

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.341-003.93-085

**ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ТОНКОЙ КИШКИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЦИКЛОФОСФАМИДА
И КОРРЕКЦИЯ ЕГО ПРЕПАРАТАМИ, СТИМУЛИРУЮЩИМИ
ВОССТАНОВЛЕНИЕ ТКАНЕЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА**

А.О. Бондарчук¹, Л.В. Фомина¹, А.А. Гаврилюк¹, М.В. Мнихович^{2,3,4}, С.Р. Жеребятьева⁴

Винницкий национальный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина (1)
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН,
г. Москва (2)

Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва (3)

Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань (4)

В статье представлены результаты исследования активности восстановления слизистой оболочки тонкой кишки с учетом митотического и апоптотического индекса. Доказано, что бензофуурокаин и метилурацил стимулируют восстановление слизистой оболочки тонкой кишки; бензофуурокаин быстрее, чем метилурацил нормализует активность восстановления слизистой оболочки тонкой кишки поврежденной циклофосфамидом.

Ключевые слова: *активность восстановления, митотический индекс, апоптотический индекс, тонкая кишка, циклофосфамид, бензофуурокаин, метилурацил.*

Структура стенки тонкой кишки играет значительную роль не только в процессах, связанных с пищеварением, но и с общим состоянием организма, а именно, иммунным статусом, поддержанием гомеостаза. Качество жизни человека напрямую зависит от готовности к выполнению своих функций тонкой кишкой. Частым осложнением применения лекарственных средств является приобретенная в результате их использования патология функционирования пищеварительной трубки, которая имеет широкий диапазон проявлений в зависимости от уровня поражения [1, 2, 3, 4].

Давно известное алкилирующее средство – циклофосфамид успешно применяется для лечения патологий, выходящих далеко за границы онкологии. Для решения вопросов качества жизни больных сегодня

активно разрабатываются препараты, способны корректировать состояния, вызванные токсическими эффектами циклофосфамида (получившие название модификаторы токсичности) [5, 7, 8].

Частой причиной значительного ухудшения качества жизни при применении циклофосфамида, которая в ряде случаев приводит к отказу от эффективных схем лечения, являются патологические изменения пищеварительной трубки [1, 2, 3, 4]. Особенно чувствительна к токсическому воздействию слизистая оболочка пищеварительной трубки, как ткань, имеющая высокий уровень пролиферативной активности. Такие повреждения выделены в отдельную группу – мукозиты [6]. Разработан достаточно широкий спектр препаратов для преодоления этого вида токсичности, но

лишь единичные из них влияют на причину патологии [5, 6].

Необходимо отметить, что ряд вопросов, касающихся морфологических изменений тонкой кишки под влиянием циклофосфамида, остается открытым. А потому и подбор препарата для нормализации структуры стенки тонкой кишки является актуальной проблемой для исследователей.

Бензофуорокаин известен своей разнонаправленностью действия, способностью к стимулированию репаративной регенерации и активации восстановительных процессов, что изучено на многих органах и системах. Бензофуорокаин усиливает регенераторные процессы в ожоговой ране, способствует более ранней эпителизации. Применение бензофуорокаина способствует увеличению функциональной активности ядер нейтрофильных лейкоцитов и эпителиальных клеток. Бензофуорокаин стимулирует процессы эпителизации язвенных дефектов, благодаря способности активизировать раннюю регенерацию микроциркуляторного русла в зоне дефекта желудка путем увеличения количества функционирующих капилляров, под влиянием препарата в слизистой оболочке способны восстанавливать строение железы желудка, а также, и функциональные способности.

Метилурацил – препарат, применяемый для восстановления ткани, в том числе и пищеварительной трубки, активирует ферменты клеток, стимулируя синтез пиримидиновых оснований, чем ускоряет рост и деление клеток, ускоряет процессы клеточной регенерации (нормализуя уровень нуклеиновых кислот), ускоряет заживление ран, стимулирует клеточные и гуморальные факторы защиты, ускоряет рост и грануляционное созревание ткани, в т.ч. в быстропролиферирующих клетках слизистой оболочки пищеварительной трубки, обладает противовоспалительным действием, стимулирует эритро-и лейкопоз (назначается при рентген-, химио – и радиотерапии, как стимулятор лейкопоза), применяется при язвенных заболеваниях желудка и 12-перстной кишки.

На сегодняшний день изменения тонкой кишки, пораженной циклофосфамидом, под влиянием бензофуорокаина и метилурацила, как препаратов, стимулирующих восстановление тканей пищеварительного тракта, не были изучены.

Целью нашего исследования было установить особенности регенерации и апоптоза эпителия слизистой оболочки тонкой кишки у крыс после введения циклофосфамида, циклофосфамида в сочетании с бензофуорокаином, циклофосфамида в сочетании с метилурацилом; изучить влияние циклофосфамида, циклофосфамида с бензофуорокаином, циклофосфамида с метилурацилом на активность восстановления клеток эпителия слизистой оболочки тонкой кишки.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проводили на беспородных белых крысах обоих полов весом 200-230 г. Крыс до начала эксперимента содержали в условиях карантина в течение двух недель. Во время проведения эксперимента животные находились на стандартном рационе со свободным доступом к воде при 12-ти часовом световом дне. Исследование проведено на 144 животных. Согласно задачам исследования, животных разделили на контрольную и три экспериментальных группы.

Первая группа (9 крыс) – интактные животные. 45-ти крысам второй группы был введен внутривентриально циклофосфамид из расчета 1270 мг/кг. Крысы третьей группы (45 животных) получали внутривентриально циклофосфамид из расчета 1270 мг/кг. Через 6 часов всем животным серии был введен внутривентриально бензофуорокаин из расчета 63,5 мг/кг. Крысам четвертой группы (45 крыс) был введен внутривентриально циклофосфамид из расчета 1270 мг/кг. Через 6 часов через полимерную трубку животным вводили метилурацил в водном растворе из расчета 63,5 мг/кг. Процедуру повторяли 4 раза в сутки до конца срока наблюдения.

Животных всех групп выводили из эксперимента по 9 крыс через 1, 2, 3, 7 и 30 суток. За 8 часов до вывода из эксперимента животным всех групп внутри-

брюшинно вводили винбластин из расчета 0,19 мг/кг.

Действующие препараты: циклофосфамид (производство «Киевмедпрепарат» ОАО, Украина, Киев, флаконы по 200 мг), бензофуурокаин (виробництва «Аллерген ФГУП», Россия, 1% раствор в ампулах по 2 мл), винбластин (производство «Gedeon Richter», Венгрия, лиофил. пор. д / ин. 5 мг фл., с раств. в амп. 5 мл, № 10), метилурацил (производство «Монофарм», Украина, табл 0,5 № 10).

Для расчета изозффективной дозы препаратов для крыс мы применяли формулу: $D1 = D2 \times R1: R2$, где $D1$ – доза для крысы (мг / кг); $D2$ – доза для человека (мг / кг); $R1 = 3,62$ – коэффициент видовой выносливости для крыс; $R2 = 0,57$ – коэффициент видовой выносливости для человека.

Таким образом, доза циклофосфамида для крысы составляет 1270 мг/кг; бензофуурокаина – 63,5 мг/кг; метилурацила – 63,5 мг/кг; винбластин – 0,19 мг/кг.

Животных выводили из эксперимента с соблюдением основных требований к эвтаназии (Приложение 4 «Правила проведения работ с внедрением экспериментальных животных», утвержденный приказом № 755 от 12.08.77 г. МЗ СССР «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с внедрением экспериментальных животных», Хельсинкский декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2000)).

Выбор препарата «Винбластин» объясняется тем, что это противоопухолевое средство растительного происхождения обладает способностью блокировать митозы на стадии метафазы (которая является наиболее показательной для микроскопического исследования) и образовывать так называемые колхицин митозы (К-митозы). Это дает возможность получить информацию об активности восстановления не только клеток, находящихся в стадии метафазы в момент вывода животных из эксперимента, но и клеток, которые делились на протяжении всего митотического цикла.

Препараты тонкой кишки крыс были окрашены гематоксилином и эозином.

Для оценки активности процессов обновления слизистой оболочки тонкой кишки мы учитывали как данные о митотической активности, так и данные о программируемой гибели (апоптозе).

Активность восстановления ткани определяли по формуле: $AB=IM:IA$, где AB – активность восстановления; IM – индекс митоза; IA = индекс апоптоза.

Для определения индекса митоза использовали формулу: $IM=M1:M2$, где IM – индекс митоза; $M1$ – количество митозов в исследованных клетках; $M2$ – количество клеток, которые исследовались $\times 100$, и определяли в процентах.

Для определения индекса апоптоза пользовалась формула: $IA=A1:A2$, где IA = индекс апоптоза; $A1$ – количество апоптоза в исследованных клетках; $A2$ – количество клеток, которые исследовались $\times 100$, и также определяли в процентах.

Отдельно производили подсчет количества клеток крипты, как признак, отображающий количество клеток, готовых к дальнейшему делению и дифференцировке.

Статистическую обработку проводили с применением пакета программ «Promorph Paradise» (НПК "Ева", Киев), с использованием вариационных методов Фишера-Стьюдента из пакета прикладных программ Excel 0.7. Определяли среднее арифметическое, погрешность среднего арифметического (стандартное отклонение). На основе критерия Стьюдента определяли достоверность разницы средних величин. Внимание уделялось только тем показателям, разница величин которых оказалась достоверной ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Мы установили активность восстановления слизистой оболочки тонкой кишки: митотический индекс составил $17 \pm 2,28$; апоптотический индекс – $7,7 \pm 0,39$. Таким образом, активность восстановления ткани у интактных крыс составляла $2,2 \pm 0,19$.

В группе крыс, через сутки после однократного введения циклофосфамида митотический индекс достоверно уменьшился по сравнению с показателем группы ин-

тактных крыс в 2,6 раза. При этом апоптотической индекс вырос в 2,17 раза. Т.е. способность к восстановлению снизилась в 5,6 раза относительно показателя в группе интактных крыс за счет уменьшения количества митозов и увеличения количества апоптозов. За одни сутки воздействия циклофосфамида за счет снижения активности восстановления количество клеток в одной крипте (как в очаге начала восстановления) уменьшилось на 36,4%.

Через двое суток после введения циклофосфамида активность восстановления достоверно не изменилась по сравнению с группой животных предыдущего срока. Митотический индекс составил $6,87 \pm 0,21$, индекс апоптоза – $15,9 \pm 2,43$, индекс обновления ткани – $0,43 \pm 0,05$. На этом фоне среднее количество клеток крипты незначительно, но достоверно уменьшилось до $39,08 \pm 2,48$, что на 17% меньше этого показателя в предыдущем сроке.

Через трое суток после введения циклофосфамида активность восстановления выросла на 76% по сравнению с предыдущим сроком и составила $1,79 \pm 0,08$, но оставалась в 2,9 раза меньше таковой в группе интактных крыс. При этом надо отметить, что рост показателя активности восстановления произошел в большей степени за счет уменьшения количества апоптозов, чем увеличения митотической активности. Этот факт может быть объяснен уменьшением общего количества клеток, принимающих участие в пролиферативных процессах. Среднее количество клеток крипт было в 2,1 раза меньше, чем в группе интактных животных и составило $35,19 \pm 2,58$.

Активность восстановления на седьмые сутки после введения циклофосфамида выросла на 85% по сравнению с этим показателем в предыдущий срок наблюдения и составила $2,12 \pm 0,17$, но оставалась на 48,2% меньше нормы. Надо отметить, что активность восстановления возросла как за счет увеличения митотического индекса, так и уменьшения апоптотического индекса. При этом ни митотический, ни апоптотический индексы не достигли показателей нормы и составили

$12,85 \pm 1,17$ и $6,06 \pm 1,33$ соответственно. Как ответ на увеличение активности восстановления увеличилось и количество клеток крипт до $72,58 \pm 2,74$. По отношению к предыдущему сроку этот показатель был больше на 49,4%, но оставался на 29,4% меньше нормы.

На 30-е сутки величина митотического индекса ($16,51 \pm 3,17$) достоверно не отличалась от нормы и была несколько большей чем в предыдущем сроке; активность восстановления не нормализовалась и составила $1,467 \pm 0,042$, что на 33,6% меньше, чем в группе интактных животных. Это произошло за счет увеличенного количества апоптозов. Апоптотический индекс ($11,33 \pm 2,384$) был на 46,7% больше, чем таковой в норме. Количество клеток, составлявших крипту ($74,98 \pm 3,58$) стало больше, чем в предыдущем сроке исследования на 31,2% и не имело достоверной разницы с показателем группы интактных крыс.

Митотический индекс под влияние циклофосфамида резко снизился в первые сутки, и достоверно не отличался от значений нормы на 30-е сутки. Активность восстановления не тридцатые сутки не нормализовалась, за счет увеличенного количества апоптозов. Среднее количество клеток крипты было наименьшим на третьи сутки и восстанавливало свои значения до конца эксперимента (табл. 1, рис. 1, 2, 3, 4).

В препаратах группы экспериментальных животных через одни сутки после введения циклофосфамида и бензофуракаина митотический индекс ($6,56 \pm 0,753$) был в 2,6 раза меньше чем в группе интактных крыс и достоверно не отличался от этого показателя группы односуточного действия циклофосфамида. Апоптотический индекс ($9,64 \pm 0,388$) был на 24% больше чем в группе интактных крыс и на 42,5% меньше чем в группе действия циклофосфамида той же экспозиции. Показатель активности восстановления ($0,681 \pm 0,033$) снизился относительно нормы в 3,2 раза. Видно, что показатель восстановления хотя и имеет более высокие значения, чем в группе действия только цитостатика, но ниже чем у интактных крыс за счет относительно небольшого количества митозов. Количество клеток крип-

ты ($55,84 \pm 3,18$) уменьшилось относительно нормы на 25%, и достоверно не отличалось от показателя группы однодневного действия циклофосфамида.

Митотический индекс группы животных, которым вводили циклофосфамид и бензофуурокаин через двое суток оставался меньше этого показателя в группе интактных крыс на 42,4% и все же вырос относительно показателя аналогичного срока действия цитостатика на 42,6%. Апоптотический индекс был меньше, чем в группе циклофосфамида на вторые сутки на 54,5% и не имел достоверной разницы с группой интактных животных. Показатель активности восстановления был меньше таковой в норме на 38,2% и все же в 3,2 раза больше показателя группы двухсуточного влияния цитостатика. Количество клеток крипты было большим, чем в группе циклофосфамида через двое суток на 79,9% и не имело достоверной разницы с показателем группы интактных крыс. Видно, что близость к норме показателя восстановления в основном происходила за счет уменьшения количества митозов, а не за счет роста митотической активности.

Показатель активности восстановления ткани значительно вырос в группе животных, которым вводили циклофосфамид и бензофуурокаин через трое суток относительно группы того же срока действия только цитостатика (на 20%) и все же не достиг показателя нормы – был меньше на 2,27%. Такой результат обусловлен резким ростом митотической активности, которая достоверно не отличалась от нормы и была на 85% больше показателя митотической активности в группе трехсуточного действия циклофосфамида. Апоптотический индекс не имел достоверной разницы с нормой и был на 54% больше чем в группе циклофосфамида аналогичного срока. Среднее количество клеток крипты не отличалось от показателей нормы и в 2 раза превышало показатель группы действия циклофосфамида через трое суток.

Показатель активности восстановления в препаратах группы крыс, кото-

рым вводили циклофосфамид и бензофуурокаин через семь суток оказался на 36,7% выше по сравнению с группой аналогичного срока действия только циклофосфамида и соответствовал нормальным показателям. Это происходит за счет роста митотического индекса, который оказался на 38,7% больше чем в группе действия циклофосфамида через семь суток и не отличался от значений в группе интактных крыс. При этом апоптотический индекс не имел достоверной разницы с обеими группами сравнения. Количество клеток в крипте также соответствовало показателям нормы, как и в группе семисуточного влияния циклофосфамида.

Активность восстановления слизистой оболочки тонкой кишки в группе животных, которым вводили циклофосфамид и бензофуурокаин через 30 суток была больше на 47% по сравнению с показателем группы действия циклофосфамида аналогичного срока и не отличалась от показателей группы интактных крыс, хотя апоптотический индекс был на 11,2% выше показателя в норме. Все остальные показатели восстановления ткани не имели достоверной разницы с группами сравнения, включая количество клеток в крипте.

Митотический индекс слизистой оболочки тонкой кишки под влиянием циклофосфамида и бензофуурокаина имел низкое значение в первые сутки, после чего мы наблюдали тенденцию к его повышению и на седьмые сутки он соответствовал значениям нормы. В этой группе индекс апоптоза на первые сутки наблюдения имел максимальные значения, которые постепенно уменьшались и до окончания эксперимента достоверно не отличались от значений нормы. Активность восстановления возрастала на седьмые сутки и нормализовалась к концу эксперимента. Среднее количество клеток крипты было наименьшим на первые сутки и не имело достоверной разницы с показателями нормы уже на вторые сутки (табл. 1, рис. 1, 2, 3, 4).

Митотический индекс в группе крыс, которые на протяжении одних суток находились под действием циклофос-

фамида и метилурацила был в 2,5 раза меньше, чем в группе интактных крыс и не имел достоверной разницы с таковым в группе суточного действия циклофосфамида. Индекс апоптоза достоверно не отличался от показателей группы интактных крыс и группы действия цитостатика за счет широкого диапазона значений. Активность восстановления снизилась на 76% относительно группы интактных крыс. Количество клеток крипты снизилось относительно показателя интактных животных на 27% и не имело достоверной разницы с результатами, полученными в группе суточного действия цитостатика.

Показатель активности восстановления в группе животных через двое суток после введения циклофосфамида и метилурацила был меньше чем в группе интактных животных в 3,7 раза и был на 37% больше, чем в группе двухсуточного влияния цитостатика. Митотический индекс был в 2,2 раза меньше и апоптотической на 70% больше относительно нормы. Митотический и апоптотический индексы не имели достоверной разницы с группой действия циклофосфамида аналогичного срока. Незначительный рост показателя восстановления относительно группы двухсуточного влияния цитостатика произошел как за счет роста количества митозов так и за счет уменьшения количества апоптозов. Среднее количество клеток крипты оказалась меньше на 21,6% относительно группы интактных крыс, но все же было больше на 49,4% чем в группе крыс, которым вводили циклофосфамид и выводили из эксперимента через двое суток.

Активность восстановления в группе крыс, которым вводили циклофосфамид и метилурацил и выводили из эксперимента через трое суток была на 34% меньше показателя в группе интактных крыс и не имела достоверной разницы с показателем группы аналогичного срока действия одного цитостатика за счет широкого диапазона значений. Митотический индекс был меньше нормы на 47,1% и соответствовал таковому в группе трехсуточного влияния цитостатика. Апоптотической индекс не отличался от показателя

обеих групп сравнения. Количество клеток в крипте выросло на 45,8% по отношению к группе крыс, которым вводили циклофосфамид и выводили из эксперимента через трое суток, хотя оставалось на 31,2% меньше нормы.

Все показатели восстановления (митотический индекс, апоптотической индекс, активность восстановления) группы крыс, которым вводили циклофосфамид и метилурацил и выводили из эксперимента через семь суток не имели достоверной разницы с показателями группы аналогичного срока действия одного цитостатика. Активность восстановления лишь на 5% была меньше, чем в группе интактных крыс. Количество клеток в крипте к этому сроку не имело достоверной разницы с обеими группами сравнения.

Активность восстановление ткани в группе животных, которым вводили циклофосфамид и метилурацил и выводили из эксперимента через 30 суток была больше чем в группе аналогичного срока действия цитостатика на 49,3% и не отличалась от нормы. Это произошло за счет приближения к норме показателей митотической и апоптотической активности. Количество клеток в крипте не имело достоверной разницы с показателями обеих групп сравнения.

В слизистой оболочке тонкой кишки крыс, находившихся под влиянием циклофосфамида и метилурацила, наименьшие значения митотического индекса мы наблюдали в первые сутки, после чего митотический индекс постепенно увеличивался, достигнув показателей нормы на 30-е сутки. Индекс апоптоза оставался значительно больше нормы в течение первых трех дней, на третьи сутки мы наблюдали резкое уменьшение этого показателя и нормализацию его до окончания эксперимента. Активность восстановления была самая низкая в первые сутки и достигла значений нормы уже на седьмые сутки. Количество клеток крипты было наименьшим на третьи сутки и на седьмые сутки достоверно не отличалось от показателей нормы (табл. 1, рис. 1, 2, 3, 4).

Таблица 1

Результаты морфометрического исследования

№	Показатель	Интактные	Ц					Ц+Б					Ц+М				
			1	2	3	7	30	1	2	3	7	30	1	2	3	7	30
1.	Митотический индекс	8,43±0,19	4,52±0,28	4,87±0,21	5,07±0,29	7,85±0,17	8,51±0,17	7,06±0,15	7,84±0,38	7,95±0,45	9,83±0,41	8,42±0,31	4,69±0,24	4,78±0,28	4,98±0,33	8,09±0,38	8,41±0,29
2.	Апоптотический индекс	3,83±0,39	11,39±0,30	11,41±0,43	10,43±0,44	4,38±0,33	4,02±0,38	6,08±0,38	5,12±0,24	4,24±0,31	3,38±0,26	3,91±0,22	8,94±0,47	8,06±0,38	7,28±0,29	3,86±0,31	3,85±0,21
3.	Индекс восстановления	2,2±0,19	0,39±0,07	0,43±0,05	1,79±0,08	2,12±0,17	1,16±0,04	1,53±0,03	1,88±0,07	1,88±0,05	2,9±0,11	2,15±0,09	0,52±0,03	0,59±0,04	0,68±0,03	2,09±0,16	2,18±0,18
4.	Количество клеток крипты	74,53±2,74	47,14±2,18	39,08±2,48	35,19±2,58	72,58±2,74	74,98±3,58	65,84±3,18	69,91±2,85	71,18±4,02	71,35±3,09	73,91±3,79	54,39±1,05	58,40±2,31	61,31±2,74	73,48±2,84	74,39±2,41

Ц – циклофосамид, Ц+Б – циклофосамид и бензофуорокаин, Ц+М – циклофосамид и метилурацил

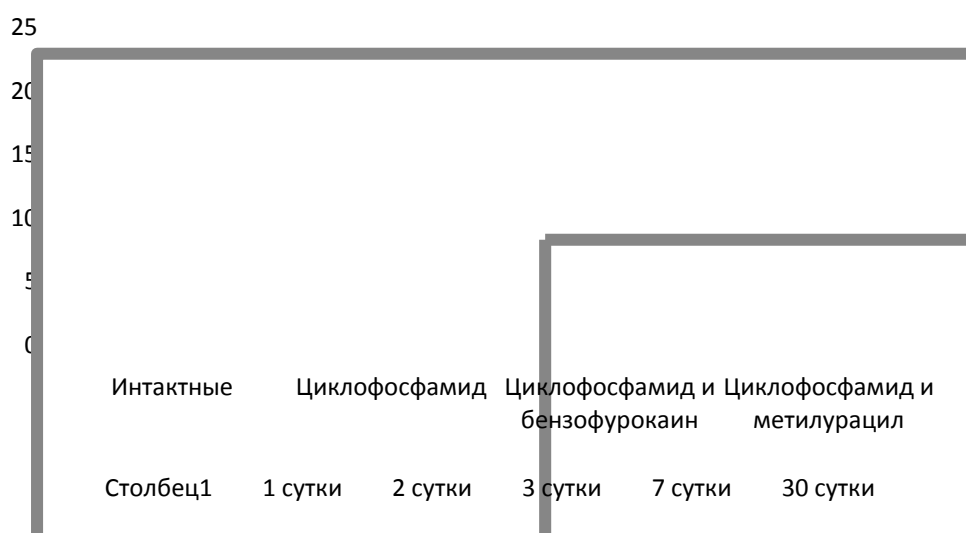


Рис. 1. Показатели митотического индекса

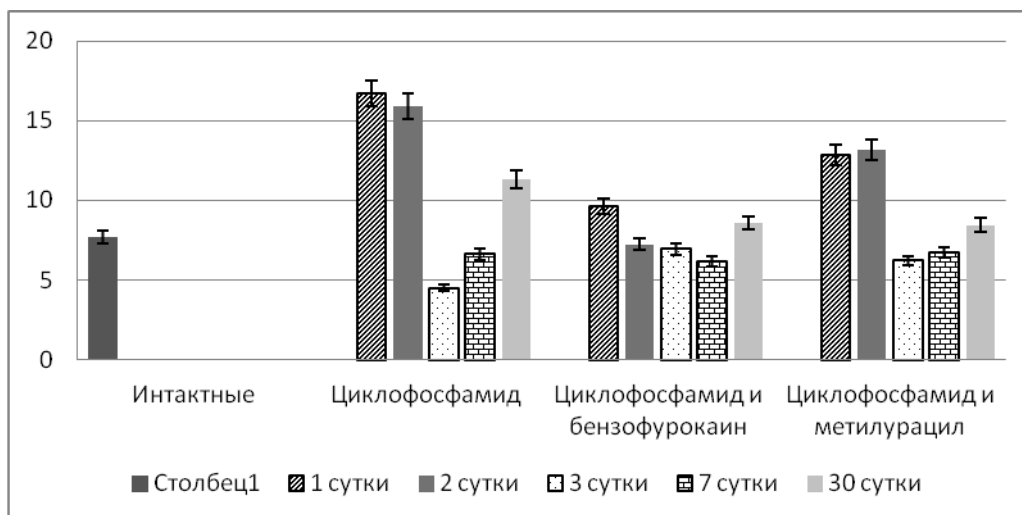


Рис. 2. Показатели апоптотического индекса

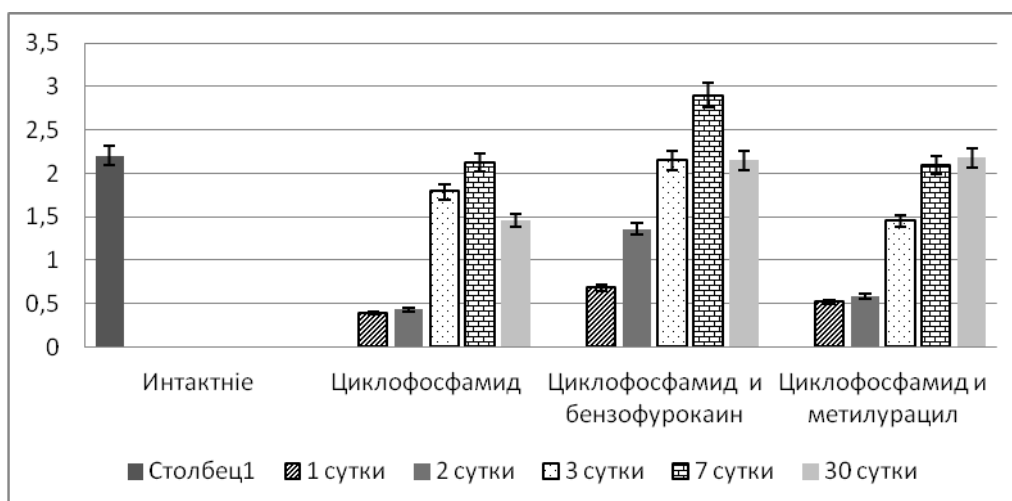


Рис. 3. Показатели активности восстановления

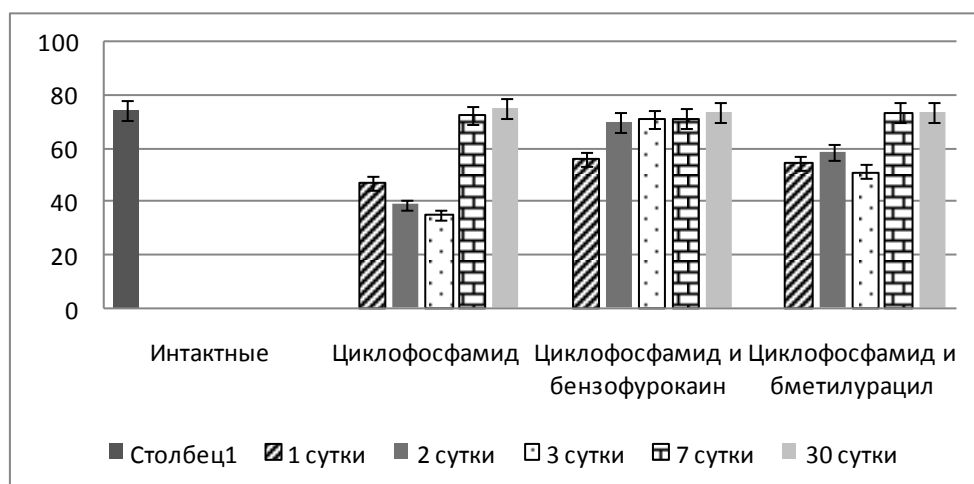


Рис. 4. Среднее количество клеток крипты

Выводы

1. Циклофосфамид в первые сутки вызывает увеличение апоптотического индекса до $16,7 \pm 2,32$ и уменьшение митотического индекса до $6,52 \pm 0,283$. Также для циклофосфамида характерно вторичная индукция апоптоза, которая проявляется на тридцатые сутки значениями апоптотического индекса до $11,33 \pm 2,384$, что возникает как ответ на накопление генетически неполноценных клеток.

Митотический индекс в слизистой оболочке тонкой кишки под влиянием циклофосфамида и бензофуракаина в первые сутки снижается до $6,560 \pm 0,753$ и полностью восстанавливается на седьмые сутки. Апоптотический индекс возрастает до $9,64 \pm 0,388$ в первые сутки и нормализуется на вторые. Не происходит отсроченного увеличения количества апоптозов, что говорит о предотвращении генотоксического действия циклофосфамида бензофуракаином.

Митотический индекс под влиянием циклофосфамида и метилурацила уменьшается до $6,690 \pm 0,245$ на первые сутки и полностью восстанавливается на тридцатые сутки. Индекс апоптоза увеличивается на вторые сутки до $13,18 \pm 2,382$ и после нормализации на третьи сутки происходит его повторное увеличение на тридцатые сутки до $8,444 \pm 0,212$.

2. Активность восстановления в криптах тонкой кишки значительно уменьшается под влиянием циклофосфамида до $0,391 \pm 0,070$ на первые сутки, и на тридцатые сутки увеличивается до $1,467 \pm 0,042$, что не соответствует значениям нормы.

Активность восстановления в криптах тонкой кишки под влиянием циклофосфамида в сочетании с бензофуракаином снижается до $0,681 \pm 0,033$ в первые сутки и на третьи сутки достигает значений нормы.

Под влиянием циклофосфамида и метилурацила активность восстановления снижается до $0,525 \pm 0,031$ в первые сутки, после чего на тридцатые сутки полностью соответствует значениям нормы.

Бензофуракаин имеет более выраженное влияние на активность восстановления слизистой оболочки тонкой кишки, поврежденной циклофосфамидом, по сравнению с метилурацилом.

Литература

1. Гематологические, морфологические и ультраструктурные эффекты при сочетании действия циклофосфана и металлоорганического комплекса на интактных крыс / Е.М. Мамогюк [и др.] // Украинский радиологический журнал. – 2002. – Т. 10, вып. 3. – С. 254.
2. Гершанович М.Л. Коррекция желудочно-кишечных осложнений в химио-

- терапии / М.Л. Гершанович // Материалы третьей ежегодной российской онкологической конференции (29 ноября – 1 декабря 1999 года) [Электронный ресурс]. – Санкт-Петербург: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 1999. – Режим доступа: www.rosoncoweb.ru
3. Казюлин А.Н. Факторы риска и частота токсического поражения желудочно-кишечного тракта при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы [Электронный ресурс] / А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый, Е.В. Гайдамака // Гастроэнтерология (тематический номер). – 2007. – № 226. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3980>.
4. Луницина Ю.В. Язвенно-некротический стоматит на фоне острых лейкозов / Ю.В. Луницина, О.В. Сысоева, С.И. Токманова // Российский стоматологический журнал. – 2008. – № 6. – С. 46-47.
5. Модификация токсичности противоопухолевых препаратов как метод повышения эффективности химиотерапии злокачественных новообразований / И.Д. Трещалин [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – Т. 4, №3. – С. 87-94.
6. Применение аскорбигена с целью ускорения репарации индуцированных циклофосфамидом повреждений тонкой кишки и лимфоидных органов мышей / Э.Р. Переверзева [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 129-133.
7. Скопин П.И. Этилметилгидроксипиридина сукцинат ограничивает эндотоксикоз на поздних сроках роста опухоли и снижает токсичность паллиативной химиотерапии в эксперименте / П.И. Скопин, А.В. Зорькина, Ю.А. Скопина // Фундаментальные исследования. – 2013. – №2 (Часть 1). – С. 167-171.
8. Шепелева В.В. Фармакологическое исследование ряда гистопротекторов растительного происхождения для профилактики и лечения осложнений химиотерапии: автореф. дис. канд. биол. наук: 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / В.В. Шепелева. – СПб., 2009. – 22 с.

CHANGE ACTIVE RECOVERY OF SMALL INTESTINAL MUCOSA UNDER THE CYCLOPHOSPHAMIDE INFLUENCE, AND ITS CORRECTION BY DRUGS THAT STIMULATE DIGESTIVE TRACT TISSUE REPAIR

A.O. Bondarchuk, L.V. Fomina, A.A. Gavrioliuk, M.V. Mnikhovich, S.R. Zherebyateva

The article presents the results of research of recovery activity of mucosal cells of the small intestine based on mitotic and apoptotic index. Proved that benzofurokain and metyluracil stimulate recovery of small intestinal mucosa; benzofurokain faster than metiluratsil normalizes recovery activity of small intestinal mucosa damaged by cyclophosphamide.

Keywords: *recovery activity, mitotic index, apoptotic index, small intestine, cyclophosphamide, benzofurokain, metyluracil.*

Фомина Л.В. – д.м.н., проф. кафедры нормальной анатомии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина.
E-mail: admission@vsmu.vinnica.ua

Гаврилюк А.А. – д.м.н., доц., зав. кафедрой патологической анатомии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина.
E-mail: vernsot@rambler.ru

Мнихович М.В. – к.м.н., в.н.с. центральной патологоанатомической лаборатории Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии №2 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.
E-mail: mnichmaxim@yandex.ru

Жеребятъева С.Р. – к.м.н., доц. кафедры ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: pfardin@mail.ru