

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Прокопів О.В., Лищенко С.А., Ковалишин В.І., 2007
УДК 616.931-099-02.611.8-018.8]-092.4/9

О.В. Прокопів, С.А. Лищенко, В.І. Ковалишин

ВПЛИВ ДИФТЕРІЙНОГО ТОКСИНУ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ ВЕГЕТАТИВНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ДИФТЕРІЙНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

В умовах експерименту встановлено, що через 24 год після введення морським свинкам 1/4 дози DLmip дифтерійного токсину в безмієлінових нервових волокнах серцевого м'яза та стегновому нерві суттєво змінюється ультраструктура клітинних елементів. Зазначені зміни утримувалися навіть в кінці 4-го місяця, що свідчить про повільний регрес порушень, спричинених дифтерійним токсином.

Ключові слова: експеримент, дифтерійний токсин, вегетативна і периферична нервова система, ультраструктура.

Відносно епідемічне благополуччя з дифтерії в Україні та інших країнах колишнього Радянського Союзу, що передувало епідемії 90-х років минулого століття, послаблювало пильність щодо цієї тяжкої інфекційної хвороби. Це позначалося і на тематиці наукових досліджень. Вивченню різних аспектів багатогранної проблеми дифтерії відводилося надто мало уваги. І лише значна інтенсифікація епідемічного процесу з дифтерії стала потужним індукуючим чинником проведення відповідних різнопланових наукових досліджень, що продовжуються досі.

Попри значні досягнення щодо вивчення епідеміологічних особливостей та різних варіантів клінічного перебігу сучасної дифтерії, удосконалення методів діагностики, численні патогенетичні аспекти багатогранної проблеми дифтерії залишаються нез'ясованими. Поглибленого вивчення вимагає, зокрема, з'ясування інтимних механізмів ураження дифтерійним токсином життєво важливих органів і систем як підґрунтя для розробки оптимальних методів корекції пошкоджувальної дії дифтерійного токсину – визначальної передумови підвищення ефективності лікування дифтерії.

Узагальнення клінічного досвіду, набутого впродовж епідемії дифтерії та наступного періоду спорадичної захворюваності, дає змогу стверджувати таке. Перебіг та наслідки дифтерії в осіб всіх

вікових груп визначаються ступенем гемодинамічних розладів [1-4], зумовлених передусім розвитком дифтерійного міокардиту (ДМ) [5-8]. Власне ДМ є найчастішою безпосередньою причиною смерті при дифтерії як у дорослих, так і у дітей [9, 10]. При автопсії виявляють значні структурні зміни всіх клітинних елементів серцевого м'яза [11].

Дані клінічних спостережень та ЕКГ-моніторингу свідчать про неоднозначний ступінь ураження при ДМ різних клітинних елементів серцевого м'яза. Характерні для ДМ розлади провідності та вегетативної регуляції серцевої діяльності [12-14] віддзеркалюють значну чутливість до дифтерійного токсину (ДТ) клітинних елементів системи автоматизму, а також екстра- та інтракардіальних безмієлінових нервових волокон. Залишаються водночас практично не вивченими ступінь ураження морфологічно неоднорідних клітинних елементів серцевого м'яза до ДТ та генез розвитку наступних змін. Це обмежує можливості розробки оптимальних методів корекційного лікування та визначає необхідність проведення відповідних експериментальних досліджень.

На увагу заслуговує також з'ясування механізмів розвитку типових неврологічних ускладнень дифтерії, морфологічним субстратом яких є ураження рухових і чутливих гілок периферичної нервової системи (ПНС). Йдеться про ранні моночи полінейропатії та пізні полінейропатії (ПНП). Різні терміни появи при дифтерії перших симптомів ураження ПНС, вибірковість ділянок ураження при ранніх ПНП, істотно більша частота розвитку пізніх ПНП у дорослих [15, 16] порівняно з дітьми [17, 18], неоднозначна поширеність та глибина патологічного процесу віддзеркалюють, очевидно, мультикомпонентно детермінований генез ураження ПНС.

З'ясувати на ультраструктурному рівні безпосередні наслідки пошкоджувальної дії ДТ на ве-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

гетативну нервову систему (ВНС) та ПНС можна в умовах моделювання експериментальної дифтерійної інтоксикації, що й визначило мету нашої роботи.

Мета роботи – вивчити ультраструктуру вегетативної та периферичної нервової системи в умовах експериментальної дифтерійної інтоксикації.

Матеріали і методи

Експериментальну дифтерійну інтоксикацію викликали шляхом підшкірного введення 1/4 DL_{min} дифтерійного токсину (виробник підприємство «Біолік», м. Харків) 20 морським свинкам, середня маса яких становила (642,40±18,02) г. Контроль – 2 інтактні морські свинки.

На послідовних етапах експериментальних досліджень – через 24 год, 7 діб та 4 міс. після введення морським свинкам ДТ, на тлі знеболення здійснювали декапітацію тварин та проводили забір матеріалів для проведення ультраструктурних досліджень. Морфологічним субстратом для вивчення стану ВНС були безмієлінові нервові волокна стінки міокарда лівого шлуночка, ПНС – стегновий нерв на рівні верхньої третини.

Тканини міокарда та стегнового нерва зразу ж після забору поміщали в 2 % розчин чотириокису осмію на 0,1 М-фосфатному буфері (рН 7,36). Фіксацію матеріалу здійснювали протягом 2 год при температурі танення льоду. Зафіксовані кусочки міокарда та стегнового нерва спочатку промивали в охолодженій дистильованій воді, потім зневоднювали у дедалі більш концентрованих розчинах етилового спирту та ацетону. Зневоднений матеріал заливали в суміш смол епону і аралдиту [19]. Ультратонкі зрізи міокарда та стегнового нерва, отримані на ультрамікромомі УМТП-3М, послідовно проконтрастовані в розчинах уранілацетату [20] та цитрату свинцю [21], вивчали та фотографували з допомогою електронного мікроскопу УЕМВ-100К (Україна).

Для одержання контрольної електронномікроскопічної картини стінки лівого шлуночка міокарда та стегнового нерва відповідні дослідження за зазначеною методикою проведені у двох здорових морських свинок масою 650 і 780 г. Вибір зазначеної ділянки міокарда як для одержання контрольних показників, так і проведення експериментальних досліджень зумовлений найбільшою уразливістю власне цієї ділянки міокарда за умов інтоксикації.

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що у здорових морських свинок основна маса тканини міокарда стінки лівого шлуночка представлена кардіоміоцитами середньої електронної щільності та сполучною тканиною. Наявні у сполучній тканині гемокапіляри запов-

нені дрібнозернистою плазмою та поодинокими еритроцитами. Часто гемокапіляри супроводжують пучки безмієлінових нервових волокон. Розгалуження їх своїми термінальними частинами контактують із поверхнею кардіоміоцитів. У дрібнозернистій основній речовині сполучної тканини інколи виявляються фібробласти.

Периферичні ділянки стегнового нерва здорової морської свинки на ультраструктурному рівні представлені головним чином периневрієм, що складається із плоских видовженої форми та середньої електронної щільності клітин. Клітини тісно прилягають одна до одної і утворюють при цьому посмугованість, що складається із шести і більше шарів. Вузькі міжклітинні простори між клітинами периневрію вміщують значні скупчення колагенових та еластичних волокон.

У міру віддалення від периневрію до середини нерва міжклітинні простори вміщують поодинокі видовженої форми фібробласти, що належать до ендоневрію. Ендоневрій включає також фібробласти, що знаходяться на близькій відстані від пучків мієлінових і безмієлінових нервових волокон, гемокапіляри. Ближче до периневрію переважають пучки мієлінових нервових волокон, до центру нерва – безмієлінових. Мієлінові нервові волокна складаються із аксона, що оточений мієліновою оболонкою, від якої в бік ендоневрію знаходиться нейролемоцит.

Нейролемоцити вміщують середньої електронної щільності цитоплазму та значних розмірів ядро. Плазматична мембрана нейролемоцитів, як і осьового циліндра аксонів, є чіткою. Поверх плазматичної мембрани нейролемоцитів тонким суцільним шаром простягається базальна мембрана. Доцільно відмітити, що центральний осьовий циліндр аксонів мієлінових нервових волокон вміщує поодинокі впорядковані нейрофіламенти, мікротубули, а також мітохондрії із чітко контурованими кристами, окремі лізосоми.

Пучки безмієлінових нервових волокон мають середню електронну щільність та обмежені чітко контурованою плазматичною мембраною. Центральний осьовий циліндр безмієлінових нервових волокон вміщує значну кількість дрібних мітохондрій, окремі мікроміхурці та нейротубули, нейрофіламенти.

При електронній мікроскопії препаратів стінки лівого шлуночка серцевого м'яза морської свинки, одержаних через 24 год після введення ДТ, безмієлінові нервові волокна, що знаходяться між дезорганізованими гемокапілярами та кардіомі-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

оцитами, представлені центральними осьовими циліндрами із майже гомогенною нейроплазмою, розпушеними плазматичними мембранами. Базальна мембрана, як і цитоплазма нейролемоцитів, дезорганізовані (мал. 1а). Дезорганізація безмієлінових нервових волокон, що йдуть в складі пучків та поблизу гемокапілярів, вказує на ранню та значну пошкоджувальну дію ДТ.

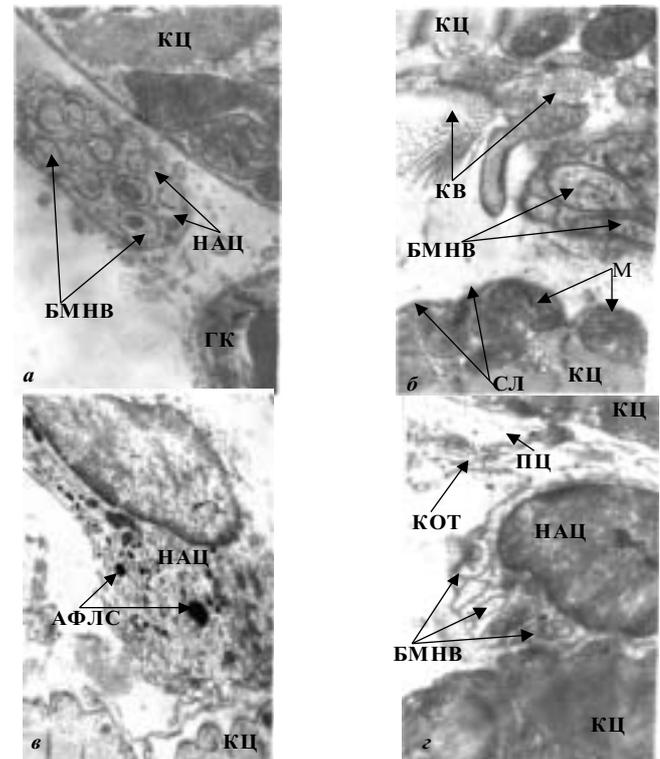
Безмієлінові нервові волокна, що знаходяться на близькій відстані від кардіоміоцитів, мають більшу кількість мікротрубочок, нейротубул, нейрофіламентів, мітохондрій та автофаголізосом (мал. 1б). Формування таких ультраструктур, пов'язаних із системою безмієлінових нервових волокон, може свідчити про компенсаторні варіанти іннервації кардіоміоцитів вже на найбільш ранніх етапах ураження ДТ.

Плазматична мембрана термінальних закінчень безмієлінових нервових волокон є перервною, місцями розпушена. Цитоплазма таких аксонів безмієлінових нервових волокон дезорганізована, вміщує дрібні вакуолі, автофаголізосоми і мітохондрії, що перебувають на стадіях розпаду.

Ураження безмієлінових нервових волокон на 7-у добу дифтерійної інтоксикації проявляються дезорганізацією цитоплазми аксонів і нейролемоцитів, наповненням її великою кількістю автофаголізосом та вакуоль (мал. 1в). Ці зміни безмієлінових нервових волокон і нейролемоцитів можуть бути інтерпретовані як провідники порушень провідності. Цитоплазматичні органи кардіоміоцитів на 7-у добу дифтерійної інтоксикації мають переважно знижену електронну щільність і є гіпертрофованими, мітохондрії вакуолізовані. Ці зміни ультраструктури кардіоміоцитів свідчать про недостатнє забезпечення їх енерговмісними речовинами.

Наприкінці 4-го міс. експериментальної дифтерійної інтоксикації пучки безмієлінових нервових волокон, що супроводжують гемокапіляри, незважаючи на їх дезорганізованість, зберігають цілісність, окремі осьові циліндри вміщують скупчення дрібних мікротрубочок. Ці безмієлінові нервові волокна контактують із поверхнею електроннощільних кардіоміоцитів у ділянках найближчого контакту останніх із нейролемоцитами (мал. 1г). Часткова дезорганізованість безмієлінових нервових волокон серцевого м'язу відображає функціональне та структурне перевантаження нервової тканини, що утримується навіть на віддалених етапах експериментальної дифтерійної інтоксикації. Термінальні закінчення безмієлінових нервових волокон представлені оголеними аксонами малого діаметра, плазматична

мембрана яких здебільшого є розпушеною, а в окремих місцях навіть переривається. Поверхневі шари кардіоміоцитів, що контактують із ушкодженими безмієліновими нервовими волокнами, згладжені, в їх цитоплазмі збільшена кількість автофаго-



Мал. 1. Ультраструктура міокарда стінки лівого шлуночка морської свинки в умовах експериментальної дифтерійної інтоксикації: а – дезорганізовані безмієлінові нервові волокна, що супроводжують гемокапіляром (24 год інтоксикації). Зб. $\times 15\ 000$; б – безмієлінові нервові волокна, цитоплазма яких має підвищену кількість мікротрубочок (24 год інтоксикації). Зб. $\times 10\ 000$; в – нейролемоцит, цитоплазма якого перебуває в стані лізису (7-а доба інтоксикації). Зб. $\times 4\ 500$; г – ушкоджені безмієлінові нервові волокна, близько розташовані до поверхні електронно щільного кардіоміоцита (4 міс. інтоксикації). Зб. $\times 9\ 000$.

Умовні позначення: КЦ – кардіоміоцит, СЛ – сарколема, ПЦ – преципітат, КОТ – коагулят, ГК – гемокапіляр, БМНВ – безмієлінові нервові волокна, НЛЦ – нейролемоцит, М – мітохондрія, КВ – колагенові волокна, АФЛС – автофаголізосома.

лізосом та гіпертрофованих органел. Це свідчить про стійкість пошкоджувальної дії ДТ стосовно безмієлінових нервових волокон серцевого м'язу. Неминучі при цьому розлади іннервації кардіоміоцитів, ушкоджених ДТ.

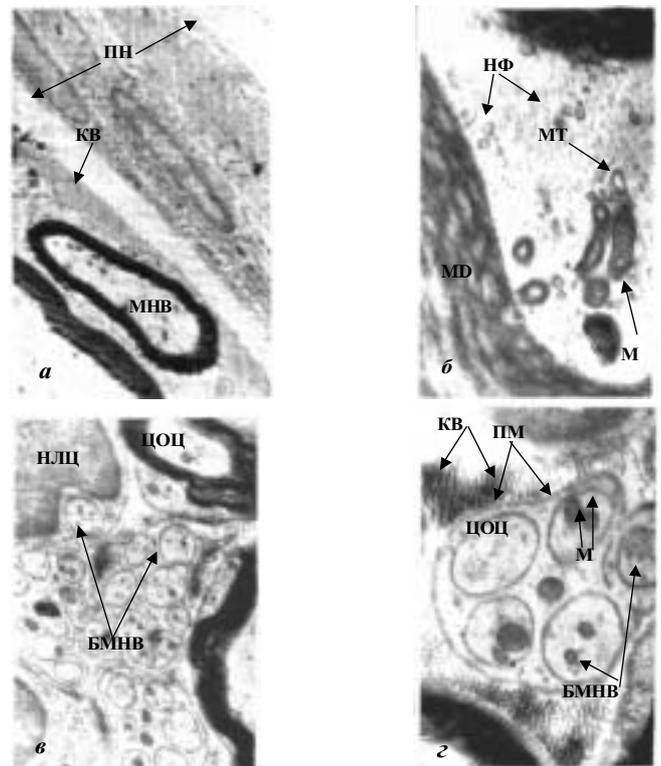
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Стосовно змін ультраструктури стегового нерва через 24 год після введення ДТ констатовано наступне. Електронна щільність цитоплазми і ядер клітин периневрїю є зниженою. Цитоплазма цих клітин дезорганізована, містить дегранульований ендоплазматичний ретикулум, гіпертрофованій комплекс Гольджі, поодинокі дрібні мітохондрії із розпушеними кристами. Плазматична мембрана в окремих ділянках розпушена або відсутня. Базальні мембрани, що супроводжують плазматичну мембрану цих клітин, дезорганізовані (мал. 2а). Ендоневрїй, що простягається від периневрїю вглиб нерва, вміщує основну речовину сполучної тканини підвищеної електронної щільності, гомогенної консистенції та щільно впаковані пучки колагенових волокон. Ознаки набряку субпериневрального простору можуть свідчити про порушення обмінних та транспортних процесів у клітинах периневрїю, зумовлених токсичною дією ДТ.

Плазматична мембрана нейролемоцитів дезорганізована. В ділянках міжвузлових перетяжок мієлінових нервових волокон цитоплазма нейролемоцита стоншена, плазматична мембрана часто нечітка. При великих збільшеннях електронного мікроскопа спостерігаємо, що дезорганізовані осьові циліндри мієлінових нервових волокон вміщують значну кількість хаотично орієнтованих нейрофіламентів, дезорганізовані електроннощільні мітохондрії, поодинокі нейротубули та електроннощільні мікротубули, що поєднані із дезорганізованою плазматичною мембраною та завитками мезаксону нейролемоцитів (мал. 2б). Безмієлінові нервові волокна мають знижену електронну щільність цитоплазми (мал. 2в). Осьові циліндри безмієлінових нервових волокон обмежені дезорганізованою плазматичною мембраною. В цитоплазмі осьових циліндрів безмієлінових нервових волокон часто виявляються значних розмірів електроннощільні дезорганізовані мітохондрії, значна кількість мікротубул, що заповнені гомогенними масами підвищеної електронної щільності (мал. 2г). Ці морфологічні зміни можуть бути ознаками порушень метаболічних процесів.

На 7-у добу після введення дифтерійного токсину клітини периневрїю мають низьку електронну щільність і між собою часто утворюють розширені простори. Такі міжклітинні простори заповнені основною речовиною сполучної тканини, яка перебуває в стані набряку. Ендоневрїй, що простягається від периневрїю в глибину нерва, заповнений значними кількостями пучків волокон

колагену. Мієлінові нервові волокна є дезорганізованими, а їх нейролемоцити мають стоншену цитоплазму. Безмієлінові нервові волокна, що знаходяться в безпосередній близькості до периферичних ділянок нерва, мають лізовану цитоплазму центральних осьових циліндрів. Їх плазматична мембрана розпушена і зливається із розпушеною плазматичною мембраною нейролемоцита (мал. 3а). Зміни ультраструктури стегового нерва, що зводяться до появи преци-



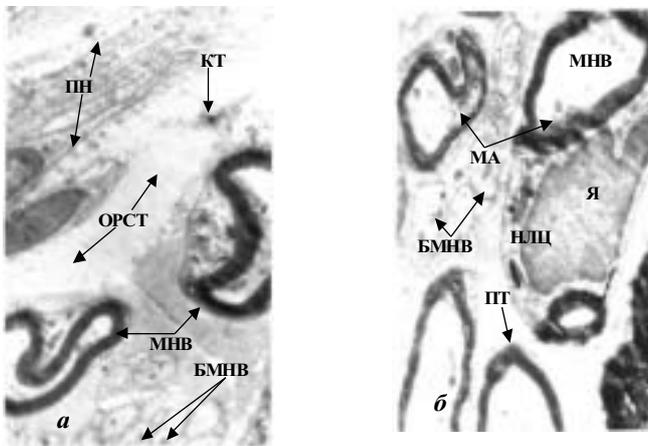
Мал. 2. Ультраструктура стегового нерва морської свинки через 24 год після введення дифтерійного токсину: а – дезорганізований периневрїй та насиченість міжклітинних просторів і ендоневрїю пучками колагенових волокон. 3а. $\times 2\ 000$; б – фрагмент дезорганізованого центрального осьового циліндру мієлінового нервового волокна. 3б. $\times 30\ 000$; в – безмієлінові нервові волокна зниженої електронної щільності. 3в. $\times 7\ 000$; г – електроннощільні мітохондрії та мікротубули в цитоплазмі центральних осьових циліндрів безмієлінових нервових волокон. 3г. $\times 23\ 000$.

Умовні позначення: ЦОЦ – центральний осьовий циліндр, М – мітохондрія, НФ – нейрофіламент, МТ – мікротубула, ПМ – плазматична мембрана, МО – мієлінова оболонка, БМНВ – безмієлінове нервові волокно, МНВ – мієлінове нервові волокно, НЛЦ – нейролемоцит, ПН – периневрїй, КВ – колагенове волокно.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пітатів і коагулятів, можуть свідчити про порушення структурно-функціонального гомеостазу.

Ядра ряду нейролемоцитів мієлінових нервових волокон утворюють пальцеподібні вирости, формуючи при цьому передапоптичні тіла. Мієлінові оболонки, що знаходяться на близькій відстані від пальцеподібних виростів ядра, порівняно з віддаленими, більш дезорганізовані та пошкоджені. Характерними для мієлінових нервових волокон ультраструктурними змінами є розпушеність плазматичної мембрани аксона, що зливається із дезорганізованими мезаксонами мієлінової оболонки (мал. 3б).



Мал. 3. Ультраструктура стегового нерва морської свинки на 7-у добу дифтерійної інтоксикації: а – розшарованість периневрію, набряк та заповнення масами пучків колагенових волокон ендоневрію. Зб. $\times 3\ 500$; б – дезорганізовані мієлінові та безмієлінові нервові волокна. Зб. $\times 5\ 000$.

Умовні позначення: МА – мезаксон, ПТ – преципітат, КТ – коагулят, Я – ядро, ЕН – ендоневрій, ОРСТ – основна речовина сполучної тканини. Інші позначення такі ж, як на мал. 2.

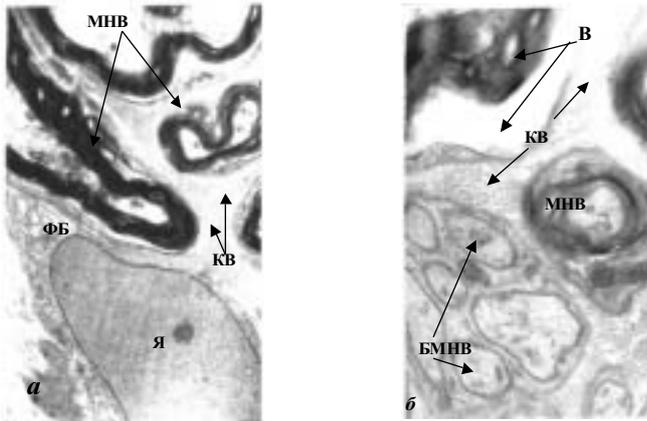
Констатований на 7-му добу дифтерійної інтоксикації лізис цитоплазми нейролемоцитів та центральних осьових циліндрів як мієлінових, так і безмієлінових нервових волокон вказує на глибокі порушення метаболізму, що супроводжуються інтенсивною продукцією колагеноподібних білків і втратою специфічних властивостей електропровідності; ядра нейролемоцитів набувають водночас властивостей, характерних для апоптозу.

Через 4 міс. після введення дифтерійного токсину клітини периневрію стегового нерва морської свинки є розшарованими між собою і знаходяться на близькій відстані від пучків мієлінових

нервових волокон. Ендоневрій при цьому насичений електроннощільною основною речовиною сполучної тканини та колагеновими волокнами. Ендоневрій містить значних розмірів фібробласти. Поверхневі шари цих фібробластів разом із колагеновими волокнами, що відходять від них, тісно прилягають до цитоплазми нейролемоцитів. У ділянках, що містять фібробласти, цитоплазма нейролемоцитів є пошкодженою, тобто представлена вакуолями, преципітатами і коагулятами. Мієлінові нервові волокна, що супроводжуються такими нейролемоцитами, мають часто розшаровану мієлінову оболонку із розпушеними мезаксонами. Останні утворюють конгломерати скупчень різної електронної щільності. Центральні осьові циліндри мієлінових нервових волокон вміщують цитоплазму, яка насичена вакуолями, преципітатами і коагулятами, ушкодженими мітохондріями (мал. 4а). Центральні осьові циліндри безмієлінових нервових волокон (мал. 4б) пронизані густою сіткою нейрофіламентів, поодинокими нейротубулами. Плазматична мембрана центральних осьових циліндрів є розпушеною і часто зливається із розпушеною плазматичною мембраною нейролемоцита, що його огортає. Виявлені окремі осьові циліндри безмієлінових нервових волокон, що насичені великою кількістю мікротрунців і контурованою плазматичною мембраною. Збереженими є переважно плазматичні мембрани центральних осьових циліндрів безмієлінових нервових волокон, що розташовані поблизу мітохондрій. Зменшена кількість мієлінових і безмієлінових нервових волокон у складі стегового нерва свідчить про зміни дегенеративного характеру, що виявляються навіть через 4 місяці після введення морським свинкам $1/4\ DL_{min}$ ДТ.

Беручи до уваги результати експериментальних досліджень, вважаємо водночас доречним звернути увагу на наступне. При аналізі численних публікацій, в яких висвітлені клінічні прояви сучасної дифтерії, в плані безпосередніх наслідків нейротропної пошкоджувальної дії ДТ чільне місце відводиться ураженням ПНС – раннім і пізнім ПНП. Щодо клінічного значення уражень ВНС при дифтерії на увагу заслуговують фундаментальні праці Н.К. Розенберга і С.В. Висковського [22], проведені впродовж 20-30-х років минулого століття. Вражає патогенетична аргументація констатованих ними при дифтерії розладів діяльності внутрішніх органів, що розвиваються внаслідок безпосереднього ураження ДТ ВНС. Суттєва роль відводилася вод-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 4. Ультраструктура стегового нерва морської свинки через 4 міс. після введення дифтерійного токсину: а – фібробласт, що має велике ядерно-цитоплазматичне співвідношення, в оточенні колагенових волокон та ушкоджених мієлінових нервових волокон. Зб. $\times 3\ 000$; б – центральні осьові циліндри безмієлінових нервових волокон, заповнені нейрофіламентами. До пучка безмієлінових нервових волокон прилягають колагенові волокна та мієлінові нервові волокна на етапах вакуолізації та розпаду. Зб. $\times 15\ 000$.

Умовні позначення: В – вакуоля. Інші позначення такі ж, як на мал. 2, 3.

ночас авторами проявам ураження ПНС при дифтерії.

У наступні роки та дотепер, на нашу думку, клініко-патогенетичному значенню ураження при дифтерії нервової системи, особливо її вегетативного відділу, відводиться недостатньо уваги. Це обмежує можливості розроблення оптимальних варіантів патогенетичного лікування дифтерії з використанням широкого арсеналу сучасних вискоєфективних медикаментозних середників цілеспрямованої дії. Відтак вважаємо певною мірою вагомими результати проведених нами експериментальних досліджень щодо вивчення впливу ДТ на ультраструктуру вегетативної та периферичної нервової систем.

Висновок

Результати проведених експериментальних досліджень підтверджують нейротропність ДТ стосовно вегетативного та периферичного відділів нервової системи. Виявлення у піддослідних тварин уже через 24 год після введення ДТ істотних змін ультраструктури клітинних елементів безмієлінових нервових волокон серцевого м'яза

свідчить про значну чутливість вегетативного відділу нервової системи до пошкоджувальної дії ДТ. У ці терміни в стеговому нерві після введення еквівалентних доз ДТ виявлені лише порушення обмінних та транспортних процесів у клітинах периневрію. Йдеться, очевидно, про більшу чутливість ВНС до пошкоджувальної дії ДТ порівняно з ПНС. Результати експериментальних досліджень, проведених на 7-у добу після введення піддослідним тваринам ДТ, співзвучні з результатами попередніх досліджень і підтверджують більшу глибину морфологічних змін клітин ВНС. У ці терміни попри доцентрову спрямованість ультраструктурних пошкоджень, виявлених у стеговому нерві, апоптичний характер констатованих змін можна вважати прогнозно сприятливою ознакою. Результати віддаленого етапу експериментальних досліджень, проведених через 4 міс., свідчать про повільний регрес морфологічних змін безмієлінових нервових волокон серцевого м'яза, стійкість проявів дегенеративних процесів у мієлінових і безмієлінових нервових волокнах стегового нерва.

Література

1. Дорошенко В.А., Бодакіна І.Г., Виговська О.В., Головач О.В. Диференціальна діагностика локалізованої дифтерії мигдаликів та ангіни у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 4. – С. 48-50.
2. Дуда О.К. Клініко-функціональні зміни з боку серця у хворих на дифтерію з різними варіантами перебігу захворювання // Сучасні інфекції. – 2000. – № 4. – С. 17-21.
3. Москалюк В.Д., Марусин Г.П., Балабаш В.М. та ін. До питання розвитку міокардиту при дифтерії // Хіміотерапія та імунокорекція інфекційних хвороб: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (30 травня – 1 червня 2005 р., Тернопіль). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 289-291.
4. Bethel D.B., Nguyen Minh Dung, Ha Thi Loan et al. Prognostic value of electrocardiographic monitoring of patient with severe diphtheria // Clin. Infect. Dis. – 1995. – V. 20, N 5. – P. 1259-1265.
5. Малий В.П., Полукчи А.К., Волобуєва О.В., Рыспаева Д.Э. Клинико-биохимические, иммунологические и электрофизиологические изменения у больных дифтерийным миокардитом // Сучасні інфекції. – 2002. – № 3. – С. 12-24.
6. Ткаченко Л.О. Дифтерійний міокардит: особливості функціонального стану міокарда, клінічний перебіг та віддалені наслідки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2000. – 23 с.
7. Ющук Н.Д., Филиппов П.Г. Поражение миокарда у больных дифтерией // Терапевт. архив. – 1997. – № 11. – С. 10-14.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

8. Reiderman M.I. Cardiac complications in adult diphtheria: analysis of 212 cases // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. – 1996. – V. 85, N 51-52. – P. 1647-1651.

9. Зінчук О.М., Тітов М.Б., Вергун О.Я. Клініко-патоморфологічна характеристика летальних випадків дифтерії: деякі аспекти лікування // Інфекційні хвороби. – 1998. – № 3. – С. 20-22.

10. Савчук А.І., Михайлова А.М. Клініко-морфологічна характеристика сучасної дифтерії у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 6. – С. 45-47.

11. Цинзерлинг А.В. Дифтерия // Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – СПб, 1993. – С. 178-181.

12. Гуревич М.Г., Янковская М.О. Дифтерийный миокардит (вопросы патогенеза, клиники, лечения) // Росс. мед. журн. – 1996. – № 1. – С. 18-21.

13. Макарова В.И., Щепина И.В., Титова Л.В., Меньшикова Л.И. Изменения вегетативной регуляции сердечной деятельности при дифтерийном поражении миокарда у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 2. – С. 35-38.

14. Нікіфорова Т.О., Грижак І.Г., Кобрин Т.З., Гуровська Н.П. Електрокардіографічна характеристика дифтерійних міокардитів // Керовані інфекції: Матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (14-15 травня 2003 р., Івано-Франківськ). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 156-158.

15. Венгеров Ю.Я., Мигманов Т.Э., Еремина О.Ф., Рослый И.М. Поражение нервной системы при дифтерии у взрослых // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 3. – С. 37-42.

16. Голубовская О.А., Чепилко К.И. Особенности клинического течения ранних и поздних дифтерийных полинейропатий // Сучасні інфекції. – 2001. – № 2. – С. 39-42.

17. Скрипченко Н.В. Современные позиции клинической диагностики и лечения инфекционных полинейропатий у детей // Актуальные вопросы инфекционной патологии у де-

тей: Матер. II конгресса педиатров России (8-10 декабря 2003 г., Москва). – СПб, 2003. – С. 177-178.

18. Скрипченко Н.В., Сорокина М.Н., Железникова Г.Ф., Мельникова А.В. Особенности течения дифтерийных полинейропатий у детей с разными типами иммунного реагирования // Педиатрия. – 1997. – № 2. – С. 30-33.

19. Glauret A. Practical methods in electron microscopy. – North-Holland (American Elsevier), 1975. – 207 p.

20. Stempac J.G., Ward R.T. An improved staining method for electron microscopy // J. Cell Biol. – 1964. – V. 22. – P. 697-701.

21. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy // Ibid. – 1963. – N 17. – P. 208-212.

22. Розенберг Н.К., Висковский С.В. Дифтерия // Инфекционные болезни с основами эпидемиологии. – Москва-Ленинград: ОГИЗ, 1934. – С. 269-324.

INFLUENCE OF DIPHTHERIA TOXIN ON METASTRUCTURE OF VEGETATIVE AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIPHTHERITIC INTOXICATION

O.V. Prokopiv, S.A. Lyshenyuk, V.I. Kovalyshyn

SUMMARY. It is set in the conditions of experiment, that through 24 hour after introduction the guinea-pigs of 1/4 doses of DLmin of diphtherial toxin in non-myelinated nerve fibrils of cardiac muscle and in femoral nerve substantial changes of cellular elements metastructure were registered. These changes were contained even at the end of 4th month, which testifies to slow regress of violations, caused a diphtheria toxin.

Key words: experiment, diphtheria toxin, vegetative and peripheral nervous system, ultrastructure.