

(в сравнении с контролем) прослойки соединительной ткани. Степень выраженности изменений более заметна в случае воздействия токсической дозы парацетамола.

Выводы. 1. В процессе развития эмбрионов в клетках эпителиальных и мезенхимных закладок легких крыс контрольной группы происходит постепенное снижение содержания РНК.

2. У эмбрионов и плодов крыс, матери которых получали различные дозы парацетамола, наблюдаются статистически достоверные изменения содержания РНК в клетках тканей легких. Наиболее существенны они после приема парацетамола в терапевтической и токсической дозах.

3. У эмбрионов крыс, развитие которых сопровождалось приёмом эналаприла, наблюдаются статистически достоверные изменения содержания РНК в клетках тканей легких. Наименее существенны они при введении терапевтической дозы эналаприла, наиболее выражены при введении субтоксической дозы.

4. Изучение закономерностей органогенеза легких крыс в условиях отсутствия воздействия повреждающих факторов и под влиянием парацетамола и эналаприла показало, что воздействие данных лекарственных препаратов нарушает пренатальный органогенез легких у крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зарицкая И. С.* Особенности медикаментозной терапии ЛОР-заболеваний во время беременности (обзор литературы) // *Жіночий лікар.* 2007. № 3. С. 32–35.
2. *Клишов А. А.* Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина, 1984.
3. *Медведь В. И.* Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных. К.: Авиценна, 2004.
4. Молекулярная биология клетки / [Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др.] . — [2-е изд.]. Т. 3. М.: Мир, 1994.
5. *Семченко В. В.* Гистологическая техника. Омск, 2006.
6. *Стрелко Г. В.* Рациональная фармакотерапия при беременности // *Фармацевт. практик.* 2006. № 7–8. С. 65–67.
7. *Шехтман М. М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: «Триада-Х», 2003.

Чепурненко М. Н.

МОРФОМАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ГИСТИОНОВ РЕГЕНЕРАЦИОННОГО ГИСТОГЕНЕЗА

*Кафедра гистологии с курсом эмбриологии (заведующая – проф. И. А. Одинцова)
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова,
Санкт-Петербург, e-mail: mrgchep@mail.ru*

Исследование закономерностей посттравматической регенерации тканей и регуляции их восстановительных потенциалов является приоритетным научным направлением в современной экспериментальной гистологии [2, 5, 8]. Установ-

лено, что имеются структурно-функциональные корреляции между клетками воспалительного и регенерационного гистионов, которые определяют исход раневого процесса. На всех этапах регенерационного гистогенеза в гистионах постоянно происходят изменения клеточного состава, характеризующиеся многообразием и степенью дифференцировки клеток [1]. Одним из эффективных методов изучения этих закономерностей является математическое моделирование, при этом проводится количественный и качественный анализ динамики раневого процесса на всех этапах заживления экспериментальной раны [7].

Цель – разработать и апробировать морфоматематическую модель гистионов регенерационного гистогенеза на основании результатов гистологических исследований в эксперименте.

Материал и методы исследования. Первый этап исследования заключался в разработке экспериментальной модели повреждения, стандартизированной по исполнению для получения репрезентативных данных с целью количественной оценки гистологических изменений в тканевых элементах. В кожную складку межлопаточной области экспериментального животного наносили механическую травму с помощью пробойника диаметром 3 мм. Ударом по пробойнику с силой, равной 5,6 Дж, вызывали сквозное ранение кожи, имеющее округлую форму. Такое повреждение равносильно по передаче кинетической энергии снаряда тканям при огнестрельном ранении. В обработке полученного материала использовался алгоритм исследования регенерационных процессов в тканях, разработанный на кафедре гистологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова [2]. Для характеристики изменений клеточных дифферонов соединительных тканей кожи в раневом процессе использовано математическое моделирование методом линейного дискриминантного анализа.

Накопление исходных данных в электронном виде осуществлялось посредством табличного редактора Excel, а их обработка – в пакете прикладных программ по статистической обработке данных Statistica 6.0. Математическое моделирование было осуществлено по следующему алгоритму: создание матрицы обучающей информации; выработка математико-статистической модели методом дискриминантного анализа; оценка качества модели; применение математико-статистической модели для решения конкретной задачи. Результаты математического моделирования методом дискриминантного анализа реализуются в виде линейных классификационных функций (ЛКФ), которые представлены в виде формулы 1:

$$\text{ЛКФ}_1 = b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_k \times X_k, \quad (1)$$

где ЛКФ – линейная классификационная функция, b_0 – константа; b_1, b_2, \dots, b_k – коэффициенты для признаков, включенных в модель X_1, X_2, \dots, X_k ; X_1, X_2, \dots, X_k – возможные значения k -признаков, включенные в модель.

Количество таких формул определяется числом прогнозируемых групп (m). Для решения задач отнесения исследуемых объектов к одной из известных групп производят расчет m -ЛКФ. Объект относится к той группе, для которой ЛКФ принимает максимальное значение [4].

Результаты исследования и их обсуждение. На 1-м этапе математического моделирования гистионов регенерационного гистогенеза формировалась обучающая информация. Матрица обучающей информации создана на основе морфологического анализа клеточно-дифферонного состава перинекротической области раны экспериментальных животных (мыши), и группирующего признака – срока заживления раны (6 ч, 24 ч, 3, 6, 15 и 25 сут).

Экспериментально-морфологическое исследование раневого процесса при кинетической травме кожи показало существование закономерных процессов регенерационного гистогенеза и взаимодействие клеточных дифферонов перинекротической области на различных этапах заживления раны. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия, происходящие в области раны, формируют достаточно сложный каскад взаимосвязанных событий, включающий ранние посттравматические изменения и некроз прилежащих к раневому каналу тканей, воспалительную реакцию, активацию и пролиферацию камбиальных элементов, дифференциацию тканевых элементов, адаптивные изменения тканевых элементов в регенерационном гистогенезе и период длительных становлений межтканевых отношений в посттравматический период [2, 3, 6]. Среди ведущих клеточных типов выделяют клетки системы крови (нейтрофильные гранулоциты) и соединительной ткани (тканевые базофилы, макрофаги, фибробласты и эндотелиоциты) (рис.1).

Количественные характеристики вышеназванных клеток закономерно изменяются во времени и могут служить надежными критериями для диагностики течения раневого процесса (рис. 2).

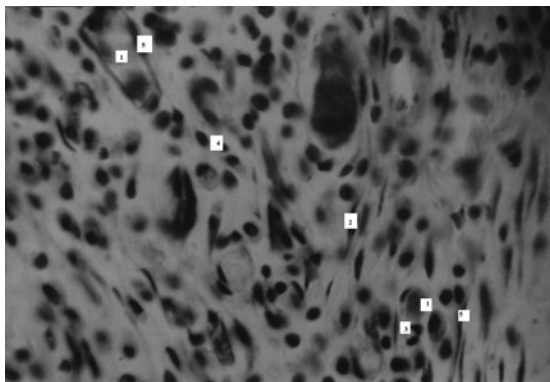


Рис. 1. Гетероморфия тканевых элементов перинекротической области механической раны у мышей, 6-е сутки эксперимента. Галлоцианин-хромовые квасцы по Эйнарсону. Ув. 252×.

Обозначения: 1 – кровеносный сосуд;
2 – фибробласт; 3 – нейтрофильный гранулоцит;
4 – лимфоцит; 5 – эндотелиоцит

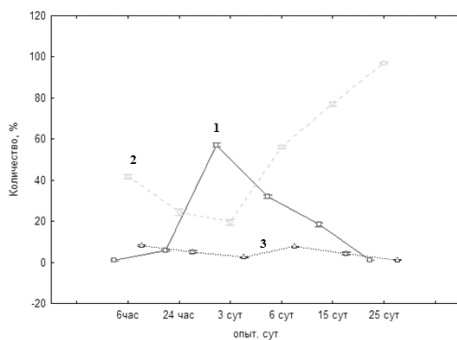


Рис. 2. Соотношение клеточных элементов перинекротической области раны при заживлении механической травмы у мышей в эксперименте:

1 – макрофаги; 2 – клетки фибробластического дифферона;
3 – эндотелиоциты. По оси абсцисс – срок опыта (сут), по оси ординат – количество клеток (%)

На 2-м этапе моделирования вырабатывались решающие правила с оценкой их эффективности. Модуль «Discriminant Analysis» программы Statistica обеспечивает пошаговый отбор информативных признаков (тканевых элементов) и получение линейных классификационных функций (ЛКФ₁₋₆).

После обработки введенных данных создавали морфоматематическую модель гистионов регенерационного гистогенеза, в которой были представлены данные для построения шести формул – соответствующие коэффициенты и константы. Исползованные для вычисления значения линейно-классификационных функций и константы для каждого клеточного дифферона, вошедшего в модель, представлены в табл. 1. Как следует из результатов анализа, достоверность всей модели в целом достаточно велика ($p \leq 0,05$).

На 3-м этапе построения морфоматематической модели гистионов регенерационного гистогенеза непосредственно решалась задача классификации по количественным показателям тканевых элементов перинекротической области раны. При сравнении динамики морфологических проявлений течения раневого процесса определялась фаза регенерационного гистогенеза по наибольшему значению ЛКФ.

Таблица 1

ПРИЗНАКИ, ВКЛЮЧЕННЫЕ В МОРФОМАТЕМАТИЧЕСКУЮ МОДЕЛЬ
ГИСТИОНОВ РЕГЕНЕРАЦИОННОГО ГИСТОГЕНЕЗА

Наименование признака		Коэффициент						p≤**
		ЛКФ ₁ *	ЛКФ ₂ *	ЛКФ ₃ *	ЛКФ ₄ *	ЛКФ ₅ *	ЛКФ ₆ *	
Нейтрофил	X ₁	815,8	815,6	800,6	802,5	806,8	807,8	0,06
Тканевый базофил	X ₂	747,8	753,6	737,6	739,7	737,3	739,4	0,00
Макрофаг	X ₃	794,9	793,0	803,1	800,9	801,3	796,6	0,14
Фибробласт	X ₄	813,6	809,3	803,1	810,1	815,6	816,8	0,08
Эндотелиоцит	X ₅	849,2	840,1	832,9	846,3	849,6	847,2	0,00
Константа:		40815,3	40612,4	40124,3	40380,9	40777,2	40832,2	

* ЛКФ₁ – фаза ранних посттравматических изменений и некроза прилежащих к раневому каналу тканей; ЛКФ₂ – фаза воспалительной реакции; ЛКФ₃ – начало регенерационного гистогенеза, сопровождающееся активацией и пролиферацией камбиальных элементов; ЛКФ₄ – фаза дифференциации тканевых элементов; ЛКФ₅ – фаза адаптивных изменений тканевых элементов в регенерационном гистогенезе; ЛКФ₆ – период длительных становлений межтканевых отношений в посттравматический период.

** p – уровень значимости.

Качество модели определяли по соответствию качества классификации обучающей выборки с помощью выработанных решающих правил. Точность морфоматематического моделирования гистионов регенерационного гистогенеза по решающим правилам достаточно велика (более 90 %).

Вывод. На разных этапах посттравматической регенерации тканей кожи имеется закономерное соотношение различных клеточных дифферонов, участвующих

в образовании воспалительного и регенерационного гистионов. Математическое моделирование позволяет проводить количественный и качественный анализ динамики раневого процесса на всех этапах заживления экспериментальной раны. Полученная морфоматематическая модель гистионов представляет собой группу формул. Данная модель описывает возникновение, развитие и перестройку гистионов регенерационного гистогенеза, характеризуя временные особенности изменения их клеточного состава. При подстановке в формулы количественных показателей полученные результаты позволяют учитывать индивидуальный характер течения раневого процесса и вырабатывать диагностические критерии определения жизнеспособности тканей, разрабатывать методы оптимизации течения раневого процесса и контроля действия фармакологических препаратов, используемых в эксперименте.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Графова Г. Я., Одинцова И. А., Чепурненко М. Н.* Регенерация кожи: Руководство по гистологии / Под ред. Р. К. Данилова. 2-е изд. испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2011. Т. 2. С. 52–60.
2. *Данилов Р. К.* Раневой процесс: гистогенетические основы. СПб.: ВМедА, 2008.
3. *Одинцова И. А., Гололобов В. Г., Григорян Б. А., Хилова Ю. К., Русакова С. Э., Чепурненко М. Н., Комарова А. С.* Раневой процесс с позиций регенераторных потенциалов тканей: материалы конференции // Морфология. 2013. Т. 144. № 5. С. 102.
4. *Юнкеров В. И., Григорьев С. Г., Резванцев М. В.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 3-е изд., доп. СПб.: ВМедА, 2011.
5. *Chen T. H.* Tissue regeneration: from synthetic scaffolds to self-organizing morphogenesis // *Curr Stem Cell Res Ther.* 2014. Vol. 9. № 5. P. 432–443.
6. *Janis J. E., Harrison B.* Wound healing: part I. Basic science // *Plast. Reconstr. Surg.* 2014. Vol. 133. № 2. P. 199–207.
7. *Lefèvre T., Stindel E., Ansart S., Roux C.* Mathematics in medicine: beyond iatromathematics // *Lancet.* 2014. Vol. 383. P. 513.
8. *Wong V. W., Gurtner G. C., Longaker M. T.* Wound healing: a paradigm for regeneration // *Mayo Clin. Proc.* 2013. Vol. 88. № 9. P. 1022–1031.