мг/кг/час, при высоком коэффициенте вариации - 46%.

После этого были проведены предварительные опыты по блокаде слюноотделения метацином и КГ - 62. Обнаружено, что доза метацина, необходимая для блокады пилокарпина /1 мг/кг/, составляет 1,5 - 2,0 мг/кг. Аналогичное исследование с КГ - 62 показало, что необходимо большее количество вещества - 3-5 мг/кг.

Таким образом, предварительное исследование показало, что препарат КГ - 62 оказывает М-холинолитическое действие. Скорость блокады М-ХР при данном способе введения не отличается от действия метацина, но по своей эффективности он примерно в два раза слабее метацина.

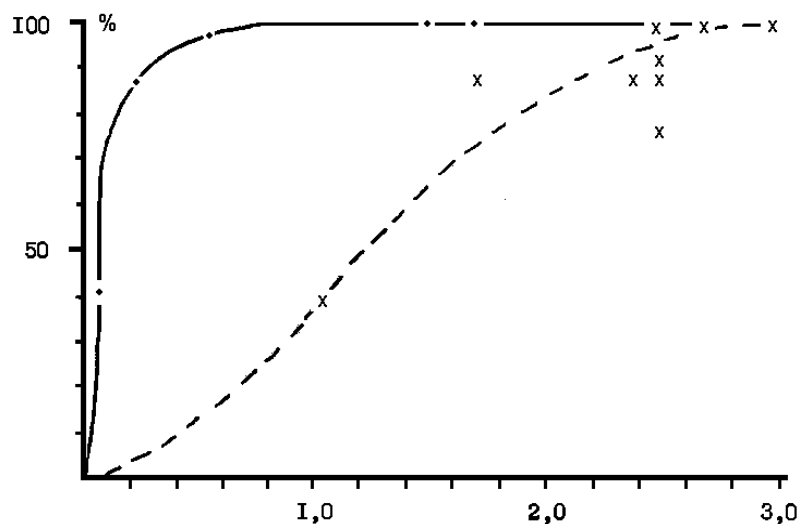


Рис 43.

Влияние метацина и КГ-62 на торможение пилокарпинового слюноотделения у крыс.

Обозначения: по оси абсцисс – доза введенных препаратов в мг/кг,
По оси ординат – торможение слюноотделения в % к собственному контролю. Точками обозначены результаты опытов с метацином, крестиками – с КГ-62. Аппроксимация «от руки»: сплошная линия - метацин, пунктирная – КГ-62.

После этого было проведено сравнительное исследование действия КГ-62 на торможение пилокарпиновой секреции. В качестве контроля был использован препарат сравнения метацин. Целью исследования было получение эффективной 50% <тормозящей> дозы /ЭД 50/. Полное прекращение слюноотделения было принято за 100%.

На рис. 43 видно, что для препарата метацин ЭД₅₀ = 0,1 мг/кг, для КГ-62 - 1,2 мг/кг. То есть для исследуемого препарата КГ-62 торможение пилокарпинового слюноотделения возникает при введении значительно большего количества вещества. Следовательно, нами установлено, что, во-первых, исследуемый препарат действительно обладает М - холинолитическим действием. Во-вторых, действие его слабее, чем у известного препарата метацин.

В следующей серии опытов изучалась подострая токсичность препарата, т. е. проводилась оценка эффектов: кумуляции, изменения скорости выведения препаратов и др. Для этого животным в течение 5 и 10 дней вводились КГ-62 и метацин в дозе 5 мг/кг, дважды в день, подкожно, препараты растворяли в физиологическом растворе. Сбор слюны проводили через 18 часов после последнего введения препаратов.

В опытах установлено, что систематическое введение препаратов не вызвало каких-либо отклонений в поведении животных, признаков заболеваний и смертей не наблюдали. Было обнаружено, что, во-первых, для наркотизации крыс после многодневных введений М-холинолитиков, необходима примерно в два раза большая доза гексенала; во-вторых, пилокарпиновое слюноотделение возникает при введении значительно больших доз М – холиномиетика. Слюноотделительная функция оценивалась по скорости слюноотделения. Установлено что, метацин обладает большей степенью сродства (аффинностью) к М-ХР слюнных желез. Особенно это выражено на 10 день опыта. Стимуляция М-ХР пилокарпином, вызвала у крыс, получавших пилокарпин, более слабое слюноотделение, чем у получавших препарат КГ-62. До некоторой степени эта разница сохраняется до 5-го дня после прекращения инъекций препаратов.

Более информативным оказалось изучение повременной динамики слюноотделения. Средние результаты представлены на рис. 44а, 44б. Отчетливо видно, что характер слюноотделения у крыс, получавших длительно два М –

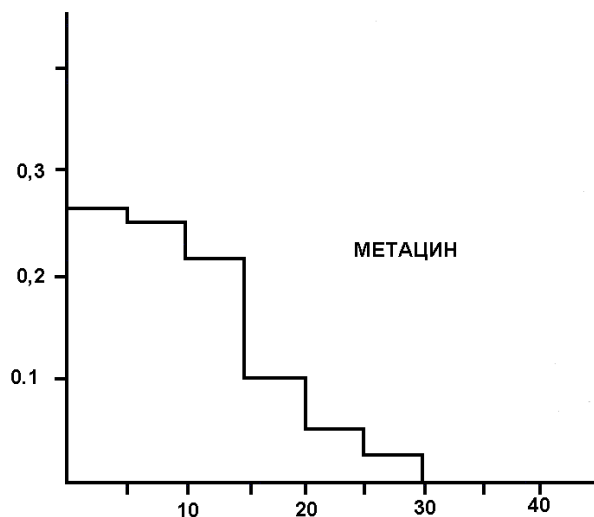


Рис.44а.

Влияние хронического введения М – холинолитика метацина на пилокарпиновое слюноотделение.

Обозначения: по оси абсцисс – время сбора слюны после введения пилокарпина, по оси – ординат – количество слюны в мл.

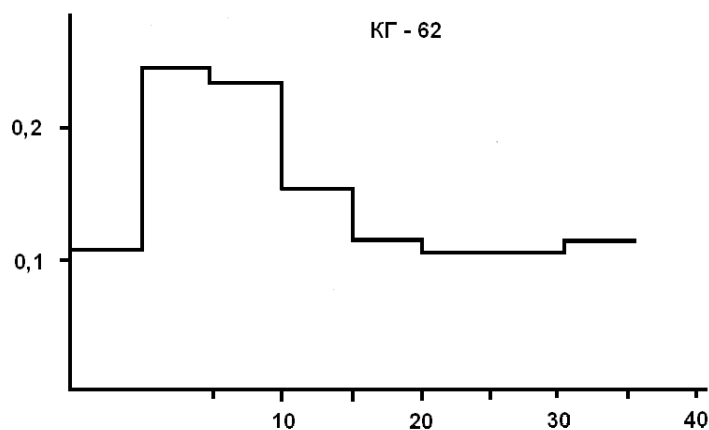


Рис.44б.

Влияние хронического введения М – холинолитика КГ- 62 на пилокарпиновое слюноотделение.

Обозначения: по оси абсцисс – время сбора слюны после введения пилокарпина, по оси – ординат – количество слюны в мл.

холинолитических препарата, различен. В первом случае (метацин) количество образующейся и вытекающей слюны быстро нарастает, достигая максимума через 10-15 минут. Тогда как во втором случае (КГ-62), слюноотделение начинает возрастать после латентного периода (5 минут), который особенно выражен на 10-суткп опыта.

Помимо общетоксического действия мы изучили состояние морфологии и биохимии периферической крови через 1 и 3 часа после однократного введения препаратов в дозе 15 мг/кг. А также через 24 часа после трехкратного введения с интервалами 4 часа в той же дозе: обычный режим введения лекарств. Результаты одного из опытов, представленные на рис. № 45, показы

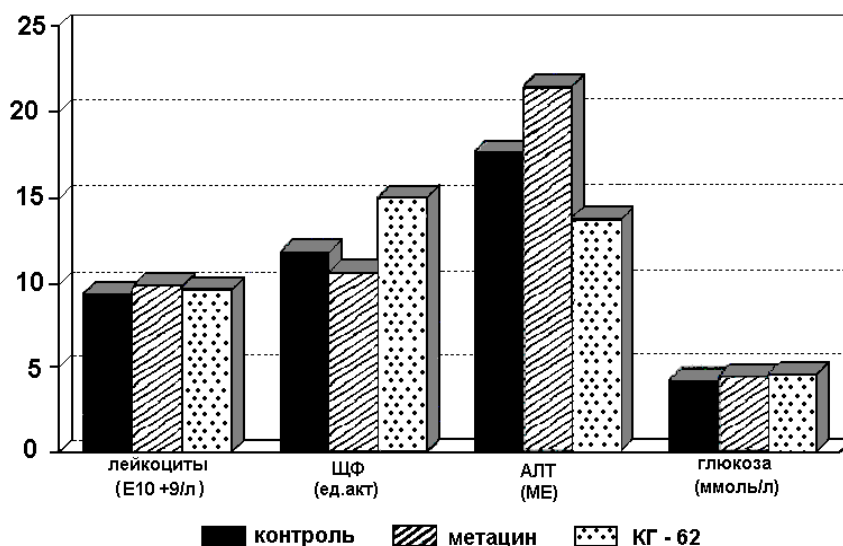


Рис.45.

Показатели крови через 3 часа после введения

М – холинолитиков в дозе 15 мг/кг.

вают, что однократное введение крысам метацина или КГ-62 в дозе 15 мк /кг вызывает через 1 час значительную лейкопению. При этом метацин оказывает более значительное влияние на этот показатель. Лейкопенический эффект обоих препаратов оказался кратковременным, т. к. через 3 часа после их введения, число лейкоцитов в периферической крови нормализовалось. КГ-62 в отличие от метацина оказал стимулирующее влияние на активность щелочной фосфатазы в крови, причем эффект сохранился и после 3-х часовой экспозиции животных.

Трансаминазная активность крови у подопытных животных имела тенденцию к снижению через час после введения, позднее (через 3 часа) под влия-

нием метацина активность этого фермента снизилась, а у животных, получавших КГ-62, несколько увеличилась. Не удалось обнаружить закономерных изменений со стороны концентрации сахара крови.

Данные о влиянии исследуемых препаратов на следующий день после 3-х кратного введения, представлены в таблице № 15. Видно, что у животных в этой серии опытов не происходило достоверного изменения числа эритроцитов в крови, но несколько возросло содержание тромбоцитов вне зависимости от препарата. Изменения биохимических показателей под влиянием метацина незначительны. Можно лишь отметить уменьшение концентрации холестерина. Этот факт изменения липидного состава крови под влиянием блокады М - холинорецепторов описан в литературе (И. Н. Семененя, 1988). Увеличение концентрации сахара, мочевины и остаточного азота статистически незначимо. Введение крысам КГ-62 не приводило к столь выраженному снижению концентрации холестерина. Кроме того, обнаружено снижение концентрации сахара крови, мочевины и остаточного азота на фоне некоторого увеличения активности щелочной фосфатазы, однако данные не достоверны.

Затем нами проанализировано влияние М - холинопрепаратов на морфологию и биохимию крови при подостром их введении (таблица № 16). Из данных таблицы видно, что введение исследуемого препарата КГ-62 в течение 10 суток не оказывает влияние на число лейкоцитов в периферической крови. Не было также достоверных изменений лейкоцитов под влиянием метацина.

Можно лишь отметить небольшую тенденцию к лейкопении у крыс, получавших метацин. Оба препарата не оказали влияния на число эритроцитов в крови. И напротив вызвали снижение активности щелочной фосфатазы. Активность другого фермента трансаминазы под влиянием КГ-62 увеличилась, метацин вызвал торможение активности трансаминазы.

Оба препарата снижали концентрацию мочевины в крови, что не отразилось на содержании в ней остаточного азота. По данным тимоловой пробы, исследуемые вещества, не оказывают патогенного влияния на функцию почек.

Тем не менее, мы провели специальное исследование функционирования почек при введении М - холинолитических препаратов. Для этого, метацин и КГ-62 вводили в дозе 15 мг/кг 3 раза с интервалом в 4 часа.

Через сутки (время сбора мочи) во всех группах моча была прозрачная, без запаха. Показатели: диурез, рН и содержание белка представлены в таблице № 17. При микроскопическом исследовании осадка мочи, выявлены единичные лейкоциты, эритроциты, клетки плоского эпителия. При изучении неорганического осадка, обнаружены единичные кристаллы солей фосфатов, оксалатов и билирубина. Различий между группами не было. Таким образом, оба препарата в указанной дозе не влияют на важнейшие функции почек.

Оценив общетоксическое действие исследуемого препарата мы продолжили изучение его возможных органотропных влияний. В первую очередь влияния инъекции препаратов /при многократном применении их/ на вели-

чину ПЧСЖ и тимуса. Установлено, что 5-и дневное введение М –холиноблокаторов /т. е. препаратов, тормозящих выброс слюны из ацинарных клеток/ не оказало какого-либо влияния на величину сухой массы ПЧСЖ, по сравнению с <теоретическим> контролем (рис. 48).

Многочисленные инъекции препаратов должны сопровождаться развитием у крыс болевого стресса, одним из показателей которого является атрофия лимфоидной ткани. Вопреки этому при вскрытии животных были обнаружены резко увеличенные подчелюстные лимфатические узлы и тимус больших размеров. В связи с этим, мы провели вычисление биометрического показателя - тимусного индекса. Оказалось действительно, масса тимуса увеличена в группе крыс, получавших метацин на 62% / $P < 0,01$ /. В группе животных, получавших КГ-62, увеличение массы тимуса недостоверно.

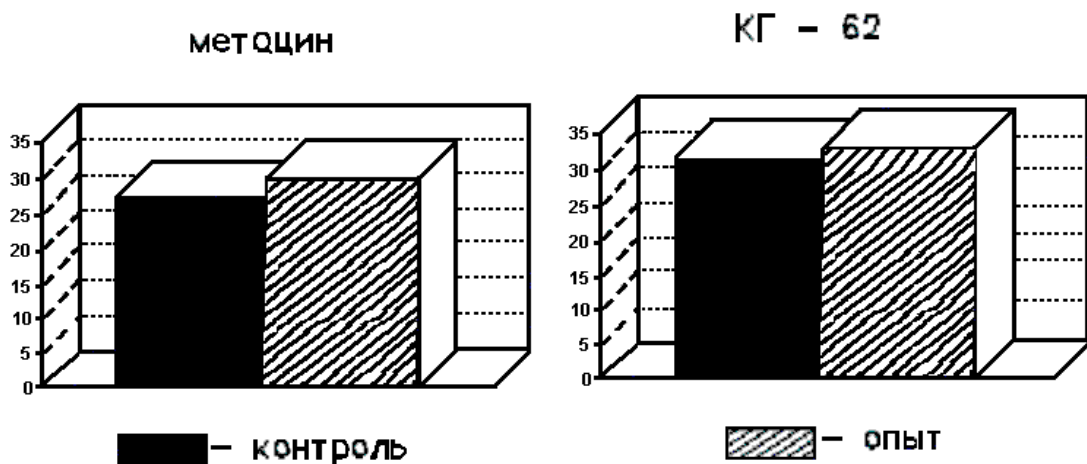


Рис.46.

Сухая масса ПЧСЖ на 5-й день
после введения холинолитиков.

Таким образом, многочисленные инъекции М - холинолитических препара-

тов, обладают антистрессовым действием, которое более выражено у метацина.

Хроническая блокада М-ХР, не вызвала изменения величины массы ПЧСЖ. После пилокарпиновой стимуляции, на фоне многодневных инъекции препарата КГ-62, слюноотделение наступает после некоторого латентного периода.

В данном разделе наших исследований изучалось влияние М - холинолитических препаратов на течение острого воспаления в железистой ткани - ЭГС. Предпосылкой для этих исследований служат клинические рекомендации к применению препаратов, снижающих секрецию слюны, если образуется свищ, в случае хронизации острого сиалоденита, и образуются участки некроза слюнной железы (И. Ф. Ромачева и соавт., 1987, стр. 123).

Эксперименты были поставлены таким образом, чтобы инъекции М-холинолитиков начали проводить не с первого дня возникновения ЭГС, а спустя 1 неделю, когда воспалительная реакция стихает и начинают развиваться процессы регенерации. Препараты вводили в течении недели, два раза в день, в дозе 5 мг/кг.

При забое животных путем передозировки наркоза проводили вскрытие шейной области и ее патологоанатомическое описание. Почти во всех случаях отмечаются выраженные спайки бледного цвета, а после их удаления /под ними/ в 3-х случаях на поверхности СЖ обнаруживаются осумкованные гнойники различных размеров, максимум до 5 мм.

В опытных группах, где вводили препарат КГ-62 (табл. 13) у животных также обнаружены гнойники. У одного животного выраженное воспаление подчелюстных лимфоузлов.

Наибольшие отклонения в течении ЭГС, наблюдались у крыс, получавших метацин. У всех животных обнаружена выраженная гиперемия в области введения скипидара и обильные спайки. Но гнойников не обнаружено.

Биометрический анализ показал, что у сравниваемых групп изменения тимусного индекса (контроль на стресс) не обнаружено.

Иные результаты получены при биометрическом изучении величины сухой массы ПЧСЖ. В группе с ЭГС величина массы ПЧСЖ не изменена по сравнению с теоретическим контролем. В опытных группах под влиянием многократных инъекций М-холинолитиков, напротив, возникло достоверное увеличение массы ПЧСЖ. Если вводили КГ-62, то гипертрофия составила 17%, при введении метацина гипертрофия еще выше 23%. Интересно отметить, что подобные эксперименты на животных с интактными железами не приводят к подобному результату.

Оценка функции СЖ по показателям слюноотделения показала, что при ЭГС в слюне снижена концентрация ионов натрия и калия, низкая концентрация белка. Представляло интерес сравнить эти данные с эффектом введения препаратов. На рис. 47 видно, что лечение ЭГС метацином практически нормализовало все изученные показатели. Вторым препарат КГ-62 оказал существенно иное воздействие на нормализацию ионного и белкового со-

става слюны. Концентрация иона натрия у этих животных в 5 раз пре

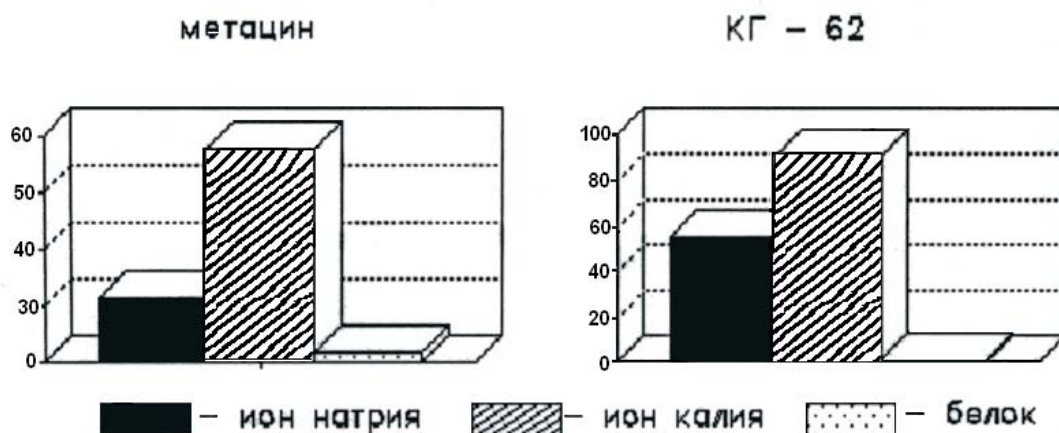


Рис.47.

Состав слюны на 3-и сутки лечения ЭГС

вышает норму. Количество другого иона - калия также выше нормы на 60%.

Л вот концентрация белка ниже, чем при сиалоадените (норма 3,14, ЭГС 2,29, ЭГС + КГ-62 -1,60 г%).

Часть желез была фиксирована в формалине, из них были изготовлены гистологические препараты (рис. 12-13), на которых проведен морфологический анализ структуры СЖ. Результаты анализа подтверждают воспалительный характер явлений: спустя две недели после введения скипидара в исследуемых железах обнаружены гнойные абсцессы (рис. 12).

В опытных группах картина иная. Обнаружено, что макроскопические образования, внешне похожие на гнойники, при их гистологическом анализе не что иное как псевдокисты. Весьма примечательно то, что видно расширение

междольковых и других протоков, которые заполнены, по-видимому, секретом (рис.13).

Таким образом, применение периферических М - холиноблокаторов, при хронизации воспаления (образовании очагов некроза и свищах), с одной стороны, снижает воспаление и нормализует электролитный и белковый состав слюны, а с другой стороны, торможение секреторных процессов приводит к ослаблению экскреции слюны и кистозному перерождению ацинарной ткани.

Кроме того, развитие кист под влиянием М – холинолитиков эта новая модель для экспериментальных исследований.

После этого были поставлены опыты с целью: оценить морфофункциональное состояние СЖ при многократных инъекциях М - холиноблокаторов на фоне другой патологии - ПТР желез, в первую фазу которой возникает, также как и при ЭГС, некроз части железистой ткани и возникает асептический ПТСА.

В данной серии опытов было две группы животных. Первая - течение регенерации на фоне инъекций метацина. Вторая - регенерация при многократном введении КГ-62. В результате экспериментов данной серии опытов установлено (рис. 48), что многократные инъекции метацина вызвали уже на 3-й

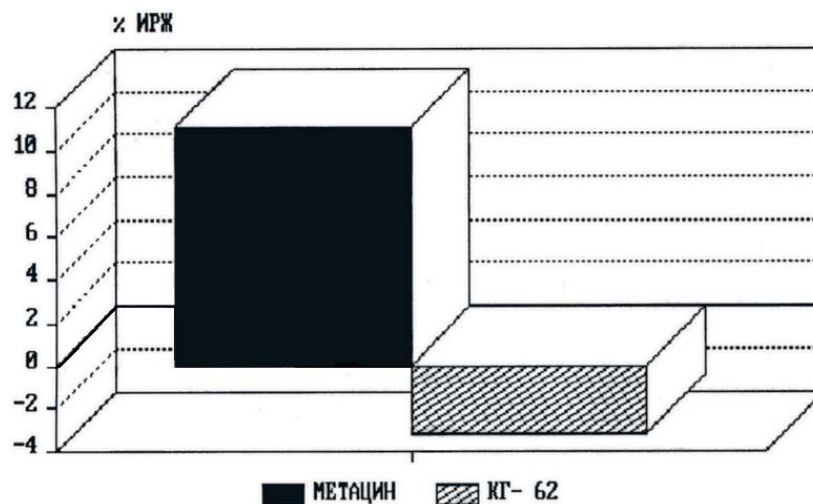


Рис.48.

Влияние М – холинолитиков на течение ПТР ПЧСЖ.

сутки эксперимента достоверное снижение темпов регенерации на 46% по сравнению с обычным течением регенерации. Испытание второго препарата - КГ-2 вызвало почти у всех животных развитие абсцессов в области травмы, что привело к полному прекращению регенерации.

Введение этих препаратов на фоне регенерации вызвало еще большее удлинение латентного периода слюноотделения (норма - 4,2, обычное течение регенерации - 12,2, 16 - КГ-62, 22 мин. – метацин). А скорость слюноотделения из регенерирующих СЖ ,при введении М – холинолитиков, значительно снижена (почти в 10 раз) до 1,8+₋П,4 мл/час/кг.

Лечение ПТСА этими препаратами отразилась на качественном составе слюны. Введение КГ-62 привело к увеличению на 32% концентрации ионов калия. Более существенное влияние на секрецию ионов в условиях ПТР' оказал препарат метацин. Увеличилось на 31% содержание иона натрия, при одновременном снижении на 19% концентрации К. Этот препарат вызвал

ослабление биосинтетических процессов в СЖ: на 33% снизилось содержание белка в слюне.

Исследование крови позволило установить следующее.

Инъекции КГ - 62 вызвали развитие лейкоцитоза в крови, достоверно, в 2 раза увеличено СОЭ, что подтверждается наличием абсцессов в области травмы. Активность трансаминазы повышена, но не в такой степени, как при обычной сиалотомии (231% от контроля). Сахар в крови у данной группы крыс также увеличен.

КПГС увеличился и составил для иона калия 9,17, а для иона натрия наоборот снизился до нормы (0,04).

Инъекции метацина в отличие от КГ-62, не оказали противовоспалительного действия. Из биохимических показателей крови в этой группе животных изменена (увеличена) активность только трансаминазы /274%/.

КПГС для ионов составил 5,0 (K^+) и 0,05 (Na^+), т. е. метацин вызвал торможение перехода ионов калия и натрия из крови в слюну.

Таким образом, исследованные М-холинолитики оказали влияние на течение ПТР ПЧСЖ. В целом это влияние неблагоприятное. Оба препарата тормозят новообразование резецированной ткани, нарушают процессы слюноотделения и биосинтеза белка в СЖ.

При сравнении эффекта действия препаратов между собой следует отметить, что более неблагоприятное действие на течение регенерации СЖ оказал препарат КГ-62. Он вызвал генерализацию воспаления в железах, на 33%

увеличил проницаемость барьера СЖ для К. В отличие от него препарат метацин не оказал неблагоприятного воздействия на ионный состав слюны, нормализовал содержание сахара в крови.

Б) СИНТЕТИЧЕСКИЙ ВОДОРАСТВОРИМЫЙ АНТИОКСИДАНТ ДИБУНАТ НАТРИЙ.

Реакция организма на различные раздражители на молекулярном уровне, характеризуется окислением целого ряда важных биосубстратов - тиоловых соединений небелковой и белковой природы, витамина С, липидов. В связи с этим возникают принципиально важные, в плане молекулярных механизмов адаптации, вопросы о причинах и биологическом значении этого явления.

Ключ лежит в представлении о цепных реакциях свободно-радикального окисления (СРО). Свободные радикалы - это молекулы или их часть, имеющая непарный электрон на внешней орбите. Присутствие этого, электроны наделяет радикал двумя характерными свойствами: 1/ очень высокой реакционной способностью, 2/ наличием магнитного момента.

Свободные радикалы являются участниками очень большого числа химических реакций, протекающих в живой клетке, играют важную роль в ферментативных процессах. Поэтому СРО в нижних пределах является нормальным физиологическим процессом.

С процессом СРО связано: 1/ окислительное фосфорилирование в митохондриях, 2/ пролиферация клеток, 3/ механизмы регуляции мембранной проницаемости и 4/ активность мембранных ферментов. К ферментам, продуцирующим супероксид - ион O_2^- и H_2O_2 относятся альдегиддегидрогеназа, ксантиноксидаза, моноаминоксидаза, НАДФН - цитохром С - оксидаза, супероксиддисмутаза, протагландинсинтетаза.

Свободные радикалы инициируют цепные реакции окисления субстратов, среди которых, наиболее известным является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Возрастание реакции ПОЛ приводит к образованию продуктов, которые повреждают белки и липиды мембран, инактивируют ферменты, изменяют структуру крупных макромолекул, нарушают целостность органелл, клеток, структуру и функцию гормонов и их рецепторов. Процесс ПОЛ и степень его регуляции в значительной степени определяют переход обратимых изменений в клеточных мембранах в необратимые и адаптационных изменений биологических систем в патологические. В клетке процессы ПОЛ контролируются системой антиоксидантов: каждому этапу ПОЛ соответствует свой механизм регуляции.

В физиологических условиях проявлению повреждающего действия СРО, препятствует наличие в организме антиоксидантной системы (АОС). Общая сумма антиоксидантов создает в тканях <буферную АОО / Ф. З. Меерсон, 1981/, т. к. в нее входят как прооксиданты, так и антиоксиданты. Часть тканевых оксидантов имеет гидрофобный, а часть гидрофильный характер, что дает защиту как в водной, так и в липидной фазах. Водорастворимые АО проявляют свою активность в цитоплазме клеток и в крови. Липидные АО играют главную роль в защите основных структурных компонентов биомембран.

Регуляция ПОЛ осуществляется двухкомпонентной АОС: не ферментной и ферментной. Ферментная АОС включает в себя: сульфгидрильные соедине-

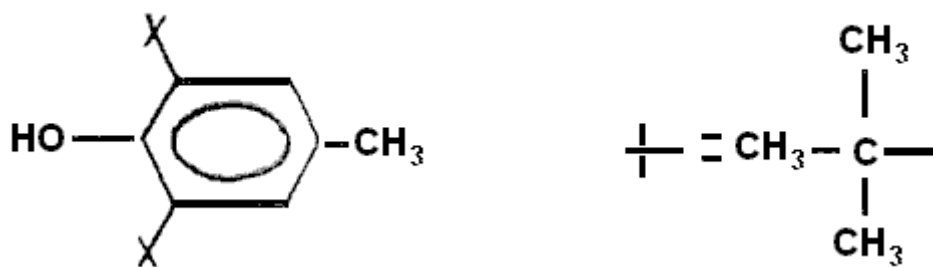
ния, аскорбиновую и лимонную кислоты, витамин Е (альфа - токоферол), стероидные гормоны, конзим Q (убихинон), мочевую кислоту, билирубин и трансферрин.

Исключительное значение в стабилизации гомеостаза АО имеют ферментные механизмы редукции или окисления. Центральное звено - это каталитическое дегидрирование субстратов биоокисления с помощью дегидрогеназ. Другая часть АОС представлена группой антиперекисных ферментов: супероксиддисмутаза (КФ 1.15.1.11), глутатионпероксидаза (КФ. 1.11.1.9.), глутатионредуктаза, каталаза, пероксидаза. Функции обоих звеньев (ферментного и не ферментного) АО защиты зависит от фонда доноров водорода.

Эти вещества способны тормозить или устранять, вызываемое активированными кислородными радикалами, СРО органических веществ. Ферменты выполняют не только каталитические функции, но и обеспечивает прямое обезвреживание интермедиатов кислорода и озона. Они сводят к минимуму концентрацию супероксидного радикала $\text{O}_2^{\cdot-}$, перекиси водорода (H_2O_2), синглетного кислорода $^1\text{O}_2$ в клетке, и резко уменьшают образование наиболее токсичного гидроксильного радикала OH^{\cdot} . Фермент СОД обезвреживает супероксидный радикал путем его мутации в перекись водорода и триплетный кислород. Последующее разрушение перекиси водорода осуществляется с помощью ферментов каталазы и глутатион - пероксидазы. В этой реакции задействован глутатион, который из окисленного состояния переходит в восстановленное при участии глутатионредуктазы. Нарушение регуляции ПОЛ и

истощение собственных АОС организма являются важным звеном в патогенезе многих заболеваний, т. к. при этом происходит накопление токсических продуктов ПОЛ: малонового альдегида, моноальдегидов гексенала, 4-оксиналя. Эти альдегиды легко взаимодействуют с аминогруппами липопротеидов низкой и высокой плотности. Кроме того, активация ПОЛ изменяет состав и функции клеточных мембран, происходит накопление внеклеточных жирных кислот и фосфолипидов, что приводит к уменьшению вязкости липидного биослоя мембран, увеличивается доступность субстрата окислению.

Одним из наиболее изученных синтетических АО, является препарат ДИБУНОЛ, синонимы: понол, бутилокситолуол, антиоксидант АС. Дибунол - это белый или слегка желтый порошок, нерастворимый в воде, легко растворяется в спирте, растительных маслах. По химической природе относится к пространственно-затрудненным фенолам - 2,6 - дитербутил - 4 метилфенол.



В связи с нерастворимостью в воде, в экспериментах, как правило, растворяется в растительных маслах, Твин 80. Чаще всего, препарат используется в виде мази или линимента в дозах 100 - 120 мг/кг сроком до 1 месяца. Реже

применяется внутривенно или перорально. Отмечается неодинаковая чувствительность к препарату: она более высокая у мышей, чем у крыс (А. Ф. Вакарица и соавт., 1981). При введении в течение месяца, дибунол не вызывает существенных изменений со стороны периферической крови, биохимических показателей крови, антитоксической функции крови и печени.

Показано, что в малых дозах (30 мг/кг) этот препарат стимулирует в эксперименте опухолевый рост, а в дозе 100 мг/кг/ и более, напротив вызывает противоопухолевый эффект: тормозит синтез РНК, угнетает процесс транскрипции, подавляет синтез белка (Е. Б. Бурлакова и соавт., 1975). Дозы АО, обеспечивающие максимальный эффект при лечении лучевой болезни и опухолевой болезни, не совпадают: в малых дозах АО используются как радиозащитный агент, в более высоких - как противоопухолевый препарат. Теоретические основы такой зависимости связаны с влиянием синтетических АО на систему регуляции стационарного уровня АО активности липидов и ПОЛ в биомембранах, а практические границы применимости тех или иных доз в радиобиологии и онкологии могут быть определены только экспериментально (Н.П. Пальмина, В. Д. Гаинцева, 1992).

Фармакокинетика. Препарат хорошо всасывается из ЖКТ. Стабильная концентрация устанавливается через 2-3 суток. Время достижения максимальной концентрации в крови при внутривенном введении 1 час: доза введения 30 мг/кг, концентрация в крови 1 мг/кг. При пероральном введении 100 мг/кг, максимум в крови через 2 часа 2 мг/ кг. Снижение в крови экспо-

ненциальное. В печени через 2 часа обнаруживается в 8 - 10 раз большее количество препарата, чем в крови. Выведение препарата из печени в 2 раза более продолжительное ($T_{1/2} = 3 - 5$ часов). Препарат обладает слабыми кумулятивными свойствами (кумуляция 25%). Дибунол накапливается в жировой ткани в 30 раз больше, чем в крови, $T_{1/2}$ из жировой ткани = 30 часов.

Дибунол успешно применяется при лечении язвенной болезни. Дело в том, что при язвенной болезни происходит нарушение мембранной рецепции на клетках слизистой оболочки. Препарат стабилизирует ПОЛ на низком уровне, что благоприятно сказывается на регенерации тканей желудка.

Дибунол обладает гипокоагулирующими и фибринолитическими свойствами. Это обусловлено не только влиянием на плазменные липопротеиды, но и влиянием на активность фосфолипидов мембран эритроцитов и тромбоцитов. Изменяя реологические свойства крови, дибунол повышает региональный кровоток, улучшает свойства мембран эритроцитов.

В исследованиях В. В. Дисветовой (1970) установлена эффективность дибунола в лечении лучевых язв. Л. Е. Дадабаев и соавторы (1987) исследовали влияние дибунола на раневой процесс при инфицировании ран. Установлено положительное действие АО на процессы регенерации при поверхностных ожогах и глубоких язвах. В экспериментах на кроликах показано значительное (на 43%) ускорение заживления ран после абсцессов (А. Ю. Агаев и соавт., 1989). Этот эффект можно объяснить тем, что АО дибунола приводит к повышению АО активности, быстрому <тушению> свободных радикалов ки-

слорода, стабилизации мембран клетки и тем самым поддерживает уровень гомеостаза, необходимый для оптимального течения регенерации.

Введение дибунола при экспериментальных ишемиях мозга подтвердило его эффективность при данной патологии (И. В. Ганнушкина и соавт., 1986). Аналогичный эффект получен и при терапии патологии сердца: при нарушении сократительной способности сердца (А. Н. Нурмухалибетов и соавтор., 1988), при ишемии миокарда. Дибунол угнетающе действует на глюкокортикоидную функцию надпочечников (Е. Б. Бурлаков и соавт., 1975; Б. В. Давыдов, П. П. Голиков, 1988) обладает антистрессовым эффектом (Ф. З. Меерсон и соавт., 1982, 1989). Дибунол стимулирует процессы регенерации (В. В. Дисветова, 1970; Э. В. Стрюк, 1986; А. Б. Дадабаев и соавт., 1987).

Наряду с перечисленными положительными свойствами АО дибунол обладает и недостатками. В исследованиях на крысах показана отрицательная динамика прироста массы тела (Е. Б. Бурлакова и соавт., 1975). Препарат способствует увеличению массы печени, что возможно связано с депонированием препарата в ней. Нарушается экскреция с мочой ионов натрия и калия.

На основании этих данных, актуальным и физиологически обоснованным является разработка нового АО, подобного дибунолу, но растворимого в воде.

Такой препарат синтезирован в лаборатории фосфорорганических соединений института ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН под условным названием *ДИБУНАТ НАТРИЙ*. Формула: $C_{15}H_{23}O_4PNa_2$. Молекулярный вес 344,3. Пре-

парат хорошо растворим в воде. На свету разлагается.

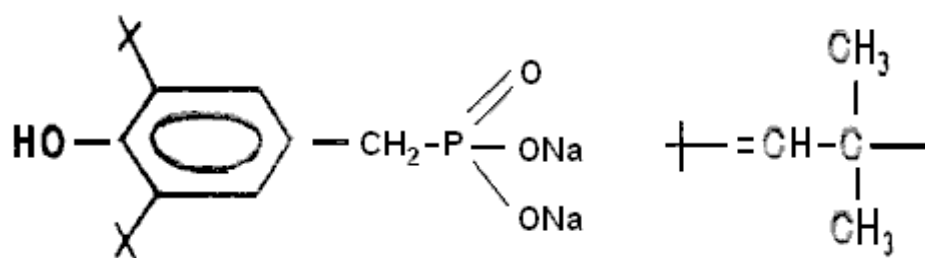
В модельных опытах по изменению хемиллюминесценции установлено, что ДБН по своей антиоксидантной активности (АОА) занимает место между дибунолом (АОА = $1,07 \cdot 10^{-7} \text{ M}^{-1}$) и естественными растительными АО (АОА = $10^3 - 10^4 \text{ M}^{-1}$). Активная доза препарата может быть в пределах единицы - десятки мг на кг тела животного.

После установления фармакологической эффективности ДБН были проведены исследования по изучению влияния этого препарата на течение ЭГС.

Выбор объекта и модели был обусловлен следующими причинами:

- во-первых в слюне есть свободные радикалы, которые образуются в процессах антибактериальной защиты и ферментным путем в пероксидазных реакциях (И. А. Переслегина, 1989).
- во-вторых, АО ферменты слюны участвуют в процессах проницаемости гистогематических барьеров (Giuy et al., 1989).
- в третьих, переход различных веществ и органических и неорганических из крови в СЖ и наоборот через гематосаливарный барьер, является важным физиологическим барьером в системе органов пищеварения (Л. Г. Комарова, 1988).
- в четвертых, биохимические сдвиги в составе слюны, изменяются при различных видах патологии ЖКТ, в том числе при язвенной болезни желудка (А. Г. Аскеров, Г. М. Джафаров, 1968). Это имеет важное значение для проводимых исследований, т. к. по данным литературы ди-

бунол оказывает воздействие на электролитный баланс организма.



Эксперименты данной серии опытов проводили по следующей схеме. У животных воспроизводили ЭГС (см. выше). На высоте воспаления начинали терапию этого процесса, вводили ДБН в дозе 15 мг/кг два раза в день в течение трех суток. Затем проводили функциональную оценку ЭГС по показателям слюноотделения, животных выводили из опыта и проводили морфологическую оценку по показателям биометрии. Функциональные показатели крови при ЭГС описаны нами ранее. Установлено, что ДБН вызвал снижение исследуемых показателей до нормы. Иначе говоря, данный препарат оказал благоприятное противовоспалительное действие на течение воспалительного процесса в СЖ. (таблица № 18).

Оценка функции воспаленных желез показала следующее. Инъекции ДБН интактных крысах не оказали влияние на валовое слюноотделение (рис. 49),

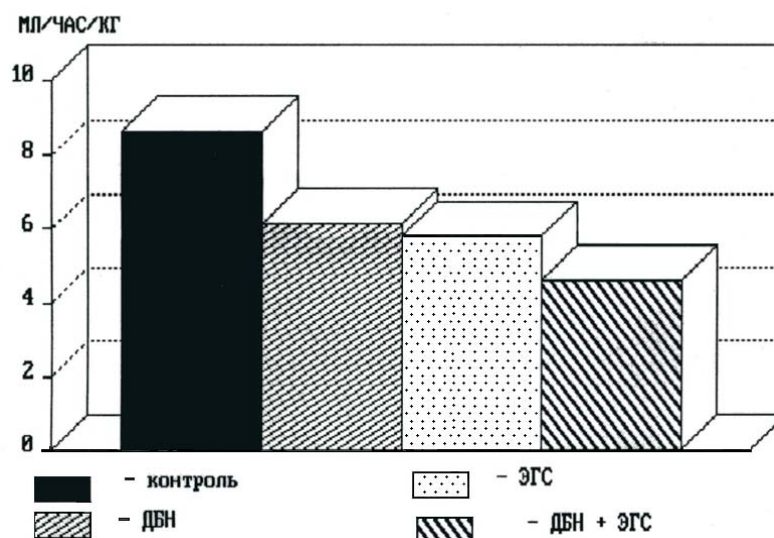


Рис.49.

Влияние ДБН на слюноотделение у крыс с ЭГС.

По оси ординат – скорость слюноотделения.

тогда как ЭГС затормозил слюноотделение на 33% ($P < 0,05$). Использование АО ДБН для коррекции этой функции СЖ не дало эффекта: скорость слюноотделения практически не отличается от крыс с ЭГС.

Биометрический анализ (рис. 50) показал следующее. У животных разви-

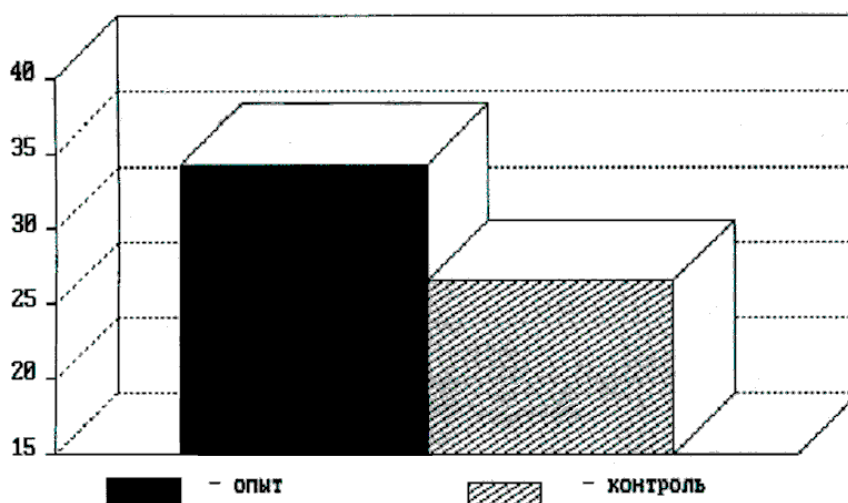


Рис.50.

Масса ПЧСЖ на 3-и стуки лечения ЭГС ДБН (15 мг/кг).

лась достоверная гипертрофия ПЧСЖ на 28%. Массы центральных органов иммунитета /тимус, селезенка/ существенно не изменены. Как отмечалось выше для оценки действия АО важное значение имеет оценка электролитного состава биосред. В качестве функционально значимых показателей, были выбраны концентрации ионов натрия и калия, играющих важнейшую роль в жизнедеятельности организма. При ЭГС изменяется не только концентрация ионов, но и степень, переходя их из одного компартмента в другой, через гистогематический барьер. Оценить величину перехода, можно по коэффициенту проницаемости гематосаливарного барьера (КПГС). Он определяется по отношению количества вещества в слюне, к величине этого вещества в крови, в условных единицах. При ЭГС, как уже отмечалось ранее, КПГС для ионов калия снижается на 39 %, а для натрия наоборот увеличивается на 37%. Коррекция воспалительного процесса с помощью ДБН, вызвало существенное снижение выхода ионов калия в слюну (КПГС снизился на 70% по сравнению с ЭГС и на 88% по сравнению с нормой, таблица №19). Одновременно с этим существенно (в 8 раз) увеличилась проницаемость КПГС для иона натрия.

Помимо ионного баланса были оценены еще два биохимических показателя. Из таблицы № 20 видно, что при коррекции ЭСС ДБН снижается величина КПГС для холестерина на 55% ($P < 0,01$). При этом концентрация вещества в слюне не изменяется, но в два раза увеличивается его содержание в крови.

Инъекции препарата ДБН не оказали влияние на проницаемость гематослизарного барьера для фермента группы трансаминаз - АЛТ, хотя абсолютное значение его пропорционально увеличивается в крови и слюне в среднем на 42%. (Таблица № 20).

Обобщая результаты этой серии опытов можно заключить, что водо-растворимый АП ДБН, вводимый животным с ЭГС, вызывает неоднозначные изменения в течение этого патологического процесса. С одной стороны нормализуются общие показатели воспаления: СОЭ и количество лейкоцитов, увеличивается масса СЖ. С другой стороны, не восстанавливается слюноотделительная функция, наблюдается дисбаланс электролитного состава крови и слюны.

В следующей серии опытов мы решили изучить влияние АО ДБН на течение ПТР у животных с общим облучением. Сочетание резекции части СЖ с облучением, является частью комбинированного лечения опухолей СЖ. А как мы отмечали ранее, АО дибунол эффективен при лучевой болезни, и в больших дозах применяется для лечения злокачественных опухолей. Кроме того, регенерация СЖ после сиалотомии, сопровождается посттравматическим сиалоаденитом (ПТСА), на течение которого, как мы показали, благоприятно влияет до некоторой степени АО.

Облучение крыс проводили с помощью аппарата РУМ-17. Суммарная доза облучения 2 Гр. При такой дозе рентгеновского облучения наступает угнетение большинства показателей неспецифического и специфического имму-

нитета: возникает вторичный иммунодефицит.

На третьи сутки после облучения вызвали ПТСА путем правосторонней сиалотомии (см. Материал и методы). АО вводили два раза в день. ДБН в дозе 15 мг/кг, дибунол в дозе 5 мг/кг. Для растворения дибунола использовали Твин 80. Забой животных проводили на 7-е сутки эксперимента.

В результате проведенных экспериментов установлено, (рис. 51,52) что те-

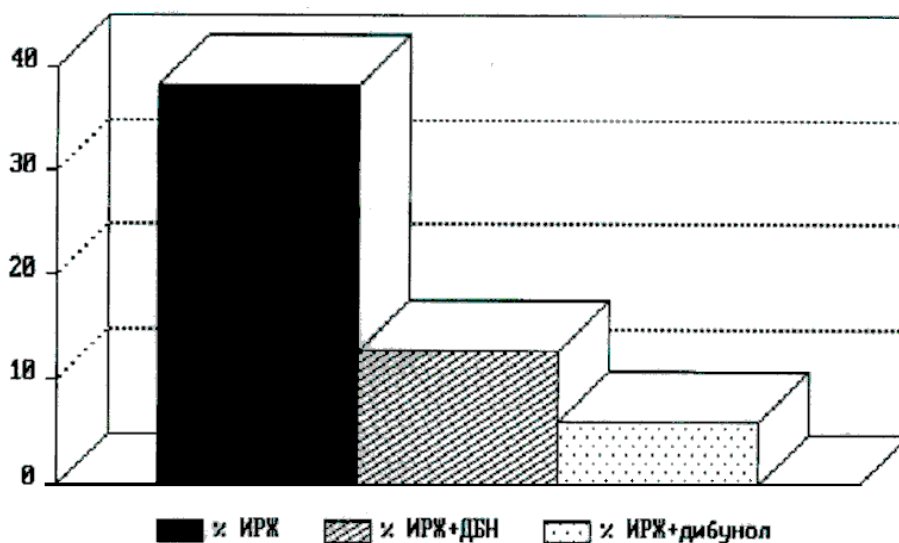


Рис.51.

Регенерация ПЧСЖ при коррекции АО ПТСА
на фоне вторичного иммунодефицита.

чение ПТСЛ у крыс с облучением (экспериментальным иммунодефицитом) сопровождается в 100% случаев образованием гнойников в области шеи или развитием гранулем в месте травмы. Вследствие этого, процесс ПТР замедляется в среднем на 44%. На развитии ВГ парной железы это не отражается.

Введение ДБН оказало тормозящее влияние на исследуемые процессы.

Процент гнойных осложнений снизился в 6 раз. Регенерация травмированной

железы ниже, чем при обычном развитии процесса на 65% (т. е. на 21% ниже, чем в контроле)/. Вместо ВГ отмечается атрофия парной железы, средняя масса ПЧСЖ составила $93 \pm 6\%$ от нормы.

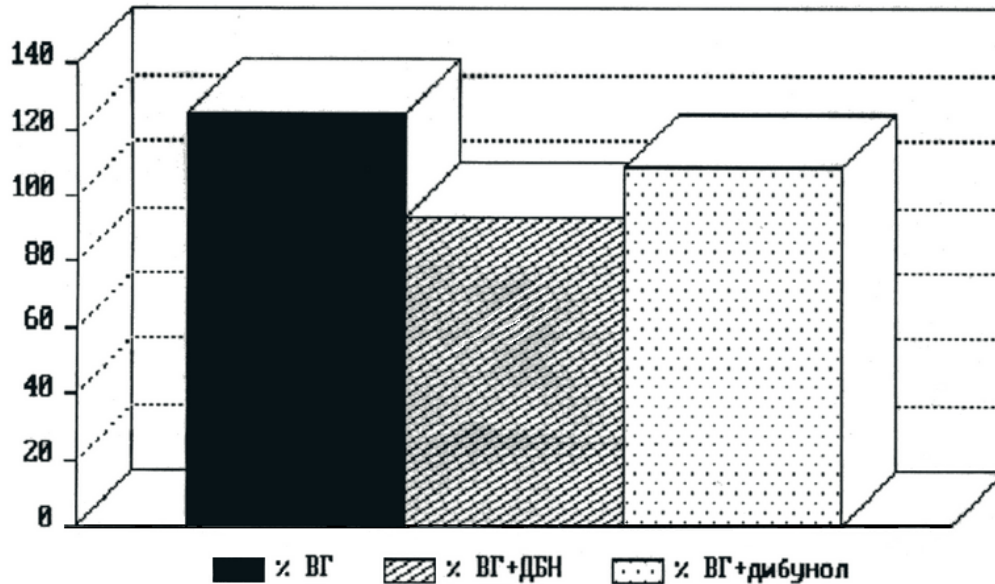


Рис.51.

Гипертрофия парной ПЧСЖ при коррекции АО ПТСА на фоне вторичного иммунодефицита.

Препарат сравнения (дибунол) оказал в целом сходное действие. Процесс регенерации резко заторможен (9% от нормы). Также как и при введении АО ДБН отсутствует гипертрофия контралатеральной железы.

Биометрический анализ безразмерных показателей (индексов) центральных органов иммунитета тимуса и селезенки показал, что на фоне лучевого иммунодефицита введение ДБН вызвало атрофию тимуса на 22% и селезенки на 35%. Близкие результаты дало и многократное введение дибунола: атрофия тимуса на 30%, а селезенки на 35% ($P < 0,05$).

Таким образом, по биометрическим данным, в проведенном исследовании

установлено, что антиоксиданты ДБН и дибунол оказывают лечебное действие на многочисленные гнойно-воспалительные осложнения, возникающие после сиалотомии у облученных животных. Одновременно с этим, препараты тормозят процессы роста: и регенерация и ВГ, либо не развивается, либо тормозятся.

Угнетающее действие, АО на процессы роста не могло не отразиться на функциях СЖ. При экспериментах было установлено, что у большинства крыс слюну, с помощью обычной дозы пилокарпина, получить не удалось. При увеличении дозы пилокарпина до 5 мг/кг половина животных погибла во время сбора слюны от отека легких. Результаты полученных на оставшихся в живых крысах, свидетельствуют о значительном снижении слюноотделительной функции. В группе крыс, получавших инъекции ДБН, она составила 67% от скорости слюноотделения в контроле. Дибунол также вызвал торможение слюноотделения, ещё в большей степени - 38% от контроля.

ДБН оказал благотворное влияние на состояние проницаемости ГСБ для одновалентного иона калия, двухвалентного иона кальция и холестерина (гетероциклический спирт из класса стероидов). На рис. 52 приведены величини-

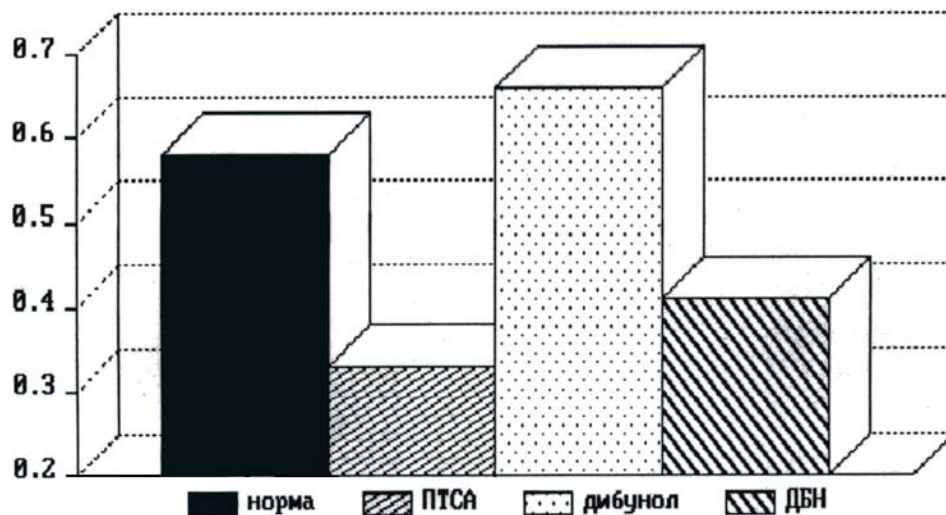


Рис.52.

Проницаемость гематосаливарного барьера для иона кальция при коррекции ПТСА различными АО.

По оси ординат величина проницаемости в условных единицах.

ны КПГС для кальция. Напротив, по отношению к ионам натрия и фосфора, проницаемость КПГС хуже, чем при сиалоадените.

Таким образом, применение АО для лечения осложненного сиалоаденита оказалось более эффективным. Исчезают гнойники, нормализуется, до какой-то степени электролитный состав слюны.

Необходимым компонентом доклинического изучения препаратов является определение их общетоксического действия. Мы изучили состояние периферической крови при многократном введении препарата ДБН. Поскольку данный препарат близок по строению к дибунолу, мы решили не устанавливать его токсичность (ЛД₅₀), т. к. она должна быть близка к дибунолу. 1 ЛД₅₀ дибунола 1700 - 2500 мг/кг. Дальнейшие исследования это подтвердили.

ДБН вводили в виде водного раствора в дозах 5 и 10 мг/кг внутрибрюшин-

но 2 раза в день. В качестве препарата сравнения использовали дибунол в дозе 5 мг/кг, который вводили подкожно. Препарат вначале растворялся в спирте, а затем в процессе эксперимента, из-за возникших инфильтратов в местах его введения стали растворять в растительном (подсолнечном) масле. Срок исследования 14 дней соответствует требованиям Фармкомитета по испытанию на острую токсичность.

Анализ показателей не выявил какого-либо изменения в числе эритроцитов, содержании в них гемоглобина под влиянием исследуемых препаратов. При определении СОЭ установлено снижение этой величины у крыс, получавших ДБН в дозе 5 мг/кг на 38% ($P < 0,01$). Обращает на себя внимание тот факт, что имеется четкая тенденция к нарастанию числа лейкоцитов в крови с увеличением дозы ДБН: 124% при введении его в дозе 10 мг/кг (таблица № 21).

Определение концентрации электролитов в крови, позволили установить, что под влиянием ДБН в дозе 10 мг/кг снижается концентрация иона натрия на 14% при одновременном увеличении на 21% количества иона калия ($P < 0,05$). Дибунол оказал практически сходное воздействие.

Биохимическими исследованиями установлено, что ДБН в обоих исследованных дозах вызвал уменьшение активности трансаминазы на 42% (доза 5 мг/кг) и 58% (доза 10 мг). Препарат сравнения дибунол вызвал еще большее снижение активности этого фермента - на 62% ($P < 0,05$).

Анализ активности другого фермента - щелочной фосфатазы, выявил ана-

логичное снижение активности: на 52% (доза 10 мг, $P=0,016$). Во всех других группах, результаты не отличаются от контрольных цифр. Препарат сравнения дибунол оказал достоверное снижение концентрации холестерина в крови на 36% ($P<0,05$). ДБН также оказывает аналогичное действие, но результат не достоверен.

Обобщая результаты изучения действия водорастворимого АО ДБН на кровь, можно заключить, что этот препарат и его изученный аналог дибунол, не оказали явного негативного влияния на эритропоэз и не вызвали повреждения мембран эритроцитов. Хотя величина заряда мембран их увеличилась, т. к. СОЭ достоверно снизилось. Факт возникновения лейкоцитоза предстоит еще объяснить в дальнейших опытах. Многократные инъекции препаратов вызвали ионный дисбаланс, что характерно для АО препаратов.

5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

Разработка критериев гомеостаза слюнных желез.

При постановке задач нашего исследования мы подчеркнули, раз проблемы патологии СЖ в настоящее время решаются не достаточно эффективно, то следовательно те критерии, по которым оцениваются возникновение и развитие патологии, требуют чтобы их уточнили, или даже пересмотрели.

Одной из поставленных нами задач было количественное биометрическое описание БСЖ и их корреляционные связи. Схема планирования экспериментов для решения поставленной задачи приведена на стр.54. Мы особо уделили внимание тому, чтобы выбранные биометрические критерии были: во-первых, как можно более простыми; во-вторых, адекватны для решения поставленных задач; в третьих, высокоинформативные.

Решение подобного рода задач возможно двумя способами.

Первый. Описание какого-либо объекта одновременно по нескольким признакам. Например, А. М. Воложин (1977) при изучении минерального обмена использовал 12 характеристик костной ткани. Анализ подобных данных требует применение методов многомерной статистики на компьютере и не всегда дает однозначный ответ.

Второй. Путем последовательного (секвенционного) анализа выбирается

минимальное количество признаков (лучше всего один) который обладает одновременно минимальной вариабельностью и максимальной информативностью.

При анализе наших данных были исследованы четыре БСЖ -ОУСЖ, ПЧСЖ, ПЯСЖ, СМЖ, по четырем признакам: влажная масса, сухая масса, удельная плотность и объем. Итого 16 показателей. Из этого количества признаков был выбран один - величина сухой массы ПЧСЖ, имеющий минимальную вариабельность, максимальную величину и распределяющийся по нормальному закону, что разрешает применение обычных (параметрических) методов статистики.

Выделенный в результате проведенного биометрического исследования показатель удовлетворяет всем вышеприведенным требованиям: он прост в определении, обладает высокой корреляцией с массой тела крысы ($r = 0,92$), в вычисленном регрессионном уравнении учитывается 84% всех действующих факторов. Этот показатель является "морфологическим эквивалентом функции" (А. И. Струков и соавторы, 1983), косвенным показателем гомеостаза органа. Применение подобных массо - ростовых соотношений широко применяется в клинической медицине (В. Г. Музыченко, 1984). Мы повторимся, но этот показатель был выбран, как наиболее приемлемый, из 16 показателей СЖ. Помимо него в работе были использованы и другие морфологические показатели: морфология и гистохимия СЖ, функциональные показатели слюноотделения и состава слюны и т. д. Но этот показатель-величина

сухой массы ПЧСЖ наиболее широко использован в работе. Конечно, для современного исследователя этот критерий может показаться слишком примитивным и архаичным. Тем не менее, используя этот простой критерий, мы обнаружили новые факты, не известные исследователям, о системных связях СЖ. На основе этих изученных связей совершенно по иному трактуется механизм патогенеза, широко используемых в экспериментах моделей "гипертрофии" СЖ (В. И. Донцов, 1990; Ч. И. Исанбаев, 1993). Решена проблема регенерации СЖ: показано, что для ее оценки необходимо обязательно учитывать состояние парной железы. В этом случае суммарные результаты регенерации травмированной железы и викарной гипертрофии контралатеральной железы через неделю практически равны величине удаленной железистой массы, т. е. наступает полная регенерация.

Далее изучена корреляция величины сухой массы БСЖ с массой тела, поверхностью тела и массой самой крупной из костей тела бедренной (см. таблицу N 2). Вычисленные уравнения, позволяют установить массу любой из БСЖ, не проводя забоя животных.

Этот прием не является принципиально новым. В. Н. Тихонов и соавторы (1984) предложили определять величины внутренних органов по уравнениям регрессии. Описана корреляционные связи СЖ у человека (Peil, Rother, 1984). Но данные по СЖ крысы нами описаны впервые.

В обзоре литературы мы отметили, что исследований, в которых бы одновременно использовались морфологические и функциональные критерии

оценки гомеостаза СЖ крайне мало, поэтому одновременно с описанием биометрических показателей СЖ нами оценивалась слюноотделительная функция желез. Полученные данные (повременная кривая слюноотделения) хорошо согласуется с данными В. Я. Бродского (1966) о фазах секреторного цикла в ацинарных клетках СЖ. На представленной кривой видны первый и второй секреторные циклы. С другой стороны, полученные нами результаты, отличаются от данных Ю. А. Петровича и Р. П. Подорожной (1978). В их работе после подкожного введения пилокарпина сразу же начинает выделяться слюна, т. е. отсутствует латентный период. Тогда как в наших исследованиях, после введения препарата слюноотделение начинается спустя 4-14 минут. В чем методические расхождения наших работ, не ясно.

Для качественного анализа состава слюны нами были построены калибровочные кривые для четырех ионов и белка. Это позволяет по скорости слюноотделения определить концентрацию того или иного вещества в слюне.

Полученные кривые описаны уравнениями гиперболической корреляции со средней (натрий, калий) и высокой (кальций, фосфор и белок) степенью корреляции. Эти данные являются оригинальными, т. к. в литературе описаны подобные исследования выполненные на добровольцах и получено уравнение корреляции для цАМФ (Mornstad, van Dijken, 1985).

Кроме того, мы внесли усовершенствование в эту методику. Известно, что концентрация ионов в слюне зависит от скорости ее истечения. В условиях патологии скорость слюноотделения может изменяться в обе стороны, чаще

замедляется. Поэтому мы решили полученные результаты о концентрации веществ в слюне, полученные при известной скорости истечения слюны, затем пересчитывать на условную скорость 10 мл/час/кг. Это позволяет сравнивать между собой результаты отдельных серий опытов.

Математическое моделирование посттравматической регенерации.

Разработав критерий оценки морфо-функционального состояния СЖ, с его помощью мы создали логико-математическую модель ПТР. В собственных исследованиях мы изложили причины, из-за которых решили в работе применить метод математического моделирования. Способ "сжатого" изложения процесса регенерации уже привлек внимание исследователей. И. В. Комоловым (1990) создана формула увеличения во времени массы печени после частичной гепатэктомии. На основании 15 литературных источников автор вывел дифференциальное уравнение роста массы печени, главным членом которого является поток веществ из крови. Нами за основу был взят метод ковариационного анализа, с помощью которого устраняется влияние неконтролируемых условий, сопровождающих эксперимент (Д. Сепетлиев, 1968). Метод включает в себя комбинацию известных видов математического анализа: вариационного, дисперсионного и регрессионного. Разработанный нами алгоритм эксперимента включает в себя регистрацию двух параметров (масса крысы и масса ПЧСЖ) до и после опыта, что позволяет внести поправку на

действие неконтролируемых факторов. Это выражается в изменении прироста массы крысы.

В доступной литературе нами обнаружена только одна работа, сходная по методу анализа данных. В. Н. Тихонов и соавторы (1984) описали метод анализа биометрических данных внутренних органов для токсикологических исследований. В отличие от нашего метода, в методике есть два (на наш взгляд) недостатка. Первый. Используется влажная масса органов, тем самым нельзя определить истинную величину изменения массы органа, в том случае если развивается отек. Второй. Методика, о чем пишут авторы, пригодна при условии неизменности массы тела в течении опыта. Это условие является выполнимым только при очень коротком сроке эксперимента. Нами показано, что крысы в нормальных условиях постоянно растут и прибавляют в неделю массу тела на 10-13%. В условиях эксперимента (см. рис. 5), как правило, происходит изменение роста массы крысы, что нами учитывается. На основании приведенных доказательств мы считаем, что разработанная методика математической обработки биометрических данных с поправкой на изменение условий опыта является адекватной для решения поставленной задачи изучения ПТР СЖ. Таким образом, нами решена вторая поставленная задача: создана формула ПТР и алгоритм для ее вычисления.

Моделирование патологических процессов в СЖ.

В обзоре литературы мы подчеркнули, что существующие модели для изучения патологии СЖ не позволяют до конца выяснить патогенез этих заболеваний. Поэтому в следующем разделе наших исследований были проведены эксперименты по анализу существующих моделей патологии и описаны некоторые новые модели.

Для изучения острых сиаладенитов мы изучили развитие воспаления при воздействии на СЖ скипидара, который часто используется в качестве альтернирующего агента. Контроль воспаления проводился по нескольким показателям. Во-первых, методом стандартной гистологии (морфологический показатель) установлено, что в результате подкапсульного введения скипидара развивается гнойное воспаление, в ряде случаев с образованием абсцесса. Во-вторых, была оценена слюноотделительная функция СЖ (функциональный показатель) и установлено снижение скорости слюноотделения с одновременным качественным изменением состава слюны. В третьих, для оценки влияния воспаления на организм (системные показатели) было определено количество лейкоцитов и СОЭ в периферической крови. Показатели были достоверно увеличены, что также свидетельствует о возникновении очага воспаления в организме крысы. Чем отличается наша модель от той, которая описана А. Ф. Коваленко (1981)? Различие состоит в следующем. Для моделирования сиаладенита автор вводил 0,2 мл 337» раствора скипидара через кожу в область ОУСЖ. Мы, имея собственный опыт, утверждаем, что таким способом в ОУСЖ точно ввести раствор очень сложно, и что более существ-

венно, при введении 0,2 мл раствора большая его часть вытечет из железы в окружающую ее жировую ткань. Таким образом, в данной постановке моделируется не столько альтерация СЖ сколько всех тканей ее окружающих. С этим и связан "слабый" повреждающий эффект: автор описывает данную модель как серозное воспаление. Кроме того, нами проведено комплексное изучение смоделированного сиаладенита: морфологические, функциональные и системные показатели. Тогда как А. Ф. Коваленко исследовал только биохимическую активность ферментов.

Таким образом мы разработали модель острого гнойного сиаладенита, на которой провели доклиническое испытание двух препаратов. Следующий патологический процесс в СЖ, модель которого мы исследовали, это экспериментальная гипертрофия, возникающая в результате снижения резцового прикуса у грызунов.

Наше исследование было проведено по двум направлениям. Во первых, были получены новые данные по динамике развития гипертрофии. Во-вторых, исследованы некоторые механизмы ее развития.

Для изучения динамики гипертрофии был использован метод регрессионного анализа и получено уравнение, которое с высокой достоверностью и существенной силой корреляции ($r = 0,82$) описывает динамику развития гипертрофии СЖ после многократного снижения прикуса. После этого была определена функциональная активность клеток железистой ткани в динамике после снижения прикуса методом сорбционной активности. Обнаружено, во-

первых, что в ответ на снижение прикуса резко усиливается функциональная активность клеток СЖ, во-вторых, это процесс также быстро снижается до нормы и завершается раньше, чем возникает гипертрофия. Исследований подобных проведенному нами в литературе не обнаружено, хотя сам метод широко применялся в биологии (В. Я. Александров, 1985). Остается только предполагать, с чем связана функциональная гиперактивность железистых клеток в ранние сроки после ампутации зубов? До какой то степени ответом могут служить результаты последующих экспериментов, в которых установлено развитие выраженной стрессовой атрофии тимуса при данной манипуляции. По данным литературы аналогичным эффектом: атрофией тимуса и селезенки сопровождается симпатическая иннервация (И. Горанов и соавт., 1977). Т. е. косвенным образом можно предположить активацию симпатического звена ВНС. Это же предположение сделано Wells с соавторами (1963). Р. Д. Барабаш (1969) изучив реакцию коры надпочечников (по морфологическим и функциональным показателям) на ампутацию резцов установил, что данная манипуляция есть не что иное, как стресс средней величины.

Поэтому в следующей серии опытов мы провели прямое определение количества катехоламинов при гипертрофии и получили полное подтверждение гипотезы. Установлено, что после скусывания зубов в ткани СЖ на 54% увеличивается содержание адреналина. Следовательно, процесс гипертрофии СЖ сопровождается усилением функции симпатического звена ВНС.

Из литературы известно, что избыток катехоламинов способен разобщать процесс окислительного фосфорилирования с дыханием в митохондриях клеток. Поэтому в следующих экспериментах мы методом гистохимии оцепили состояние активности ферментов, ключевых в энергетическом обмене. Было обнаружено усиление активности митохондриальных ферментов: НАДН - редуктазы - на 75%, СДГ центрального фермента цикла Кребса на 51%. Это свидетельствует о высокой активности синтетических процессов в ацинарных клетках. Таким образом, из результатов биометрических и биохимических исследований следует, что в ответ на снижение резцового прикуса в СЖ развиваются явления гипертрофии. Возникает вопрос, является этот процесс физиологической гипертрофией или это патология? Морфологи обнаружили, что в ПЧСЖ гипертрофия обеспечивается главным образом за счет увеличения размеров клеток и ядер (за счет их полиплоидии), а пролиферация выражена слабо (А. Г. Бабаева и соавторы, 1976). Авторы проводившие функциональные исследования на гипертрофированных таким способом железах получили противоречивые результаты. Так Р. Д. Барабаш и соавторы (1974) сообщили об усилении секреции слюны, белка, протеаз отличных от саливаина и каллекреина. Другая группа исследователей (Sano et al. , 1980) получила данные о снижении содержания белка в слюне, что, по их мнению, связано с увеличением активности протеаз. Gamper и соавторы (1970) изучая секрецию муцина в СЖ, установили усиление выработки сиаловых кислот в ПЧСЖ, тогда как, ПЯСЖ свою функцию не изменяет.

Нами проведено было собственное исследование функционального состояния СЖ. Оно показало ослабление функциональных свойств гипертрофированных желез, которое выражается в существенном ослаблении скорости секреции (на 60%) и изменении состава слюны.

Можно прийти к заключению, что гипертрофия СЖ, главным образом ПЧСЖ, развивающаяся после ампутации резцов является не компенсаторно-приспособительной (физиологической) реакцией, а патологическим процессом - сиалозом. Об этом свидетельствует нарушение Функции желез. Не аргументируя, этот вид гипертрофии к сиалозам также относят и другие авторы (Immenkamp, 1969, Nicolau, Ferreira, 1989).

При изучении причин возникновения постампутационного сиалоза ряд исследователей пытались связать этот феномен с воздействием на пульпу зуба и прилежащую слизистую оболочку. Мы решили исследовать еще один фактор-воздействие стоматологической процедуры одонтопрепарирования. Разработанные нами критерии позволили обнаружить достоверное неблагоприятное воздействие перегревания зубов на СЖ. Мы установили, что данная процедура или просто нагревание поверхности зуба активирует симпатическую нервную систему (есть достоверная стрессовая атрофия тимуса), которая, как и в случае с постампутационным сиалозом, вызывает гипертрофию СЖ. Было установлено, что есть положительная корреляция между изучаемыми факторами: чем длительнее период нагрева зубов, тем выше величина гипертрофии и срок ее проявления продолжительнее. Это исследование явля-

ется оригинальным, т. к. метод регистрации гипертрофии создан нами. Результаты исследования имеют выход в клинику: т. к. они прямо показывают отрицательное влияние перегрева зубных тканей на функции СЖ, а они, как мы уже писали, играют активную роль в минерализации эмали зубов.

Следующая разработанная нами модель это образование кист в СЖ при многократных инъекциях М-холинолитиков.

В клинической практике, при незаживающих свищах или хроническом сиа-ладените с явлениями некроза железистой ткани, рекомендуется использовать торможение функции СЖ различными способами: от введения М - хо-линоблокаторов (И. Ф. Ромачева и соавторы, 1987 до перевязки выводного протока или рентгенотерапии (А. М. Солнцев и соавторы, 1987).

Нами проведено сравнительное исследование многократных инъекции двух М-холинолитиков на процесс ПТР. В результате мы обнаружили, что данная процедура торможения выделения секрета из СЖ не способствует процессу регенерации желез, а напротив вызывает дегенерации ацинарных клеток, их гибели и образованию на их месте псевдокист. Обращает на себя внимание тот факт, что в нормальных железах (не травмированных) этого не происходит. Таким образом, получена новая модель возникновения кист в СЖ. Результаты морфологического описания структур СЖ не позволяет дать точный ответ на каком уровне возникает патология? Либо возникает задержка секрета образовавшейся слюны из ацинарных клеток, либо это ослабление функции миоэпителиальных клеток, способствующих опорожнению секрета

из ацинусов во вставочные протоки. В литературе крайне мало сведений о роли М - холинорецепторов и миоэпителиальных клеток в этой патологии. Известно только, что при кистофиброзе в ацинарных клетках (*in vitro*) в три раза увеличено содержание ц - ГМФ. При стимуляции М-ХР этих клеток они выделяют значительно меньше ионов калия (Allan et al., 1990; Izutsu et al., 1980). Роль миоэпителиальных клеток в возникновении кистофиброза не исследована, но в нормальных малых (муцин продуцирующих) СЖ человека объем этих клеток намного больше, чем в крупных (серозных) железах, т. е. существует связь между функцией их и разностью секрета СЖ (Palmer, Evesson, 1986).

Следующая серия экспериментов была проставлена с целью разработки метода обнаружения факторов запуска посттравматической гиперплазии клеток. Причины, побудившие нас к этому, были уже изложены ранее.

Каковы результаты наших исследований? Нами установлено, что в ответ на травму СЖ возникает неспецифическое усиление пролиферации дистантно (через кровь) в совершенно другой ткани - ЭР. Этот феномен, что является очень важным, не только воспроизводится в повторных опытах, но и получаемые результаты близки между собой: величина пролиферации увеличивается на 155-240%. Таким образом, описан факт того, что после сиалотомии в крови появляются неспецифические гуморальные митогены, которые и стимулируют пролиферацию в ЭР. Изменение митотической активности в ЭР описано в литературе при регенерации печени (Г. Л. Виноградова, 1960) и

кожи (М. Т. Гололобова, 1960). Факт воздействия ПТР СЖ на изменение уровня пролиферации в ЭР описан нами впервые. Разработанная модель для обнаружения "регенерационных" митогенов позволила нам изучить еще один мало исследованный вопрос в регенерации, как долго выделяются стимуляторы из поврежденной ткани? С помощью оценки уровня пролиферации в ЭР мы определили митогенную активность крови в динамике от одних суток до двух недель и обнаружили следующее. Активация пролиферации после травмы носит колебательный характер, и ее вид представляет собой кривую затухающего колебательного процесса.

Полученные сведения о ПТР как о колебательном процессе совпадают с результатами исследований Д. С. Саркисова (1977) о колебаниях репаративных процессов вне зависимости от характера патогенного агента. СЖ. Подобной точки зрения придерживаются М. Д. Рихтер и Л. Л. Миронов (1990) на основе данных о репаративной регенерации эндотелия.

Такое состояние регуляции, по аналогии из информатики, указывает на то, что изучаемое явление (в данном случае митогенная активность крови во время ПТР СЖ) является саморегулирующимся процессом. В биологии процессы такого типа играют весьма важную роль; к ним относятся процессы дифференцировки, морфогенез (Ю. И. Романовский и соавт., 1975). Что дает представление о самоорганизации при регенерации? По мнению Г. Р. Иванниченко и соавторов (1984) принципы функционирования всех сред (физической, химической и биологической) одни и те же и могут быть описаны с по-

мощью одного языка. При этом открывается возможность переносить закономерности установленные ранее в одной активной среде на явления в другой среде. Т.е. намечается путь формализации явлений регенерации с помощью математического аппарата химической кинетики, что открывает возможности моделирования и прогнозирования течения регенерации и ее исхода.

Что является материальной основой саморегуляции процесса ПТР? Анализ литературных данных показывает, что важнейшим звеном в процессах пролиферации (а это одно из важнейших проявлении регенерации) является экспрессия генов клеточного цикла под воздействием факторов роста на рецепторы. Сигнал от факторов роста не движется однонаправлено. Обнаружены многочисленные обратные связи. Это заставляет отказаться от прежних представлений. Более вероятно, что движение клеток по митотическому циклу опосредуется автоколебаниями в концентрации вторичных мессенджеров. Причем эти автоколебания происходят только в определенном диапазоне концентраций факторов роста. При слишком слабом или слишком сильном воздействии их на клетку она не делится. Этим объясняется синергизм в действии факторов роста, а также их двоякая роль в стимуляции и торможении пролиферации. Распространенность аутокринной секреции различных факторов говорит о том, что в гуморальной среде организма происходят осцилляции концентрации стимуляторов и ингибиторов (Ю. М. Романчиков, 1991).

Посттравматическая регенерация слюнных желез.

В следующих сериях наших исследований с помощью созданной математической модели ПТР С/Г удалось решить давно назревший вопрос, в какой степени выражена ПТР и есть ли ВГ у железистой ткани, т. к. существующие данные противоречили общей картине регенерации органов у млекопитающих. Нами показано, что при травме одного из парных органов, независимо от объема удаленной ткани, развивается ПТР, которая идет в две фазы. Вначале развивается активный рост железистой массы, за первую неделю восстанавливается 60% удаленной массы органа. Параллельно с этим процессом возникает ВГ парного неповрежденного органа. Затем (вторая неделя наблюдения) масса регенерирующего органа начинает уменьшаться, но ВГ парного органа сохраняется. Двухфакторный дисперсионный анализ показал, что сиалотомия является существенной и достоверной причиной увеличения массы травмированной железы (30% от всех учтенных факторов) и в ранние сроки исследования действительно есть достоверная и высокая зависимость величины регенерации от количества удаленной ткани.

Помимо определения биометрического показателя массы СЖ мы провели оценку функционального состояния желез во время развития ПТР и ВГ.

Во-первых, была изучена функциональная активность клеток методом сорбции суправитального красителя. Исследование показало, что изменение

(усиленно) функциональной активности клеток СЖ предшествует увеличению массы и (по литературным данным) пику пролиферации. Эти результаты полностью совпадают с данными других исследователей об увеличении проницаемости клеток перед их пролиферацией (Г. С. Календо, В. А., Журбицкая, 1974), показано это и на регенерирующей печени И. А. Исаниным (1975).

Во вторых, нами изучена слюноотделительная функция. В ранний срок исследования (3 сутки) результат исследования свидетельствует о явлениях ПТСА: снижена секреция слюны, изменен ее состав. На 7-е сутки почти полностью восстанавливается слюноотделение, хотя ионный состав слюны еще изменен. Полная нормализация слюноотделительной функции происходит к концу срока наших исследований (14 дней).

В третьих, в период острого воспаления СЖ было изучено состояние ряда биохимических морфологических показателей в крови (т. е. оценено системное влияние очага воспаления на организм). Из полученных данных наибольший интерес представляет факт значительного усиления (на 260%) активности в крови одной из трансаминаз - АЛТ, что, по-видимому, можно будет использовать для диагностики некрозов в СЖ.

Полученные данные о том, что спустя некоторое время от начала ПТР объем регенерировавшей ткани может снижаться описан в литературе. П. П. Гусак (1980) сообщает, что после травмы ПЧСЖ в результате расстройства микроциркуляции и нарушения нервной трофики вторично погибает до 14%

ацинарных клеток.

Роль региональной лимфоидной ткани в процессе ПТР.

Установив факт того, что в результате сиалотомии в крови появляются вещества способные стимулировать пролиферацию клеток, мы, с целью получения сведений о свойствах этих веществ, начали исследовать антигенный состав СЖ и крови, изучили показатели КОС, белкового спектра крови, но затем в результате полученных данных наше внимание привлекло состояние лимфатических узлов прилежащих к СЖ.

Роль лимфоидной ткани в процессах адаптации известна. Описана зависимость регенерации ран от степени чувствительности животных к фитогемагглютину (Д. П. Линдер и соавт., 1982). При регенерации печени лимфоциты участвуют в процессе реутилизации нуклеиновых кислот регенерирующей печени (Соботка, Шимек, 1983). Другая группа исследователей пришла к заключению о подавлении иммунных реакции при регенерации печени (Lie et al., 1987). Показано, что иммунная система в зависимости от конкретных условий способна двояко действовать на процесс пролиферации, тем самым, участвуя в поддержании тканевого гомеостаза (А. Н. Шмаков и соавт., 1986).

Включение иммунных механизмов в процесс адаптации к травме может быть только в том случае, если в результате травмы образуются вещества с

инными ("чужеродными" или антигенными) свойствами. Поэтому наше исследование мы начали с обнаружения в крови продуктов из СЖ с антигенными свойствами и не обнаружили их. Биохимические исследования показали, что в результате сиалотомии в крови изменяется белковый состав. Вначале (3 часа) увеличивается продукция серомукоидных белков. Затем (12,24 часа) заметно возрастает количество аэробных фракции фермента ЛДГ. То есть очевидно, что после сиалотомии в кровь поступают вещества с высоким молекулярным весом, но не антиген.

Как известно, функцию депонирования и частичной переработки чужеродных веществ для организма осуществляют л/у. Поэтому наше внимание было обращено на состояние регионарных для СЖ л/у. Визуально мы обнаружили быстрое развитие явлений гиперемии в тех л/у, которые были со стороны травмы. После этого используя свойство фермента ЛДГ селективно переносится с лимфой, мы изучили изоэнзимный спектр этого фермента одновременно в ткани СЖ, л/у и крови. В результате этого эксперимента было установлено, что регионарные л/у являются тем местом, где собираются и как бы фильтруются продукты распада железистых клеток. По данным литературы архитектура шейных л/у крысы приспособлена именно для этого. Субкапсулярный синус с периферически - расположенным корковым веществом разделен промежутками, связанными с капсулярным синусом. Это строение с "прерывающимся" субкапсулярным синусом, до какой то степени напоминает фильтр (Sainte-Marie et al. , 1982).

Установив участие л/у в процессе ПТР мы решили изучить ход течения регенерации в случае удаления л/у. Подобная манипуляция широко применяется в онкологии с целью предотвращения метастазирования раковых клеток. Результат двух серий опытов был однозначен: возникает существенное (в два раза) торможение ПТР. Таким образом, сохранение нормального лимфоотока от регенерирующего органа важное звено в развитие ПТР. Одновременно с этим другой процесс, возникновение ВГ, не изменился.

После этого мы провели эксперименты с ускорением оттока лимфы от очага альтерации. Для этого был использован препарат маннитол, стимулирующим дренажную функцию лимфатической системы (Ю. И. Бородин, Л. Л. Зыков, 1989). Оказалось, что в этом случае течение ПТР не изменяется. В то же время существенно (на 31%) возрастает ВГ парной железы.

Для анализа полученных результатов мы применили метод вычисления процента гипертрофии (Л. Д. Лиознер, 1963). В нормальных условиях масса каждой из парных желез принимается за 100%, а в сумме 200%. Т. к. в процессе ПТР идет одновременный рост травмированной железы и контралатеральной, то в случае полной регенерации эти показатели должны в сумме также составить 200%. Используя этот метод, мы установили, что при обычной ПТР на 7-е сутки этот показатель оказался равен $185 \pm 7\%$. Т.е., с учетом высокой вариабельности ($CV=21\%$) можно считать, что практически развилась полная регенерация. После удаления л/у суммарная регенерация снизилась до $153 \pm 6\%$. А после однократной стимуляции лимфооттока, в мо-

мент травмы, процесс регенерации заметно возрос и составил $213 \pm 7\%$. Если сравниваемые величины выразить в процентах к контролю, то регенерация при замедлении лимфооттока составила 83%, а при стимуляции его 114%. Т. е. при воздействиях на региональную лимфоидную ткань течение ПТР и ВГ может отклоняться в ту или иную сторону на 14-17%.

Обобщая результаты проведенного исследования, можно сделать следующее резюме. Лимфоидная ткань, осуществляющая отток лимфы от очага регенерации, принимает активное участие в этом процессе. А именно, она не только осуществляет дренажную функцию извлечения продуктов альтерации, но и осуществляет фильтрационную функции. Л/у задерживают выход в кровотоки высокомолекулярных (антигенных) веществ. Усиление дренажной функции лимфоидной ткани усиливает процессы регенерации, точнее процесс ВГ контралатеральной железы.

Анализ полученных результатов позволяет предположить участие двух факторов в запуске ПРТ и ВГ - гуморального и нейрогенного. Об этом говорят следующие факты. При обычном течении регенерации запуск ВГ связан с нейрогенным воздействием (через реципрокные связи парных органов). Поэтому при удалении л/у (снижении выхода гуморальных стимуляторов) ВГ сохраняется в том же объеме. В случае усиления оттока лимфы к нейрогенным факторам запуска ВГ добавляется избыток гуморальных стимуляторов, что и вызывает более существенную гипертрофию СЖ. Вопрос о том, какие звенья ВНС участвуют в ПТР нами будет рассмотрен ниже.

Участие медиаторов ВНС в процессе репаративной регенерации.

Вопрос о роли нервной системы в процессах регенерации является крайне запутанным. Дело в том, что зачастую смешивается в одно несколько проблем: регенерация собственно нервной ткани (состояние проблемы изложено в руководстве Д. С. Саркисова (1987)) и роль ЦНС и ВНС в посттравматической регенерации, в каждом из этих отделов нервной системы есть трофическое влияние и медиаторное. Так Ч. М. Исанбаев (1993) прямо пишет: способность нервов стимулировать регенерацию органов и тканей обусловлено их ТРОФИЧЕСКОЙ функцией". Л. В. Полежаев (1982) выделяет в регенерации наружных органов две стадии: нервозависимую и нервонезависимую. Видимо, поэтому, в последних монографиях по регенерации (Л. Д. Лиознер, 1982; Б. Карлсон, 1987.; Д. С. Саркисов, 1987) интегральная роль нервной системы (регуляция влияния на синтетические процессы, контроль всего хода регенерации) вообще не рассматривается.

В разделе собственных исследований мы привели краткий обзор литературы об участии ВНС в процессах регенерации и поставили задачу изучить роль только ВНС в процессах адаптации к острой травме.

В качестве метода исследования мы использовали метод "выключения" функционирования отдельных звеньев ВНС с помощью нейротоксинов и препаратов. В первом серии наших исследований было изучено образо-

вание и выделение в кровь гуморальных митогенов на фоне выключения симпатической нервной системы токсином дифтерии или поражения парасимпатического звена ВНС токсином ботулизма.

Следует особо отметить, что использованные нейротропные яды не вызвали достоверного изменения пролиферации в тест-системе. Есть лишь тенденция к усилению пролиферации на фоне десимпатизации и, наоборот, к ослаблению ее при выключении преганглионарных парасимпатических нейронов. Иначе говоря, использованные препараты не оказали прямого цитопатогенного действия на клетки тест-системы. После острой травмы СЖ, нарушается интегральная функция ВНС, т. к. повреждаются как афферентные, так и эфферентные нервы железы. Однако сохраняется и даже повышается чувствительность ткани к восприятию гуморальных медиаторов через адрено- и холинорецепторы (закон Кеннона - Розеблюма). Поэтому использованный метод выключения определенных рецепторов оказался эффективным и позволил выяснить, что оба звена ВНС участвуют в запуске ПТР. Обращает на себя внимание тот факт, что взаимодействие синалотомии с депарасимпатизацией, является антагонистичным, а с десимпатизацией - синергичным. Можно предположить, что в процессе приспособительной пролиферации, адренорецепторы играют более важную роль, чем холинорецепторы.

Во второй серии экспериментов мы изучили течение ПТР СЖ при выключении симпатического или парасимпатического звеньев ВНС. И установили, что при блокаде бета-адренорецепторов регенерация усиливается, а при бло-

каде М - холинорецепторов ослабляется.

Исследований по выяснению роли ВНС в регенерации СЖ нами не обнаружено, но есть работа выполненная по сходной схеме на модели регенерации печени. Т. Л. Андроновой (1981) показано, что блокада альфа-адренорецепторов угнетает пролиферацию в регенерирующей печени. Введение наоборот стимулятора альфа - рецепторов мезатона вызывает стимуляцию пролиферации, но только в малых дозах. При введении бета -адреноблокатора пропранолола (один из аналогов обзидана) возникает стимуляция митотической активности, увеличивается масса регенерирующей печени, повышается содержание в ней белка. Вместе с тем обратное воздействие, введение изадрина (отечественный аналог изопротеренола) вызывает не торможение пролиферации, а стимулирует эндомитоз: увеличивается количество двуядерных клеток. Таким образом результаты Т. Л. Андроновой о стимуляции регенерации печени при блокаде бета-адренорецепторов совпадают с нашими результатами на другом объекте СЖ.

Вместе с тем, полученные нами и Т. Андроновой результаты о стимуляции течения ПТР при блокаде бета -адренорецепторов и ее торможении при выключении Н - холинорецепторов можно трактовать по иному. Дело в том, что при исследовании механизмов гомеостаза показано, что многие воздействия на организм способны вызвать колебательный (фазовый) сдвиг в симпатической и парасимпатической активности крови. Например, на высоте симпатоадреналового криза обнаружено снижение катехоламинов в крови, но

зато в несколько раз увеличено содержание ацетилхолина и гистамина (Г. Н. Кассиль, 1983). Иначе говоря, результаты наших экспериментов по влиянию течения регенерации на фоне блокады рецепторов могут быть следствием не нехватки какого-либо медиатора, а наоборот высокой активностью в этот момент противоположного звена ВНС, что может стать предметом последующих исследований.

В последние годы представления о рецепторах для ВНС существенно углубились, появились препараты селективно влияющие на альфа-1 и альфа-2, бета-1 и бета-2-адренорецепторы. Синтезирован блокатор М-2-холинорецепторов, которые преимущественно находятся на железистых клетках. С помощью одного из таких препаратов показано, что блокада альфа-1-адреноблокаторов празозином резко тормозит пролиферацию гепатоцитов и на 59% снижает связывание меченого ЭФР. Сделан вывод о том, что адренергические стимулы через альфа-1-адренорецепторы стимулируют ПТР печени опосредованно через активацию рецепторов гепатоцитов к ЭРФ (Cruise et al., 1987).

Нам представляется, что дальнейшие исследования с этими, селективно действующими, препаратами позволят не только углубить теоретические представления о роли ВНС в ПТР, но и применять их в клинике. Таким образом, нами было выяснено, что симпатические и парасимпатические звенья ВНС участвуют в процессах адаптации и их действия не носят реципрокного характера. Это не противоречит данным других исследований. Даже па

уровне одного ацинуса, парасимпатическая нервная система влияет главным образом на центральные ацинарные клетки, а симпатическая нервная система оказывает влияние на клетки полулуний (Muir et al., 1984; Bail, 1975).

Реакция СЖ на репаративные процессы в организме.

В обзоре литературы, а затем в собственных исследованиях мы описали состояние представлений о существовании функциональных связей СЖ с другими органами и системами, особенно с ЖКТ. Некоторые авторы (В. В. Афанасьев, 1993) на основании общности парасимпатической иннервации (n. vagus) даже выделяют систему *"желудок - слюнные железы"*. Большинство наблюдений о синфазных изменениях в СЖ и других органах сделано врачами-клиницистами и являются, как правило, констатацией факта: при такой-то патологии, в СЖ наблюдали то-то (М. Л. Пискунович, В. И. Яковлева, 1985). Собранный нами материал об эндокринной функции СЖ показывает, что одной из важнейших функциональных связей между органами и СЖ является их зависимость от продукции ЭФР и ФРН. В свою очередь выработка последних в извитых канальцах СЖ зависит от стимулирующего действия андрогенов. (В. Н. Калюнов, 1986).

Нами в трех сериях опытов на трех различных моделях регенерации: регенерации кожи спины, заживление слизистой оболочки желудка и регенерации печени были получены одинаковые результаты - процесс посттравмати-

ческой регенерации сопровождается развитием достоверной гипертрофии ПЧСЖ. Особенно наглядные результаты получены на модели регенерирующей печени, где одновременно определялись два показателя: величина гипертрофии СЖ и пролиферативная активность в гепатоцитах. При сопоставлении динамики этих показателей нами обнаружена зеркальная асимметрия в изменениях этих величин во времени. Определение величины коэффициента корреляции показало высочайшую степень связи между величинами ($r = 0,997$). Это свидетельствует, во-первых, о заинтересованности (участии) СЖ в любом процессе регенерации; во-вторых, это связано с преобладанием синтетических процессов в железах, по-видимому, с синтезом гормонов роста, непосредственно необходимых для регенерации. Есть ли подобные данные в литературе? Мы нашли только одну работу, которая была проведена с целью изучения специфичности действия рост регулирующего фактора крови. По данным А. Г. Бабаевой и Р. Р. Тлелька (1968) при частичной гепатомии (удалено $2/3$ органа) и после односторонней нефэктомии через 28 часов усиливается пролиферация в ПЧСЖ. Определение влажной массы желез на 7-е сутки показало ее незначительную гипертрофию: после гепатотомии на 2% и после односторонней нефрэктомии на 5%. Т. е. несмотря на менее точный метод определения величины массы, также как и в нашей работе, было обнаружено увеличение массы ПЧСЖ.

Таким образом, нами впервые описан феномен гипертрофии СЖ возникающий во время ПТГ' ряда органов и связанный, по - видимому, с актива-

цией продукции в СЖ факторов роста.

Эффективность коррекции патологии СЖ.

Как было отмечено в предисловии к данному разделу собственных исследований, мы решили использовать разработанные модели для экспертной оценки ряда манипуляций применяемых в клинической медицине. Под экспертной оценкой нами понималась оценка факторов запуска и результатов ПТР, по сравнению с обычным течением регенерации, т. к. эти результаты не поддаются непосредственному измерению.

На моделях исследовались три вопроса:

- воздействия на включение программы ПТР;
- воздействия на включение и ход выполнения ПТР;
- влияние местных факторов на ПТР СЖ.

Роль экзогенных воздействий в запуске программы ПТР.

В первой серии исследований на модели пролиферации в ЭР оценивалось изменение уровня пролиферативной активности после сиалотомии в случае изменения условий эксперимента. В результате было показано, что кровопотеря из железистой ткани при операции сиалотомии не является значимым

фактором для образования эритропоэтина, одного из стимуляторов пролиферации. Этот результат важен для оценки функции исследуемого органа, т.к. показано, что в условиях гипоксии в СЖ начинается синтез эритропоэтина (Tatemoto, Mori, 1991) способного вызвать неспецифическое митогенное действие (Н. А. Федоров, М. Г. Кахетелидзе, 1973).

В следующих сериях опытов было оценено влияние антибиотика бициллина-1 и сульфаниламидного препарата стрептоцида на образование митогенов. Оба эти препарата широко применяются в практической медицине (И. Ф. Ромачева и соавт., 1987), в том числе и при экспериментальном моделировании. А. Ф. Коваленко (1981) рекомендует при моделировании травматических паротита и субмаксиллита засыпать рану у крыс смесью пенициллина и стрептоцида (дозы не указаны). Нами, с помощью разработанной модели, установлено, что антибактериальный препарат короткого действия - стрептоцид тормозит образование регенерационных митогенов. А при длительном воздействии (введение бициллина-1) этот процесс полностью блокируется. Следовательно, обладая с одной стороны безусловным противовоспалительным эффектом (гнойных осложнений не было), с другой стороны использованные препараты отчетливо тормозят начальный этап регенерации.

Ранее нами была показана важная роль БНС в запуске ПТР: выключение любого из ее звеньев существенно тормозит процесс ПТР. Как известно ВНС функционально связана с ЦНС, которая осуществляет трофическое действие на ткани. Все наши оперативные вмешательства проводились под общим

наркозом. Животным вводился гексенал, обладающий снотворным и наркотическим эффектами. Эти эффекты связаны с воздействием на нейроны ЦНС, т. е. сиалотомия проводилась на фоне резкого ослабления трофического действия ЦНС на СЖ. Поэтому мы решили изучить эффект образования гуморальных митогенов при сохранении нормальной функции ЦНС и провели эксперимент с сиалотомией только под местной анестезией новокаином. Оказалось, что в этом случае посттравматическое усиление пролиферации на 24% выше среднего значения полученного при операции под общим наркозом. Таким образом, получены результаты показывающие, что трофическая и интегральная функции ЦНС принимают участие в процессе запуска ПТР.

Обобщая полученные результаты можно сказать, что запуск программы ПТР доведен в эволюции во всех своих деталях до совершенства (Д., С. Саркисов, 1987), а различные воздействия на нее (введение антибиотиков, общий наркоз) чаще вызывают нарушение ее хода, а не стимуляцию процесса.

Влияние экзогенных факторов на включение и ход выполнения программы ПТР.

Во второй серии опытов нами изучено течение ПТР при различных внешних воздействиях. Оценивалось восстановление величины массы СЖ за первую неделю регенерации с использованием математической модели. Во первых, было изучено влияние аминокислоты глицин, которая как утверждается,

стимулирует заживление ран. Установлено, что глицин не обладает ускоряющим регенерацию свойством: он вызвал торможение регенерации и ВГ.

В следующих экспериментах мы решили изучить роль биогенного амина гистамина в ПТР. Дело в том, что при сиалотомии возникает массивная дегрануляция тучных клеток и гистамин в ударной дозе выбрасывается в гуморальную среду организма. Что значит для регенерации эта стандартная биологическая реакция? Мы уже привели разрозненные и противоречивые литературные сведения о действии гистамина на пролиферацию. Вероятнее всего это связано с тем, что опыты проводились на различных моделях, чаще всего *in vitro*. Причем работ с тучными клетками СЖ практически нет. В работе была поставлена задача увеличить с помощью экзогенного гистамина или уменьшить с помощью селективной блокады H_1 или H_2 гистаминовых рецепторов, эффект действия эндогенного гистамина в момент травмы СЖ и затем оценить результат ПРТ и ВГ.

Нами в опытах *in vivo* однозначно показано, что введение экзогенного гистамина во всех испытанных дозах тормозит развитие ПТР СЖ. В малых дозах это сказывается только на процессе ПТР. В больших дозах (1-5 мг/кг) возникает торможение процесса ВГ. Попытка ослабить тормозные эффекты гистамина помощью введения блокаторов гистаминовых рецепторов также оказалась безуспешной. Т. к. обнаружена реакция развития ВГ в парной железе, то, следовательно, воздействие на эту программу идет на системном уровне. Мы считаем, что внешне сходное проявление торможение регенера-

ции, как при стимуляции, так и при блокаде рецепторов гистамина, по механизму различно. При стимуляции гистаминовых рецепторов параллельно с прогрессирующим торможением регенерации, наблюдается атрофия тимуса. Следовательно, в этом случае действовал общин внесистемный фактор, тормозящий анаболические процессы в тканях. Напротив, при блокаде H_1 или H_2 рецепторов, ткань тимуса реагирует только на операционный стресс, но не на введенный препарат. При этом четко выявляются две группы животных, способных к регенерации и не отвечающих на сиалотомию. Блокада рецепторов гистамина на секреторных клетках (H_2) привела к системной блокаде не только процесса ПТР, но и процесса развития ВГ.

Результаты описанных экспериментов со стимуляцией и блокадой гистаминовых рецепторов показали, что нет простого решения проблемы стимуляции регенерации СЖ. Полностью подтверждается вывод Д. С. Саркисова (1987) о "жесткой" запрограммированности ПТР. Продолжая эксперименты в этом направлении, мы решили изучить воздействие на ПТР нетрадиционного метода - рефлексотерапии (иглоукалывания). Для этого существовали следующие предпосылки. В обзоре литературы мы привели ряд работ, из которых следовало, что тучные клетки являются непременным компонентом особых образований на коже - акупунктурных точек. Предполагают, что выделение гистамина из них играет пусковую роль в рефлексотерапии (Ф. Г. Портнов, 1987).

В работе с изучением роли гистаминовых рецепторов в ПТР мы обнару-

жили, что по ответной реакции на воздействие, животных можно разделить на несколько групп. Поэтому в данной серии опытов для анализа результатов был применен метод многомерного кластерного анализа: оценка производилась сразу по четырем признакам. В результате экспериментов было обнаружено, что воздействие на некоторые АТ методом прижигания вызывает разнонаправленную ответную реакцию. У одной части животных (19%) усиливается ПТР ПЧСЖ. У другой части (32%) наоборот, возникает ослабление регенерации и развивается атрофия интактной парной железы.

Обсуждая полученные результаты, следует отметить следующее. В исследовании была сделана попытка проанализировать влияние акупунктуры на течение ПТР. Сложность состояла в том, что, во-первых, неизвестна точная локализация АТ у крысы, во-вторых, параметры воздействия (длительность и частота) были выбраны эмпирически. Несмотря на это, были получены доказательства специфического воздействия: возникло избирательное изменение (гипертрофия и гиперемия) лимфатических узлов, прилежащих к слюнным железам. Т. к. факт реакции лимфоидной ткани на акупунктурное воздействие известен, можно считать, что не только было получено воздействие через АТ (прижигание неактивных акупунктурных точек на хвосте, не дало такой реакции), но и оно было специфическим для СЖ, поскольку не обнаружено реакции центральных органов иммунитета (тимуса и селезенки).

Разнонаправленность ответной реакции на прижигание АТ связана с тем, что работа носила поисковый характер, и параметры воздействия еще до конца

не выяснены.

Влияние местных факторов на ход ПТР ПЧСЖ.

Давно известно, что внутренние органы, как и наружные, регенерируют различно в зависимости от характера повреждения. Изучение ПТР только на одной модели: удаление участка ткани, для этого отрезается от (Т. П. Порадовская, 1971) до 5/6 (Milstein, 1950) массы СЖ, не дает возможности тщательно изучить реактивные изменения в тканях, особенно местную регенерацию. Для клинической практики важно, что в результате такой операции возникает паренхиматозное кровотечение из поврежденной железистой ткани. Для ликвидации этого неблагоприятного фактора применяется закрытие (тампонирование) раны, например коллагеновой гемостатической губкой.

Нами проведено исследование ПТР ПЧСЖ при закрытии раны железы коллагеновой губкой добавлением кристаллов гидроксиапатита (губка "Колапол"). Дело в том, что в предварительных экспериментах показано ранаживляющее и кровоостанавливающее действие Колапола.

Коллаген, основной компонент соединительной ткани, уже давно применяется в медицине. Он представляет собой гетерогенную группу белков (1У типа) в виде волокон и несет опорную функцию.

Накопились сведения о его влиянии на дифференцировку клеток. Важная роль коллагена в процессах роста и дифференцировки подтверждается нали-

чием на эпителиальных клетках и фибробластах рецепторов к нему (Cheing, Kang, 1976; Salas et al., 1987). Совместное культивирование клеток СЖ с мезенхимальными клетками стимулирует синтез коллагена в последних (Bernfield, 1970). Если перед культивированием *in vitro* в ткани СЖ разрушить коллагеновые волокна ферментом коллагеназой, то возникает нарушение дифференцировки ткани. По данным многолетних исследований А. Б. Шехтера (В. В. Серов, А. Б. Шехтер; 1981) под влиянием препаратов из коллагена резко ускоряется заживление ран. Наиболее вероятной причиной ускорения регенерации с помощью коллагена является образование продуктов распада его, которые интенсифицируют естественные процессы роста, особенно в случае патологической (заторможенной) регенерации.

Второе вещество, содержащееся в губке - гидроксиапатит является основным минеральным компонентом костной ткани (Ю. И. Денисов-Никольский и соавторы, 1990) и выполняет, по-видимому, в данном случае функции сорбции веществ области травмы. Описана митогенетическая активность гидроксиапатита: при добавлении кристаллов гидроксиапатита в среду *in vitro* с покоящимися фибробластами кожи возникает множественная гиперплазия клеток (Cheung et. al. , 1986).

Гистологическое и гистохимическое изучение особенностей регенерации ПЧСЖ в области имплантации коллагеновой губки, содержащей кристаллический порошок ГАП, дало следующие результаты. Имплантированная в область резекции железы губка вызывает умеренное асептическое воспаление в

окружающей ткани (отек, нейтрофильная инфильтрация, макрофагальная реакция). К 3-м суткам вокруг губки формируется грануляционная ткань, от которой тяжи фибробластов и макрофагов врастают в ячейки губки. Сама губка пропитывается кровью и экссудатом. К 7-м суткам нейтрофилы в ячейках губки в основном распадаются, а эритроциты гемолизируются. С периферии идет активная организация губки, прорастающей соединительной тканью, резорбция коллагена и фагоцитоз кристаллических частиц ГАП макрофагами. Гигантоклеточная реакция выражена в этот период очень слабо. К 14 суткам обнаруживается лишь небольшие остатки губки, ячейки которой заполнены гомогенной белковой массой из фибрина и гемолизированных эритроцитов. Большая часть губки резорбирована, а ГАП фагоцитирован макрофагами, которые скапливаются вокруг губки и частично элиминируются через регионарные лимфоузлы. В последних, отмечается гиперплазия и плазматизация фолликулов и скопление макрофагов в синусах. Следует отметить, что и на 14 сутки гигантоклеточная реакция на коллаген и ГАП выражена слабо, что свидетельствует о биоинертности и биосовместимости обоих материалов.

В резецированной ПЧСЖ вблизи раневой поверхности уже с 3 суток происходят регенерационные процессы в виде пролиферации междольковых протоков и формирования атипичной железистой ткани почти без ацинусов. Этот процесс несколько усиливается к 7 суткам, а к 14 суткам напротив, уменьшается вследствие фиброза межпротокового пространства. Следует отметить, что по объему этот атипичный регенерат занимает сравнительно не-

большое пространство, но важно, что у контрольных животных, у которых была проведена резекция без имплантации губки, отрастание новой атипичной ткани происходит в значительно меньшем объеме. Возможно, что вышеуказанный тип регенерации стимулируется макрофагальной или фибропластической реакцией, усиленной в области имплантации губки, а следовательно и на границе: резецированной железой. Нельзя исключить, что макрофаги вырабатывают медиаторы, индуцирующие регенеративную реакцию железы.

Однако, основные процессы восстановления идут не за счет области резекции, а за счет остальной части железы, в дольках которой отмечаются два процесса: пролиферация клеток ацинусов и гипертрофия этих клеток, а также эпителия внутридольковых протоков. Первый процесс, который морфологически проявляется в виде роста числа митозов в клетках ацинусов, не вносит заметного вклада в восстановление железы, так как количество митозов, хотя и увеличивается по сравнению с нормой, но не достигает значительной величины. Наибольшее число митозов отмечается на 3 сутки, а на 7 и 14 снижается почти до нормы.

Наибольший вклад в регенерацию железы вносит процесс гипертрофия клеток ацинусов, которая проявляется в увеличении размеров клеток, в том числе и их ядер. Появляется большое количество клеток крупными гиперхромными ядрами, по-видимому, полиплоидными. О полиплоидии свидетельствует и увеличение числа двуядерных клеток (эндомиоз). Следует от-

метить, что заметных различий ни в количестве митозов, ни в процессе гипертрофии между опытными и контрольной группами не обнаруживается. В обоих случаях гипертрофия клеток усиливается к 7 суткам по сравнению 3 сутками, а к 14 суткам число гипертрофированных клеток ацинусов с гиперхромными ядрами незначительно уменьшается. Таким образом губка *Коллоид*, введенная в область резекции СЖ, способствует регенерации железистой ткани от края поврежденной железы, что практически не бывает в условиях обычного протекания регенерации (А. Г. Бабаева, Е. А. Шубникова, 1979).

**Доклиническое испытание фармакологических свойств нового
синтетического М - холинолитического препарата КГ-62.**

Исследование проведено согласно "Правилам доклинической оценки безопасности фармакологических средств" (РД 61-126-91, М. 1992). Данные правила составлены на основе существующих правил доклинических испытаний безопасности потенциальных лекарственных препаратов США -• Good Laboratory Practice (GLP), 1979. Основная цель GLP обеспечение достоверности результатов доклинических испытаний потенциальных лекарственных препаратов, гарантирующих их безопасность для человека. Базой для решения этой задачи является высокий уровень организации и проведения доклинических исследований.

Работа с веществом КГ-62 проведена в три этапа.

1. Проверка фармакологической эффективности.

Наличие большого количества мускариновых рецепторов на СЖ позволила на модели торможения пилокарпинового слюноотделения показать, что исследованное вещество препарат КГ-62 действительно обладает М - холинолитическим действием. Эффективность его ниже, чем у известного препарата *МЕТАЦИН* примерно в два раза. Фармакологический эффект подтвержден на круговой мышце глаза. При оценке биометрического показателя - величины массы тимуса обнаружено, что КГ-62 обладает антистрессовым действием. Наибольший фармакологический эффект препарата КГ-62 обнаружен при лечении экспериментальных язв желудка. В этом случае препарат оказался более эффективным, чем фармакопейным; препарат метацин (А. И. Воложин и соавт., Отчет по НИР ММСМ, ГР № 018700854245, 1990).

2. Оценка общей токсичности.

Исследованный препарат малотоксичен. Он не обладает каким-либо действием на периферическую кровь и костный мозг (сроки исследования от 1 часа до 10 суток), нет нефротоксических эффектов по количественным и по-

казателя мочи.

3. Фармакологическая (противовоспалительная и ранозаживляющая) эффективность КГ-62 на моделях на патологии СЖ.

На основании полученных данных о том, что препарат КГ-62 блокирует М-ХР мы решили испытать его лечебный (противовоспалительный и ранозаживляющий) эффект на разработанных моделях. Как уже отмечалось в обзоре литературы (в предисловии к собственным исследованиям) в комплексное лечение осложненных сиалоаденитов входит торможение секреторной функции желез. Для исследования было использовано две модели: 1-ая модель экспериментального гнойного сиалоаденита (ЭГС) и, 2-ая модель ПТР, которая сопровождается развитием асептического (серозного) воспаления СЖ после ее сиалотомии - посттравматическим сиалоаденитом (ПТСА).

В результате было установлено следующее. Многократная блокада М-ХР СЖ при ЭГС, как это рекомендуется в клинической практике, вызывает нормализацию функции (по составу слюны). По-видимому, это является результатом компенсаторного парасимпатического звена ВНС на фоне гнойного воспаления вызвало нарушение экструзии синтезированного секрета из ацинарных клеток, возникла их дистрофия и образовались кисты. Особо следует подчеркнуть, что подобный эффект не развивается в случае нормального состояния желез.

Изучение фармакологического действия М - холиноблокатора КГ-62 на заживление раны (ПТР) позволило установить, что, и по функциональным, и по морфометрическим критериям, налицо ослабление биосинтетических процессов. На 68% снижено слюноотделение, изменен качественный состав слюны: понижен переход иона калия из крови в слюну, на 29% снижено содержание белка. По биометрическому показателю массы ПЧСЖ обнаружено торможение регенерации на третьи сутки, например, отставание в росте на 16%. Эти данные совпадают с фундаментальными представлениями о роли холинэргической регуляции биохимических систем клетки (С. Н. Голиков и соавт. , 1985).

Естественно встает вопрос, какую новую информацию принесли эти исследования? В обзоре литературы мы обращали внимание на односторонность проводимых исследований. Теоретические исследования по регенерации, как правило, не подкреплены оценкой функции органа. А в клинике наоборот, проводятся (не разрушающие) функциональные методы обследования больных. Одновременное изучение морфологии и функции СЖ при лечении ЭГС М – холинолитиками, на разработанных нами моделях показала следующее. Если оценивать состояние СЖ только по функции (особенно если это патология ПЧСЖ или ПЯСЖ, канюлирование которых практически не проводится, а как и в нашем случае собирается валовая слюна) то можно было сделать вывод о благотворном влиянии и метацина на лечение сиалоаденита). Дополнение функционального исследования, морфологическим

описанием конечного результата "лечения", показало его ошибочность: в воспаленных СЖ возникает новый патологический процесс -образуется кисты. Так как в клинике никто не проводит биопсию СЖ у больного после операции, особенно если иметь в виду отдаленные результаты, то образование кист в СЖ после курса М - холинолитиков у больных с хроническими сиалоаденитами до нас никто не обнаружил. Таким образом, разработанные модели воспаления и регенерации СЖ позволяют объективно оценить фармакологические эффекты препаратов, которые используется или потенциально могут быть используемы для лечения этих видов патологии.

Доклиническое испытание синтетического водо-растворимого антиоксиданта - дибунат – натрий

Испытание водо-растворимого АО ДБН показало следующее. У нормальных крыс не возникает, каких либо неблагоприятных воздействий. Функция слюноотделения сохранена. Нет стрессовой атрофии тимуса. Развилась гипертрофия СЖ, неясная по генезу. При лечении препаратом ЭГС в испытанной дозе и частоте введения, лечебный эффект отсутствовал, хотя показатели воспаления в крови нормализовались. Слюноотделительная функция, нарушенная сиалоаденитом, не нормализуется, в ней развивается ионный дисбаланс: резко снижается выход иона калия в слюну, и наоборот повышается выход иона натрия (по сравнению с ЭГС). Более обнадеживающие резуль-

таты получены при лечении ПТСА осложненного общим облучением. ДБН предотвращает возникновение гнойников и гранулем, но в то же время ПТР протекает более низкими темпами.

Изучение общетоксического действия АО - известного, жирорастворимого - дибунола и нового, водо-растворимого, ДБН в течение срока рекомендуемого Фармкомитетом (две недели) не выявило в периферической крови патологических нарушений, кроме ионного дисбаланса. Снижается в крови содержание иона натрия и увеличивается количество калия. Об этом без объяснений феномена, пишут многие авторы (Е. В. Бурлакова и соавт. , 1975).

Таким образом, исследование на моделях патологии СЖ лечебной эффективности АО показало, что препараты этой группы обладают противовоспалительным эффектом, но в силу своих свойств пригодны только для случаев выражения гнойных осложнений и лучевых воздействиях.

ВЫВОДЫ

1. Основные приспособительные и патологические процессы в слюнных железах могут быть смоделированы в эксперименте, что позволяет раскрыть механизмы их развития и исследовать эффективность лекарственной стимуляции или коррекции этих изменений.
2. С помощью морфометрического показателя величины сухой массы ПЧСЖ разработана логико-математическая модель посттравматической регенерации слюнных желез, ее формула и программа для количественной оценки. Созданная модель посттравматической регенерации позволила выяснить механизм развития адаптации слюнных желез в ответ на травму. Независимо от объема удаленной ткани, большая ее часть восстанавливается в травмированной железе, а функция не восстановленной железистой массы компенсируется викарной гипертрофией парной железы.
3. В запуске и развитии посттравматической регенерации принимают участие гуморальные митогены из очага воспаления. Этот процесс регулируется с помощью медиаторов вегетативной нервной системы.
4. Выделение гуморальных регуляторов посттравматической регенерации (митогенов и их ингибиторов) из поврежденной ткани продолжается более недели и представляет собой саморегулирующийся процесс в виде затухающего колебания.
5. Между функциональным состоянием региональных лимфатических узлов и количеством регенерирующей ткани слюнных желез существует положи-

тельная корреляция. Экзогенные воздействия на региональную лимфоидную ткань существенно изменяют течение посттравматической регенерации.

6. Гипертрофия слюнных желез, развивающаяся после снижения резцового прикуса, не является адаптивной (физиологической), а представляет собой модель одного из видов патологии слюнных желез - сиалоза.

7. Новой моделью сиалоза является термосиалоз, который возникает при перегреве твердых тканей резцов у крыс, что отражает существенную роль процедуры препарирования зубов в стоматологической клинике.

8. Многократное введение М - холиноблокаторов в сочетании с травмой желез приводит к образованию кист в ацинарной ткани, что может быть использовано в качестве модели кистофиброза.

9. Посттравматическая регенерация в различных по локализации и структуре тканях организма сопровождается гипертрофией больших слюнных желез, что отражает взаимосвязь между внутренними органами и слюнными железами.

10. На математической модели посттравматической регенерации показано, что многие манипуляции, применяемые во время операции на слюнных железах, являются отрицательными факторами по отношению к запуску и ходу регенерации.

11. На разработанных моделях патологии слюнных желез проведено доклиническое изучение фармакологических свойств нового М - холинолитического препарата КГ-62 и рекомендовано его клиническое испытание. Докли-

ническое испытание нового водо-растворимого антиоксиданта дибунат натрия, показало его эффективность при лечении сиаладенита осложненного общим облучением.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Вычислены уравнения регрессии, с помощью которых можно, без забоя животных, по массе крысы установить величину любой из больших слюнных желез (ПЧСЖ, ПЯСЖ, ОУСЖ).
2. Построены калибровочные кривые для определения концентрации ионов натрия, калия, кальция, фосфора и белка по скорости слюноотделения. При сравнительной оценке секреции ионов и белка, результаты в различных экспериментах необходимо нормировать на единую скорость слюноотделения (10 мл/час/ кг).
3. Нагрев тканей зуба до 60 градусов и выше, при одонтопрепарировании зубов без охлаждения, приводит к развитию патологической гипертрофии слюнных желез (сиалозу) в результате пост стрессового сиалоза.
4. Введение М -холиноблокаторов с целью торможения слюноотделения после травм СЖ приводит к образованию кист в них.
5. Введение антибиотиков или сульфаниламидных препаратов с целью предупреждения гнойных осложнений во время операции на железистой ткани, тормозит процесс регенерации.
6. В клинической практике рекомендуется, по возможности, не применять антигистаминные препараты и общий наркоз, т. к. эти факторы тормозят запуск посттравматической регенерации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

- 1.Абрамчик Г. В., Буравский В. А., Вильнер Б. Я., и др. Морфофункциональные и биохимические эффекты фактора роста нервов. — Минск: Наука и техника, 1987.— 165 с.
- 2.Автандилов Г. Г. Введение в количественную патологическую морфологию. — М. Медицина, 1980.— 216 с.
3. Автандилов Г. Г., Квартальное Л. Л. Сканирующий интегрирующий цифровой микроспектрофотометр. /Арх. патол. — 1982.— Т. 44,№ 5.— С. 76-77.
- 4.Агаев А. Ю. Антиоксидантная терапия гнойных ран в эксперименте. //Бюлл. Экспер. Биол. - 1989.- Т. 108.- № 7.- С. 35-37.
- 5.Айвазян С. А., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д. Прикладная статистика: Исследование зависимостей: Справ. Изд. — М. Финансы и статистика, 1985.- 487 с.
- 6.Айвянян С. А, Бухштрабер В. М., Енюков И. С., Мешалкин Л. Д. Прикладная статистика: Классификация и снижение размерности: Справ. Изд. — М. Финансы и статистика, 1989.— 607 с.
- 7.Александров В. Я. Реактивность клеток и белки. — Л.: Наука, 1985.— 318 с
- 8.Алексеева Г. С. Влияние различных фармакологических веществ на регенерацию эпителия роговицы кролика. Автореф. Дисс... канд мед. Наук. Л. 1956.12 с.
- 9.Алов И. А. Очерки физиологии митотического деления клеток. — М.: Медицина, 1964. - 302 с.
- 10.Андропова Т. А. Митотическая активность регенерирующей печени крыс при стимуляции альфа -и бета - адренорецепторов. /Бюлл. Экспер. Биол. - 1981.- Т. 91,№о 3.- С. 355-357.
- 11.Антомонов Ю. Г. Моделирование биологических систем. — Киев, Наукова думка. — 1977.— 260 с.
- 12.Арене Х., Лейтер Ю. Многомерный дисперсионный анализ: Пер с нем.. — М.: Финансы и статистика, 1985.— 230 с.
- 13.Аскеров А. Г., Джафаров Г. М. Биохимические сдвиги электролитов слюны при язвенной болезни желудка. /Матер. Республ. Конф. Терап. — Баку. 1968.- С. 38-39.
- 14.Афанасьев В. В. Сиаладенит (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Экспериментально-клиническое исследование). Автореф. Дисс... докт. Мед. Наук. — М. 1993.— 49 с.
- 15.Бабаева А. Г. Вопросы восстановления слюнных и слезных желез в эксперименте. /Успехи совр. Биол. — 1965.— Т. 59.в. 2. — С. 301-314.
- 16.Бабаева А. Г. Слюнные железы. В сб.: Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. — М.: Медицина, 1987.— 448 с.

- 17.Бабаева А. Г., Тлелька Р. Р. К вопросу об органной специфичности действия так называемого гуморального фактора. /Бюлл. Экспер. Биол. — 1968.- Т. 65.- №6. - С. 90 - 92.
- 18.Бабаева А. Г., Порадовская Т. П., Батыгов А. Н. Компенсаторно-приспособительный рост слюнных желез. — В кн.: Проллиферативные процессы и регенерация. - М. Изд. МГУ, 1976.- С. 112-118.
- 19.Бабаева А. Г., Шубникова Е. А. Структура, функция и адаптивный рост слюнных желез. — М. Изд. МГУ, 1979.— 192 с.
- 20.Бабкин Б. Секреторный механизм пищеварительных желез: Пер с англ. — Л. Медгиз, 1960.— 777 с.
- 21.Балаж А. Блажек И. Эндогенные ингибиторы клеточной пролиферации. Пер. с англ. - М.: Мир. - 1982.- 304 с.
- 22.Барабаш Р. Д. Реакция надпочечников на ампутацию резцов у нормальных, гипофизэктомированных, сиаладенэктомированных крыс. /Пат. Физиол. - 1969.- Т. 13.- № 5.- С. 57-60.
- 23.Барабаш Р. Д., Левицкий А. П., Сукманский О. И. Влияние повторных ампутаций резцов, введения изопротеренола и пилокарпина на активность протеаз слюны и слюнных желез у крыс. Там же. — 1974.— Т. 18.— С. 64 - 67.
- 24.Бейер Л. Б, Дорофейчук В. Б., Салина Е. В., Медяник Н. И. Иммуноглобулины в пищеварительных секретах здоровых людей. / Педиатрия. - 1985.- № 6.- С. 7-9.
- 25.Безруков С. Г. Кисты больших и малых слюнных желез: (экспериментально-клиническое исследование). Автореф дисс... канд. Мед. Наук. — Киев. - 1983.19 с.
- 26.Он же. Патогенез и лечение хронических сиаладенитов. Автореф. Дисс... докт. Мед. Наук. — М, 1991.- 44 с.
- 27.Берзиньш Ю. А. Значение вегетативной нервной системы в регуляции деления клеток желез тонкой кишки. — В кн.: Физиология и патология тонкой кишки. — Рига. 1970.— С. 7-9.
- 28.Бичкене Э. — Ф. А. Функциональное и морфологическое состояние околоушной слюнной железы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Автореф. Дисс... канд. Мед. Наук. — Минск, 1989. — 16 с.
- 29.Бородин Ю. И., Зыков А. А. Фармакологические средства, стимулирующие дренажную функцию лимфатической системы. /Фарм. Токсикол. - 1989.- Т. 52.- №2. - С. 106-110.
- 30.Бродский В. Я. Трофика клетки. — М.: Наука, 1966.— 355 с.
- 31.Бурлакова Е. Б., Алесенко А. В., Молочкина Е. М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. — М.: Наука, 1975.- 214 с.
- 32.Бурлакова Е. Б. ред. Исследование синтетических и природных антиоксидантов. — Сб. М.: Наука, 1992.— 109 с.
- 33.Вакарица А. Ф., Мышкин В. А., Фархутдинов Р. Р. Некоторые вопросы токсикологии ионола. /Тез. Докл. 23-й научн. Конф. — Куйбышев.- 1981.- С. 31-34.
- 34.Василенко А. М. Основные принципы адаптогенного действия рефлекс-

- терапии. Итоги науки и техники. ВИНТИ. Физиология человека и животных. - 1985. - Т. 29.- С. 167-203.
- 35.Василенко А. М., Дуринян Р. А. Влияние рефлексотерапии на иммунную систему (обзор). - МРЖ. Разд. IX. - 1983.- № 1.- С. 12-19.
- 36.Вержбицкая Н. И., Кромин Д. А. Морфофункциональные параметры точек акупунктуры и связанных с ними внутренних органов в разных условиях эксперимента. — В сб.: Теория и практика рефлексотерапии. — Саратов. — Изд. Саратов. Ун-та, 1981.— С. 56-60.
- 37.Виноградова Г. А. Влияние репаративной регенерации печени на митотическую активность эпителия роговицы и эпидермиса у мышей. /Бюлл. Экспер. Биол. - 1960.- Т. 50.- №11.- С. 106-108.
- 38.Волкова Р. И., Годовиков Н. Н., Кабачник М. И. Карданов Н. А. и др. Мускаринолитическое действие некоторых аминокислотных эфиров оксикилфосфиновых кислот. /Докл. АН СССР. - 1982.- Т. 262.- № 2.- С. 479-482.
- 39.Воложин А. И. Патогенез нарушений обмена кальция в минерализованных тканях при длительной гипокинезии. Дисс... докт. Мед. Наук, М., 1977.- 345 с.
- 40.Воложин А. И. Рук. Влияние фосфорорганического М -холинолитика КГ-62 в эксперименте на сердечно-сосудистую и другие системы организма. Отчет по НИР. //ВНТИцентр. Сб. реф. НИР и ОКБ. Серия 8.- 1990.-№ 3.- Реф. 02890059923.
- 41.Галиулина М. В. Электролитные компоненты смешанной слюны человека в условиях физиологии и патологии полости рта. Автореф. Дисс... канд. Биол. Наук, М. 1988.16 с.
- 42.Ганнушкина И. В. Защитный эффект антиоксиданта ионола при ишемии мозга с рециркуляцией в эксперименте. /Пат. Физиол. — 1986.— Ко 3.- С. 36-38.
- 43.Гансбургский А. Н. Динамика массы тела лабораторных крыс в постнатальный период развития. /Архив анат. — 1989.— Т. 97.— № 11. — С. 27-31.
- 44.Герловин Е. Ш. Регенерация подчелюстной слюнной железы при сохранной общей иннервации и денервации. — В кн.: Гистогенез и реактивность тканей. - 1958.Л. Труды ЛСГМИ, Т. 42-С. 132-154.
- 45.Голиков С. Н. Долго-Сабуров В. Б., Елаев Н. Р., Кулешов В. И. Холинэргическая регуляция биохимических систем клетки. — М.: Медицина, 1985. - 224 с.
- 46.Гололобова М. Т. Митотическая активность эпидермиса, прилежащего к ране и эпителия роговицы крыс в условиях длительного непрерывного освещения. /Бюлл. Экспер. Биол. - 1960.- Т. 50. - № 9.- С. 96-100.
- 47.Горанов И., Константинов Н., Мазгалов Ж. Промени в теглото на тимуса на експерименталии животни след остронаване на слиунхените жлезии.// Экспер. Мед. И Морф. - 1977.- Т. 16.№ 2.- С. 67-72.
- 48.Граменецкий Е. М. Прижизненная окраска клеток и тканей. — Л. Медгиз: 1963.151 с.
- 49.Губерская Т. А. Региональное кровообращение околоушной и подчелюст-

- ной слюнных желез и коррекция его нарушений у больных хроническим сиа-
ладенитом. Автореф. Дисс... канд. Мед наук. — М., 1991.— 26 с.
50. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиат-
рии. — Л.: Медицина, 1990.— 176 с.
51. Гусак П. П. Митотическая активность и клеточный состав ацинусов у ре-
генерирующих внеглазничной слезной железы и подчелюстной слюнной же-
лезы. /Бюлл. Экспер. Биол. - 1980.- Т. 89.№7.- С. 99-101.
52. Гусак П. П. К анализу некоторых узловых моментов регенераторной реак-
ции. Арх. Анат. - 1975.- Т. 49,№ 6.- С. 102 - 106.
53. Гусев А. И. см. Храмова Н. И.
54. Гуткин В. И. Биофизические основы секреции органического макромоле-
кулярного продукта клетками слюнных желез. /Успехи физиол. Наук. - 1976.-
Т. 7.№. 1.- С. 94-117.
55. Гуцин Г. В. Адренэргические и холинэргические механизмы регуляции
функций лимфоидных клеток. Автореф. Доктора... мед наук. Санкт-Петер-
бург. - 1992.36 с.
56. Давыдов Б. В., Голиков П. П. Влияние дибунола на уровень альфа-токефе-
рола в тканях, мембранах эритроцитов и плазме крови крыс при инфаркте
миокарда. /Пат. Физиол. — 1988.— № 2.— С. 33-36.
57. Дадабаев А. Е. Лечение гнойных ран в условиях поликлиники. // Здраво-
охранение Таджикистана. — 1987.— № 7.— С. 58-62.
58. Дедвариани Д. Ш. Некоторые аспекты патогенеза хронического паротита
и его лечение. Дисс... канд мед. Наук. — Л., 1988.119 с.
59. Девятков Н. Д., Голанд М. Б., Реброва Т. Б. Радиоэлектроника и медицина
(о возможности использования некоторых аналогий). // Изв. Вузов СССР. Ра-
диоэлектроника. - 1982.- Т. 25.№ 9.- С. 3-8.
60. Денисов А. Б. Изучение клеточной реактивности при ожоговой болезни
(экспериментальное исследование). Дисс... канд. мед. Наук. — М., 1974.- 142
с.
61. Денисов-Никольский Ю. И., Докторов А. А., Матвейчук И. В. Морфоло-
гическая характеристика минеральной фазы кости. /Бюлл. Экспер. Биол. -
1990.- Т. 113.- № 6.- С. 614-616.
62. Детлаф Т. А., Детлаф А. А. Безразмерные критерии как метод количест-
венной характеристики развития животных. /В кн.: Мат. Биол. разв. - М.
Наука. 1982.С. 25-39.
63. Дисветова В. В. Лечение лучевых и трофических язв кожи антиоксидан-
том дибунолом. Автореф. Дисс... канд. Мед наук. — М., 1970.20 с.
64. Долго-Сабуров В. Б., Шорохов Ю. А. Молекулярные механизмы функ-
ционирования мускариновых рецепторов. — Итоги науки и техники.
ВИНИТИ. Серия. Фармакология. Химиотерапевтические средства. — М. —
1989.Т. 19.
65. Донцов В. И. Применение теории гиперцикла для анализа процессов меж-
клеточной регуляции пролиферации тканей. /Успехи совр. Биол. — 1986.- Т.
101. Вып. 1.- С. 18-29.

66. Дубров А. П. Симметрия биоритмов и реактивности. — М.: Медицина. - 1987.- 176 с.
67. Дударь Л. В., Гусак М. В. Изменение ферментного спектра слюны при остром и хроническом панкреатите. /Врач. Дело. — 1980.— № 12.— С. 32-34.
68. Дуринян Р. А. Методологические проблемы рефлексотерапии. — В кн.: Итоги науки и техники. ВИНТИ. Физиология человека и животных. М. - 1985.- Т. 29-С. 3-38.
69. Дьяконов В. П. Справочник по расчетам на микрокалькуляторах. - М.: Наука. - 224 с.
70. Епанечников В. А., Цветков А. Н. Справочник по прикладным программам для микрокалькуляторов. — М.: Финансы и статистика. — 1988.- 320 с.
71. Ефимов Е. А. Посттравматическая регенерация кожи (экспериментальное исследование). — М.: Медицина. — 1975.— 168 с.
72. Зайденберг М. А., Писаржевский С. А. и др. Исследование репаративных процессов в тканях ран экспериментальных животных после введения глицина. /Бюлл. Экспер. Биол. — 1981.— Т. 92.№ 11— С. 599-601.
73. Зайцев Г. Н. Оптимум и норма в интерпродукции растений. — М.: Наука. - 268 с.
74. Захаров В. М. Ассиметрия животных. М.: Наука. 1987.— С. 42-46.
75. Зырянова Т. Д. и соавт. К вопросу о повышении точности вычисления площадей раневых поверхностей. /Труды 1-ой Всесоюзн. Конф. По ранам и раневой инфекции. — М.: Медицина. 1977.— С. 122.
76. Иваницкий Г. Р., Кринский В.И., Морнев О. А. Автоволны: новое на перекрестках наук. — В кн.: Кибернетика живого. Биология и информация. - М.: Наука. 1984.- С. 24-37.
77. Иванов Ю. И., Погорелюк О. Н. Обработка результатов медико-биологических исследований на калькуляторах. — М.: Медицина. 1990.— 224 с.
78. Ивасенко П. И., Соколова Т. Ф. и др. Иммунологическая реактивность организма у больных с хроническими неопухолевыми заболеваниями околоушной слюнной железы. /Стоматология. — 1992.— Т. 71,№ 1.— С. 44-47.
79. Исанбаев Ч. И. Физиология фактора роста нервов и его роль при некоторых состояниях организма. — Ташкент.: Изд. Ибн-Сины. 1993.— 424 с.
80. Исанин Н. А. Исследование некоторых кинетических и физиологических характеристик ранних стадий пререплекативного периода в регенерации печени. Автореф. Дисс... канд. Мед наук. Л. — 1975.14 с.
81. Кактурский Л. В., Свищев А. С. Определение информативности различия средних показателей в морфометрических исследованиях//Арх. Патол. - 1982.- Т. 44,№ 7.- С. 78-79.
82. Календо Г. С., Журбицкая В. А. Неспецифический комплекс реакций в начальный период ответа клеток на слабые воздействия. /Цитология.1974 — Т.16, № 1- С.1365-1371.
83. Калюнов В. Н. Биология фактора роста первой ткани. — Минск.: Наука и техника, 1986.— 208 с.

84. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. Современные достижения и актуальные вопросы в проблеме муковисцидоза. /Вестн. Рос. АМН. — 1992.— № 4.- С. 34-39.
85. Карлсон. Б. М. Регенерация. М.: Наука, 1986. — 296 с.
86. Кассиль Г. Н. Внутренняя среда организма. — М.: Наука, 1983.— 227 с.
87. Киселева Р. Е., Пишков В. Н., Широкова Т. Ю. и др. Ультраструктура кожи при электроакупунктуре. /Ж. Невропат. И психиатр. Им. Корсакова, 1986.- № 4.- С. 521-526.
88. Клементов А. В. Болезни слюнных желез. — Л.: Медицина. 1975.— 112 с.
89. Коваленко А. Ф. Клинико-экспериментальное исследование патогенезе, диагностики и лечения заболеваний слюнных желез. Дисс... докт. Мед. Наук. Одесса. 1981. 507 с.
90. Колесов В. С. Хронические сиаладениты, сиалозы, синдромы с поражением слюнных желез (патогенез, клиника, дифференциальная диагностика и лечение). Дисс... докт. Мед. Наук. Киев. 1987. 396 с.
91. Колпаев К. К., Шаталов В. Н. Компенсация эндокринной недостаточности поджелудочной железы при частичной субтотальной ее резекции. /Бюлл. Экспер. Биол. - 1986.- Т. 2. № 7.- С. 18-20.
92. Комаров Ф. И., Коровкин Б. Ф., Меньшиков В. В. Биохимические исследования в клинике. — Л.: Медицина, 1976.— 384 с.
93. Комарова Л. Г. Биохимические параметры крови и слюны у детей при язвенной болезни. /Вопр. Охраны материнства и детства. — 1988.— Т. 33, № 7,- С. 13-16.
94. Комолев И. В. Кровоснабжение и регенерация печени. II. Эмпирическая формула увеличения во времени массы печени после частичной гепатэктомии. /Ред. Ж. Биофиз. - М. - 1990.- 15 с. ДЕП. В ВИНТИ 16.02.90. № 976-В90.
95. Конышев В. А. Стимуляторы и ингибиторы роста органов и тканей животных. — М.: Медицина, 1974. — 192 с.
96. Он же. Перенос информации в системах, регулирующих баланс веществ в организме. /Успехи физиол. Наук. — 1980.— Т. П.— Ко 1.— С. 100-119.
97. Коропов В. М. Материалы по патологической физиологии слюнных желез. — М.: Изд. и типограф. Моск. Вет. Акад. 1949. 251 с.
98. Коротько Г. Ф. Выделение ферментов железами желудка. — Ташкент. Ибн-Сина, 1971.
99. Красильникова Н. В. Суточный ритм митотической активности у мышей в условиях измененного пищевого режима. /Бюлл. Экспер. Биол. 1962.- Т. 54, № 11.- С. 95-97.
100. Кузьмак Н. И. Модификация метода определения серомукоидов в сыворотке крови. /Лаб. Дело. — 1973, № 3.— С. 153-155.
101. Кульчицкий К. И. Роль биологического моделирования в морфологических исследованиях. (Обзор). /Арх. Анат. — 1969.— Т. 56, № 8.— С. 91-98.

102. Кусень С. И., Стойка Р. С. Молекулярные механизмы в действии полипептидных факторов роста. — М.: Наука, 1985. — 240 с.
103. Кухлинг Х. Справочник по физике. Пер. с нем. М.: Мир, 1982. — 520 с.
104. Лагучев С. С. Гормоны и митотический цикл клетки. — М.: Медицина, 1975. — 176 с.
105. Левицкий А. П., Коваленко А. Ф., Голуб Г. Б., Сапаргельдыев Н. Б., Чулак Л. Д. Ферменты в диагностике и лечении заболеваний слюнных желез. — Душанбе.: Ирфон. — 1991. — 208 с.
106. Лакин К. М., Зорян Е. В., Александрова Г. М., Ефремова Г. Н. Определение содержания лекарственных веществ в слюне в клинических и экспериментальных исследованиях фармакокинетики. // Фарм. и токсикол. - 1987. - Т. 50. - № 4. - С. 93-100.
107. Линдер Д. П., Большаков И. Н., Поберий И. А., Стеценко О. Н. Зависимость заживления раны от состояния иммунной системы. // Арх. патол. - 1982. - Т. 44, № 11, С. 30-38.
108. Лиознер Л. Д. Регенерация и развитие. — М.: Наука, 1982. — 166 с.
109. Он же. ред. Компенсаторная гипертрофия органов млекопитающих и человека. — М.: Гос. Изд. Мед. Лит-ры. — 1963. — 318 с.
110. Лиознер Л. Д., Бабаева А. Г., Маркелова И. В. Регенерационные процессы и их изучение в СССР. — М.: Изд. МГУ. — 1990. — 106 с.
111. Литинская Л. Л., Оглоблина Т. А. и др. Динамика рН в лизосомах и цитоплазме клеток культуры тканей при прижизненном измерении с помощью индикаторного красителя нейтральный красный. / Цитология. — 1982. - Т. 24. - № 10. - 1215-1218.
112. Масленников В. Д., Михеева А. И. Количественное определение сахара в моче ортотолуидиновым методом. / Лаб. Дело. — 1970, № 10. — С. 588-589.
113. Махинько В. И., Никитин В. Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс. — В кн.: Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. Киев. — 1975. - С. 308 - 326.
114. Мачавариани А. А. Функциональное состояние околоушных слюнных желез у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Дисс... канд. Мед наук. — Тбилиси. — 1975. 169 с.
115. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление. — М.: Медицина. — 1991. 272 с.
116. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. — М.: Наука. - 1981. - 278 с.
117. Меньшиков В. В. Руководство по клинической лабораторной диагностике. М.: Медицина. 1982.
118. Михайленко Н. Н. Возрастные особенности клинического течения и лечения неспецифических паротитов. Автореф. Дисс... канд. Мед. Наук. - Киев. - 1986. - 24 с.
119. Михайлов В. П., Катинас Г. С. Тканевой гомеостаз и его механизмы. / Арх. Анат. - 1984. - Т. 87. - № 9. - С. 5-13.

120. Михайлов В. В., Русанова А. Г. К механизму изменения электролитного и углеводного обмена в подчелюстной слюнной железе при экспериментальном ботулизме у крыс. /Вопр. Мед. Химии. — 1980.— в. 1-С. 99-104.
121. Михайлов В. В., Чикина Н. А., Белопольский А. А. К механизму нарушения обмена гистамина в слюнной железе при экспериментальном ботулизме. /Там же. 1980-.В. 3. - С. 347 - 350.
122. Марахова И. И. Ионный транспорт и пролиферация клеток. /Цитология. - 1991.- Т. 33, № 11,- С. 67-77.
123. Мотлох Н. Н. Регенерация как проблема биологической физики. Методологические аспекты. — Пущино: Ин-т биол. Физики. — 1985.— 72 с.
124. Музыченко В. Г. Применение массо-ростовых соотношений в клинической медицине. /Врач. Дело. — 1984.— № 1.С. 21 — 23.
125. Неустроев В. В., Коротких Н. Г., Савенок В. У. Оптимизация хирургического лечения опухолевых и неопухолевых болезней околоушной слюнной железы. /В кн.: Материалы междунар. конф. челюстно-лицевых хирургов. Санкт-Петербург. — 1994.— С. 75-75.
126. Нурмухамбетов А. Н. и соавт. Кадмий индуцированные нарушения сократительной функции миокарда крыс и их предупреждение антиоксидантом ионолом. /Пат. Физиол. — 1988. № 6.— С. 19-21.
127. Пальмина Н. П., Гаинцева В. Д.. Исследование синтетических и природных антиоксидантов. — М.: Наука. 1992.— С. 93-95.
128. Переслегина И. А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей. /Лаб. Дело. 1989.- № 11.- С. 20-23.
129. Петрович Ю. А., Колосовский В. М., Подорожная Р. П. Методы оценки функционального состояния слюнных желез при экспериментальных моделях патологических и физиологических процессов. — В кн.: Принципы экспериментального моделирования патологических процессов. (Тез. Докл. Республ. конф. патофизиол.). Киев.: Здоровье. 1967.— С. 106-108.
130. Петрович Ю. А., Подорожная Р. П., Колосовский В. М. Селективная секреция слюнных желез крыс после введения анионов и влияние на них барбитуратов. /Бюлл. Экспер. Биол. 1978.— Т. 85, №. 6. — С. 693-696.
131. Пирс Э. Гистохимия. Пер с англ. М. Изд. Иностран. Л-ры. 1962. 962 с.
132. Пискунович М. Л., Яковлева В. И. Секреция слюнных желез в норме и патологии. /Здравоохран. Белоруссии. — 1985.— № 1.— С. 36-38.
133. Порадовская Т. П. О способе восстановления подчелюстной слюнной железы крыс после резекции и ожога. /Онтогенез. — 1971.— Т. 2. № 6.— С. 586-590.
134. Она же. Реакция ацинозного эпителия подчелюстной слюнной железы крыс на повреждение. /Бюлл. экспер. биол. — 1972.— Т. 73.— № 6.— С. 100-102.
135. Полежаев Л. В. Природа нейротрофических явлений при регенерации и эксплантации. /Успехи физиол. Наук. — 1982.— Т. 13, № 3.— С. 31-56.
136. Полуэктов Н. С. Методы анализа по фотометрии пламени. — М.: Химия. 1967.- 308 с.

- 137.Портнов Ф. Г. Электропунктурная рефлексотерапия. Рига.: Зинанте. 1987. 352 с.
- 138.Пужака Х. Я. О значении вегетативной нервной системы в регуляции процессов деления клеток. Дисс... канд. Биол. Наук. — Рига. — 1959.213 с.
- 139.Рабинович И. М. Гландулярная форма афтозного стоматита. Дисс... канд. Мед. Наук. - М. - 1985. 137 с.
- 140.Рехтер С. Д., Миронов А. А. Репаративная регенерация эндотелия саморегулирующийся процесс? /Арх. Анат. — 1990.— Т. 99,№ 10.— 83-88.
- 141.Розен В. Б. Основы эндокринологии. — М.: Высшая школа. 1984.336 с.
- 142.Розен Р. Принцип оптимальности в биологии. Пер. с англ. — М.: Мир. - 1969.215 с.
- 143.Розенберг П. А., Бялко Н. К. Химические методы исследования биологических субстратов в профпатологии. — М: Медицина. 1967.183 с.
- 144.Розенблатс А. В. Динамика изменений оксигенации и некоторых окислительных процессов в патогенезе и лечении экспериментального гнойного воспаления слюнных желез. Автореф. Дисс... канд. Биол. Наук. М. — 1990.- 18 с.
- 145.Романов С. Н., Арцишевская Р. А., Мисник Л. И., Пузина Л. С. Оценка функционального состояния клеток и тканей по их способности освобождаться от чуждых для них веществ//Бюлл. exper. Биол. — 1975.— Т. 79,№ 1.- С. 88-90.
- 146.Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическое моделирование в биофизике. — М.: Наука. 1975.343 с.
- 147.Романчиков Ю. М. Факторы роста, вторичные мессенджеры и онкогены. /Успехи совр. Биол. - 1991.- Т. 111,№ 1.- С. 19-33.
- 148.Ромачева И. Ф., Юдин Л. А., Афанасьев В. В., Морозов А. Н. Заболевания и повреждения слюнных желез. — М.: Медицина, 1987.— 240 с.
- 149.Ронь Г. И. Хронические заболевания слюнных желез (эпидемиология, патогенез, дифференциальная диагностика, лечение сиалозов и сиаладенитов). Автореф дисс... доктора мед. Наук. — М. 1992.53 с.
- 150.Румянцев В. А. Водородный показатель слюны, зубного и язычного налета: нарушения, регуляция и клиническое значение. — Автореф. Дисс... канд мед. Наук. — Калинин, 1989.— 22 с.
- 151.Рыбалов О. В. Клиника, диагностика, лечение и профилактика острого и хронического сиаладенитов у детей. Автореф дисс... докт. Мед. Наук. - М. 1987.42 с.
- 152.Сазама Л. Болезни слюнных желез. — Прага.: Авиценум. — 1971.- 252 с.
- 153.Саркисов Д. С. Регенерация и ее клиническое значение. — М.: Медицина, 1970. - 282 с.
- 154.Он же. Очерки по структурным основам гомеостаза. — М.: Медицина. -

1977.- 349 с.

155. Он же. ред. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство. — М.: Медицина, 1987.— 448 с.

156. Семененя И. Н. Влияние возбуждения и блокады м - холинореактивных систем мозга на жирно-кислотный состав и содержание холестерина липопротеидов плазмы крови при эмоциональном стрессе. /Ред. Ж. Фарм. И токсикол. М., 1988.8с., Деп. ВИНТИ № 4955-В88.

157. Сенчилов О. И. Ультразвуковая диагностика заболеваний слюнных желез. Автореф. Дисс... канд. Мед. Наук. — М. 1991.16 с.

158. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. Пер. с болг. — М.: Медицина, 1968.— 419 с.

159. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). — М.: Медицина, 1981. — 312 с.

160. Славин Г. И. Выбор эмпирической зависимости. Программа для МК. //Наука и жизнь. - 1988, № 2. С. 113.

161. Сobotка Л., Шимек И. Отношение лимфатической ткани к регенерационным процессам. /Чехосл. Мед. — 1983.— Т. 6, № 3. — С. 178-180.

162. Соколов Д. К. Математическое моделирование в медицине. — М.: Медицина, 1974.- 175 с.

163. Солнцев А. М., Колесов В. В., Киндрась И. Б. Новый способ лечения хронических воспалительных процессов в околоушной железе. //VIII Всесоюзный съезд стоматологов. Тезисы. 1987. Т. 2.— С. 268-269.

164. Струков А. И., Хмельницкий О. К., Петленко В. П. Морфологический эквивалент функции. Методологические основы. — М.: Медицина, 1983. - 207 с.

165. Стрюк Э. В. Влияние комплекса антиоксидантов на репаративный остеогенез нижней челюсти. /Тез. Докл. Обл. Конф. Полтава. — 1986.— С. 83-84.

166. Сукманский О. И. Биологически активные вещества слюнных желез. Киев: Здоровье. 1991.- 112 с.

167. Тимашкевич Т. Б. Пути и механизмы регенерации пищеварительного тракта у позвоночных. — М.: Наука, 1978. — 184 с.

168. Она же. Восстановление органов и значение количества удаленной ткани. — В кн.: Условия регенерации органов у млекопитающих. — М.: Медицина, 1972.- С. 21-73.

169. Тихонов В. Н., Шитиков В. К., Мирошниченко И. А., Ковалев А. Ф. Анализ изменений массы внутренних органов в токсикологическом эксперименте. /Фармакол. и токсикол. - 1984.- № 5.- С. 113-116.

170. Тодоров И. Клинические исследования в педиатрии. - София.: Медицина и физкульт. 1963.— Пер. с болг. — 669 с.

171. Уголев А. М. Некоторые методы изучения сравнительной физиологии слюноотделения. /В кн.: Опыт изучения регуляций физиологических функций. - М. - Л.: Изд. АН СССР. - 1953.- Т. II. - С. 239-246.

172. Урбутене Д. Болезни слюнных желез и их связь с другими заболеваниями. // В кн.: Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины. Вильнюс. — 1980. — С. 147-148.
173. Уоткинс Дж., Леви С. Дж. Ред. Реакции немедленного типа при анестезии. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1991. — 152 с.
174. Федоров Н. А., Кахетелидзе М. Г. Эритропоэтин. — М.: Медицина. - 1973. 191 с.
175. Фрейдлин Л. И., Николаев А. А., Фрейдлин Б. Л., Белковый буфер в смешанной слюне человека. // Стоматология. — 1985. — Т. 64, № 3, — С. 16-17.
176. Хайлов К. М. Биологическая организация и информация. // Журн. Общ. Биол. - 1966. - Т. 37, № 4, - С. 436-447.
177. Хауликэ И. Вегетативная нервная система (анатомия и физиология). - Пер. с рум. - Бухарест.: Мед. Из-во. 1978. - 350 с.
178. Холендер М., Вульф Д. Непараметрические методы статистики. — Пер. с нем. — М.: Финансы и статистика. — 1983.
179. Храмова Н. И. Получение и обработка иммунных сывороток. // В кн.: Иммунохимический анализ. — М. Медицина, 1968. — С. 5-20.
180. Цой Г. К., Елецкий Ю. К., Нечаева Н. В. Морффункциональный анализ реакции околоушной слюнной железы при нарушении ее симпатической иннервации. // Арх. анатом. — 1976. — Т. 70, № 5, С. 68-73.
181. Чучалин А. Г., Сомильчук Е. И. Муковисцидоз - состояние проблемы. // Тер. арх. - 1993. - Т. 65, № 3. - С. 3 - 9.
182. Шмальгаузен И. И. см. Детлаф Т. А.
183. Шмаков А. Н., Апарович Г. Г., Труфакин В. А. Влияние сингенных тимочитов на пролиферацию эпителия тонкой кишки. // Бюлл. Экспер. Биол. и мед. - 1986. - Т. 111, № 7. - С. 84-86.
184. Шелест А. Е. Микрокалькуляторы в физике (справочное пособие). - М.: Наука, 1988. - 272 с.
185. Шорников Б. С. Дисперсионный анализ влияния частичной гепатэктомии на разнообразия функциональной активности паренхиматозных клеток печени крыс. — В кн.: Математические методы в биологии. — М.: Изд. МГУ. 1972. С. 91-100.
186. Яблонцев Н. Н. Феномен повышенной электропроводимости функционально-активных точек и тучные клетки. — В кн.: Диагн. и терапевт. аппаратура рефлексотерапии и биофиз. методы диагн. — Калинин.: Изд. Калинин. Гос. Ун-та, 1983. - СМ. 22-32.
187. Яременко М. С. Механизм образования водно-солевого состава секрета слюнных желез. // Успехи физиол. наук. — 1976. - Т. 7, № 1, 118-132.
188. Allan B. J., Izutsu K. T. Cyclic nucleotide response in control and cystic fibrosis labial glands. // Am. J. Physiol. - 1990. - Vol. 258, ¹ 6 (part 2). - P. 1320-1326.
187. Aloe I., Cozzari C., Levi-Montalcini R. Cyclocytidine induced release of nerve growth factor from mouse submandibular gland enhances regeneration of sympathetic fibers in adult mice. // Brain Res. - 1985. - Vol. 332, ¹, P. 259-269.
188. Anderson D. J., Hector M. P., Linden R. W. A. The possible relation between

- mastication and parotid secretion in the rabbit. //J. Physiol. (Gr. Brit.). - 1985.- Vol. 364,P. 19-29.
- 189.Aoyagy I., Adochi K. et al. The effect of histamine on epidermal outgrowth: its possible dual role as an inhibitor and stimulator. //J. Invest. Dermatol. - 1981.- Vol. 76, ¹ 1. - P. 24-27.
- 190.Arrigu M., Myers E. The surgical management of chronic parotitis. //Laryngoscope. - 1990.- Vol. 100,¹ 12. - P. 1270-1275.
- 191.Asking B., Clarce G., Garrett J. R., Proktor G. B. //J. Physiol. (Gr. Brit.). - 1987.- Vol. 390,H. 171P.
- 192.Bail W. Two independently regulated secretory systems with the acini of the submandibular gland of the perinatal rat.//Europ. J. Cell Biol. — 1984.— Vol. 33, ¹ 1. - P. 112-122.
- 193.Banks B. E., Vernon C. A., Warner J. A., Nerve growth factor has antiinflammatory activity in the rat hindpaw oedema test. //Neurosci. Lett. -1984.- Vol. 47,¹ 1. - P. 41-45.
- 194.Baxter P. Water secretion and embryological layers in cystic fibrosis. //J. R. Coll. Physicians. L. - 1990.- Vol. 24,¹ 2,P. 98-100.
- 195.Benedek-Spok E., Szekery T. Long-term follow-up of the effect of tympanic neurectomy on sialadenosis and recurrent parotitis. //Acta Otolaryngol. Stockh. . - 1985-Vol. 100,¹ 5-6. - 437-443.
- 196.Berg T., Johansen L., Poulsen K. Exocrine and endocrine release of kallikrein after reflex — induced salivary. //Acta Physiol. Scand. — 1990.— Vol. 139,¹ 1. - P. 29-37.
- 197.Bergmeyer H. U. Methods of enzymatic analysis. 1965.
- 198.Bernfield M. R. Progress in birth defects research. // Calif. Med. — 1970.- Vol. 112,¹ 2. - P. 26-42.
- 199.Bessey O. A., Lawry O. H., Broek M. J. Method for rapid determination of alkaline phosphatase with 5 cubic millimeter of serum. //J. Biol. Chem. — 1946.Vol. 164,No7. - H. 321-329.
- 200.Bozzini C. E., Alippi R. M., Barelo A. C., Elverdin I. C. Immunoreactive erythropoietin in rodent submaxillary gland. Autonomic control of exocrine secretion and factors influencing its concentration.//Acta odontol. Latinoam. - 1990.- Vol. 5,¹ 1. - P. 5-12.
- 201.Brush G., Harrison G. A., Boyce A. I., Lourie I. A. Parotid gland enlargement and female reproductive performance in a Papua New Guinea highland population. //Ann. Hum. Biol. - 1989.- Vol. 16,¹ 5.- P. 437-441.
- 202.Cameron I. L. Cell renewal in the organs and tissue of the nongrowing adult mouse. //Texas Rep. Biol. Med. - 1970.- Vol. 28,¹ 3, P. 203-248.
- 203.Camper C. N., Tocci A. A., Hossauy A. B., Curbelo N. M., Devalle J. J. Sialic acid content in the hypertrophic submaxillary and retrolingual glands of incisor-amputated rats. //J. Dent. Res. - 1970.- Vol. 49,¹ 2. - P. 346-349.
- 204.Cheung H. S. et al. Mitogenic activity of hydroxyapatite: requirement for somatomedin C. //J. Cell Physiol. - 1986.- Vol. 128,¹ 2. - P. 143-148.
- 205.Chiang T. M., Beachey E. H., Rang A. H. Interaction of a chick skin collagen

- fragment (alpha-CB5) with human platelets. Biochemical studies during the aggregation and release reaction. //J. Biol. Chem. — 1975.Vol. 250,¹⁷. — 6916-6922.
- 206.Collins F. Cystic fibrosis: molecular biology and therautic implication // Science. - 1992.- Vol. 256. - P. 774-779.
- 207.Cruese J. L., Knechtle S. J. et al. Alpha-1-adrenergic effects and liver regeneration. //Hepatology. 1987.- Vol. 7,^{1 6}.- P. 1189-1194
- 208.Curbelo H. M., Arias N. H., Houssay A. B. Histometric comparison between two types of submaxillary gland hypertrophy in mice. //Comun. Biol. — 1987.- Vol. 6,¹. - P. 23-29.
- 209.Dabrowski R., Maslinski Cz. The role of histamine in wound healing. II. The effect of antagonists and agonists of histamine receptors (H1 and H2) on collagen levels in granulation tissue. //Agents and Actions. — 1981.— Vol. 11,^{1 1-2}.- P. 122-124.
- 210.Davis P. B. Pathophysiology of cystic fibrosis with emphasis on salivary gland involvement. //J. Dent. Res. - 1987.- Vol. 66,¹ (Spec. Iss.) Febr., P. 667-671.
- 211.Davies H., Bagg J. Examination of submandibular fluid in cystic fibrosis. //Acta Univ. Carol. (Med) [Praha] - 1990.- Vol. 36,^{1 1-4}.- P. 84-85.
- 212.Doherty P., Walsh F. S. //Ganglioside GM1 antibodies and beta-cholera toxin bind specificalli to ermbrionic chick dorsalrootganglion neurons but do not modulate neuritic regeneration. //J. Neurochem. —1987.— Vol 48,¹⁴.- P. 1237-1244.
- 213.Domon V., Okano T., Sasaki T., Sakamura T. Regression of the mouse parotid gland induced with isoproterenol. //Cell and Tisse Kin. — 1978.— Vol. 11,¹⁵. - P. 567-571.
- 214.Earp H. S., O'Keefe E. J. Epidermal growth factor receptor number decreases during rat liver regeneration. //J. Clin. Invest. — 1981.— Vol. 67,¹⁵. - 1580-1583.
- 215.Edwars A. V., Titchen D. A. Synergism in the autonomic regylation of parotid secretion of protein in sheep. //J. Physiol (L). - 1992.- Vol. 451.- P. 1-15.
- 216.Edwars A. V., Garrett J. R., Proctor G. B. Effect of parasympathectomy on the protein composition of sympatheticalli evoked submandibular saliva from cats. //J. Physiol. - 1989.- Vol. 410.- P. 43.
- 217.Elverdin I. C., Kanyuki M. O., Stefano F. J., Percec C. I. Physiological role of alpha — adrenoreceptors in salivary secretion. //Acta Odont. Latinoam.- 1990.- Vol. 5,¹. - P. 31-38.
- 218.Enerback L. The gut mucosal mast cell. // Endocytosis and exocytosis. Host Def. Symp. Celebration. 10thAnniv. Univ. Linkoping. Linkoping. 1980.Basel e. a. 1981.P. 222-232.
- 219.Franzen L., Norrby K. Local mitogenic effect of tissue mast cell secretion. //Cell and Tissue Kinet. - 1980.- Vol. 13,^{1 6}.- P. 635-642.
- 220.Franzen L., Norrby K. A tissue model for quantitative studies on time course of healing, rate of healing, and cell proliferation after wounding. //Acta pathol., Microbiol. et immunol. Scand. - 1983.- Vol. A91, №4. - P. 281-289.

221. Fujiwara R. Электронно-микроскопическое изучение влияния гистамина на рост грануляционной ткани. //Окаяма игаккай дзасси. — 1978.— '7-8.- P. 949-968.
222. Garrett J. R., Kleinger A. H., Parson P. A. Permeability of canine submandibular glands to blood-borne horseradish peroxidase during parasympathetic secretion. //J. Exp. Physiol. - 1982.- Vol. 67,¹ - P. 31-39.
223. Garrett J. R., Thulin A. Structural changes associated with parotid "degeneration secretion" after post — ganglionic sympathectomy in rats. //Cell and Tissue Res. - 1975.- Vol. 162,¹ 1.- 1-12.
224. Griffith Q. Ed. The rat in Laboratory investigation. Philadelphia. 1942.
225. Green L. A., Tomita I. A., Varon S. Growth-stimulating activities of mouse submaxillary enteropeptidases on chick embryo fibroblasts in vitro. // Exp. Cell. Res. - 1971. - Vol. 64.- P. 387 - 395.
226. Gronblad-Saksela E. Syljrn vasta-aineidenalklupera.//Proc. Finn. Dent. Soc. - 1986.- Vol. 82,¹⁴ - P. 233-235.
227. Grundbacher F. J. Variation in levels of immunoglobulins A, G and E in human saliva // Arch. Oral Biol. - 1988.- Vol. 33,¹ 2.- P. 121-126.
228. Guy J., Ellis F. A. et al. Antioxidant enzymes reduce loss of blood — brain barrier integrity in experimental optic neuritis. //Arch. Ophthalmol. — 1989.- Vol. 107,¹⁹ - C. 1359-1363.
229. Hauser-Cronberger C., Alberger K., Saria A., Hacker G. W. Neuropeptides in human salivary (submandibular and parotid) glands. // Acta Otolaryngol. (Stockh.). - 1992. - Vol. 112,¹² - P. 343-348.
230. Hein J., Broch J. Secretory immunoglobulin A (sIgA) in parotid saliva of patient with cystic fibrosis. //Kinderartzl. Prax. — 1989. — Vol. 57,¹³ — P. 133-140
231. Hellweg R., Wohrle M. et al. Diabetics mellitus-associated decrease in nerve growth factor levels is reversed by allogenic pancreatis islet transplantations. //Neurosci Lett. - 1991.- Vol. 12,¹¹ - 1-4.
232. Heumann R. regulation of the synthesis of nerve growth factor. //J. Exp. Biol. - 1987.- Vol. 132.- P. 133-150.
233. Hioki S., Niwa K. et al. The effects an incisal bite plane on rat sublingual glands. // J. Dent. Res. - 1983.- Vol. 62,¹ 6.- 715-720.
234. Hirano N., Manabe T., Tobe N. Cellular alteration of parotid gland of rats with acute pancreatitis induced by cerulein. // Int. J. Pancreatol. — 1991. — Vol. 10,¹³ 4.- H. 217-227.
235. Hirasawa J., Asahi S. et al. Salivary epidermal growth factor in patient with peptic ulcer. //Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. — 1991.— Vol. 88,¹⁴ - P. 1043-1050.
236. Humphreys-Beher T. G. Restoration of alpha-lactalbumin-inhibited rat parotid salivary gland hypertrophy and hyperplasia by agents specific for membrane glycoprotein No — acetylglycosamine.//Arch. Oral Biol. — 1989.— Vol. 34,¹ 10.- P. 811-819.
237. Humphreys-Beher M. G. et al. Isoproterenol-mediated parotid gland hypertro-

- phy is inhibited by effectors as 4 beta-galactosyltransferase. //J. Biol. Chem. - 1987.- Vol. 262,¹ 24.- P. 11706-11713.
- 238.Hunsinger R. N., Brasher T. W., Cheung H. C. The hypervitaminosis A rat, a model for mucin hypersecretion in cystic fibrosis? //Med. Hypotheses. 1989.- Vol. 28,¹2. - P. 81-84.
- 239.Ikeno T., Nasu, J., Kuzuya H. Quantitative changes in amylase activity in the salivary glands, pancreas saliva and serum after administration of isoproterenol, pilocarpine and acetylcholine. // J. Dent. Res. — 1983.— Vol. 62,¹1. - P. 56-57.
- 240.Immenkamp M. Experimentelle Speicheldrüsen (Sialadenosen) nach Incisionen und Katecholaminwirkung. // Dtsch. Zahnartz. Z. -1969. - B. 24.- S. 27-36.
- 241.Izutsu R. N., Ensign W. Y. et al. Potassium release in labial glands from controls and patient with cystic fibrosis. //Lab. Invest. — 1989. — Vol. 60,¹1. - H. 158-160.
- 242.Jensen IL., Brodin H., Berg T., Aars H. Parotid secretion of fluid, amylase and kallikrein during reflex stimulation under normal conditions and after acute administration of autonomic blocking agents in man. //Acta Physiol. Scand. - 1991.- Vol. 143,3. - P. 321-329.
- 243.Kaniuki M. et al. Sympathetic and parasympathetic nerves regulate postsynaptic alpha-2-adrenoreceptor in salivary glands. //J. Pharmacol. And Exp. Ther. - 1986.- Vol. 239,¹2. P. 488-493.
- 244.Koo P. H., Stach R. W. Interaction of nerve growth factor with murine alpha-macroglobulin. // J. Neurosci. 1989.- Vol. 22,¹ 3.- P. 247-261.
- 245.Katoh-Semba R., Semba R., Kashiwamata S., Kato K. Sex-dependent and sex-independent distribution of the beta-subunit of nerve growth factor in the central nervous and peripheral tissue of mice. // J. Neurochem. — 1989. — Vol. 1989,№ 5.- P. 1559-1565.
- 246.Keji S., Yingqin L., Lin Z. Гистологические и гистохимические изменения гранулированных (клеток концевых отделов) поднижнечелюстных желез во время регенерации печени после ее резекции у крыс. // Цзепоу сюэбао, Acta anat. Sin. - 1988. - Vol. 19,¹ 2.- P. 195-200.
- 247.Kenyor A. J., Ramos L., Michael E. B. Histamine-induced suppressor macrophage inhibits fibroblast growth and wound healing. //Amer. J. Vet. Res.- 1983.- Vol. 44,¹11. - P. 2164-2166.
- 248.Kimura H., Watanabe Y. et al. Six cases of anesthesia mumps. // Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. - 1993.- Vol. 96,¹ 11.- P. 1915-1921.
- 249.Konopka L. M., May V., Farehand C. J. Galanin-like in innervation of the rat submandibular and sublingual salivary gland: origin and effect on acinar cell membranes. // J. Comp. Neur. - 1992.- Vol. 317,¹3. - P. 271-282.
- 250.Kishimoto Y. A study on changes of liver and salivary glands in rats with experimentally induced liver injuries. Pathological and biochemical observations. //Shikwa Gakuho. - 1990.- Vol. 90,¹6. - P. 817-836.
- 251.Komijma K., Habobick B. F., Tumher S. K. Whole, submandibular, and pa-

- rotid saliva — mediated aggregation of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. // *Inf. Immun.* - 1989.- Vol. 57,¹ 4.- P. 1299-1304.
- 252.Konturek P. K., Brozowski T., Konturek S. J., Dembinski A. Role of epidermal growth factor, prostoglandin, and sulfhydryls in stress-induced gastric lesions. // *Gastroenterology.* - 1990. - Vol. 99,¹6. - P. 1607-1615.
- 253.Lahtivirta S., Koistilinen J., Hervonen A. Effect of sialectomy on the superior cervical ganglion sympathetic neurons in young adult and aged mice. // *Mech. Ageing Dev.* - 1992.- Vol. 62,¹1. - P. 25-33.
- 254.Lawman M. J. P., Boyle M. D. P., Gee A. P., Young M. Nerve growth factor accelerates the early cellular events associated with wound healing. // *Exp. And Mol. Pathol.* - 1985. - Vol. 43,¹2.- P. 274-281.
- 255.Leeb I. J. Ethionine — induced parotid acinar cell mitotic activity in the rat. // *J. Dent. Res.* - 1978.- Vol. 57,¹ 9-10.- P. 915-916.
- 256.Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: 35 years later. // *Science.* - 1987.- Vol. 237.- P. 1154-1162.
- 257.Lie T. S., Yasuda K., Hoffer M., Otani Y. Thymus alteration in hepatic regeneration. // *Res. Exp. Med.* - 1987.- Vol. 187,¹ 5.- P. 379-384.
- 258 Lindena J., Trautschold I. Ductus thoracicus lymph in mice. Enzyme activities and protein content. // *Lymphology.* — 1983. — Vol. 16,¹4. — P. 247-249.
- 259.Litovski B., Boyer R et al. Decrease of pineal AMPc and TOH activity in the superior cervical ganglia after ablation of submaxillary glands in rats. // *C. R. Acad. Sci.* - 1992.- Vol. 314,¹ 6.- P. 267-271.
- 260.Luchelli-Fortis M. A. Rat salivary glands as a model for the study of adrenergic receptor modulation. *Acta Odont. Latinoam.* — 1990.— Vol. 5,¹1.- P. 25-30.
- 261.Lundberg J. M. Peptidergic control of the autonomic regulation system in the orofacial region. // *Pros. Finn. Dent. Soc.* — 1989. — Vol. 85,¹4-5. — P. 239-250.
- 262.Malfertheiner P., Kemmer T. Nervale Regulation der Speicheldrüsensecretion. // *Z. Gastroenterol.* - 1987.- Vol. 25,Suppl. ¹1. - S. 15-20.
- 263.Markku-L., Arje S. Studies on dog saliva. I. Some physico-chemical characteristics. // *Acta odont. Scand.* - 1971.- Vol. 29,¹2. - P. 205-214.
- 264.Martin P., Hopkinson-Walley J., Mc Cluskey J. Growth factors and cutaneous wound repair. // *Prog. Growth Factor Res.* - 1992.- Vol. 4,¹1. - P. 25-44.
- 265.Me Fadden L. R., Me Fadden K. D., Precionus D. S. Effect of controlled dietary consistency and cage environment on the rat mandibular growth. // *Anat. Rec.* - 1986.- Vol. 215,¹4. - P. 390-396.
- 266.Milstein B. Regeneration in the submaxillary gland of the rat. // *Brit. J. Exp. Path.* - 1950.- Vol. 31,¹5. - P. 664 - 669.
- 267.Minabe M. Regeneration of the rat submandibular glands after duct ligation. // *Kanagawa Shigaku.* - 1989.- Vol. 24,№ 8.- P. 484-500.
- 268.Moriguchi S., Takeda M. et al. Частота увеличения подчелюстных желез после интерстициальной лучевой терапии у больных с раком языка. // *Ган-но ринсе = Jap. J. Cancer Clin.* - 1988.- Vol. 34,¹ 15.- P. 2051.
- 269.Mornstad H., van Dijken J. Cyclic adenosine 3'5'-monophosphate levels in human parotid saliva at different secretion rates. // *J. Dent. Res.* — 1985.- Vol. 64,

- ¹³. - P. 441-442.
270. Morris P. A., Prout R. E. et al. Lipid analysis of the major salivary glands in the streptozotocin - diabetic rats and the effects of the insulin treatment. // Arch. Oral. Biol. - 1992. - Vol. 37,¹⁶. - P. 489-494.
271. Muir T. C., Pollock D., Turner C. J. the effect of electrical stimulation of the sympathetic nerves on the size and mitotic index of the rat salivary glands. // Br. J. Pharmacol. - 1973. - Vol. 49,¹, P. 186-195.
272. Muir T. C., Pollock D., Turner C. J. The effects of electrical stimulation on autonomic nerves and of drugs on the size of salivary glands and their rate of cell division. // J. of Pharmacol. And Exp. Therapeutics. — 1975. — Vol. 195,². - P. 372-381.
273. Muller R. M., Roomans G. M. Effects of reserpine treatment on the ultrastructure of rat parotid and submandibular gland. // J. Submicrosc. Cytol. - 1987.- Vol. 19,². - P. 283-289.
274. Nabel G., Galli S. J. et al. Induced T lymphocytes a factor that stimulates proliferation of cloned mast cells. // Nature. - 1981.- Vol. 291,⁵⁸¹³. - P. 332-334.
275. Naronha M., Dreiling D. A. et al. Parotid and the pancreas. IY. Parotid secretion after secretin stimulated as a screening test pancreatic dysfunction. // Am. J. Gastroenterol. - 1978.- Vol. 70,³. - P. 282-285.
276. Nicolau J., Fava-de-Moraes F., Rosa R. Glucose-6-phosphate de hydrogenase activity in the salivary glands of incisor-amputated rats. // Arch. Oral Biol. - 1978.- Vol. 23, ¹⁸. - P. 711-714.
277. Nicolau J., Ferreira F. D. Adenine nucleotide changes in the submandibular salivary glands of the rat following isoproterenol or incisor tooth amputation. // Arch. Oral Biol. - 1989.- Vol. 34,¹⁴. - P. 297-300.
278. Nitsuhashi M., Rayon D. G. Молекулярный и клеточный анализ рецепторов гистамина на культивируемых гладкомышечных клетках. // J. Cell Bioch. - 1989.- Vol. 46, ¹². - P. 183-192.
279. Norberg L. E. Experimental studies on the effect of irradiation on the salivary glands. // J. Electron. Microsc. - 1986. - Vol. 35, Suppl. 4. - P. 2871.
280. Norberg L. E., Abok K., Lundquist Per-G. Effect of ligation and irradiation on the submaxillary glands in rat. // Acta oto-laryngol. — 1988. — Vol. 105,¹⁻², P. 181-192.
281. Norrby K. Mast cell histamine, a local mitogen acting via H₂-receptors in nearby tissue cells. // Virch. Arch. — 1980.— Vol. B34, ¹. — P. 13-20.
282. O'Dell N. L., Sharawy M., Peminston C. Effect of prior culture and isoproterenol injections on the regeneration of rat submandibular gland autografts. // Anat. Rec. - 1983.- Vol. 206,¹. - P. 11-21.
283. Olsen P. S., Boesby S., Kirkegaard P et al. Influence of epidermal growth factor on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. // Hepatology. - 1988.- Vol. 8,⁵. - P. 992-996.
284. Ohmura E., Emoto N. et al. Salivary immunoreactive human epidermal growth factor in patients with peptic ulcer disease. // Hepato-Gastroenter. - 1987. - Vol. 34,¹⁴. - P. 160-163.

285. Palmer R. M. Eveson J. W. Chronic sialadenitis. An immunocytochemical study in humans. //Virchows Arch. — 1987.— Vol. A412, 1. - P. 73-78.
286. Payne A. P., Me Gadey J. Mast cell in the hamster Harderion: sex differences control and relation-ship to porphyrin. //J. Anat. — 1982. — Vol. 135, 13. - P. 451-461.
287. Peil J. Aspekte der biom athem atische Beschreibung von Wachstumsvorgangen. //Begenbauers morphol. Jahrb. - 1983.- Bd. 129, 1 4.-S. 385-393.
288. Peil J., Rother P. Quantitative und qualitative Aspekte der Darstellung von Altrnskurven der Gewebzussam ensetzung der menschlichen Unterkieferdruse durch Empirische Regression. //Gegenbaurs Morphol. Jahrb.- 1984.- Bd. 130, 13. — S. 461-472.
289. Picciarelli H. M., Oyhenart E. E., Terreros M. C. Variations of rat skull bone robustici evoced by malnutrition. //Am. J. Phys. Anthropol. — 1984-Vol. 64, 12. - P. 119-124.
290. Purushotham K. R., Dunn W. A., Schneyer C. A., Hymphreys-Beher M. G. A novel mechanisms for isoprenaline-stimulated proliferation of rat parotid acinar cells involving the epidermal growth factor receptor and cell surface galactosyl-transferase. //Biochem. J. - 1992.- Vol. 284, Pt. 3.- P. 767-776.
291. Rao M. S., Reddy J. K. Regeneration of the guinea pig parotid gland after 4-hydroxyaminoquinoline — 1-oxide-induced necrosios. // Proc. Soc. Exp. Biol. And Med. - 1976.- Vol. 153, 11.- P. 166-169.
292. Raper S. E., Burwen S. J. et al. Translocation of epidermal growth to the hepatocyte nucleus during rat liver regeneration. //Gastroenterology. — 1987.- Vol. 92, 15, Pt 1.- H. 1243-1250.
293. Rigas B., Korenberg J. R., Merrill M. V., Levine L. Prostaglandins E2 and E2 alpha are elevated in saliva of cystic fibrosis patients. //Am. J. Gastroenterol. - 1989. - Vol. 84, 11.- P. 1408-1412.
294. Rogers D. F., Alton E. W. et al. Tracheal potencial difference in the reserpine and isoproterenol rat models of cystic fibrosis. //Exp. Lung. Res. — 1990. - Vol. 16, 16. - P. 661-670.
295. Ross R., Vogel A., Davies R., Rainer E. The plateled derived growth factor and plasma control cell proliferation. //Hormone and cell culture. Book A Col. Spring. - Harbor. - 1979. - P. 3-16.
296. Sagstrom S., Sagulin G. B., Roomans G. M., Effect of duct obstruction on structure, elemental composition, and function of submandibular glands. //Scaning Microsc. - 1989. - Vol. 3, 12.- P. 511-516.
297. Sagstrom S., Me Millan E. B. et al. Changes in rat and mouse salivary glands and pancreas after chronic treatment with diuretics, a potencial animal model for cystic fibrisis. // Scaning. Microsc. - 1990.- Vol. 4, 11. - P. 161-170.
298. Sahara N., Araki N. et al. The effect of chronic isoproterenol administration on the plasmatic membrane of acinar cells in the rat submandibular gland. // J. Dent. Res. - 1984. - Vol. 63, 18. - P. 1028-1031.
299. Sainte-Masrie G., Peng F. - S., Belisle C. Overall architecture and pattern of lymph flow in the rat lymph node. //Amer. J. Anat. — 1982.— Vol. 164, 14. - 275-

309.

300. Salas P. J. I. Vega-Salas D. E., Roriguerz - Boulan E. Collagen receptors mediate early events in the attachment of epithelial cells. // *J. Membrane Biol.* - 1987. - Vol. 98,¹³. - P. 223-236.
301. Schneyer C. F., Hall H. D. Parasympathetic regulation of mitosis induced in the rat parotid by dietary change. // *Amer. J. Physiol.* — 1975. — Vol. 229,¹⁶. - P. 1614-1617.
302. Schneyer C. A., Humphreys - Beher M. G. Nerve growth factor induced increase in [³H] thymidine incorporation into parotid and submandibular glands of young rats and its partial blockade by propranolol or partial sialoadenectomy. // *Biochem-Pharmacol.* - 1990. - Vol. 39,¹¹. - P. 1679-1686.
303. Schneyer C. A., Humphreys-Beher M., Hall H. D. Nerve growth factor effects on inhibition by submandibular gland allation or autonomic denervation of activity-induced parotid growth. // *J. Auton. Nerv. Syst.* — 1992. — Vol. 37,¹². - P. 137-144.
304. Schneyer C. A., Schneyer L. H. Electrolyte balance and enzyme synthesis pattern in rat salivary glands and pancreas. // *Amer. J. Physiol.* — 1959-Vol. 196,². - P. 365-367.
305. Schneyer C. A., Schneyer L. H. Electrolyte levels of rat salivary secretion in rrelation lo fluid-flow rate. // *Amer. J. Physiol.* — 1960. — Vol. 199,¹. - P. 55-58.
307. Schwartz-Arad D., Arber L., et al. The rat parotid gland — a renewing cell population. // *J. Anal.* - 1988.- Vol. 161,¹² (dec.). - P. 143-151.
308. Schwartz-Arad D., Michael! Y., Zajicek G. Com pensatory hyperplasia of the rat submandibular gland following unilateral extirpation. // *J. Dent. Res.* - 1991. - Vol. 70,¹⁰. - P. 1328-31.
309. Schultz R. W., Wood J. E. Subtotal paratidectomy in the treatment of chronic sialadenits. // *Ann. Plast. Surg.* - 1983.- Vol. 11,⁶, P. 459-461.
310. Scott J., Gunn O, L. A comparative quantitative histological investigation of atrophic changes in thne major salivary glands of liquid-fed rat. // *Arch. Oral. Biol.* - 1991. - Vol. 36,¹¹. - P. 855-857.
311. Seifer G. Experimental sialoadenosis by isoproterenol and other agent. *Histochemistry and electron micriscopy.* // In.: *Secretory mechanisms of salivary glands.* N. Y. - L. - 1967.:Ac. Press. P. 191-208.
312. Seifert G., Miehke A., Haubrich J., Chilla R. *Speicheldrusenkrankheiten: Pathologie-Klinik-Therapie-Fazialischirurgie.* Stuttgart. N. Y. - 1984.421 s.
313. Seifert G. Nicht-tumorose Speicheldrusekrankheiten. Sialadenose, Speicheldrusezysten, Speicheldruseninfarkt, Sialadenitis. // *Pathologe.* — 1987. - Bd. 8,¹³. - S. 141-151.
314. Selye H., Veilleux R., Cantin M. Excessive stimulation of salivary gland growth by isoproterenol. // *Sci.* - 1961. - Vol. 133,¹ 3445.- P. 44-45.
315. Sandler A., Caselitz J. et al. Reaction pattern of xenografted human salivary glands in nude mice. An immunological and autoradiographical study. // *Virch. Arch.* - 1984.- Vol. 403,¹. - P. 1-13.
316. Shod D. K., Dopmer R. L., Goodhild M. C., Me Pherson M. A. An altered

- phosphoproteini in cystic fibrosis. //Acta Univ. Carol. [Med] — (Praha).
- 1990.- Vol. 36,¹-4.- P. 46-48.
- 317.Skaper S. Modulation of neurotrophic factor action by exogenous gangliosides. //Gangliosides and Modul. Neuron. Funct.: Pros. NATO Adv. Res. Workshop., Stuttgart 1986.,- Berlin 1987.S. 481- 490.
- 318.Smith J. (Смит Д.) Модели в экологии. //Пер. с англ. — М.: Мир. — 1976.- 184 с.
- 319.Spangler W.L., Culberton M. R. Salivary gland disease in dogs and cats: 245 cases (1985-1988). //Vet. Med. Assoc. - 1991.- Vol. 198. ¹3. - P. 465-469.
- 320.Stephens L. C., King G. K. et al. Unique radiosensitivity of serous cells in rhesus monkey submandibular gland. //Amer. J. Pathol. — 1986. — Vol. 124,¹3. - P. 479-487.
- 321.Takahashi S., Wakita H. Regeneration of the intralobular duct and acinus in rat submandibular glands after YAG laser irradiation: //Archg. Histol. Cytol. - 1993.- Vol. 56,¹2. - P. 199-206.
- 322.Talamo F. R., Adler S. C., Burl D. R. Parasympathetic denervation decreases muscarinic receptor binding in rat parotid. //Life Sci. — 1979.— Vol. 24,¹7. - P. 1573-1580.
- 323.Tarkowski A., Jonsson R., Klareskag L. experimental Sjogren's Syndrome: a review. //In.: Scand. J. Reumatol. - 1986.- Supp. 61.- P. 274-279.
- 324.Tatemoto Y., Mori M. Erythropoietin expressed in granular convoluted tubule cells of mice submandibular glands under hypoxia, anemia, nephrectomy. //Cell Mol. Biol. - 1991-Vol. 37,¹3. - P. 261-277.
- 325.Tatemoto Y., Hirota J., Ryoike K., Osaki T. Histochemical studies on irradiated and obstructive human submandibular glands. Protein distribution and lectin-binding in the degenerative glands. //Basic Appl. Histochem. -1990.- Vol. 34,¹1. - P. 59-70.
- 326.Tomioko M. et al. Nerve growth factor inhances antigen and other secretagogue - induced histamine release from rat peritoneal mast cells in the absence of phosphotigylserine. //J. All. Clin. Immun. - 1988.- Vol. 82,¹ 4. -P. 5699-607.
- 327.Uddin M. Autonomic denervation effect on the kallikrein and striated duct cells of the rat and cat submandibular glands. //Anat. Anz. — 1989. — Vol. 169,¹4, P. 273-284.
- 328.Van Ojler A., Mork A. C., Roomans G. M. Effects of chronic and in utero treatment with diuretics on mouse exocrine cells studied by X-ray microanalysis. //J. Submicrosc. Cytol. Phatol. - 1992. - Vol. 24, ¹2. - P. 225-230.
- 329.Walker N. I., Gobe G. C. Cell death and cell proliferation during atrophy of the rat parotid gland induced by duct obstruction. //J. Pathol. — 1987. - Vol. 153,¹4. - P. 333-344.
- 330.Wallace L. D., Partlow L. M. A-adrenergic regulatuon of secretion of mouse saliva rich in the nerve growth factor. //Proc. Natl. Acad. Sci. — 1976. — Vol. 73.- P. 4210-4214.

331. Walt van der J. D., Leake J. Granulomatous sialadenitis of the major salivary glands. A clinico pathological study of 57 cases. // *Histopathology*. -1987. - Vol. 11,12. - P. 131-144.
332. Wells H., Zackin S. J., Coldhaber P., Munson P. L. Increase in weight of the submandibular salivary glands of rat following periodic amputation of the erupted portion of the incisor teeth. // *Amer. J. Physiol.* - 1959. - Vol. 196,14. - P. 827-830.
333. Wells H. The neural regulation of salivary gland growth. // *Am. N. Y. Acad. Sci.* - 1963.- Vol. 106,Art. 2. - P. 654-667.
334. Whittemore S. R., Seiger A. The expression, localisation and functional significance of beta-nerve growth factor in the central nervous system. // *Brain Res. Rev.* - 1985.- Vol. 12,14. - P. 439-464.
335. Wilton J. M. A., Curtis M. et al. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases: laboratory markers from analysis of saliva. // *J. Clin. Periodontol.* - 1989.- Vol. 16,18. - P. 475-483.
336. Winckler J. Vitalfarvburg von Lysosomen und anderen Zellorganellen der Ratte mit Neutralrot. // *Prog. Histochem. And Cytochem.* — 1974. - Vol. 6,13. - P. 915-920.
337. Wissler J. H. Inflammatory mediators and wound hormones: chemical signals for differentiation and morphogenesis in the tissue regeneration and healing. // *Biochem. Differ. And Morphogenesis*. 33 Coll. Ges. Biol. Chem. Mosbach. Baden. Berlin. 1982. - P. 257-274.
338. Wolf R. O., Kakehashi S. Rat parotid saliva collection technique. // *J. dent. Res.* - 1966.- Vol. 45, No3. - P. 979-979.
339. Wroblewski F., La Due J. S. Lacticdehydrogenase activity in blood. // *Proc. Soc. Exp. Biol.* - 1955.- Vol. 90,10. - P. 21-213.
340. Zajicek G., Yagil C., Michaeli Y. The streaming submandibular gland. // *Anal. Rec.* - 1985-Vol. 213, No2. - P. 156-158.
341. Ziskowa H., Kasol P. et al. Immunogicke aspekty chroniche recidivijici parotidy u deti. // *Sesk. Stomatol.* - 1980.- Vol. 80, No6. - H. 388-396.

Программа вычисления показателей посттравматической регенерации ПЧСЖ для программируемого микрокалькулятора МК-52.

Формула, по которой производится вычисление, приведена в тексте.

| код | команда | адрес | код | команда | адрес |
|-----|-----------|-------|-----|------------------|-------|
| 6Г | П →xD | 00 | 6L | П→xB | 28 |
| 68 | П→x8 | 01 | 12 | × | 29 |
| 12 | × | 02 | 03 | 3 | 30 |
| 6L | П→x B | 03 | 10 | + | 31 |
| 13 | : | 04 | 6[| П→xC | 32 |
| 44 | К БП X→П4 | 05 | 11 | - | 33 |
| 68 | П→x8 | 06 | 6- | П→XA | 34 |
| 6[| П→xC | 07 | 14 | <--> | 35 |
| 12 | × | 08 | 11 | - | 36 |
| 69 | П→x9 | 09 | 41 | <u>К БП x→П1</u> | 37 |
| 6L | П→xB | 10 | 6Г | П->xD | 38 |
| 12 | × | 11 | 6L, | П→xB | 39 |
| 03 | 3 | 12 | 11 | - | 40 |
| 10 | + | 13 | 69 | П→x9 | 41 |
| 13 | : | 14 | 12 | × | 42 |
| 45 | К БП x→П5 | 15 | 61 | П→x1 | 43 |
| 69 | П→x9 | 16 | 11 | - | 44 |
| 6Г | П→xD | 17 | OL | /-/ | 45 |
| 12 | × | 18 | 69 | П→x9 | 46 |
| 03 | 3 | 19 | 6 Г | П→xD | 47 |
| 10 | + | 20 | 12 | × | 48 |
| 67 | П→x7 | 21 | 03 | 3 | 49 |
| 14 | <--> | 22 | 10 | + | 50 |
| 13 | : | 23 | 13 | : | 51 |
| 68 | П→x8 | 24 | 68 | П→x8 | 52 |
| 12 | × | 25 | 12 | × | 53 |
| 46 | К БП x→П6 | 26 | 50 | с/п | 54 |
| 69 | П→x9 | 27 | | | |

Ввести константы: 0, 15 - x→П9;

100 - x→П8;

Ввести данные: РИ - x→ПВ;

РК - x→ПД;

МУ - x→ПС;

МРЖ - x →ПА

МКЖ - x →П7

Время набора 30 сек.

Время счета 15 сек.

Результаты: X - %ИРЖ;

П→x6 %ГКЖ;

П→x5 %МУ;

П→x4 %Р.

Все сокращения приведены в тексте.

Приложение 2. Таблица №1

Результаты оценки величины СМЖ флуктуирующей асимметрии в онтогенезе крысы

| Показатели | | препубертат- ный (75- 115) | пубертатный (116-175) | репродуктивный (176-255) | период возмужания (256- 400) |
|------------|------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 1 | M | 109.64 | 143.93 | 188.11 | 282.02 |
| 2 | σ | 520.75 | 835.79 | 2546.21 | 2197.73 |
| 3 | m | 61 | 2.17 | 7.61 | 7.07 |
| 4 | n | 14 | 178 | 44 | 44 |
| 5 | C V | 0.2081 | 0.2009 | 0.2682 | 0.1662 |
| 6 | M d | 0.71 | 0.45 | 1.86 | 0.95 |
| 7 | σ_2 α | 255.23 | 144.09 | 116.24 | 449.6 |
| 8 | n_d | 7 | 89 | 22 | 22 |
| 9 | C V_d | 0.1457 | 0.0834 | 0.0573 | 0.0751 |
| 10 | F_d | 2.04 | 5.8 | 21.91 | 4.89 |
| 11 | P | 0.05 | <0.05 | <0.01 | <0.05 |

Обозначения в таблице: M - средняя арифметическая, σ - средняя квадратическая ошибка, m - средняя квадратическая ошибка средней, n - число измерений, CV - коэффициент вариации, M_α - среднее различие, $\sigma_{2\alpha}$ - дисперсия флуктуирующей асимметрии, n_α - число измерений, CV_α - коэффициент вариации асимметрии, F_α - критерий Фишера, P - достоверность.

Таблица № 2

Корреляционный и линейный регрессионный анализ биометрической связи между слюнными железами, массой тела и массой бедренной кости у крысы

| № | Зависимая переменная- Y | независимая переменная X | n | r | Уравнение линейной регрессии: $y = ax + b$ |
|----|-------------------------------------|-----------------------------------|-----|---|--|
| 1 | Влажная масса СМЖ, мг | Масса крысы, г | 160 | 0.475 | $y = 0.82x + 20.52$ |
| 2 | Индекс влажной массы СМЖ в усл. ед. | Масса крысы, г | 160 | 0.315 | $y = 1.123 - 0.001X$ |
| 3 | Влажная масса СМЖ, мг | 100 г массы, | 45 | -0.646 * | $y = 123 - 0.207x$ тела |
| 4 | Влажная масса СМЖ, мг | Поверхность тела, см ² | 160 | 0.566 | $y = 43.75 + 0.39x$ |
| 5 | Объем влажной СМЖ, мм ³ | Масса крысы, г | 20 | 0.996 | $y = 1.068 + 0.99x$ |
| 6 | Сухая масса ПЧСЖ, мг | Масса крысы, г | 58 | 0.918 | $y = 0.15x + 3.0$ |
| 7 | Влажная масса ОУСЖ, мг | Масса крысы, г | 39 | 0.386 * | $y = 0.87x + 12.3$ |
| 8 | Сухая масса ОУСЖ, мг | Масса крысы, г | 39 | 0.211 * | $Y = 0.17x + 28.52$ |
| 9 | Сухая масса ПЯСЖ, мг | Масса крысы, г | 27 | 0.897 | $y = 0.03x + 1.68$ |
| 10 | Масса бедренной кости, мг (W) | Масса крысы, г | 72 | 0.889 | $y = 0.673x - 54$ |
| 11 | Длина бедренной кости, мм (L) | Масса крысы, г | 34 | 0.441 * | $y = 0.012X + 28.045$ |
| 12 | Сухая масса ПЧСЖ, мг | Индекс массивности, усл. ед. | 34 | 0.55 | $y = 0.017x + 1.707$ |
| 13 | Сухая масса ПЧСЖ, мг | Множественная корреляция | 34 | $r_{YL} - 0.441*$ $r_{WL} - 0.481$ $r_{YW} - 0.558$ | $Y = 1.46L + 0.03W - 29.83$ |

Сокращения в таблице:

n - число измерений;

r - коэффициент корреляции;

P - достоверность.

* - $P < 0,05$, остальные результаты - $P < 0,01$.

Таблица № 3

Содержание некоторых ионов и белка в стимулированной слюне крысы в пересчете на условную скорость 10 /мл/час/кг.

| | натрий | калий | кальций | фосфор | белок |
|--|---------|-------|-----------|-----------|-----------|
| концентрация в слюне в ммоль/ час/кг | 9.5±0.8 | 57±5 | 2.76±0.33 | 1.69±0.41 | 3.14±0.61 |
| CV | 24 | 24 | 31 | 60 | 59 |
| Абсолютное кол-во в мг/час/кг | 2.5±0.5 | 22±4 | 611±153 х | 0.52±0.07 | 0.23±0.03 |
| CV | 58 | 49 | 66 | 31 | 45 |
| теоретическая величина по ур-нию мг/час/кг | 3.15 | 22.5 | 903х | 0.55 | 0.202 |

X - мкг/час/кг

Содержание катехоламинов (в мкг / 100 г влажной ткани) в ПЧСЖ крыс после трехкратного скусывания нижнечелюстных резцов ($X \pm SE$).

| | Содержание катехоламинов | |
|---------------------|--------------------------|--------------|
| | адреналин | Норадреналин |
| Контроль n=15 | 0.65 ± 0.02 | 0.66 ± 0.04 |
| CV | 12 | 23 |
| ОПЫТ n=10 | 1.00 ± 0.04 | 0.49 ± 0.05 |
| CV | 13 | 32 |
| ОПЫТ в % к контролю | 154 | 74 |

Влияние обтачивания или скусывания нижнечелюстных резцов
на биометрические показатели ПЧСЖ ($X \pm SE$)

| | 1-я серия опытов | | | 2-я серия опытов | |
|--|------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|
| | скусывание | обтачивание без охлаждения | обтачивание с охлаждением | скусывание | нагрев |
| масса крыс, г | 144.0+8.0 /9/ | 111.0+5.0 /11/ | 108.0+7.0 /11/ | 174.0+9.0 /11/ | 169.0+9.0 /11/ |
| влажная масса ПЧСЖ фактиче- ская, мг | 131.0+7.2 /18/ | 99.0+4.0 /20/ | 91.5+5.0 /20/ | 153.5+4.9 /22/ | 132.4+5.0 /18/ |
| сухая масса ПЧСЖ факти- ческая, мг | 29.0+1.5 /17/ | 23.1+0.9 /20/ | 20.2+1.1 /20/ | 37.8+1.3 /20/ | 34.0+1.4 /16/ |
| % сухого остатка ПЧСЖ | 22.0+0.3 | 23.4+0.3 | 22.6+0.3 | 26.0±0.5 | 26.0+0.2 |
| масса ПЧСЖ расчетная ,мг | 23.8+1.5 /9/ | 20.9+0.6 /11/ | 20.5+0.8 /11/ | 28.6+1.5 /11/ | 28.5+1.1 /9/ |
| опыт/контроль, % | 122.0+10.0 | 110.0+5.0 | 98.0+6.0 | 135.0+8.0 | 119.0+7.0 |
| P | <0.05 | =0.05 | >0.05 | <0.01 | <0.01 |

Примечание. В скобках - число измерений - n.

Таблица № 6

Изменение ПЧСЖ и тимусный индекс (ТИ) у крыс при кратковременном нагревании нижнечелюстных резцов.

| | Показатели | группы | Сроки забоев в днях | | |
|----------------------------|----------------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|
| | | | 2 | 3 | 5 |
| 3-я серия опытов | Масса крыс в г | | 156+7 (12) | 165+6 (12) | 186+5 (12) |
| | Сухая масса ПЧСЖ | контроль | 26.8+0.9 (12) | 27.9+0.8 (12) | 30.6+0.5 (12) |
| | | опыт | 33.2+1.4 (24) | 31.6+1.4 (23) | 35.7+1.0 (23) |
| | | опыт/контр, в % | 134+7* | 113+6* | 117+4* |
| Тимусный индекс в усл. ед. | Тимусный индекс в усл. ед. | контроль | 0.578+0.080 (12) | - | - |
| | | опыт | 0.557+0.52 (12) | 0.449+0.032 (12) | 0.562+0.034 (12) |
| | | опыт/контр, в % | 96+16 | 78+12* | 97+15 |
| | масса крыс в г | | 141+7 (10) | 140+8 (11) | 158+4 (10) |
| 4-я серия опытов | Сухая масса ПЧСЖ | контроль | 25.3+0.8 (10) | 24.3+0.9 (11) | 26.4+0.8 (10) |
| | | опыт | 28.9+0.9 (20) | 23.7+0.8 (22) | 28.1+0.9 (20) |
| | | опыт/контр, в % | 114+5* | 98+5* | 102+4* |
| | Тимусный Индекс в усл. ед. | контроль | 0.289+0.050 (12) | - | - |
| опыт | | 0.280+0.020 (10) | 0.175+0.030 (8) | 0.271+0.023 (10) | |
| опыт/контр в % | | 97+18 | 60+15* | 94+18 | |

Примечания: 1. В скобках указано число измерений - n;
2. * - $p < 0,01$.

Показатели валового слюноотделения при ЭГС

| | лат. период мин. | Скорость слю- ноотд. мл/ час/кг | состав слюны на условную скорость 10 мл/час/кг | | |
|--------------------|---------------------|---------------------------------------|---|------------|------------|
| | | | натрий | калий | белок |
| Контроль N =12 | 6.0 ± 0.5 | 8.4 ± 0.9 | 9.5 ± 0,8 | 57.0 ± 5.0 | 31.0 ± 0,6 |
| CV | 39 | 48 | 24 | 24 | 59 |
| 2-е сутки n =10 | 8.0 ± 0.6 | 5.8 ± 0.6 | 7.4 ± 1.3 | 55.0 ± 8.0 | 19.0 ± 2.0 |
| CV | 26 | 34 х | 57 | 49 | 35 х |
| 3-й сутки n=8 | 6.0 ± 0.9 | 7.4 ± 1.5 | 7.41 ± 1.6 | 45.0 ± 9.0 | 27.0 ± 3.0 |
| CV | 46 | 57 | 60 | 57 | 36 |

х - P<0.01; CV - величина коэффициента вариации в %.

Таблица № 8

**Биометрические показатели регенерации ПЧСЖ на 7-е сутки
после сиалотомии**

| | Масса крысы в г | | | Подчелюстная железа в мг | | | | | | органы иммунитета | | | |
|-------|-----------------|----------------|------|--------------------------|--------|--------|--------------|--------|-------|-------------------|------|-----------|------|
| | P _и | P _к | % | Травмированная | | | контралатер. | | | тимус | | селезенка | |
| | | | | МУ | % МУ | МРЖ % | ИР Ж | МФ | % ГКЖ | Р | ТИ | Р | СИ |
| МК-52 | х - Пв | х - Пд | П-х4 | х-Пс | П - Х5 | х - Па | Х | х - П7 | П-х6 | | | | |
| 1 ж | 110 | 118 | 107 | 10 | 51 | 32 | 103 | 25 | 121 | М | М | 94 | 0.73 |
| 2 М | 136 | 119 | 88 | 15 | 64 | 26 | 97 | 28 | 134 | 46 | 0.39 | 77 | 0.65 |
| 3 Ж | 254 | 260 | 102 | 22 | 53 | 20 | 90 | 53 | 126 | 96 | 0.37 | 150 | 0.67 |
| 4 ж | 200 | 123 | 48 | 21 | 51 | 18 | 82 | 18 | 84 | М | М | 96 | 0.78 |
| 5 ж | 198 | 195 | 98 | 15 | 46 | 43 | 80 | 51 | 158 | 53 | 0.27 | 85 | 0.85 |
| 6 М | 120 | 102 | 85 | 5 | 24 | 28 | 80 | 28 | 153 | 40 | 0.39 | 88 | 0.86 |
| 7 ж | 169 | 165 | 98 | 17 | 60 | 32 | 77 | 35 | 126 | 46 | 0.28 | 147 | 0.89 |
| 8 ж | 215 | 212 | 99 | 31 | 88 | 27 | 67 | 56 | 161 | 116 | 0.54 | 175 | 0.91 |
| 9 ж | 100 | 94 | 94 | 15 | 83 | 14 | 70 | 13 | 76 | М | М | 53 | 0.56 |
| 10 М | 315 | 305 | 97 | 48 | 96 | 59 | 120 | 99 | 203 | 87 | 0.28 | 243 | 0.80 |
| 11 Ж | 154 | 158 | 103 | 13 | 50 | 30 | 61 | 36 | 135 | 47 | 0.30 | 107 | 0.68 |
| 12 М | 368 | 338 | 92 | 26 | 45 | 70 | 79 | 66 | 123 | 91 | 0.27 | 197 | 0.58 |
| 13 М | 343 | 337 | 98 | 26 | 48 | 58 | 57 | 73 | 136 | 90 | 0.27 | 208 | 0.62 |
| 14 ж | 135 | 121 | 90 | 9 | 39 | 24 | 56 | 23 | 109 | М | М | 104 | 0.86 |
| 15 М | 201 | 195 | 97 | 30 | 90 | 17 | 46 | 50 | 155 | 27 | 0.27 | 147 | 0.85 |
| 16 Ж | 161 | 165 | 102 | 23 | 85 | 18 | 48 | 34 | 122 | М | М | 198 | 1.20 |
| 17 ж | 207 | 217 | 105 | 21 | 62 | 55 | 114 | 47 | 132 | М | М | 165 | 0.94 |
| 18 М | 130 | 122 | 94 | 9 | 40 | 22 | 46 | 35 | 164 | М | М | 98 | 0.80 |
| 19 ж | 194 | 190 | 98 | 98 | 22 | 68 | 23 | 43 | 39 | 124 | 51 | 125 | 0.66 |
| 20 ж | 135 | 125 | 93 | 9 | 39 | 22 | 42 | 20 | 92 | М | М | 96 | 0.77 |
| 21 ж | 172 | 172 | 100 | 7 | 24 | 34 | 42 | 34 | 118 | 52 | 0.30 | 115 | 0.67 |
| 22 ж | 206 | 215 | 104 | 26 | 77 | 20 | 30 | 45 | 128 | 85 | 0.40 | 165 | 0.68 |
| 23 М | 372 | 346 | 93 | 31 | 53 | 59 | 64 | 63 | 114 | 114 | 110 | 0.32 | 0.66 |
| 24 М | 385 | 350 | 91 | 26 | 43 | 53 | 42 | 64 | 115 | 95 | 0.27 | 269 | 0.79 |
| 25 ж | 166 | 172 | 104 | 17 | 61 | 22 | 35 | 24 | 83 | 46 | 0.27 | 96 | 0.56 |
| 26 М | 371 | 349 | 94 | 46 | 78 | 47 | 63 | 62 | 112 | 102 | 0.29 | 132 | 0.38 |
| 27 М | 340 | 333 | 98 | 37 | 68 | 51 | 68 | 102 | 193 | 105 | 0.32 | 205 | 0.62 |
| 28 М | 326 | 316 | 97 | М | М | М | М | М | М | 63 | 0.20 | 189 | 0.60 |
| 29 ж | 181 | 182 | 101 | 20 | 66 | 20 | 32 | 39 | 129 | 58 | 0.32 | 157 | 0.86 |
| 30 М | 135 | 126 | 93 | 9 | 39 | 19 | 28 | 39 | 178 | 72 | 0.57 | 112 | 0.89 |
| 31 ж | 237 | 227 | 96 | 25 | 65 | 19 | 19 | 56 | 151 | 130 | 0.57 | 213 | 0.94 |
| 32 ж | 223 | 216 | 97 | 25 | 69 | 17 | 19 | 36 | 102 | 76 | 0.35 | 193 | 0.71 |
| 33 ж | 139 | 126 | 91 | 12 | 50 | 15 | 23 | 20 | 91 | М | М | 112 | 0.89 |
| 34 ж | 217 | 217 | 100 | 22 | 62 | 18 | 12 | 18 | 51 | 86 | 0.40 | 153 | 0.76 |
| X | | | | | | | 57 | | 128 | | 0.34 | | 0.75 |
| SE | | | | | | | 5 | | 6 | | 0.02 | | 0.03 |
| CV | | | | | | | 48 | | 26 | | 29 | | 20 |

М - самец, Ж - самка. Показатели приведены в тексте. М - ошибка.

Таблица № 9

Динамика связей (по критерию Спирмена - ρ) между показателями регенерации после односторонней сиалотомии

| N дни | % ИРЖ и % МУ | | % ИРЖ и % ГКЖ | | % МУ и % % ГКЖ | | n |
|----------|--------------|--------|---------------|-------|----------------|------|----|
| | ρ | P | ρ | P | ρ | P | |
| 1 | 0.0649 | <0.002 | 0.6160 | 0.01 | 0.2480 | >0.1 | 21 |
| 3 | 0.6700 | <0.1 | 0.0920 | 0.1 | 0.5460 | >0.1 | 9 |
| 5 | -0.7860 | <0.05 | 0.4000 | 0.1 | -0.4330 | >0.1 | 9 |
| 7 | -0.4700 | <0.02 | -0.8250 | 0.001 | 0.0870 | >0.1 | 34 |
| 10 | 0.2250 | >0.1 | 0.1750 | 0.1 | -0.5430 | >0.1 | 6 |
| 14 | 0.2500 | >0.1 | 0.2500 | 0.1 | -0.75 | >0.1 | 5 |

Обозначения показателей в тексте.

Таблица № 10

Результаты вскрытия животных на 7-е сутки воспроизведения ацетатной язвы желудка.

| | вес крысы в г | | | ПЛОЩАДЬ ЯЗВЫ В мм ² | патанатомия | |
|---|----------------|----------------|----|--------------------------------------|-------------|------|
| | Р _и | Р _к | g | | желудок | язва |
| 1 | 199 | 202 | 3 | 7 | - | ГЛ |
| 2 | 213 | 209 | -4 | 20 | - | ГЛ |
| 3 | 183 | 191 | 8 | 7 | - | ПОВ |
| 4 | 205 | 213 | 8 | 28 | СЛ | ГЛ |
| 5 | 187 | 198 | 12 | 6 | СЛ | ПОВ |
| 6 | 222 | 226 | 4 | 1 | - | ПОВ |
| 7 | 201 | 202 | 1 | 78 | - | ПЯ |
| 8 | 195 | 205 | 10 | | СЛ | ПОВ |

Обозначения: I - номер строки,

Р_к - вес исходный,

Р_и - вес конечный /при забое/,

g - изменение веса за неделю,

СЛ - слизь в желудке,

ГЛ - глубокая язва,

ПОВ - поверхностная язва,

ПЯ - пенетрирующая язва.

Таблица № 11

Активность некоторых ферментов в стенке желудка в различные сроки после формирования ацетатной язвы (ммоль/мин/г влажной ткани)

| | 7-е сутки | | 14-е сутки | |
|--------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | и | я | и | я |
| КФ | 3.6 ± 0.16 | 4.5 ± 0.7 | 4.2 ± 2.0 | 8.9 ± 0.2 |
| ЩФ | 4.4 ± 0.7 | 6.3 ± 1.0 | 5.0 ± 0.8 | 3.9 ± 0.2 |
| ЛДГ | 20.2 ± 4.9 | 10.6 ± 1.2 | 22.5 ± 4.2 | 21.0 ± 1.4 |
| Белок. | 61.8 ± 7.4 | 69.3 ± 3.6 | 62.8 ± 6.4 | 81.2 ± 28.5 |

Обозначения:

и - интактная ткань желудка,

я - ткань желудка в области язвы,

КФ - кислая фосфатаза,

ЩФ - щелочная фосфатаза,

ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Изменение сухой массы ПЧСЖ в процентах к собственному контролю, при заживлении экспериментальной ацетатной язвы желудка.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----|-----|-----|----|-----|
| 1 | 95 | 102 | 35 | 110 |
| 2 | 96 | 105 | 72 | 112 |
| 3 | 97 | 108 | 35 | 112 |
| 4 | 97 | 111 | 80 | 112 |
| 5 | 97 | 111 | 7 | 112 |
| 6 | 101 | 113 | 80 | 112 |
| 7 | 108 | 117 | 7 | 118 |
| 8 | 111 | 118 | 72 | 122 |
| 9 | 121 | 119 | 7 | 124 |
| 10 | 122 | 131 | 20 | 134 |
| 11 | 133 | 131 | 6 | 142 |
| 12 | 136 | 138 | 78 | М |
| 13 | 145 | 141 | 12 | М |
| 14 | 145 | 143 | 1 | М |
| 15 | 160 | 147 | 12 | М |
| X | 118 | 122 | 35 | 119 |
| SE | 6 | 4 | 8 | 3 |
| CV | 18 | 12 | 91 | 9 |

Обозначения:

по- горизонтали:

1 - номер строки,

2 - вторые сутки регенерации слизистой желудка,

3 - седьмые сутки опыта,

4 - площадь язвы на седьмые сутки, в мм²,

5' - 14-е сутки опыта.

по- вертикали: 1-15 число измерений

Таблица № 13

Влияние блокаторов гистаминовых рецепторов на
посттравматическую регенерацию подчелюстной железы крысы.

| | показатели | изменение массы травмированной железы в% | | однофакторный дисперсионный анализ | | масса контрала теральной железы | однофакторный дисперсионный анализ | |
|-----------------------------------|------------|--|-------------|------------------------------------|-------|---------------------------------|------------------------------------|------|
| | | регенерация | дегенерация | доля учтенных факторов | F | | доля учтенных факторов | F |
| контроль | X±SE | 58 ±6 | 0 | 68±1 | 108.6 | 129±6 | 27±1 | 18.8 |
| | CV | 10 | | | | 25 | | |
| | n | 18 | | | | 26 | | |
| Блокада H ₁ рецепторов | X±SE | 6+2 | -13±2 | 65±1 | 74.8 | 109±3 | 20±2 | 10.1 |
| | CV | 77 | 48 | | | 15 | | |
| | n | 6 | 10 | | | 16 | | |
| Блокада H ₂ рецепторов | X±SE | 13±3 | -11±1 | 68±1 | 110.9 | 104±3 | 18±2 | 11.5 |
| | CV | 74 | 51 | | | 3 | | |
| | n | 12 | 15 | | | 27 | | |

Обозначения: F - критерий Фишера,

P - достоверность,
X - средняя арифметическая,
SE - средняя квадратическая ошибка средней,
CV - коэффициент вариации,
n - число измерений.

Таблица № 14

Изменение средних значений (центров кластеров) показателей ПЧСЖ и органов иммунитета после односторонней сиалотомии со стимуляцией БАТ

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| 3 | 1 | 92 | 45 | 120 | 0.33 | 0.74 | 73 | 28 | 114 | 0,31 | 0,86 |
| 3 | 2 | 5 | 57 | 196 | 0.31 | 0.68 | 23 | 70 | 144 | 0.38 | 0.96 |
| 3 | 3 | 3 | 24 | 164 | 0.57 | 0.92 | 4 | 29 | 185 | 0.3 | 1.15 |
| 4 | 1 | 59 | 57 | 126 | 0.31 | 0.74 | 41 | 35 | 128 | 0.35 | 0.76 |
| 4 | 2 | 33 | 23 | 109 | 0.36 | 0.76 | 32 | 19 | 96 | 0.25 | 0.98 |
| 4 | 3 | 5 | 57 | 196 | 0.31 | 0.68 | 23 | 70 | 144 | 0.38 | 0.96 |
| 4 | 4 | 3 | 23 | 164 | 0.57 | 0.92 | 4 | 29 | 185 | 0.3 | 1.15 |
| 5 | 1 | 58 | 58 | 126 | 0.31 | 0.71 | 41 | 35 | 128 | 0.35 | 0.76 |
| 5 | 2 | 33 | 23 | 109 | 0.36 | 0.76 | 26 | 15 | 98 | 0.26 | 0.51 |
| 5 | 3 | 5 | 57 | 196 | 0.31 | 0.68 | 23 | 70 | 144 | 0.38 | 0.96 |
| 5 | 4 | 3 | 24 | 164 | 0.57 | 0.92 | 6 | 39 | 88 | 0.2 | 0.71 |
| 5 | 5 | 1 | 43 | 133 | 0.38 | 1.63 | 4 | 29 | 185 | 0.3 | 1.15 |

Обозначения. 1- конечное число кластеров,

2 – состав кластера N....,

3-7 - контроль,

8-12 – опыт,

3.8 - % случаев,

4.9 - вычисленная регенерация железы,

5.10 - % гипертрофии контралатеральной железы,

6.11 - ТИ,

7.12 - СИ.

Таблица № 15

Состояние периферической крови через 24 часа после инъекций

М - холинолитических препаратов в дозе 15 мг/кг

| | контроль | метацин | КГ-62 |
|-----------------|------------|-------------|-------------|
| лейкоциты | 6.3 ± 1 | 8.4 ± 0.6 | 9.4 ± 0.6 |
| эритроциты | 5.7 ± 0.5 | 5.9 ± 0.3 | 5.5 ± 0.2 |
| Тромбоциты | 400 ± 80 | 489 ± 31 | 456 ± 26 |
| глюкоза | 3.0 ± 0.37 | 3.7 ± 0.29 | 3.0 ± 0.35 |
| АЛТ | 12.7 ± 2.3 | 14.75 ± 3.1 | 11.25 ± 1.3 |
| ЩФ | 14.9 ± 1.6 | 14.2 ± 1 | 17.7 ± 1.6 |
| холестерин | 3.37 ± 0.7 | 2.16 ± 0.26 | 2.68 ± 0.18 |
| мочевина | 13.4 ± 2 | 14.0 ± 2.03 | 11.1 ± 0.9 |
| Остаточный азот | 36 ± 4.1 | 37.3 ± 3.6 | 31.1 ± 1.9 |

Размерность показателей:

| | |
|-----------------------------------|------------|
| количество лейкоцитов | - тыс., |
| количество эритроцитов | - млн., |
| количество тромбоцитов | - тыс., |
| глюкоза | - ммоль/л, |
| активность аланинаминотрансферазы | - МЕ, |
| щелочная фосфатаза | - МЕ, |
| холестерин | - ммоль/л, |
| мочевина | - ммоль/л, |
| остаточный азот | - ммоль/л. |

Таблица № 16

Состояние периферической крови на 10-е сутки после
инъекций М - холинолитиков.

| | контроль | метацин | КГ-62 |
|-----------------|-------------|-------------|--------------|
| лейкоциты | 7.8 ± 1 | 6.4 ± 0.9 | 8.3 ± 1.3 |
| эритроциты | 5.1 ± 0.3 | 5.4 ± 0.4 | 4.9 ± 0.4 |
| ЩФ | 16.1 ± 2.1 | 8.0 ± 0.5 | 9.4 ± 0.6 |
| АЛТ | 8.0 ± 0.4 | 6.0 ± 0.6 | 14.0 ± 1.4 |
| мочевина | 6.99 ± 1.34 | 5.49 ± 1.36 | 4.91 ± 0.86 |
| Остаточный азот | 21.4 ± 2.28 | 21.56 ± 2.0 | 22.13 ± 2.14 |

Обозначения.

Размерность та же, что и в предыдущей таблице.

Все показатели $X + SE$,

Таблица № 17

Влияние М - холинолитиков на почки.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---------|-----|-----|------|------|------|------|
| К | 4.2 | 0.9 | 6.75 | 0.41 | 0.05 | 0.01 |
| М | 5.0 | 0.7 | 6.66 | 0.21 | 0.03 | 0.01 |
| КГ - 62 | 5.5 | 0.7 | 7.28 | 0.22 | 0.04 | 0.01 |

Обозначения.

В строке 1 К - контроль. М - метацин, КГ-62 - препарат КГ-62.

2 - диурез в мл/сутки, средняя арифметическая величина,

3 - стандартная ошибка измерения,

4 - рН, средняя арифметическая величина,

5 - стандартная ошибка измерения,

6 - белок г/л, средняя арифметическая величина,

7 - стандартная ошибка измерения.

Таблица № 18

Влияние дибуната натрия /ДБН/ на СОЭ и количество лейкоцитов в периферической крови при ЭГС.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|-----|----|------|---|-----|-----|------|
| 1 | 4 | 3.6 | 7 | 8.5 | 4 | 3.6 | 4 | 11.3 |
| 2 | 2 | 5.8 | 10 | 13 | 5 | 5.8 | 2.5 | 11 |
| 3 | 2 | 3.6 | 9 | 11.5 | 5 | 3,6 | 3 | 9,1 |
| 4 | 5 | 5.6 | 20 | 10.8 | М | 2.9 | 2 | 4.5 |
| 5 | 3 | 3.4 | 11 | 11.8 | М | 3.4 | 7 | 4.5 |
| 6 | 3 | 3.4 | 11 | 11.8 | М | 3.4 | 7 | 4.5 |

Обозначения:

по горизонтали:

- 1 - номер строки,
- 2 - СОЭ в контрольной группе,
- 3 - кол-во лейкоцитов в контроле,
- 4 - СОЭ при ЭГС,
- 5 - кол-во лейкоцитов при ЭГС,
- 6 - СОЭ при введении ДБН,
- 7 - кол-во лейкоцитов при введении ДБН,
- 8 - СОЭ при коррекции ЭСС с помощью ДБН,
- 9 - кол-во лейкоцитов при введении ДБН крысам с ЭГС.

по вертикали:

- 1-6 - число измерений
- М - ошибка.

Таблица № 19

Изменение сухой массы ПЧСЖ в процентах к собственному контролю при заживлении экспериментальной ацетатной язвы желудка.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----|-----|-----|----|-----|
| 1 | 95 | 102 | 35 | 110 |
| 2 | 96 | 105 | 72 | 112 |
| 3 | 97 | 108 | 35 | 112 |
| 4 | 97 | 111 | 80 | 112 |
| 5 | 97 | 111 | 7 | 112 |
| 6 | 101 | ИЗ | 80 | 112 |
| 7 | 108 | 117 | 7 | 118 |
| 8 | 111 | 118 | 72 | 122 |
| 9 | 121 | 119 | 7 | 124 |
| 10 | 122 | 131 | 20 | 134 |
| 11 | 133 | 131 | 6 | 142 |
| 12 | 136 | 138 | 78 | М |
| 13 | 145 | 141 | 12 | М |
| 14 | 145 | 143 | 1 | М |
| 15 | 160 | 147 | 12 | М |
| 16 | 118 | 122 | 35 | 119 |
| 17 | 6 | 4 | 8 | 3 |
| 18 | 18 | 12 | 91 | 9 |

Обозначения:

по- горизонтали:

1 - номер строки,

2 - вторые сутки регенерации слизистой желудка,

3- седьмые сутки опыта,

4 - площадь язвы на седьмые сутки, в мм²,

5 - 14-е сутки опыта.

по- вертикали:

1 - 15 число измерений,

16 - X

17 - SE 18 - CV

Таблица № 20

Содержание холестерина и АЛТ в крови и слюне в норме и на 3-й сутки лечения ЭГС антиоксидантом ДБН.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|----|----|------|------|---|---|-----|------|
| 1 | 75 | 27 | 0.36 | .09 | 4 | 1 | 0.2 | 0.4 |
| 2 | 75 | 27 | 0.36 | 0.12 | 6 | 4 | 0,6 | 0.5 |
| 3 | 75 | 36 | 0,48 | 0.14 | 8 | 3 | 0.3 | 0.55 |
| 4 | 62 | 34 | 0.55 | 0.2 | 7 | 4 | 0.5 | 0.56 |
| 5 | 62 | 34 | 0.55 | 0.22 | 6 | 4 | 0.6 | 0.58 |
| 6 | 45 | 34 | 0.76 | 0.46 | 6 | 4 | 0,6 | 0.6 |
| 7 | 45 | 35 | 0,78 | 0,6 | 7 | 5 | 0.7 | 0.64 |
| 8 | 35 | 28 | 0.8 | М | 7 | 5 | 0.7 | 0.67 |
| 9 | 40 | 42 | 1.05 | М | 7 | 5 | 0.7 | 0.7 |

Обозначения:

по горизонтали:

- 1 - номер строки,
- 2 - концентрация холестерина в крови в норме мг%,
- 3 - концентрация холестерина в слюне в опыте,
- 4 - КППС для холестерина в норме,
- 5 - КППС для холестерина в опыте,
- 6 - активность АЛТ в крови в норме МЕ,
- 7 - активность АЛТ в слюне в норме МЕ,
- 8 - КППС для АЛТ в норме,
- 9 - КППС для АЛТ в опыте,

по вертикали: 1-9 - число измерений,

М - ошибка.

Некоторые показатели периферической крови через две недели инъекций
антиоксидантов.

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|----|------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 1 | 12.2 | 5.5 | 0.66 | 3.9 | 4.7 | 186 | 17 | 7.3 | 8.7 | 2.53 |
| 2 | 0.9 | 0.9 | 0.14 | 0.5 | 0.6 | 12 | 2 | 1 | 1.4 | 0.32 |
| 3 | 10.9 | 5.2 | 0.64 | 4.6 | 4.3 | 196 | 15 | 9.5 | 5.6 | 2.02 |
| 4 | 1.4 | 0.7 | 0.08 | 0.3 | 0.9 | 14 | 1 | 0.3 | 0.9 | 0.34 |
| 5 | 11.6 | 5.8 | 0.65 | 4.9 | 2.9 | 166 | 14 | 4.2 | 7.4 | 2.47 |
| 6 | 0.8 | 0.6 | 0.06 | 0.3 | 0.4 | 6 | 2 | 0.6 | 0.5 | 0.37 |
| 7 | 12.6 | 5.6 | 0.6 | 5.1 | 4.3 | 160 | 20 | 3.1 | 4.2 | 2.03 |
| 8 | 0.6 | 0.6 | .03 | 0.4 | 0.6 | 6 | 0.5 | 0.7 | 0.6 | 0.28 |
| 9 | 13.4 | 6.2 | 0.65 | М | М | 149 | 20 | 3.7 | 4 | 1.61 |
| 10 | 0.9 | 0.4 | 0.06 | М | М | 3 | 2 | 0.6 | 1.6 | 0.11 |

Обозначения

по горизонтали:

1 - номер экспериментальной группы,

2 - концентрация гемоглобина

3 - количество эритроцитов 10 /л,

4 - цветовой показатель усл.ед.,

5 - кол-во лейкоцитов 10 /л,

6 - скорость оседания эритроцитов в мм/час,

7 - концентрация иона натрия в ммоль/л,

8 - концентрация иона калия в ммоль/л,

9 - активность АСТ в ед.,

10 - активность щелочной фосфатазы в ед.,

11 - холестерин в ммоль/л. по вертикали:

1,2 - контроль /введение физ.раствора (X + SE),

3,4 - контроль на введение растворителя дибунола (X + SE)

5,6- введение ДБН в дозе 5 мг/кг (X + SE),

7,8 - введение ДБН в дозе 10 мг/кг (X + SE),

9,10 - введение дибунола в дозе 5 мг/кг.

М - ошибка.