

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ ТА БІОТЕХНОЛОГІЙ ІМЕНІ С.З. ГЖИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Врецьона Наталія Петрівна

УДК 619:616.381-002:636.8

**ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОМОРФОЛОГІЯ ТА ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ОТРУЄННЯ
СОБАК ЗА ДІЇ ІЗОНІАЗИДУ**

21 – «Ветеринарія»

211 – «Ветеринарна медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Н. П. Врецьона

Науковий керівник: **Коцюмбас Галина Іванівна,**

доктор ветеринарних наук, професор

Львів – 2024

АНОТАЦІЯ

***Врецьона Н.П.* Патоморфологія і деякі аспекти патогенезу отруєння собак за дії ізоніазиду.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття освітньо-наукового ступеня доктора філософії галузі знань 21 – «Ветеринарія» за спеціальністю 211 – «Ветеринарна медицина». – Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, Львів, 2024 р.

У дисертації наведені результати патологоанатомічних, гістологічних, гістохімічних, токсикологічних та хроматографічних досліджень органів і тканин від 19 трупів собак різних порід та віку, які загинули внаслідок спонтанного отруєння ізоніазидом.

Дисертаційна робота виконувалась як складова частина наукових досліджень кафедри нормальної та патологічної морфології і судової ветеринарії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького «Патоморфологічна діагностика заразних і незаразних хвороб тварин і птиці і оцінка якості продуктів тваринного походження» (державний реєстраційний номер 0116U00426, термін виконання 2016 – 2020 рр.), а також «Патоморфологічні зміни в органах і тканинах різних видів тварин, їх діагностичне значення при онкологічних, заразних і незаразних хворобах та за впливу лікарських препаратів» (державний реєстраційний номер 0121U109866, термін виконання 2021 – 2025 рр.).

Проведено та проаналізовано результати патологоанатомічних (виявлення макроскопічних змін), гістологічних (оцінка мікроструктурних змін при фарбуванні гематоксиліном та еозином гістологічних препаратів шлунку, печінки, підшлункової залози, нирок, серця, легень, головного мозку, селезінки, лімфатичних вузлів), гістохімічних досліджень (виявлення рибонуклеїнової кислоти – піроніном за методом Браше; глікопротеїдів – PAS-реакція за Мак-Манусом; гемосидерину – методом Перлса;

хроматофільної речовини у нейронах – методом Ніссля), хромогенних реакцій (дослідження витяжки з печінки та нирок) та рідинної хроматографії (ідентифікація та кількісне визначення у вмісті шлунку ізоніазиду) з використанням хроматографа з подвійним мас-спектрометричним детектором Waters XEVO TQ-S micra у хіміко-токсикологічному відділі Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (м. Київ), що дозволило встановити особливості патологоанатомічних змін залежно від тривалості перебігу клінічних симптомів у собак та діагностувати отруєння ізоніазидом.

З'ясовано, що характерними патологоанатомічними змінами за спонтанного отруєння собак ізоніаздом були: ціаноз; гіперемія, крапкові крововиливи та набряк головного мозку й мозкових оболонок; панкреонекроз; дилатація правого шлуночка серця; гостра застійна гіперемія, набряк легень у поєднанні з альвеолярними емфізематозними осередками; набряк і дистрофічно-некротичні зміни в печінці та нирках; гострий катаральний гастроентерит.

Результати гістологічних та гістохімічних досліджень вказали на розвиток неоднотипних змін у структурах органів, але спільним було різке порушення гемодинаміки та інтенсивне руйнування клітинних елементів строми й паренхіми. З'ясовано, що у слизовій оболонці шлунку всіх досліджуваних собак відсутня запальна реакція, переважали і прогресували дистрофічні та некротичні процеси, а незворотність цих процесів розвивалися прямо пропорційно до тривалості перебігу клінічних симптомів. Гастропатія характеризувалася у тварин за надгострого перебігу отруєння (клінічні ознаки отруєння тривали до 3-х годин) вогнищевими дистрофічно-некробіотичними пошкодженнями епітеліального пласту слизової оболонки, фібриноїдним некрозом стінок судин, набряком підслизового шару й різким порушенням фізико-хімічних властивостей крові – гемоліз еритроцитів. У собак за гострого перебігу отруєння (3 – 6 годин) – прогресували некротичні процеси покривного епітелію, секреторних залоз слизової оболонки, гладких

м'язів м'язового шару, сполучнотканинних волокон слизової оболонки та просякання їх гемолізованою кров'ю.

У печінці тварин за надгострого перебігу отруєння світлооптично встановлено на тлі яскраво вираженої гострої застійної гіперемії просякання глікопротеїдами стінок судин і руйнування всіх структур ангіоархітектоніки, крововиливи у різних ділянках, відкладання білірубину в цитоплазмі клітин, гемосидерину у макрофагах, різке зниження білоксинтезувальної функції гепатоцитів, зумовлене дистрофічними та некротичними змінами, – гепатоз. В інших особин за гострого перебігу отруєння превалював гемоліз еритроцитів, виражена дилатація, деформація центральних вен та синусоїдальної сітки з утворенням осередків, заповнених гемолізованою кров'ю, некроз ендотеліальних клітин, гепатоцитів та купферівських клітин.

У підшлунковій залозі за надгострого клінічного перебігу отруєння розвивався геморагічний панкреанекроз, який характеризувався набряком, потужними крововиливами, прогресуючими літичними процесами в судинно-стромальних структурах та розвитком дистрофічно-некротичних змін в екзокриноцитах та ендокриноцитах. За більш тривалого гострого перебігу, на тлі некротичних змін в інтерстицію, кровоносному руслі, вивідних проток, прогресувала деструкція і дезорганізація часточкової, ацинарної будови, лізис ендокриноцитів та екзокриноцитів, зумовлене процесами самоперетравлення клітин під дією власних ферментів, тобто жировий панкреанекроз (панкреостеатоз).

У нирках собак за надгострого перебігу встановлена гостра венозна гіперемія, просякання стінок судинного сплетіння клубочків, вен, артеріол глікопротеїдами, руйнування капілярів, діapedезні крововиливи, некроз епітелію проксимальних каналців, гемосидероз, що функціонально проявилось гальмуванням процесів фільтрації та реабсорбції, анурією. В інших собак (гострий перебіг отруєння, 3 – 6 годин) за гострої ниркової недостатності характерним був внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів, сегментарний некроз або повна дезорганізація, некроз клітин судинного

сплетіння, некротична тубулопатія, що властиво для кортикального некрозу нирок.

Світлооптично у серці за надгострого отруєння собак ізоніазидом встановлено розлади гемоциркуляції (різке розширення та деструкція стінок венозних судин, плазморагія, мікротромби в капілярах, спазм артеріол), набряк, фібрилолізис, міоцитоліз. Це вказувало на прогресуючий набряк серцевого м'яза й розвиток некротичних процесів – кардіоміопатію. В інших особин за гострого перебігу отруєння – інтерстиція потовщена, просякнута гемолізованою кров'ю, венозні судини і капіляри делатові, не містили навіть плазми крові, а артеріальні судини спазмовані, прогресував некробіоз і глибокий розпад кардіоміоцитів, що функціонально проявилось дезорганізацією та згасанням скорочувальної функції кардіоміоцитів, серцевого ритму.

У легеневій тканині собак за отруєння ізоніазидом динаміка гістоструктурних змін неоднотипна. Інтенсивність розвитку морфологічних змін гемодинаміки бронхіальних гілок та альвеол розвивалася залежно від дози ізоніазиду, яка потрапила в організм, маси та індивідуальних особливостей собак. У тварин за надгострого перебігу отруєння на тлі гострої застійної гіперемії зростала проникність судин, прогресував набряк у поєднанні з вогнищевою емфіземою, бронхоектазією та розривом стінок бронхіол, руйнувались стінки венул, артеріол, мікросудин, що приводило до утворення численних крововиливів. У собак за гострого перебігу отруєння прогресували альтернативні процеси в структурах стінок венул, артеріол, альвеол, гемоліз еритроцитів, бронхоспазм – пневмопатія.

У головному мозку (лобній ділянці кори, мозочку та стовбуровій ділянці мозку) прогресували дистрофічні, некробіотичні зміни в нейронах, регресивні процеси в нейрогліальному комплексі на тлі розладів гемоциркуляції (ангіопатія, порушення структури стінок мікросудин, венул, крововиливи). Встановлено зміни незапального характеру: перицелюлярні та периваскулярні набряки, вакуольну дистрофію зірчастих нейронів, пікнотичні

форми пірамідних клітин, утворення «клітин-тіней» серед ядерних утворень довгастого мозку. У мозочку відзначали випадіння клітин Пуркінє, а в ретикулярній формації - спонгіозність та порушення структурної організації нервових волокон. Виявлені гістологічні зміни вказують на розвиток дисциркуляторної енцефалопатії токсико-гіпоксичного генезу.

У периферичних органах імунної системи собак за отруєння ізоніазидом прогресували гемодинамічні порушення, відбувалися зміни стану фізико-хімічних властивостей крові (тромбоз у тварин за надгострого перебігу, за гострого перебігу – гемоліз еритроцитів). Це лягло в основу порушення трофіки, метаболічних процесів і розвитку дистрофічно-некробіотичних змін у всіх структурних елементах селезінки і лімфатичних вузлів.

З'ясовано, що в основі механізму розвитку отруєння собак ізоніазидом лежить різке порушення трансорганної гемоциркуляції, гіпоксія, ацидоз, підвищена проникність судин, що вело до прогресуючої дезорганізації метаболічних процесів і морфологічно виразилось розвитком незворотних дистрофічних змін, прогресуючих некрозів у клітинах усіх систем організму.

Аналізуючи неоднотипні морфогістохімічні зміни в органах і тканинах собак, можемо відзначити, що характер виявлених гістологічних змін перебував у прямій залежності від тривалості клінічного перебігу ізоніазидного отруєння собак. Водночас, хочемо зазначити, що гістологічне й гістохімічне дослідження органів і тканин дозволило уточнити характер розвитку змін. Так, за макроскопічної оцінки змін у шлунку було діагностовано катарально-геморагічне запалення, а мікроструктурна картина змін показала на розвиток гастропатії. Виявлені в органах і тканинах прогресуючі дистрофічно-некробіотичні та некротичні процеси розвивалися внаслідок гіпоксії. Відомо, що ранньою ознакою гіпоксії є стаз, плазматичне просякання судинних стінок, вихід плазми та формених елементів крові в прекапілярний простір, який ми відзначали в нирках, печінці, підшлунковій залозі, у легнях, головному мозку. При гіпоксії пригнічені окисно-відновні

реакції, відбувається деструкція мембран і розвиваються білково-жирові дистрофії. За гіпоксії найбільш чутлива нервова система – частіше пошкоджуються нейрони в лобних ділянках, мозочку.

Виявлені нами морфогістохімічні зміни в органах і тканинах собак, які характеризувалися гострою венозною гіперемією та просяканням стінок судин глікопротеїдами на тлі дистрофічно-некробіотичних змін в парехімі органів, вказують, що клінічні прояви в таких собак були короткими і смерть наставала через 1 – 3 години (надгострий перебіг отруєння), що становило 73,7% від 19 загинулих собак; рідше – через 3 – 6 годин (гострий перебіг отруєння), що становило 26,3% від загинулих собак за гострого спонтанного отруєння ізоніазидом.

Ключові слова: собаки, отруєння, ізоніазид, патологоанатомічні дослідження, мікроструктурні зміни, гістологія, гістохімія. дистрофічно-некробіотичні зміни, печінка, підшлункова залоза, нирки, головний мозок, легені, серце.

ABSTRACT

Vretsona N.P. Pathomorphology and some aspects of canine isoniazid poisoning pathogenesis. – Qualification scientific paper - manuscript.

Thesis to obtain the scientific degree of Philosophy Doctor in the knowledge field 21 "Veterinary Science"; specialization 211 "Veterinary Medicine". – National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S.Z. Gzhytsky, Lviv, 2023.

The dissertation presents the results of pathological-anatomical, histological, histochemical, toxicological, and chromatographic studies of the organs and tissues from 19 dogs of different breeds and ages that died due to acute spontaneous isoniazid poisoning.

The dissertation paper is an integral part of the scientific research of the Department of Normal and Pathological Morphology and Forensic Veterinary Medicine at Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies

named after S.Z. Gzhytsky under the projects "Pathomorphological Diagnosis of Infectious and Non-infectious Diseases of Animals and Birds and Evaluation of the Animal Products Quality" (state registration number: 0116U00426, duration period: 2016-2020) and "Pathomorphological Changes in Organs and Tissues of Various Animal Species, Their Diagnostic Significance in Oncological, Infectious, Non-infectious Diseases, and under the Influence of Medicinal Preparations" (state registration number: 0121U109866, duration period: 2021-2025).

The following research was conducted and the results analyzed: pathological-anatomical changes (macroscopic changes detection), histological changes (evaluating microstructural changes using hematoxylin and eosin staining of histological preparations of the stomach, liver, pancreas, kidneys, heart, lungs, brain, spleen, and lymph nodes), histochemical studies (detection of ribonucleic acid by Brachet method; glycoproteins – MacManus' PAS reaction; hemosiderin - Perl's method; chromaffin substance in neurons – Nissl staining), chromogenic reactions (extraction studies from the liver and kidneys), and liquid chromatography (identification and quantitative determination of isoniazid content in the stomach) using a chromatograph with a dual mass spectrometric detector Waters XEVO TQ-S Micra in the chemical-toxicological department of the State Research Institute for Laboratory Diagnostics, Veterinary and Sanitary Examination (Kyiv). These methods allowed to establish the features of pathological and anatomical changes depending on the duration of clinical symptoms in dogs and thus diagnose isoniazid poisoning.

It was determined that the characteristic pathological-anatomical changes in spontaneous isoniazid poisoning of dogs included cyanosis, hyperemia, pinpoint hemorrhages, and swelling of the brain and meninges; pancreatic necrosis; dilation of the right heart ventricle; acute stasis hyperemia, lung swelling in combination with alveolar emphysematous foci; swelling and dystrophic-necrotic changes in the liver and kidneys; acute catarrhal gastroenteritis.

The results of histological and histochemical studies revealed the development of heterogeneous changes in the organs structures, but a severe

hemodynamics disturbance and intensive destruction of cellular elements in the stroma and parenchyma was a common feature. It was found there was an absence of an inflammatory reaction in the gastric mucosa of all examined dogs, with predominance and progression of dystrophic and necrotic processes. The depth and irreversibility of these processes were directly proportional to the clinical symptoms' duration. Gastropathy was characterized during the hyperacute course of poisoning (clinical signs of poisoning lasted up to 3 hours) by focal dystrophic-necrobiotic damage to the epithelial layer of the mucous membrane, vessel walls' fibrinoid necrosis, submucosal layer edema, and a sharp violation of the physicochemical properties of blood, i.e. hemolysis of red blood cells. In dogs, during the acute course of poisoning (3-6 hours), necrotic processes of the covering epithelium, secretory glands of the mucous membrane, smooth muscles of the muscular layer, connective tissue fibers of the mucous membrane and their impregnation with hemolyzed blood progressed.

Light microscopy revealed a brightly expressed acute congestive hyperemia, infiltration of vessel walls with glycoproteins, and destruction of all angioarchitectonic structures in the liver of poisoned animals. There were also hemorrhages in various areas, deposition of bilirubin in cell cytoplasm and hemosiderin in macrophages, and hepatosis, i.e. a sharp decrease in the protein-synthesizing function of hepatocytes due to dystrophic and necrotic changes. In other animals, predominant findings included hemolysis of red blood cells, marked dilation, deformation of central veins and sinusoidal mesh with the formation of foci filled with blood plasma. There was also necrosis of endothelial cells, hepatocytes, and Kupffer cells.

Hemorrhagic pancreatitis developed in the pancreas under acute clinical poisoning, characterized by swelling, significant hemorrhages, progressing lytic processes in vascular-stromal structures, and the development of dystrophic-necrotic changes in exocrine and endocrine cells. With a longer duration, the destruction and disorganization of the lobular and acinar structure, and lysis of endocrine and exocrine cells progressed on the background of necrotic changes in

the interstitium, blood vessels, and ducts. It was caused by processes of auto-digestion under the action of the own enzymes, known as fat necrosis (pancreatic steatosis).

Acute venous hyperemia was observed in the kidneys of dogs with an acute poisoning. There was infiltration of the walls of glomeruli vascular plexuses, veins, and arterioles with glycoproteins, capillaries destruction, diapedesis hemorrhages, necrosis of the proximal tubules epithelium, and hemosiderosis. This condition functionally manifested in the inhibition of filtration and reabsorption processes, leading to anuria. In other dogs (acute course of poisoning, 3-6 hours), acute renal failure was characterized by intravascular hemolysis of erythrocytes, segmental necrosis or complete disorganization, necrosis of choroid plexus cells, necrotic tubulopathy, which is characteristic of cortical necrosis of kidneys.

In the heart of dogs with an acute isoniazid poisoning, light microscopy revealed hemocirculation disturbances, including marked dilation and destruction of the venous vessels walls, plasmorrhagia, microthrombi in capillaries, and arteriolar spasm. Swelling, fibrinolysis, myocytolysis were also observed, indicating cardiomyopathy, i.e. a progressive myocardial edema and necrotic processes development. In other animals, the interstitium was thickened, permeated with hemolyzed blood, venous vessels and capillaries were dilated, devoid of even blood plasma, while arterial vessels were spasmed. There was progressing necrobiosis and deep disintegration of cardiomyocytes, leading to the functional disorganization and attenuation of the cardiomyocytes' contractile function and the cardiac rhythm.

The dynamics of histomorphological changes in the pulmonary tissue of dogs exposed to isoniazid poisoning is heterogeneous. The intensity and depth of the development of morphological changes in hemodynamics, bronchial branches, and alveoli progressed depending on the isoniazid dose that entered the organism, as well as the dogs' weight and individual characteristics. In some animals, on a background of acute stasis hyperemia, vessel permeability increased, edema progressed, combined with focal emphysema, bronchiectasis, and bronchiolar

walls rupture, resulting in the destruction of venule, arteriole, and microvessel walls, leading to the formation of numerous hemorrhages. In other dogs, progressed pneumopathy, the alternative processes in the structures of venule, arteriole, alveolus, erythrocyte hemolysis, and bronchospasm.

In the cerebral cortex (frontal lobe area, cerebellum, and brainstem), there were progressive degenerative and necrobiotic changes in neurons, and regressive processes in the neuroglial complex on the background of circulatory disorders (angiopathy, disruption of the microvessels and venules' structure, hemorrhages). Non-inflammatory changes were detected as follows: pericellular and perivascular edema, vacuolar dystrophy of stellate neurons, picnotic forms of pyramidal cells, and the formation of 'shadow cells' among the nuclear formations of the medulla oblongata. The loss of Purkinje cells was noted in the cerebellum, and sponginess and disruption of the nerve fibers' structural organization were observed in the reticular formation. The identified histological changes indicate the development of dyscirculatory encephalopathy of toxic-hypoxic origin.

In the peripheral organs of the immune system in dogs exposed to isoniazid poisoning, hemodynamic disorders progressed, accompanied by changes in the physicochemical properties of blood (thrombosis in some animals, erythrocyte hemolysis in others), creating the basis for trophic disturbances, metabolic processes, and the development of degenerative-necrobiotic changes in all structural elements of the spleen and lymph nodes.

It has been elucidated that the mechanism underlying isoniazid poisoning in dogs involves severe disruption of transorgan hemocirculation, hypoxia, acidosis, increased vessel permeability, leading to progressive disorganization of metabolic processes. Morphologically, this is manifested by the development of irreversible degenerative changes and progressing necrosis in cells of all organ systems.

Analyzing the heterogeneous morphohistochemical changes in the organs and tissues of dogs, it can be noted that the nature of the identified histological changes was directly related to the duration of the isoniazid poisoning clinical course. At the same time, we would like to note that the histological and

histochemical examination of organs and tissues made it possible to clarify the nature of the changes. The macroscopic evaluation of changes in the stomach allowed to diagnose catarrhal-hemorrhagic inflammation, while the microstructural pattern of changes indicated the gastropathy development. Progressive degenerative-necrobiotic and necrotic processes detected in organs and tissues developed due to hypoxia. It is known that stasis, plasma seepage through vessel walls, and plasma leakage into the pre-capillary space, which we observed in the kidneys, liver, pancreas, lungs, and brain are the early signs of hypoxia. During hypoxia, suppressed oxidative-reductive reactions lead to membrane destruction and the protein-lipid dystrophy develops. The nervous system is most sensitive to hypoxia, with neurons in the frontal lobes and cerebellum being more frequently affected.

We identified morphogistochemical changes in the organs and tissues of dogs, which were characterized by acute venous hyperemia and penetration of vessel walls by glycoproteins on the background of dystrophic-necrobiotic changes in the parenchyma of organs. Such changes indicate that the clinical manifestations in such dogs were short and death occurred after 1-3 hours (superacute poisoning), which accounted for 73.7% of 19 dead dogs; less often - after 3-6 hours (acute course of poisoning), which accounted for 26.3% of dead dogs due to acute spontaneous poisoning with isoniazid.

Keywords: dogs, poisoning, isoniazid, pathological-anatomical studies, microstructural changes, histology, histochemistry, degenerative-necrobiotic changes, liver, pancreas, kidneys, brain, lungs, heart.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у науковому фаховому виданні України, включеному до наукометричної бази даних «Web of Science»

1. Kotsyumbas G. I., **Vretsona N. P.** Histological and histochemical changes in the peripheral organs of the immune system of dogs in cases of isoniazid poisoning. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021. Vol. 12, №3. P. 537 – 544. *(Здобувач брала участь у проведенні патогістологічних та гістохімічних досліджень периферичних органів імунної системи собак, узагальненні отриманих результатів і написанні статті).*

Публікації у наукових фахових виданнях України:

2. Коцюмбас Г. І., Данкович Р. С., **Врецьона Н. П.** Патоморфологія та діагностика отруєння собак ізоніазидом. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького*. 2018. № 83 т. 20 С. 108 – 114. *(Здобувач брала участь у проведенні патологоанатомічного розтину собак, узагальненні отриманих результатів і написанні статті).*

3. Коцюмбас Г. І., **Врецьона Н. П.** Гістологічні та гістохімічні зміни в печінці собак за отруєння ізоніазидом. *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького*. 2018. № 92 т. 20 С. 197 – 202. *(Здобувач брала участь у проведенні патологоанатомічного розтину собак, узагальненні отриманих результатів і написанні статті).*

4. H. I. Kotsiumbas, **N. P. Vretsona**. Morphofunctional changes in the heart and lung tissues of dogs for isoniazid poisoning. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*. 2019. Vol. 2, N 2. P. 12 – 17. *(Здобувач брала участь у проведенні патологоанатомічного розтину собак, узагальненні отриманих результатів і написанні статті).*

5. Коцюмбас Г. І., **Врецьона Н. П.** Гістологічні та гістохімічні зміни в нирках собак за отруєння ізоніазидом. *Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інститут біології тварин*. 2019. № 20 (2). С. 238 – 246.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Тези наукових доповідей:

6. Врецьона Н. П., Коцюмбас Г. І. Патогістологічна характеристика печінки за отруєння собак ізоніазидом. Матеріали конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики у ветеринарній медицині» 29-30 листопада 2018 р. м. Львів. С. 76 – 77. *(Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*

7. Врецьона Н. П., Коцюмбас Г. І. Морфофункціональні зміни у підшлунковій залозі собак за отруєння ізоніазидом. Матеріали конференції «Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах євроінтеграції» 14-15 вересня 2023 р. м. Одеса. С. 117 – 119. *(Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*

ЗМІСТ	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	23
1.1. Загальна характеристика отруень у собак	23
1.2. Деякі аспекти використання ізоніазиду в медичній та ветеринарній практиці	30
1.3. Патогенез отруєння собак ізоніазидом	35
1.4. Патоморфологічна характеристика змін за отруєння ізоніазидом	42
1.5. Антидотна терапія при отруєнні тварин ізоніазидом	44
Висновки до Розділу 1	47
РОЗДІЛ 2	
ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ	49
РОЗДІЛ 3	
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	56
3.1. Клініко-анатомічні зміни та діагностика за спонтанного отруєння ізоніазидом собак	56
3.2. Гістологічні та гістохімічні зміни в органах і тканинах собак за отруєння ізоніазидом	70
3.2.1. Гістоморфологія змін в шлунку собак за отруєння ізоніазидом	70
3.2.2. Гістологічні та гістохімічні зміни в печінці собак за отруєння ізоніазидом	77
3.2.3. Мікроструктурні та гістохімічні зміни в підшлунковій залозі собак за отруєння ізоніазидом	86
3.2.4. Морфофункціональна характеристика змін у нирках собак за отруєння ізоніазидом	94
3.2.5. Гістологічні та гістохімічні зміни в серцевому м'язі	104

3.2.6. Структурно-функціональна характеристика легеневої тканини собак за отруєння ізоніазидом	111
3.2.7. Мікроскопічна та гістохімічна характеристика змін в органах периферичної імунної системи собак за отруєння ізоніазидом	121
3.2.8. Мікроскопічні зміни в головному мозку собаки за отруєння ізоніазидом	134
Висновки до розділу 3	146
РОЗДІЛ 4	
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	147
ВИСНОВКИ	159
ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ	162
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	163
ДОДАТКИ	186

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Isoniasidum – ізоніазид

LD₅₀ – смертельна доза

NAT – N-ацетилтрансфераза

ПАС – пара-аміносаліцилова кислота

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота

РНК – рибонуклеїнова кислота

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

PAS – реакція із Шифф-йодною кислотою

НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид

ВСТУП

Актуальність теми. Ізоніазид (гідразид ізонікотинової кислоти) – туберкулостатичний препарат, який був синтезований ще у 1926 р. Качугіним А. Т., а створений на його основі лікарський препарат став відомим як «тубазид» [80]. Даний лікарський препарат широко представлений на ринку України, продається в мережі аптек і використовується для лікування людей від туберкульозу. Останніми роками в Україні догхантери аби зменшити кількість безпритульних собак, стали застосовувати ізоніазид для їх отруєння. Виявляється, що для собаки вагою <10 кг достатньо однієї таблетки ізоніазиду (300 мг), яка спричиняє ознаки отруєння і призводить до серйозних структурно-функціональних порушень внутрішніх органів та потенційної смерті [17, 18, 20].

У доступній літературі відносно мало публікацій щодо висвітлення патоморфології за спонтанного отруєння собак ізоніазидом і ще менше щодо гістологічних та гістохімічних змін в органах і тканинах. Зокрема, вивчення мікроструктурних змін у печінці, нирках, легенях, серці, периферичних органах імунної системи, підшлунковій залозі, шлунку, кишечнику та корі головного мозку собак за отруєння ізоніазидом допоможе розкрити деякі аспекти патогенезу, зрозуміти причини розвитку клінічних симптомів. Зважаючи на це, актуальним є з'ясування морфогістохімічних змін в органах і тканинах за спонтанного отруєння собак ізоніазидом, оскільки це внесе деякі доповнення в патогенез, розкриє динаміку патоморфологічних змін за надгострого і гострого перебігу отруєння, а застосування хромогенних реакцій та хроматографічного дослідження підтвердить отруєння собак ізоніазидом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертаційної роботи є складовою наукових досліджень кафедри нормальної та патологічної морфології і судової ветеринарії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького

«Патоморфологічна діагностика заразних і незаразних хвороб тварин і птиці і оцінка якості продуктів тваринного походження» (державний реєстраційний номер 0116U00426, термін виконання 2016 – 2020 рр.), а також «Патоморфологічні зміни в органах і тканинах різних видів тварин, їх діагностичне значення при онкологічних, заразних і незаразних хворобах та за впливу лікарських препаратів» (державний реєстраційний номер 0121U109866, термін виконання 2021 – 2025 рр.).

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – вивчити патологоанатомічні, гістологічні та гістохімічні зміни в органах і тканинах собак, розкрити деякі аспекти механізму розвитку хвороби та внести доповнення у патоморфологію та діагностику за спонтанного отруєння ізоніазидом.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

- з'ясувати патологоанатомічні зміни у загиблих за спонтанного отруєння ізоніазидом собак;
- вивчити характер морфогістохімічних змін у шлунку;
- вивчити гістологічні та гістохімічні зміни у підшлунковій залозі;
- з'ясувати морфофункціональний стан печінки;
- вивчити мікроскопічні та гістохімічні зміни в нирках;
- з'ясувати мікроскопічні та гістохімічні особливості змін у серці та легеневій тканині;
- визначити морфофункціональний стан периферичних органів імунної системи (селезінка та лімфатичні вузли);
- визначити гістологічні та гістохімічні зміни у корі головного мозку.

Об'єкт дослідження – патоморфологія гострого отруєння ізоніазидом собак.

Предмет дослідження – патологоанатомічні, мікроскопічні, гістохімічні зміни в органах і тканинах та хіміко-токсикологічні показники за надгострого і гострого отруєння собак ізоніазидом.

Методи дослідження. Патологоанатомічні (виявлення макроскопічних змін), гістологічні (оцінка мікроструктурних змін при фарбуванні гематоксиліном та еозином гістологічних препаратів шлунку, печінки, підшлункової залози, нирок, серця, легень, головного мозку, селезінки, лімфатичних вузлів), гістохімічні дослідження (виявлення рибонуклеїнової кислоти – піроніном за методом Браше; глікопротеїдів – PAS-реакція за Мак-Манусом; гемосидерину – методом Перлса; хромофільної речовини у нейронах – методом Ніссля), хромогенні реакції (дослідження витяжки з печінки та нирок), рідинна хроматографія (ідентифікація та кількісне визначення у вмісті шлунку ізоніазиду) з використанням хроматографа з подвійним мас-спектрометричним детектором Waters XEVO TQ-S micra у хіміко-токсикологічному відділі Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи (м. Київ).

Наукова новизна отриманих результатів. Застосовано комплексний підхід щодо вивчення морфофункціонального стану органів і тканин різних порід собак при спонтанному їх отруєнні ізоніазидом, який дозволив зрозуміти динаміку структурних змін, характер їх розвитку за надгострого та гострого перебігів, їх патогенетичні механізми.

Встановлено, що в основі механізму розвитку отруєння собак ізоніазидом лежить різке порушення органної та трансорганної гемоциркуляції, і пов'язана із цим гіпоксія, ацидоз, підвищена проникність судин, що призводило до різкого порушення метаболічних процесів, морфологічним проявом яких стали незворотні дистрофічні зміни, прогресуючі некрози травної, сечевидільної, серцево-судинної, дихальної, нервової та імунної систем.

Гістологічними та гістохімічними методами дослідження встановили характер і динаміку розвитку змін: відсутність запальної реакції в органах і тканинах, превалювання дистрофічних та некротичних процесів, інтенсивність яких зростала на тлі інтенсивного порушення ангіоархітектоніки і фізико-хімічних властивостей крові.

За надгострого отруєння собак ізоніазидом до характерних патоморфологічних змін слід віднести: енцефалопатію токсико-гіпоксичного генезу, гастропатію (гіперсекреція слизу з осередками апікального некрозу слизової оболонки); гостру застійну гіперемію та набряк легень з емфізематозними осередками; міокардіодистрофію; токсичну дистрофію печінки (застійну гіперемію, діapedезні крововиливи, дистрофічно-некробіотичні процеси в гепатоцитах); геморагічний панкреонекроз; кортикальний нефроз (гіперемія, діapedезні крововиливи, некроз епітелію проксимальних каналців нирок); гіперемія селезінки; помірний гемосидероз.

За гострого отруєння: гемоліз еритроцитів, енцефалопатія, некротична гастропатія, токсичний гепатоз, панкреонекроз, токсична нефропатія, пневмопатія, кардіоміопатія.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведених патоморфологічних досліджень розширюють та поглиблюють існуючі дані про патогенез, сприяють кращому розумінню патоморфологічної картини та доповнюють діагностику захворювання.

Матеріали дисертаційної роботи є складовою наукових досліджень кафедри нормальної та патологічної морфології і судової ветеринарії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Результати дисертаційної роботи впроваджено у навчальну програму при викладанні дисциплін «Патологічна анатомія і розтин», «Судово-ветеринарна медицина», та слухачам Інституту післядипломної освіти та перепідготовки кадрів (Додаток А, Б).

Запропоновано у клінічній практиці лікарям ветеринарної медицини застосовувати піридоксин при появі перших клінічних симптомів отруєння собак ізоніазидом. Так, як піридоксин являється антидотом даного отруєння.

Особистий внесок здобувача. Автор роботи самостійно провела патентний пошук та аналіз джерел наукової літератури за темою дисертаційної роботи, опанувала методи та виконала весь обсяг досліджень, спільно з науковим керівником розробила програму, методологію

дослідження матеріалу. Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником. Здобувач брала участь у проведенні патологоанатомічного розтину собак, патогістологічних та гістохімічних дослідженнях печінки, шлунку, підшлункової залози, нирок, серця та легень, периферичних органів імунної системи, головного мозку собак, проведенні токсикологічних і хроматографічних досліджень, узагальненні отриманих результатів і написанні статей.

Окремі дослідження (гістологічні та гістохімічні) здобувач провела спільно із завідувачем лабораторії електронної мікроскопії ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького Зайцевим О. О. та на кафедрі патологічної анатомії Вроцлавського природничого університету за програмою наукового стажування (стипендія Толпи).

Апробація результатів дисертації. Основні результати досліджень обговорювались та отримали загальне схвалення на щорічних звітах кафедри нормальної та патологічної морфології і судової ветеринарії ЛНУВБ імені С. З. Гжицького, а також на Міжнародних науково-практичних конференціях: конференція «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики у ветеринарній медицині» (м. Львів, ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького, 29–30 листопада 2018 р.); «Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах євроінтеграції», 14–15 вересня 2023 р., м. Одеса.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 191 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотацій, вступу, 4 розділів, висновків, пропозицій виробництву, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 150 рисунками. Список використаних джерел містить 205 найменувань.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальна характеристика отруєнь у собак

Отруєння собак є однією з найбільш актуальних проблем, яка турбує власників тварин, оскільки існує багато чинників, що загрожують життю їх домашніх улюбленців як на вулиці, так і вдома. Отруйні речовини можуть потрапляти в організм разом з кормом, водою, вдихуванням повітрям відповідно через травний тракт, органи дихання. Причиною отруєнь можуть стати зіпсовані продукти харчування, побутова хімія, лікарські засоби, отрутохімікати, отруйні рослини, змії та комахи, гази та ін. [1, 6, 79, 127, 146, 168, 178].

Майже будь-яка хімічна речовина, яка потрапила в організм у великій кількості, може бути отрутою, спричиняючи порушення життєво важливих функцій і становлячи загрозу для життя тварин [27, 29, 50, 165].

Коли отрута потрапляє до шлунково-кишкового тракту разом з їжею, вона розчиняється у травних соках і ферментах. Важкість отруєння залежить від кількості отрути та її розчинності. Якщо отрута добре розчиняється у ферментах, то вона швидко всмоктується в кров і розповсюджується по всьому організму. Тому, коли добре розчинна отрута потрапляє в організм, навіть невідкладна ветеринарна допомога не завжди є ефективною. По-іншому відбувається з погано розчинними отрутами. Вони засвоюються організмом повільніше, і їх шкідливий вплив проявляється не одразу [42, 43, 113, 143-145].

Отруєння виникають внаслідок впливу отрут, які є чужорідними хімічними сполуками і порушують нормальні біохімічні процеси в організмі тварин. Це призводить до розладів фізіологічних функцій, які можуть мати різний ступінь виразності, від слабких проявів інтоксикації до смертельних наслідків [72, 136, 140].

Основні шляхи надходження отрут до організму – через рот, легені, шкіру, слизові оболонки, плаценту. При потраплянні отрути *per os*, вона починає всмоктуватися навіть у ротовій порожнині, як це відбувається, наприклад, з фенолом, нікотином і спиртом. Проте більшість отрут у молекулярному стані всмоктуються в шлунку та кишечнику [6]. У шлунку з кислим середовищем (рН = 1) розчиняються речовини кислого характеру, такі як саліцилова кислота та барбітурати. У кишечнику з нейтральним або слаболужним середовищем (рН = 7-8) всмоктуються такі речовини, як алкалоїди та азотовмісні синтетичні речовини. Через легені речовини можуть потрапляти в організм шляхом вдихання. Леткі речовини, такі як ацетон, хлороформ та чадний газ, можуть проникати через мембрани альвеол у легенях шляхом дифузії. Також сполуки ртуті можуть всмоктуватися через легені. Через шкіру можуть проникати речовини, які добре розчиняються у ліпідах. Наприклад, нікотин, пестициди та солі ртуті можуть проникати в організм через шкіру [6, 107].

Більшість отруйних речовин потрапляє в організм тварин із кормом, водою. Часто отруйні речовини частково виводяться з організму при блюванні. При відсутності цього акту вміст шлунку потрапляє в тонкий кишечник, звідки сполуки всмоктуються в кров і досягають печінки. Це перший біологічний бар'єр організму, де проходить знешкодження отруйних речовин [30, 108, 117, 118].

Залежно від кількості отрути, що потрапляє в організм протягом певного часу, можуть розвиватися гострі та хронічні отруєння [56, 59, 60, 96]. Гострі отруєння характеризуються раптовою появою клінічних ознак, швидким перебігом і загальним важким станом, симптомами порушення нервової системи і шлунково-кишкового тракту. Швидке й ефективне надання кваліфікованої допомоги є критичним у таких надзвичайних ситуаціях. Ефективність заходів при отруєннях залежить від правильної класифікації синдромів, які мають найбільш патогномонічне значення для відповідного вибору патогенетичної терапії. При встановленні діагнозу й виборі засобу

патогенетичної терапії враховують фізіологічні та біохімічні механізми дії токсичних агентів [6, 16, 160-162, 186, 197].

Варто зазначити, що найпоширенішими речовинами, які викликають отруєння у собак, є: крисид, бромадіолон, ратиндан, ціаніди, сполуки ртуті, миш'яку, фосфорорганічні, хлорорганічні та ціаністі сполуки, фосфід цинку, а також ізоніазид [8, 29, 101, 102, 124, 151-153, 188, 202, 205].

Родентициди, які використовуються для контролю над гризунами у всьому світі, є антикоагулянтами і призводять до смерті шляхом внутрішньої кровотечі. Випадки отруєння тварин родентицидами з активними речовинами, такими як бродіфакум та бромадіолон, становлять 27,6% від загальної кількості зареєстрованих випадків отруєння тварин. Найчастіше собаки й коти стають жертвами отруєння родентицидними антикоагулянтами, що підкреслює важливість визначення наявності цих речовин у випадках смерті з підозрою на навмисне отруєння [6, 156, 196, 205].

У спеціальній науковій літературі описані випадки, коли спостерігається поєднання тромбозу та порушення згортання крові як перші прояви токсичності бромадіолону [130, 138, 183, 198]. Науково доведено, що кровотеча, пов'язана з отруєнням бродіфакумом, виникає протягом 24 годин після перорального потрапляння отрути в організм. Характеристичними патоморфологічними ознаками отруєння собак антикоагулянтним родентицидом бромадіолоном є наступні: масивна внутрішня кровотеча, перерозподіл крові з формуванням анемії в периферичних ділянках тіла та застійної венозної гіперемії в нирках, печінці та селезінці у поєднанні з набряком легень, геморагічним гастроентероколітом, дрібними крапковими крововиливами на слизових оболонках та смугастими крововиливами під ендокардом шлуночків серця (плями Мінакова) [36].

Ознаки отруєння щурячою отрутою у собаки проявляються поступово, із зниженням запасів вітаміну К в організмі відбуваються зміни в тканинах і органах. Швидкість розвитку симптомів залежатиме від складу отрути та кількості, яка потрапила в організм [68].

Найнебезпечнішою токсичною речовиною для собак на сьогодні є отрута, яка використовується для знищення щурів (зоокумарин). Ця отрута може потрапити в організм собаки через прийом отрути, яка виготовлена з привабливих для щурів та інших тварин компонентів. LD₅₀ зоокумарину для собак і котів становить 30 – 60 мг/кг. Максимально переносима доза бромаділону для собаки – 10 мг/кг. Один з найпоширеніших механізмів дії зоокумарину полягає у зниженні згортання крові шляхом інгібування вітаміну К, який необхідний для синтезу факторів згортання. Після впливу отрути на організм собаки пройде певний час, поки власні запаси вітаміну К будуть вичерпані і почнеться дефіцит факторів згортання з усіма наслідками. Клінічні симптоми отруєння зоокумарином у собак проявляються на 3-5 добу. Зоокумарин різко знижує або повністю припиняє синтез вітаміну К у печінці, в результаті чого різко зменшується утворення протромбіну і гальмується згортання крові при кровотечах. Одночасно уражаються капіляри, що призводить до розвитку множинних кровотеч у внутрішніх органах, під шкірою і в інших частинах тіла тварини. У тварин відзначають загальне пригнічення, втрату апетиту, слизові оболонки анемічні. На окремих ділянках шкіри, особливо на внутрішніх поверхнях задніх кінцівок, а також в ділянці зап'ястя, міжщелепного простору можлива наявність синюватих плям; кровотеча з ротової і носової порожнин; шлункові та кишкові кровотечі. Температура тіла в межах норми або дещо знижена [79].

Клінічно, у випадках гострого отруєння зоокумарином, у собак спостерігається лейкоцитоз (збільшення кількості лейкоцитів до $13,2 \pm 0,95$ Г/л) за рахунок зростання паличкоядерних нейтрофілів на 3% (до $9,0 \pm 0,63\%$) і сегментоядерних нейтрофілів на 6% (до $76,0 \pm 1,92\%$). У сироватці крові хворих собак встановлено значне підвищення рівня ферментів: активність α -амілази складає $2903,8 \pm 177,34$ од/л, АлАТ – $407,9 \pm 56,37$, АсАТ – $650,9 \pm 72,66$, ГГТП – $11,65 \pm 0,44$ од/л [8].

Для знищення гризунів застосовують крисид, смертельна доза якого для собак становить 25–60 мг/кг маси тіла тварини. Після поїдання приманок з

даним препаратом у тварин спостерігається блювота. В інших випадках виникають розлади функцій органів травлення й дихання. Смерть настає протягом 48 год, однак цей термін може відрізнятись залежно від кількості отрути, яка потрапила в організм собак. Отруєння крисидом виникає у собак при поїданні його разом з приманкою, яку використовують для знищення гризунів [30].

Серед собак відмічають також отруєння грибами. Хоча передбачається, що лише кілька видів грибів є смертельними, проте у світі відкриваються постійно нові види. Токсичні сполуки в грибах можуть впливати на шлунково-кишковий тракт, нервову систему, нирки і печінку. Клінічні ознаки можуть спостерігатися швидко (часто протягом 5–30 хвилин) і протягом 2 годин після прийому всередину [128, 182].

Використання власниками собак для боротьби з ектопаразитами фосфорорганічних акарицидів може призвести до розвитку отруєння. Органофосфатні інсектициди діють шляхом інгібування ацетилхолінестерази на синаптичному переході, що призводить до накопичення ацетилхоліну і подальшого пролонгування у вегетативній нервовій системі. З часом виникають такі клінічні ознаки як бронхоспазм, сльозотеча, діарея, гіпотензія, брадикардія, блювота і слиновиділення [121].

Клінічні симптоми за отруєння миш'яком проявляються вже через 30 хвилин – 1 годину. Собака починає терти морду лапами, відзначаються бурхливі приступи блювання, проносу, кал має колір рисового відвару. Тварина важко пересувається, в основному лежить, спостерігаються судоми кінцівок [68]. Небезпека отруєння тварин зростає за певних кліматичних умов після обробки полів і садів пестицидами, наприклад при тривалій відсутності дощів [30].

Неоверм є новим протипаразитарним препаратом, який входить до групи лікарських засобів широкого спектру дії на основі авермектинів. Важливо відзначити, що у деяких порід собак, таких як шотландський колі, бобтейл, далматинський дог, сполуки авермектину навіть у терапевтичних дозах

проходять через гематоенцефалічний бар'єр, що може призводити до токсичного впливу. У досліджах, проведених на щурах, за введення терапевтичної дози аверсекту (група авермектинів), електронномікроскопічними дослідженнями головного мозку встановлено порушення двоконтурної мембрани капілярів, розпад астроцитів, розшарування ламел мієлінових оболонки аксонів, виражені ультраструктурні зміни в нейронах сенсомоторної кори і дендритних відростках [46].

Дослідниця Світлична-Кулак Ю. С. встановила, що при отруєнні собак "Неовермом" порушується баланс між продуктами пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантною системою в їх організмі. Під час дослідження в експериментальній групі не спостерігалося клінічних ознак отруєння тварин, проте було встановлено, що через 7 днів після початку застосування "Неоверму" у плазмі крові собак експериментальної групи значно підвищився рівень первинних продуктів ліпопероксидації – дієнових кон'югантів (ДК) на 21,6%, а через 14 днів – як первинних, так і кінцевих продуктів (малоновий діальдегід, МДА), порівняно з контрольною групою, на 39,6% і 93,6% відповідно ($p \leq 0,01$) [65].

Ртуть характеризується широким спектром впливу та різноманітними проявами токсичної дії залежно від форми, в якій вона потрапляє до організму. Хімічний стан ртуті має велике значення у визначенні її впливу на організм тварин. Серед неорганічних сполук ртуті особливо небезпечною для живих організмів є металева ртуть, оскільки вона може утворювати пару та розчинені солі ртуті. Небезпечними для собак є пари ртуті в закритих приміщеннях за неправильного зберігання та в результаті відсутньої ефективної технології демеркуризації житлових приміщень від залишків ртуті (розбиті медичні термометри) [79, 131].

Неорганічні сполуки і металева ртуть у разі контакту з тканинами організму реагують з білками, утворюючи альбумінати, що поступово всмоктуються у кров і надходять у всі органи і тканини. Гостре отруєння

солями ртуті проявляється пригніченням ЦНС, послабленням серцевої діяльності, тяжким ураженням нирок і печінки [30, 79, 132].

Для собак велику загрозу становлять також препарати свинцю (ацетат свинцю) за неправильного використання, а також побутові фарбники (сурик, білила, свинцевий гліт) тощо. Смертельними дозами ацетату свинцю за внутрішнього уведення для собак є 10,0 – 25,0 г. Отруєння у собак найчастіше відбувається в результаті впливу свинцю через забруднену воду, свинцеві фарби або інші предмети, що містять свинець [99, 100]. Хронічний свинцевий токсикоз у собак проявляється блювотою, слинотечею, проносом, м'язовим тремтінням. Інтоксикувані тварини поступово худнуть, у них розвивається атрофія м'язів. У подальшому пронос змінюється запором, з'являються напади судом. Свинець пошкоджує у тварин нервову, травну, серцево-судинну та ендокринну системи, викликаючи порушення багатьох обмінних процесів. Розвиток свинцевої інтоксикації у собак супроводжується активацією вільнорадикальних процесів і розвитком оксидативного стресу у них. Токсикант здатний стимулювати процеси генерації активних форм кисню та вільних радикалів, одночасно знижуючи їх нейтралізацію антиоксидантною системою [27, 79].

Вивчення процесів накопичення важких металів у різних тканинах собак показали, що вони найбільше накопичуються в кістках, печінці та нирках, тоді як у м'язовій та жировій тканинах вони присутні в меншій кількості [27, 30].

Перебіг і клінічні ознаки отруєнь у собак є різні. Вони залежать від виду та дози отрути, її токсичності, механізму дії, швидкості всмоктування, тривалості дії на організм [192, 194]. Саме тому важливим і актуальним для ветеринарної медицини є своєчасна діагностика отруєнь. Вона проводиться комплексно, враховуючи дані анамнезу (історії хвороби), аналізу клінічних ознак отруєння, морфологічних та біохімічних змін у крові, виявлення та кількісного визначення отруйних речовин у біологічних матеріалах, таких як сеча або кров, а також у кормах та воді, з якими контактували постраждалі

тварини. У разі загибелі тварини також проводиться патологоанатомічний розтин для отримання додаткових даних.

1.2. Деякі аспекти використання ізоніазиду в медичній та ветеринарній практиці

Ізоніазид був синтезований уперше на початку ХХ століття, але в медичній практиці почав використовуватися з 1952 року. На сьогоднішній день ізоніазид є одним з найефективніших протитуберкульозних препаратів. Ізоніазид вперше був синтезований Meyer H. та Mally J. у 1912 році з етилізонікотинату і гідразину (рис. 1.1.). У 1926 році Качугіним А. Т. був синтезований на його основі лікарський препарат, що став відомий як «тубазид» [34, 176, 185, 190].

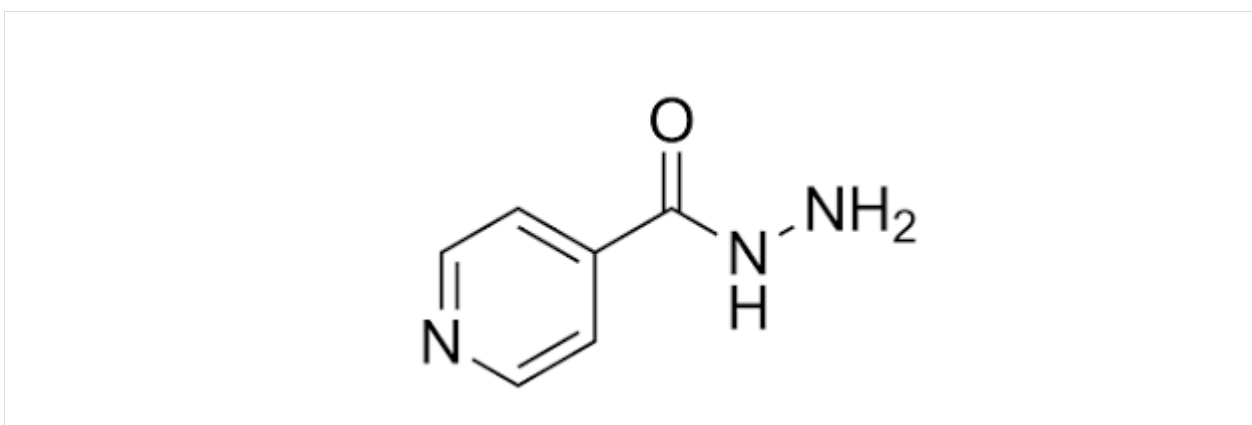


Рис. 1. 1. Ізоніазид

У даний час ізоніазид, згідно з класифікацією Міжнародного союзу з боротьби з туберкульозом, належить до препарату першого ряду, що підтверджує його високу ефективність. Цей препарат, відомий також як Isoniazidum, є гідразидом ізонікотинової кислоти і виявляє високу бактеріостатичну активність, спрямовану виключно на мікобактерії туберкульозу [129, 174, 175, 177]. Ізоніазид має здатність ефективно проникати через тканинні й клітинні мембрани, у тому числі й гематоенцефалічний бар'єр. Він також легко дифундує через серозні оболонки, досягаючи плевральної рідини та уражених ділянок з

ексудативним запаленням та казеозними фокусами [3-5, 149, 150, 154, 187, 199].

На мікобактерії туберкульозу ізоніазид проявляє бактерицидну дію під час їх розмноження і бактериостатичну дію у стадії спокою. Механізм даного препарату пов'язаний з пригніченням синтезу міколевої кислоти в клітинній стінці мікобактерії туберкульозу. Ізоніазид проявляє високу ефективність проти мікобактерій туберкульозу, які можуть міститися як поза, так і всередині клітин [23, 49, 125, 173, 200].

Дія ізоніазиду, що призводить до зупинки росту туберкульозної інфекції, зумовлена блокуванням або інактивацією важливих ферментів і коферментів, які виконують ключову роль у метаболізмі мікробної клітини. Це призводить до порушення білкового обміну, синтезу фосфоліпідів, ДНК і РНК, а також оксидоредукційних процесів у туберкульозних бактеріях. Kelly, Poet і Chesner у 1952 році досліджували метаболічне перетворення ізоніазиду у собак. Ці дослідження показали, що відбувається швидко і повне поглинання препарату [116].

Попередньо зацікавившись впливом препаратів ізоніазиду на настрій хворих при лікуванні туберкульозу, у 1952 році французький психіатр Жан Деле повідомив про позитивні результати лікування депресії ізоніазидом [135].

У 1953 році М. Лур'є і Г. Зальцер вперше запропонували назвати самі препарати антидепресантами, оскільки в 60% випадків препарат виявився ефективним і з успіхом лікував депресію [141, 158].

У 1953 році Mackaness і Smith описали бактерицидну дію стрептоміцину, ізоніазиду та поєднання цих двох препаратів при лікуванні туберкульозу людей. Активність комбінації обох препаратів була вищою, ніж в обох поодиноці і запобігала росту резистентних штамів туберкульозні палички [133].

Протягом 1952–1955 років тривали дослідження лікування ізоніазидом самостійно і в комбінації з ПАС або стрептоміцином. Потрійна терапія, як її називали, призвела до 90-95% видужання серед хворих на туберкульоз [201].

Ізоніазид зазвичай застосовують у поєднанні з такими лікарськими засобами, як рифампіцин, етамбутол, піразинамід або стрептоміцин. Ці препарати використовують з ізоніазидом для того, щоб запобігти розвитку ізоніазид-резистентних штамів туберкулінових бацил або затримати його [13, 69, 70].

У 1967 році Американське торакальне товариство рекомендувало, щоб кожен із позитивним туберкуліновим шкірним тестом отримувач хіміотерапію ізоніазидом, аби запобігти прогресуванню захворювання. Ізоніазид пригнічує синтез міколінової кислоти в клітинній стінці мікобактерій туберкульозу, внаслідок чого порушується структура їх зовнішньої клітинної мембрани; проявляє бактеріоцидну та бактеріостатичну дію [81, 82].

Ізоніазид є хімічним аналогом піридоксину і належить до класу антиметаболітів. Це означає, що ізоніазид має структурну схожість із субстратами, які використовуються ферментами в процесі метаболізму піридоксину. У результаті метаболічних перетворень ізоніазид утворює антикоферменти, які конкурують з природним коферментом за активні місця на молекулі ферменту, такі як кінази та оксидази [92, 95, 111, 112, 167, 169].

У 1988 році були проведені дослідження щодо цінності ізоніазиду при лікуванні хвороби Паркінсона [134].

Ізоніазид продовжує широко застосовуватися при лікуванні туберкульозу дотепер [51-53, 139].

Тривала терапія ізоніазидом може спричинити важкі побічні ефекти: периферичну нейропатію та гепатотоксичність (навіть печінкову недостатність), що пов'язано з метаболізмом ізоніазиду [2, 14, 37].

Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням ізоніазиду, можуть виникати на різних етапах: під час всмоктування, розподілу, вивільнення з комплексів

із білками, метаболізму (ферментативна індукція або інгібіція) та екскреції [85, 93, 94, 114, 115, 126].

Проведений В. В. Зажарським і співавт. порівняльний аналіз впливу 1% розчину ізоніазиду та ГКП-305 на мурчаків, які були заражені *M. bovis* 100 пасажем, показав, що різні методи лікування (підшкірне та внутрішнє введення) мають відмінний вплив на організм. Протягом 90 днів спостереження автори виявили, що при внутрішньому застосуванні ізоніазиду в легенях спостерігаються первинні пневмонії з утворенням гранульом, що супроводжуються некрозом у центрі, перифокальним запаленням. У печінці виникає жирова дистрофія гепатоцитів, у нирках – жирова дистрофія звивистих каналців, а в селезінці спостерігаються незначні осередки казеозного некрозу та спленомегалія. У лімфатичних вузлах – запальні вогнища з наявністю гігантських клітин Пирогова-Лангханса. З точки зору авторів, такий метод застосування ізоніазиду призводить до отруєння організму хворої тварини, незважаючи на виявлений туберкулостатичний ефект порівняно з контрольною групою (заражені тварини) [31].

Ranganiban L. R. та співавт. провели ретроспективне дослідження випадків отруєння ізоніазидом, які спостерігалися у Філіппінській загальній лікарні протягом 5 років. З 270 випадків отруєння ізоніазидом розглянуто 52 історії пацієнтів. Загальними клінічними проявами були судоми (100%), пригнічення чутливості (53%) і блювання (45%). На основі лабораторних досліджень виявлено лейкоцитоз (74,5%), метаболічний ацидоз (29%), порушення функції печінки (21%). М'язова фракція креатинфосфокінази була підвищеною в 59,6% випадків, починаючи з дози 2,4 г. Максимального значення досягали на 5-й і 6-й день з подальшим зниженням на 7-й і 8-й день. Також науковцями було виявлено статистично значущу кореляцію для підвищення м'язової фракції креатинфосфокінази з тривалістю/кількістю прийнятого препарату та частотою нападів [170].

Клінічні ознаки, біохімічні показники та гістологічні зміни печінки за дії ізоніазиду дуже подібні до таких за вірусного гепатиту, за винятком того, що ці зміни виявляються переважно у людей, які досягли 35-річного віку. Виявлено можливий зв'язок між чутливістю пацієнтів до ураження печінки ізоніазидом та швидким метаболізмом (ацетилюванням) препарату. Дослідження метаболітів ізоніазиду показали, що пацієнти з фенотипом швидкого ацетилювання метаболізують значно більше ізоніазиду до ізонікотинової кислоти та вільного гідразинового фрагмента, ніж ті, у яких процес ацетилювання відбувається повільніше [166].

Враховуючи високу частоту та клінічну значущість негативних проявів, що виникають від токсичної дії ізоніазиду при тривалій терапії туберкульозу, важливим завданням клінічної фармакології та токсикології є пошук лікарських засобів, які здатні протидіяти цим небажаним ефектам фармакотерапії з ізоніазидом у разі передозування препарату. Один з таких засобів – вітамін В6 (піридоксин, піридоксаль, піридоксамін), який має структурну подібність до фосфорильованих форм коферменту, які належать до похідних ізонікотинової кислоти та застосовуються як хіміотерапевтичні засоби [94, 97, 104-106].

Відомо, що використання ізоніазиду у поєднанні з природними полісахаридами різної структури, такими як крохмаль, декстран і пектин, сприяє зниженню його токсичності. Такі композиції, що мають пролонговану дію, дозволяють зменшити терапевтичні дози ізоніазиду. Серед цих композицій найбільше зниження гострої токсичності спостерігається при використанні ізоніазиду з пектином [94, 103].

Варто зазначити, що у ветеринарії даний препарат використовували для лікування інфекцій у великої рогатої худоби, що викликаються певними штамми *Mycobacterium* або *Actinomyces* spp. Часто його використовують для лікування актиномікозу великої рогатої худоби. Препарат доступний в ін'єкційній, рідкій та таблетованій формах; він також випускається в комбінації з іншими препаратами (рифампіцин) [120].

Протягом останнього десятиріччя Американське товариство запобігання жорстокості до тварин (ASPCA) отримало понад 170 повідомлень про випадки отруєння ізоніазидом. Ці повідомлення стосувалися, головним чином, собак, що становило 98% від усіх повідомлень. З цих випадків, 17 (10%) були летальними.

1.3. Патогенез отруєння собак ізоніазидом

Ізоніазид є потужним антимикобактеріальним засобом, який пригнічує синтез клітинної стінки *Mycobacterium tuberculosis* і використовується як в лікувальних, так і в профілактичних схемах. Однак для тварин, зокрема кішок та собак, він є дуже отруйним. Часто ця речовина використовується для отруєння бездомних тварин та становить загрозу і для домашніх улюбленців [179, 191].

Варто зазначити, що ізоніазид має структурну схожість з нікотиною кислотою (вітамін РР) та піридоксином (вітамін В6), оскільки містить піридинове кільце. Це призводить до можливості заміщення нікотинової кислоти в синтезі НАД і утворення неактивних форм, а також блокування піридоксинфосфатази, ферменту, який перетворює піридоксин на його активну форму – піридоксальфосфат. Крім того, ізоніазид може утворювати неактивні гідразонові комплекси з піридоксальфосфатом. Додатково багато вчених пов'язують гепатотоксичну дію ізоніазиду з його реактивними метаболітами, такими як ацетилізоніазид, гідразин та моноацетилгідразин (ацетилгідразин) [189].

Ізоніазид швидко всмоктується з травного каналу та дифундує в усі тканини організму. При потрапленні в організм тварин у токсичній дозі чинить негативний вплив на функції печінки, центральної та периферичної нервової системи, а також на кардіо- і системну гемодинаміку. Ізоніазид слабо зв'язується з білками плазми (приблизно 10 %), має невеликий об'єм розподілу та легко проникає в ЦНС та спинномозкову рідину [193].

Ізоніазид викликає периферичну нейропатію за допомогою 2 різних механізмів. По-перше, метаболіти ізоніазиду безпосередньо інактивують види піридоксину. Він діє шляхом інгібування ферменту піридоксинфосфокінази, який є необхідним ферментом для перетворення піридоксину на його активну форму піридоксаль-5'-фосфату – дуже важливий кофактор у багатьох реакціях [57, 68].

Ізоніазид зменшує кількість піридоксину в центральній нервовій системі, який необхідний для активації декарбоксилази глютамінової кислоти [84].

Через обмежену здатність організму собаки до ацетилювання цього препарату випадкове споживання однієї таблетки (300 мг) ізоніазиду собакою масою 5 кг може спричинити серйозне токсичне ураження. Отруєння собак ізоніазидом має важкий перебіг, перші симптоми проявляються вже через 30–60 хвилин. Ці симптоми включають сонливість та пригнічення, порушення координації рухів (атаксія), блювоту, значну слинотечу та виділення піни з рота. У випадку важкого отруєння можуть спостерігатися пригнічення дихання, судоми, лактоацидоз, а також у деяких випадках – ступор і кома [86].

LD₅₀ ізоніазиду для собак становить 50 мг/кг. Висока чутливість собак до ізоніазиду зумовлена малою активністю в печінці цих тварин N-ацетилтрансферази. Препарат добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту (уже через 30 хв після введення). Час досягнення максимальної концентрації в крові (T_{max}) становить 1–4 години. Метаболізується печінкою за допомогою системи цитохрому P-450. Елімінується в основному нирками, дещо менше – з іншими секретами (у дуже незначній кількості з калом), легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Ізоніазид формує сполуки, відомі як ізоніазидпіридоксингідразони, які конкурентно пригнічують активність піридоксинкінази. Це призводить до недостатньої концентрації піридоксину в тканинах і сироватці крові тварин [28, 195].

З даних літератури відомо, що ізоніазид може утворювати комплекси з білками сироватки крові, які у певних випадках можуть стати антигенами, що згодом викликають алергічні реакції в організмі тварин [57].

Гостра інтоксикація ізоніазидом у тварин проявляється через клінічну триаду, яка включає рефрактерні судоми, лактоацидоз та кому [48].

У літературі найбільше описані дві форми токсичності ізоніазиду, що спостерігалися у тварин – це гепатотоксичність та нейротоксичність. Канадські дослідники заявляють, що метаболіт гідразин, що утворюється в результаті гідролізу ізоніазиду, відіграє основну роль у розвитку гепатотоксичності. Ця гіпотеза була підтверджена дослідженнями, у яких блокували утворення гідразину, і це призводило до зменшення ступеня пошкодження печінки у кролів [28].

Гепатотоксичність є відомим побічним ефектом терапії ізоніазидом, який метаболізується переважно в печінці шляхом гідролізу, окиснення, залежного від цитохрому P450, та активності ферменту N-ацетилтрансферази (NAT). Фермент NAT2 відповідає за перетворення ізоніазиду на ацетилізоніазид, а потім ацетилювання ацетилгідразину до діацетилгідразину. З цих метаболітів менш токсичними є ацетилізоніазид і діацетилгідразин, але ацетилгідразин може спричиняти ураження гепатоцелюлярної системи через вакуолізацію гепатоцитів та виснаження глутатіону. Метаболізм ацетилгідразину за участю мікосомальних монооксигеназ викликає гепатотоксичну дію внаслідок ковалентного зв'язування ацетильних груп з білками печінки. Оскільки NAT2 є основним ферментом, який бере участь у метаболізмі ізоніазиду, його дефіцит може спричинити пов'язану з ізоніазидом гепатотоксичність [28, 48].

Собаки вважаються повільними ацетиляторами через притаманну їм відсутність NAT2. У собак період напіввиведення ізоніазиду становить від 2 до 5 годин, а відсутність NAT2 підвищує ризик індукованого ізоніазидом неврологічного та печінкового токсикозу [84].

Таким чином, ізоніазид утворює ковалентні зв'язки з білками печінки, що може призвести до імуноопосередкованого ушкодження печінки і розвитку гострої печінкової недостатності у собак.

Токсичні ураження печінки, які спричинені отруєнням тварин ізоніазидом, супроводжуються синдромом ендогенної інтоксикації [86].

Механізм гострої ниркової недостатності у тварин за інтоксикації ізоніазидом має певну складність. Рабдоміоліз може спричинити утворення міоглобінових циліндрів, які приводять до тубулярної непрохідності. Це призводить до зниження ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації. У результаті може виникнути гострий нирковий тубулярний некроз і розвиток олігуричної ниркової недостатності [84].

Механізм токсичної дії ізоніазиду у тварин полягає в тому, що він конкурує з піридоксаль-5-фосфатом за декарбоксилазу, яка бере участь у синтезі гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Відомо, що гамма-аміномасляна кислота є важливим гальмівним нейромедіатором, який регулює нейральну активність. Зниження рівня цієї кислоти у центральній нервовій системі супроводжується неконтрольованим збільшенням нейральної активності, що може призвести до судом. Крім того, ізоніазид блокує перетворення молочної кислоти на піруват, що призводить до розвитку лактоацидозу в організмі тварин [6, 30].

Таким чином, принцип токсичної дії ізоніазиду базується на неспроможності організму тварин ефективно метаболізувати ізоніазид (за низької активності N-ацетилтрансферази). Утворення комплексу ізоніазид-піридоксин призводить до недостатності піридоксину і, як наслідок, зниження синтезу гамма-аміномасляної кислоти, яка приймає участь в процесах гальмування в ЦНС, а також володіє антигіпоксичним ефектом. Зниження синтезу гамма-аміномасляної кислоти призводить, відповідно, до розвитку гіпоксії, судом, асфіксії, гіпоглікемічної коми і, як наслідок, до загибелі тварини [79].

Застосування ізоніазиду веде і до зниження рівня піридоксину в центральній нервовій системі. Даний вітамін необхідний для активації декарбоксилази глютамінової кислоти [77].

Унаслідок складних біохімічних порушень в організмі тварини виникають та розвиваються структурні зміни у клітинах: зменшення рН у кислий бік веде до ушкодження мембрани лізосом з виходом активних протеолітичних ферментів, які руйнують клітинні структури [30].

Порушення функціонування нервової системи веде до порушень усіх органів і систем внаслідок порушення передачі нервових імпульсів, а також через порушення біохімічних процесів у даних органах і через безпосередній вплив отруйної речовини на органи (особливо печінка, нирки) [79].

Відомо, що ізоніазид впливає не тільки на структуру печінки, а також зменшує активність енергетичних ферментів у лімфоцитах, що веде до порушення стійкості мітохондріальної мембрани та активації процесів пероксидного окиснення ліпідів у ній. Крім того, ізоніазид послаблює антиоксидантний захист організму [3].

Гепатотоксичність, яка зумовлена ізоніазидом, може розвиватися двома шляхами: накопиченням вільних радикалів з розвитком пероксидного окиснення ліпідів та утворенням реактивних метаболітів. Згідно з проведеними дослідженнями встановлено, що за експериментального отруєння тварин ізоніазидом у їх крові підвищується рівень кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів майже у 6 разів [79].

Згідно з отриманими Антоненко П. Б. даними, встановлено пряму кореляцію між вмістом ацетил-ізоніазиду і його співвідношенням з ізоніазидом щодо вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів (дієнових кон'югатів) і обернену кореляцію з активністю антиоксидантної системи (каталази). Автор довів, що токсичність ізоніазиду частково пов'язана з утворенням ацетил-ізоніазиду [3-5].

Механізм гепатотоксичності ізоніазиду, пов'язаний з утворенням його метаболітів, більш важливий саме для так званих "повільних ацетиляторів" [21].

При дослідженні показників окиснювальної модифікації білків_(370 нг), виявлено, що у тварин спостерігається збільшення активності цих процесів. Зокрема, вміст 2,4-ДНФГ₍₃₇₀₎ – основного показника, в сироватці крові збільшується на 201 %, а в печінці – на 289 % порівняно зі здоровими тваринами. При дослідженні окиснювальної модифікації білків_(430 нм) (2,4-ДНФГ нейтрального характеру) встановлено, що окиснювальні процеси в сироватці крові та печінці інтоксикованих тварин на 14 добу від початку досліду також зростали майже на 500 і 250% щодо інтактних тварин. Таку тенденцію до зростання активності окиснювальних процесів в організмі уражених тварин автори пояснюють тим, що посилюється токсичний вплив, який зумовлений дією ізоніазиду. Він взаємодіє із клітинними біополімерами, беручи участь у реакціях пероксидного окиснення та пошкодження біомолекул [20].

Таким чином, науковці довели, що за інтоксикації ізоніазидом у тварин посилюються процеси ліпопероксидації, а також інтенсифікуються процеси окиснювальної модифікації білків. Ці зміни сприяють поглибленню ендогенної інтоксикації організму, маркерами якої є молекули середньої маси. Встановлено, що у сироватці крові інтоксикованих тварин вірогідно зростає вміст МСМ₁ (переважають ланцюгові амінокислоти) та МСМ₂ (переважають ароматичні амінокислоти). Аналогічні зміни підвищення вмісту даних показників спостерігали як у сироватці крові, так і в печінці хворих тварин [21, 79].

При інтоксикації ізоніазидом спостерігаються значні зрушення у клітинній ланці імунітету у тварин, зокрема зниження рівня CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ одночасно, що вказує на формування вторинного імунодефіциту [20].

Харченко Ю. В. та співавт. встановили, що тривале введення ізоніазиду щурам призводить до пошкодження їх печінки, яке проявляється гепатоцитолізом, розвитком оксидативного стресу, пригніченням метаболічних процесів і зниженням вмісту білка S100b. У дослідних тварин спостерігали вірогідне підвищення активності аланінамінотрансферази, збільшення відносної маси печінки, збільшення вмісту карбонільних похідних [75-78].

Шестакова М. О. та Шкваря М. М. на основі дослідження крові хворих тварин встановили, що отруєння ізоніазидом у собак супроводжується загальними ознаками: збільшенням гематокритної величини, гіпоглікемією, підвищенням активності печінкових ензимів, анемією та тромбоцитопенією [84].

Фахівці з ветеринарної медицини вказують, що основною причиною летальних випадків у тварин є порушення кислотно-лужної рівноваги в організмі, що називається метаболічним ацидозом [79].

Отже, отруєння ізоніазидом може відбуватися у дві стадії. Спочатку відзначають внутрішні ушкодження, які не проявляються симптомами і залишаються непомітними. Ця фаза називається латентною стадією. У випадку гострої форми отруєння порушується біохімічний цикл, переважно на клітинному і тканинному рівнях. Друга стадія – явна, коли отруєння проявляється клінічними симптомами. У гострих випадках можуть виникати напади або судоми, а в хронічних випадках може ушкоджуватися печінка. Третя стадія залежить від ужитих заходів. Якщо перша допомога надана своєчасно і належним чином та проведене необхідне лікування, можливе одужання та відновлення організму. У випадку відсутності таких заходів може розвинути coma з наступним летальним кінцем.

1.4. Патоморфологічна характеристика змін за отруєння ізоніазидом

Щетинський І. М. і співавт. на основі патоморфологічної діагностики отруєння собак ізоніазидом встановили гостру токсичну дистрофію за типом велико- та дрібнокрапельного ожиріння, венозну гіперемію печінки й нирок, гострий тубулонекроз, серозно-катаральний цистит, асфіксію, емфізему, набряк легень, атрофію стінок внутрішньолегевих бронхів та бронхіол, геморагії, ангіогенні геморагічні інфаркти, колапс, венозний застій крові, крововили у міокард, некрози кардіоміоцитів, кардіоміодистрофію [86].

Гістологічні характеристики важкого ізоніазид-індукованого ушкодження печінки включають гепатоцелюлярне ураження з мультилобулярним некрозом і мононуклеарним клітинним інфільтратом, який, як правило, неможливо відрізнити від вірусного гепатиту [57, 157].

Рикало Н. А. та співавтори при гістологічному дослідженні печінки у тварин встановили глибокі та різнопланові зміни, а саме: порушення архітекtonіки часточок, вогнищеву дискomплексацію балкової орієнтації гепатоцитів за рахунок дистрофії, а також перицелюлярний набряк та некроз клітин паренхіми. При гістологічному дослідженні нирок у щурів за інтоксикації ізоніазидом встановлено зміни, а саме: виразний набряк капсули Шумлянського-Боумена, набряк ендотеліоцитів, їх інтими, а також розширення капілярів судинних клубочків. За рахунок плазматичного просочування стінки ниркових артерій потовщувалися, що згодом призводило до дифузного набряку інтерстицію. Встановлено гіаліново-крапельну та гідропічну дистрофію клітин епітеліального шару звивистих каналців. Просвіт проксимальних каналців набував фестончастого вигляду. Варто також зазначити, що у більшості дистальних каналців некроз набував субтотального характеру, при цьому епітелій мав вигляд гомогенних аморфних без'ядерних еозинофільних мас [61, 62].

Гістологічні результати Dorra Ben Said та співавт. встановили потенційне ураження печінки та головного мозку в щурів за інтоксикації ізоніазидом, на що вказували дегенеративні зміни, інфільтрація та некроз гепатоцитів [98].

У групі моделі мишей, індукованих ізоніазидом, Jiao Yang та ін. встановили, що контур печінкових часточок був розмитим, печінкові клітини розташовувалися неправильно і були набряклими, печінкові синуси звужені, а ядро печінкових часточок зникло або супроводжувалося пікнозом. Спостерігалася балонна дегенерація, набряк, портална дилатація та запальна клітинна інфільтрація [204].

Maddrey W.C. і Voitnott J.K. встановили, що гістологічні характеристики важкого ізоніазид-індукованого ураження печінки включають гепатоцелюлярне ураження з мультилобулярним некрозом і моноклеарним клітинним інфільтратом, який, зазвичай, неможливо відрізнити від вірусного гепатиту [157].

Більшість гістопатологічних характеристик досліджень на мишах свідчить про ранній початок стеатозу [163]. Дослідження на групі генетично різноманітних мишей продемонструвало закономірність метаболічних змін і стеатозу при дозі, яка не викликала явної токсичності печінки. Це узгоджується з пошкодженням мітохондрій.

Кравченко В. М. і Кравченко Г. А. встановили, що основними патогістологічними змінами при отруєнні собак ізоніазидом, у першу чергу, є гіперемія судин, вогнищеві діapedезні крововиливи з потраплянням еритроцитів у міжтканинний простір. В отруєних тварин відмічати слизову дистрофію та каріолізис епітелію слизової оболонки шлунку. Також у собак встановлено геморагічні інфільтрати синусів, кіркової та мозкової речовини, спустошення окремих лімфатичних фолікулів шлункових, брижових, порталних та навколонирикових лімфовузлів. При дослідженні печінки отруєних тварин встановлено порушення балкової структури у поєднанні з білковою та жировою дистрофією гепатоцитів, з венозною гіперемією та крововиливами, а також каріолізис та каріопікноз гепатоцитів. Крім того, в отруєних собак спостерігали гіперемію інтерстиціальних судин нирок, ділянки крововиливів у кірковому та мозковому шарах; гіперемію судин та діapedезні крововиливи у селезінці, гіперплазію окремих фолікулів;

гіперемію міжальвеолярних та інтерстиціальних судин легень; каріолізіс та каріопікноз епітелію каналців нирок; білкову та гідропічну дистрофію епітелію каналців нирок; гіперемію судин головного мозку, каріолізіс нервових клітин; вогнища емфіземи та ателектазів у легенях [48].

1.5. Антидотна терапія при отруєнні тварин ізоніазидом

Основною та надзвичайно важливою метою господарів тварин у випадку будь-якого отруєння є прийняття заходів, спрямованих на зупинення надходження отрути в організм собак, запобігання її потрапляння в кров, її нейтралізацію та сприяння швидкому виведенню з організму за допомогою різних методів, таких як виклик блювання та промивання шлунку. Проте, при виборі компонентів для промивання собачого шлунку варто бути особливо уважним [11, 12].

Існує доступний антидот для протидії дії ізоніазиду, яким є вітамін В6 (піридоксин), доступний у будь-якій лікарні. Цей препарат є нетоксичним навіть у великих дозах, що дозволяє його використовувати без очікування прибуття лікаря ветеринарної медицини. За наявності судом, вітамін В6 уводять хворій тварині протягом 5 хвилин, а якщо судоми відсутні, то протягом 30 хвилин. Крім того, ізоніазид добре абсорбується активованим вугіллям [19, 155].

При отруєнні ізоніазидом собакам доцільно вводити піридоксин з розрахунку 50 мг на кілограм маси тіла. Оскільки ін'єкційна форма піридоксину може бути недоступною для ветеринарів, неодноразово повідомлялося, що ректальне введення подрібнених таблеток піридоксину приносить певну користь для лікування собак із токсикозом ізоніазиду. Однак піридоксин повільно всмоктується слизовою оболонкою прямої кишки, тому ректальне введення не слід замінювати внутрішньовенним, за винятком випадків, коли внутрішньовенне введення неможливе [79].

Біологічна дія вітаміну В6 пов'язана з його коферментними формами – піридоксальфосфатом і піридоксамінфосфатом [64, 91, 171]. Ці коферменти

утворюються шляхом фосфорилування на гідроксиметильній групі за участю АТФ, яке слугує джерелом фосфату. Найвідомішою функцією піридоксिनних коферментів є перенесення аміно- і карбоксильних груп у реакціях метаболізму амінокислот [66, 67, 184]. Вітамін В6 виступає як коензим декарбоксилази, які беруть участь у синтезі важливих біогенних амінів, таких як серотонін, гамма-аміномасляна кислота, гістамін, а також амінотрансфераз [38, 40, 109, 172].

Піридоксальфосфат є основною біологічно активною формою вітаміну В6 і присутній у складі ензимів практично всіх класів, у тому числі оксиредуктази, трансферази, гідролази, ліази та ізомерази [39, 41, 122].

Піридоксин, піридоксамін і піридоксальфосфат мають здатність проникати через епітеліальну тканину шляхом явища дифузії. Однак деякі форми вітаміну В6 зазнають певних труднощів при проникненні через біологічні мембрани. Існують деякі дані, що вказують на часткове проникнення фосфорильованих форм у вигляді ензимів, але більша частина цих форм дефосфорилується фосфатазами кишечника [87–90, 164].

Згідно з висновками ряду науковців, вітамін В6 має здатність стимулювати процес утворення білих кров'яних клітин (лейкопоез) і підвищувати реактивність імунної системи організму. Він також сприяє нормалізації обміну речовин та бере участь у перенесенні сульфгідрильних груп з однієї сполуки на іншу [7, 89, 142, 203].

Для максимально швидкого виведення ізоніазиду з організму собак рекомендується використовувати метод активного сечовипускання: одночасне застосування великих доз ізотонічних розчинів у кількості до 100 мл на кілограм маси тіла на добу, разом з діуретиками. Форсований діурез з алкалізацією плазми крові здійснюють методом внутрішньовенного введення 4 % розчину бікарбонату натрію [16, 18].

У своїх дослідженнях Lincoln Chin та його колеги виявили, що різні види антидотів проявляють видові варіації у своїх ефектах при отруєнні ізоніазидом. Поряд із піридоксином науковці застосовували діазепам.

Діазепам – це препарат, який впливає на центральну нервову систему та має розслаблюючу, заспокійливу і протисудомну дію. У перші декілька днів лікування терапевтичний ефект діазепаму підсилюється завдяки накопиченню препарату в організмі через його повільне виведення. У деяких випадках діазепам може мати антипанічну та амнестичну дію, особливо при введенні препарату підшкірно або внутрішньовенно. Дія діазепаму базується на посиленні ГАМК-трансмисії в ЦНС, що дозволяє уникнути подальших судом і загибелі тварин. На основі проведених досліджень встановлено, що у щурів діазепам, лікарський засіб, який використовується для захисту від судом, показав дозозалежний ефект. Встановлено, що мінімальна доза (1 мг/кг) збільшувала виживаність щурів, але більші дози не мали такого ефекту. Проте у собак діазепам не запобігав судомам, але забезпечував дозозалежний захист від загибелі. Щодо піридоксину, у щурів він не проявляв захисного ефекту від токсичності ізоніазиду, але у собак виявив ефективність, залежну від дози, проти судом. Усі дози піридоксину (75–300 мг/кг) запобігали летальним наслідкам. Важливо відзначити, що найвища доза піридоксину, яка була випробувана на щурах (750 мг/кг), була значно нижчою від рекомендованого оптимального співвідношення піридоксину до ізоніазиду, рекомендованого для людей (доза, що приблизно дорівнює кількості прийнятого ізоніазиду). Однак ця доза піридоксину була більшою, ніж LD50 для щурів. У дослідженнях було доведено, що комбіноване введення діазепаму та піридоксину захищало щурів і собак від судом та загибелі. При одночасному застосуванні ці два антидоти виявили синергічну дію у контролі наслідків експериментального передозування ізоніазидом [110].

Для лікування токсичних уражень печінки, що викликані ізоніазидом, використовують ентеросорбенти, які сприяють видаленню токсинів з кишечника, очищенню травних соків шлунково-кишкового тракту та здійснюють зворотний пасаж токсинів і метаболітів з крові. Ентеросорбенти також модифікують ліпідний і амінокислотний склад вмісту кишечника [22].

Дослідження Я. І. Гонського та його колег показують, що ентеросорбція не є просто симптоматичним, але патогенетичним методом лікування уражень печінки за інтоксикації [25].

Підтримуюча терапія може включати інфузійну терапію, протиблювотні засоби (для запобігання вторинній аспіраційній пневмонії), терморегуляційні заходи та догляд. Внутрішньовенне інфузійне лікування є обов'язковим для собак із клінічними ознаками токсикозу ізоніазидом, оскільки вони часто гіпертермічні, мають дисфункцію ЦНС, яка перешкоджає пероральному прийому рідини, і є гемодинамічно нестабільними на момент діагностики та зазвичай розвивають метаболічний ацидоз і гіперлактатемію. Метою внутрішньовенної інфузійної терапії є запобігання дегідратації, лікування гіпотензії, посилення перфузії, і потенційно полегшують виведення ізоніазиду із сечею [10].

Традиційні протисудомні препарати, такі як діазепам, мідазолам, леветирацетам і фенобарбітал, варто застосовувати разом з піридоксином, оскільки вони синергічно покращують функцію ГАМК у ЦНС [110]. Незважаючи на те, що ці конвульсанти легко доступні для лікарів ветеринарної медицини, їх варто вводити разом з піридоксином, оскільки вони не запобігають судомам, спричиненим ізоніазидом, якщо їх вводити окремо [79].

Таким чином, швидка діагностика токсикозу, швидке лікування уражених собак піридоксином та інші необхідні підтримуючі засоби є обов'язковими для досягнення успішного результату.

Висновки до розділу 1

Отруєння домашніх тварин, зокрема собак, можуть бути випадковими, якщо тварина поїдає отруту для гризунів, комах та іншу, або навмисними. Такі отруєння можуть мати харчовий або нехарчовий характер і проявлятися у формі гострих, підгострих або хронічних клінічних ознак. Зокрема, харчові

отруєння відбуваються значно частіше. Собаки можуть отруїтися отрутою для щурів, лікарськими речовинами або зіпсованими продуктами харчування.

Згідно з даними літератури відомо, що найбільш актуальним питанням є отруєння собак ізоніазидом, який використовується для лікування туберкульозу в людей. Окрім того, його використовують догхантери (мисливці за собаками) для створення приманок. Цей препарат швидко всмоктується в тонкому кишківнику, і клінічні ознаки отруєння з'являються протягом години. Собаки є значно чутливішими до цього препарату порівняно з людьми, оскільки їхній організм не може метаболізувати ізоніазид через низьку активність N-ацетилтрансферази. Загальний токсичний ефект залежить від дози, концентрації, швидкості введення отрути, а також шляху проникнення, віку тварини й вихідного стану її організму.

На жаль, патофізіологічні особливості отруєння ізоніазидом не можуть бути використані в патанатомії, оскільки їх неможливо підтвердити або відхилити на патоморфологічному рівні. З огляду на це для розробки патоморфологічної системи діагностики отруєння ізоніазидом необхідно звернутися до конкретних розтинів, що використовуються в патоморфології, для виділення найбільш характерних патологічних змін в органах або органі, опису їх розвитку та встановлення зв'язків між цими змінами. На жаль, у сучасній ветеринарній медицині такі дані відсутні.

Саме тому доцільним є вивчення характерних патологоанатомічних змін, а також гістологічних і гістохімічних особливостей в органах і тканинах організму собак, які виникають в результаті впливу ізоніазиду. Крім того, важливо провести токсикологічні та хроматографічні дослідження, спрямовані на діагностику отруєння собак ізоніазидом.

РОЗДІЛ 2

ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕНЬ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ВИКОНАННЯ РОБОТИ

Дисертаційна робота виконувалася впродовж 2017–2023 рр. на кафедрі нормальної та патологічної морфології і судової ветеринарії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Проведено патологоанатомічний розтин 19 трупів собак різного віку та порід, які загинули за умов спонтанного отруєння ізоніазидом.

Для досліджень матеріал відбирали від 19 трупів собак різного віку та порід, які загинули за спонтанного отруєння ізоніазидом, а саме: кокер спанієль (5 років), лабрадор (7 років), німецька вівчарка (1 рік), бігль (2 роки), йоркширський тер'єр (4 роки), німецька вівчарка (8 років), метис (5 років), пекінес (3 роки), німецька вівчарка (3 роки), лабрадор (4 роки), німецька вівчарка (1,5 року), такса (2 роки), хаскі (4 роки), кокер спанієль (2 роки), безпородний собака (6 років), німецька вівчарка (7 років), безпородний собака (3 роки), метис (3 роки), німецька вівчарка (5 років). Дані щодо тривалості клінічних ознак та перебігу отруєння наведені у таблиці нижче (табл. 2.1.).

Табл. 2.1. Тривалість клінічних ознак у різних собак за отруєння ізоніазидом

№з/п	Вік (років)	Порода	Тривалість клінічних симптомів (год)
1	5	кокер спаніель	до 3-х годин
2	1	німецька вівчарка	до 3-х годин
3	2	бігль	до 3-х годин
4	4	йоркширський тер'єр	до 3-х годин
5	5	метис	до 3-х годин
6	3	пекінес	до 3-х годин
7	3	німецька вівчарка	до 3-х годин
8	4	лабрадор	до 3-х годин
9	1,5	німецька вівчарка	до 3-х годин
10	2	такса	до 3-х годин
11	4	хаскі	до 3-х годин
12	2	кокер спаніель	до 3-х годин
13	3	безпородний собака	до 3-х годин
14	3	метис	до 3-х годин
15	7	лабрадор	3 – 6
16	5	німецька вівчарка	3 – 6
17	6	безпородний собака	3 – 6
18	7	німецька вівчарка	3 – 6
19	8	німецька вівчарка	3 – 6

Патологоанатомічний розтин собак проводили за методом Шора із повною евісцерацією внутрішніх органів [9].

Для кількісного та якісного визначення ізоніазиду відбирали вміст шлунку собак, який відправляли у хіміко-токсикологічний відділ Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи, місто Київ. Ідентифікацію та кількісне визначення

ізоніазиду проводили методом рідинної хроматографії з використанням хроматографа з подвійним мас-спектрометричним детектором Waters XEVO TQ-S micra (рис. 3.25, додаток В).

Для токсикологічного дослідження, яке здійснювали в умовах кафедри (хромогенні реакції), відбирали печінку, нирки. Для гістологічних та гістохімічних досліджень відбирали фрагменти печінки, нирок, серця, легень, імунних органів (селезінка, лімфатичні вузли), підшлункової залози, шлунка та кишечника, кори головного мозку, які фіксували у 10 % водному розчині нейтрального формаліну, 96 % етиловому спирті та рідині Карнуа і Буена. Зневоднення проводили в етанолі зростаючої концентрації, ущільнювали і заливали в парафін за загальноприйнятою методикою. Гістозрізи тканин виготовляли на мікротомі МС–2, товщиною 7 мкм [54].

Для світлооптичної мікроскопії гістозрізи, зафіксовані у розчині формаліну, фарбували гематоксиліном та еозином. Фарбування патологічного матеріалу, фіксованого в рідині Карнуа та Буена, проводили із застосуванням: PAS-реакції за Мак-Манусом для виявлення вуглеводів; за методом Браше для виявлення нуклеїнових кислот (РНК, ДНК); метод Перлса застосовували для виявлення гемосидерину. Для дослідження нервової тканини проводили реакцію Ніссля фрагментів мозкової тканини, попередньо фіксованої у 96 % спирті [26, 58].

Реакція Ніссля

Депарафінізацію проводили у двох порціях ксилолу по 2 хв у кожній, після чого гістозрізи поміщали у спирти низхідної концентрації по 2 хв у кожному (96 %, 80 %, 70 %) і далі – у дистильовану воду на 3 хв. Далі їх переносили в розчин тіоніну, який нагрівали до появи випарів, після охолодження ополіскували в дистильованій воді та 70 % етиловому спирті. Диференціювання здійснювали в 96° етиловому спирті, проводили через абсолютний спирт, ксилол і в нейтральний канадський бальзам [26, 58].

Виявлення РНК за методом Браше

1. Депарафінізували гістозрізи за загальноприйнятою методикою і доводили до води.
2. Далі – у розчин метилового зеленого – піроніну (від 10 хв до 24 год).
3. Промивали протягом декількох секунд у дистильованій воді.
4. Висушували за допомогою фільтрувального паперу.
5. Після чого проводили через абсолютний ацетон, суміш з рівних частин ацетону і ксилолу, 10 % розчин ацетону в ксилолі.
6. Просвітлювали у двох порціях ксилолу і заводили в канадський бальзам.

Результати фарбування. РНК ядерця і цитоплазми яскраво-червоного кольору, хроматин ядер зелений або синьо-зелений [26, 58].

Метод PAS реакція

1. Доведені зрізи до води окислювали 0,5-відсотковим водним розчином йодної кислоти (не довше 2–5 хвилин).
2. Промивали дистильованою водою.
3. Забарвлення реагентом Шиффа протягом 10–15 хвилин.
4. Промивали проточною водою 5–10 хвилин.
5. Контрастне забарвлення 1 % зеленим-світлим протягом 1 хвилини; промивання проточною водою.
6. Зневоднювали у спиртах, просвітлювали ксилолом і заводили в канадський бальзам.

Глікоген, пофарбований у багряно-червоний колір, у вигляді зерен або розсіяний [26, 58].

Метод Перлса

1. Доводили гістозрізи до води.

2. Обробляли зрізи свіжоприготованою сумішшю із рівних частин 2-відсоткового ферроціаніду калію і 2-відсоткової хлоридної кислоти протягом 30-60 хвилин.

3. Промивали у дистильованій воді.

4. Додатково фарбували ядра 1-відсотковим водним розчином нейтрального червоного протягом 3 хвилин.

5. Промивали. Зневоднювали у спирті, просвітлювали у ксилолі і поміщали в дистерен-дибутилфталат-ксилол.

Ядра зафарбовувались у червоний колір. Ділянки, у яких локалізувалося тривалентне залізо, зафарбовувались берлінською лазур'ю [26, 58].

Методика фарбування гематоксиліном та еозином

Після фіксації у формаліні взірці тканин переносили у посуд і промивали під водопровідною водою протягом 12 - 24 години. Згодом вирізані фрагменти відібраних тканин зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (70 %, 80 %, 90 %, 96 %-I та 96 %-II), у кожному з яких взірці перебували протягом 24 години. Зневоднені взірці переносили у суміш хлороформ-парафін, де взірці перебували протягом 2-х годин в термостаті за температури +37°C. Ущільнення тканин проводили у 2-х порціях розплавленого парафіну, у яких вони перебували протягом 2-х годин. Після чого проводили заливання у формочки і швидке охолодження. Для гістохімічного дослідження взірці досліджуваних тканин фіксували в розчині Карнуа і Буена. Із парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 7 мкм на санному мікротомі МС-2. Отримані гістозрізи знімали з ножа м'яким пензликом та переносили у теплу (+40°C) дистильовану воду поверхнею, яка прилягала до ножа. У теплій воді гістозрізи розправлялися, після чого їх виловлювали на предметні скельця. Предметні скельця із гістозрізами поміщали в термостат на 24 год при температурі +37°C. Гістозрізи, які фарбували гематоксиліном та еозином, депарафінізували у двох порціях ксилолу по 2 хв у кожній, переносили у спирти спадаючої

міцності по 2 хв у кожному і далі - у дистильовану воду на 3 хв, а потім переносили в гематоксилін Бйомера на 5 хв, після чого проводили споліскування водою 2 - 3 с та переносили гістозрізи у водопровідну воду на 4-5 хв. Диференціацію проводили в 1 % розчині хлоридної кислоти (до 30 сек), переносили у водопровідну воду, де тримали до відновлення гістозрізів фіолетового відтінку. Просвітлення зрізів здійснювали у 2-х порціях карболксілолу, ортоксілолу і заводили у бальзам; накривали покривними шкельцями.

Ядра клітин фарбуються у синій колір, а цитоплазма клітин набуває рожево-червоного забарвлення [26, 55, 58, 63].

Токсикологічне дослідження в умовах кафедри було скероване на виявлення ізоніазиду та продуктів його метаболізму. В організмі ізоніазид метаболізується з утворенням гідразиду, ацетилізоніазиду, ізонікотинової кислоти та похідних цих продуктів. Користувалися в основному двома реакціями: 1) з ванадатом амонію; 2) з саліциловим альдегідом.

Методика виявлення ізоніазиду з ванадатом амонію: досліджуваний матеріал (фрагменти печінки, нирок або інших органів) вагою 20 г ретельно розтирали з такою ж кількістю кварцового піску. Настоявали з 200 мл дистильованої води протягом 30 хв. Додавали 4 мл 20 % розчину трихлороцітової кислоти, ретельно збовтували, з наступним фільтруванням або центрифугуванням. До 1 мл отриманого фільтрату або до 1 мл надосадової рідини додавали ванадатний реактив і спостерігали жовте забарвлення (позитивна реакція), інтенсивність якого швидко знижувалась. Приготування ванадатного реактиву: 0,5 г ванадату амонію розчиняють у 200 мл дистильованої води, через добу фільтрують і додають 50 мл 1N розчину сірчаної кислоти).

Методика виявлення ізоніазиду з ванадатом амонію: досліджуваний матеріал вагою 1–10 г ретельно подрібнили, перемішали з подвійною кількістю води і збовтували протягом 2 год. Потім рідину фільтрували, матеріал промивали рівною кількістю води, яку додавали до фільтрату. До

отриманої витяжки додавали 50 % розчин трихлороцтової кислоти. Рідину перемішували і через 1 год фільтрували. Аліквот фільтрату після нейтралізації 30 % розчином їдкого натру розводили водою до об'єму 8 мл і змішували з 2 мл ванадатного реактиву (0,1 г ванадату амонію, 4 мл концентрованої оцтової кислоти, 2 мл концентрованої сірчаної кислоти, до 100 мл дистильованої води). Оптичну густину пофарбованої рідини визначали за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-М (кювета 10 мм, СФ синій 420 нм). Для порівняння використовували суміш цієї ж аліквоти нейтралізованого фільтрату з 2 мл суміші оцтової і сірчаної кислот, у застосованій для виготовлення розчину ванадату амонію концентрації. Кількість розраховували відносно калібрувального графіка, який побудований у межах 10–100 мкг. Методика виявлення похідних ізоніазиду (гідразиду ізонікотинової кислоти) з саліциловим альдегідом: краплю досліджуваного розчину або частину твердої досліджуваної речовини змішували з краплею насиченого водного розчину саліцилового альдегіду і краплею 1Н розчину їдкого лугу. Суміш нагрівали на водяній бані 5–20 хв, охолоджували, додавали краплю 3Н розчину оцтової кислоти. Розчин крапали на фільтрувальний папір і розглядали в УФ – світлі через 1–2 хв. Гідразид набував оранжево-жовтого кольору [33, 35, 71, 73, 74].

Дослідження і фотографування гістологічних зрізів проводили методом світлооптичної мікроскопії з використанням мікроскопа Leica DM – 2500 (Germany) та фотокамери Leica DFC450C і програмного забезпечення Leica Application Suite Version 4.4.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Клініко-анатомічні зміни та діагностика за спонтанного отруєння собак ізоніазидом

Зі слів власників собак, які загинули від отруєння ізоніазидом, перші ознаки захворювання у тварин з'явилися після їх вигулу (у парку, на вулиці тощо). Приблизно через 1 – 3 години після повернення з прогулянки поведінка тварин змінювалася: собаки відмовлялися від корму, у них порушувалася координація рухів, а згодом собаки ставали різко збудженими (реєструвалися панічні напади). У собак з'являлися судоми, інколи тварини панічно бігали, відзначали парестезії, блювоту, пінисті виділення з рота (з поодинокими краплями крові), утруднене дихання. Збудження нерідко переходило у пригнічення, тварини шукали холодні місця. Через декілька годин після появи симптомів, а іноді й швидше, тварини гинули. Клінічні прояви тривали від 1 до 3 годин (надгострий перебіг отруєння), що становило 73,7% (14 собак) від 19 загинулих собак; рідше – 3 – 6 годин (гострий перебіг отруєння), що становило 26,3% (5 собак) від 19 загинулих собак за гострого спонтанного отруєння ізоніазидом (рис.3.1).

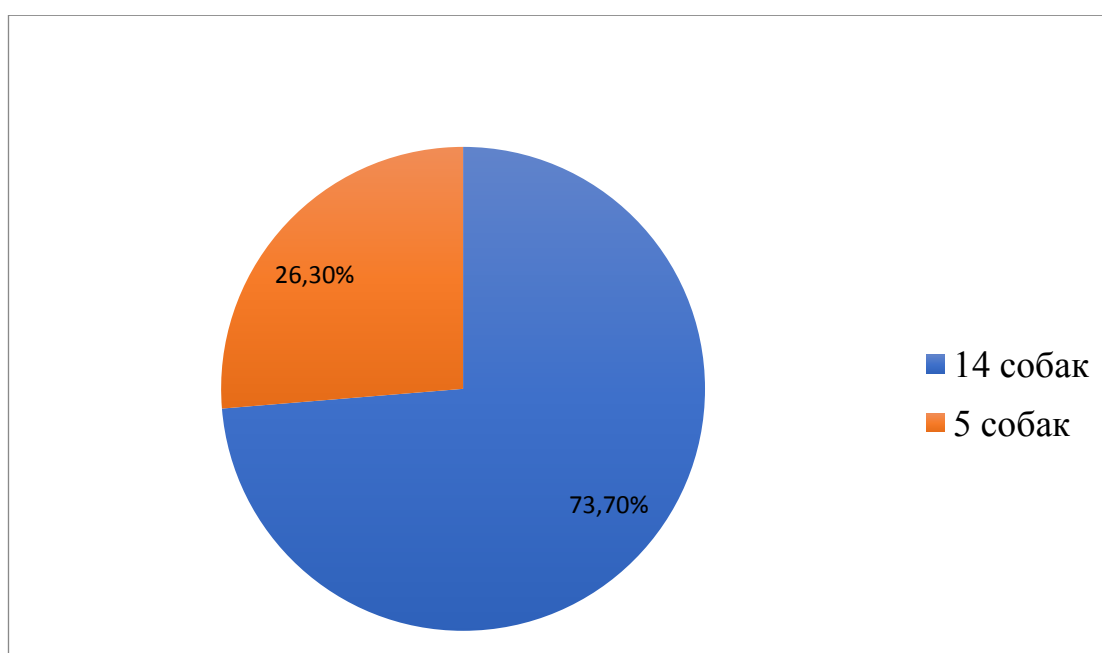


Рис. 3.1. Число собак з надгострим та гострим перебігом клінічних ознак

Під час зовнішнього огляду трупів собак зовнішніх ушкоджень у тварин не виявляли. Лише за умов вираженої нервової клініки інколи спостерігали появу плоских крововиливів у підшкірну клітковину в ділянках самотравмування тварини. Слід також зауважити, що у тварин, в яких за життя вираженими були піністі виділення із ротової порожнини, ділянка голови і шиї в таких трупів була вкрита білою пінистою масою (рис. 3.2).

У тварин за надгострого перебігу отруєння візуалізувалися виразні ознаки загального венозного застою. Видимі слизові оболонки здебільшого були застійно гіперемійовані (червоно-вишневого кольору з ціанотичним відтінком) (рис. 3.3).



Рис.3.2. Поверхня шкіри голови собаки вкрита пінистою білою масою



Рис. 3.3. Гостра застійна гіперемія кон'юнктиви

Під час патологоанатомічного розтину в черевній порожнині виявляли помірний або дещо надмірний уміст рідини, іноді вона була мутною. Відзначали венозний застій брижі тонких та товстих кишок унаслідок сильного переповнення судин кров'ю. У переважної більшості тварин, в шлунку були наявні кормові маси – шматочки неперетравленого корму, а також надмірна кількість мутного, густого, а в окремих випадках – напіврідкого слизу. Серед досліджених трупів собак макроскопічна картина змін не завжди була однотипною. У тварин за надгострого перебігу (клінічні ознаки тривали від 1 до 3 годин) отруєння слизиста маса шлунку, що покривала набухлу слизову оболонку, – мутнувата, в інших собак за гострого перебігу отруєння (клінічні ознаки тривали 3 – 6 годин) – світло-сірого або жовтувато-зеленкуватого кольору. При цьому забарвлення слизової оболонки шлунку в одних – темно-фіолетове (рис. 3.4 А), в інших – світло-фіолетове (рис. 3.4 Б) або фіолетово-жовтувате, брудно-сіре, в поодиноких випадках траплялися крапкові крововиливи у фундальній ділянці шлунку (рис. 3.5).

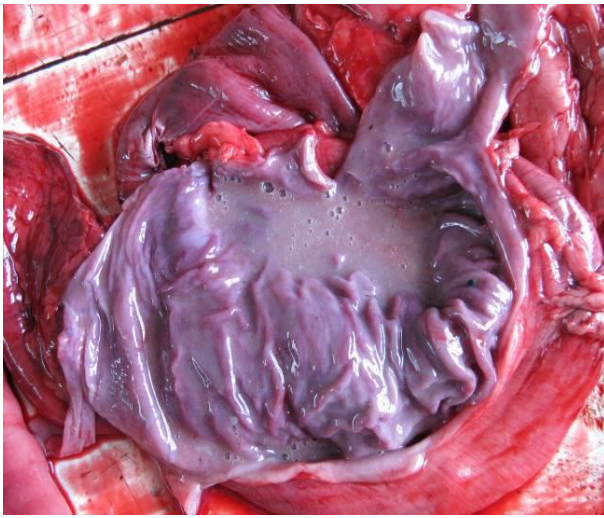


Рис. 3.4 А. Шлунок. Світло-сірий
слизистий вміст у шлунку

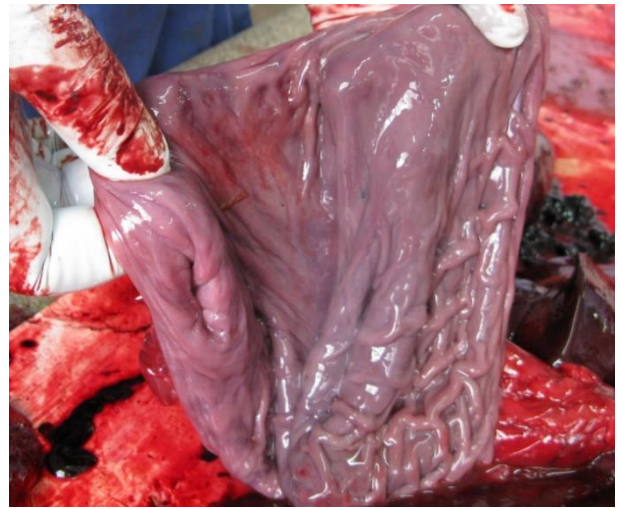


Рис. 3.4. Б. Слизова оболонка шлунку
фіолетового відтінку



Рис. 3.5. Шлунок. Брудно-сіра слизиста маса з домішками дрібних шматочків
неперетравленого корму

Слизова оболонка тонких кишок у собак за надгострого перебігу отруєння набрякла, темно-червоного забарвлення, надмірно вкрита напівпрозорим слизом (рис. 3.6). В інших собак за гострого отруєння – вкрита густим сірим слизом, а сама слизова оболонка світло-червоного кольору з поодинокими крапковими крововиливами (рис. 3.7). Макроскопічні зміни

вказували на розвиток гострого катарального, катарально-геморгічного запалення.



Рис. 3.6. Слизова оболонка 12-палої кишки різних собак

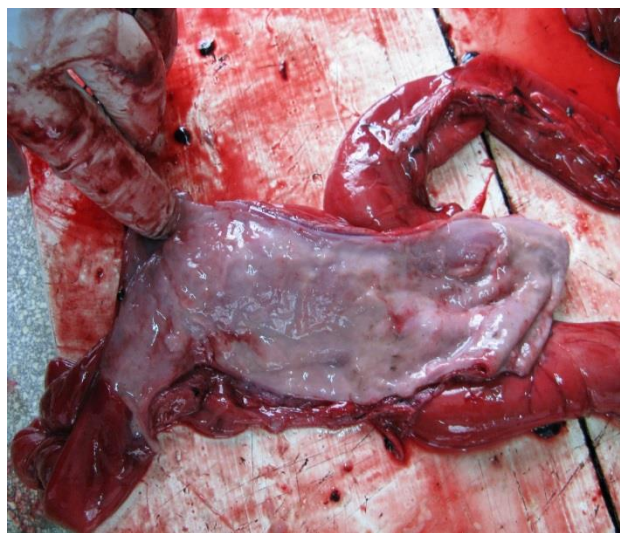


Рис. 3.7. Гострий катаральний ентерит

Форма печінки у всіх досліджуваних трупів собак збережена, однак сам орган збільшений, краї заокруглені. Глісонова капсула волога, блискуча. Переважно печінка темно-вишнева, місцями зі світло-коричневими осередками, в'ялої консистенції (рис. 3.8). У собак за гострого перебігу отруєння печінка світло-червоного кольору. На розрізі у тварин за надгострого перебігу отруєння виділялася темна кров'яниста рідина, в інших (за гострого перебігу отруєння) – світла кров'яниста рідина, структура органа згладжена. Жовчний міхур розтягнутий, переповнений зеленувато-жовтою жовчю (рис. 3.9). Слизова оболонка жовчного міхура жовтувато-зеленого кольору, набрякла.

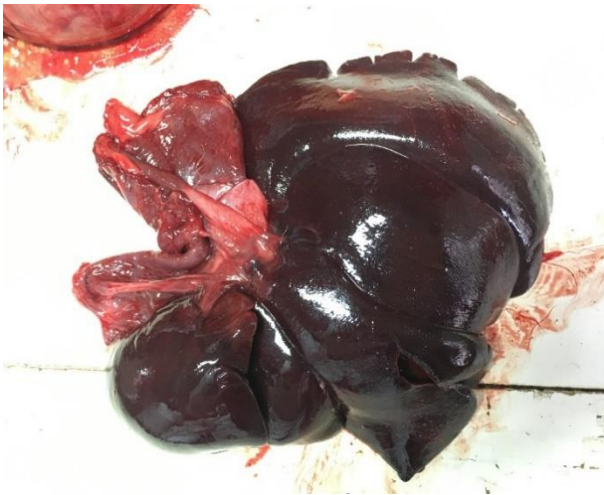


Рис. 3.8. Темно-вишневе забарвлення печінки. Гостра застійна гіперемія печінки



Рис. 3.9. Світло-червоне забарвлення печінки собаки. Жовчний міхур переповнений жовчю

За макроскопічного огляду підшлункової залози у загиблих собак виявляли неоднотипні зміни. У тварин за надгострого перебігу отруєння орган був значно збільшений, червоного кольору, з темно-вишневими смугами внаслідок різкого просочення кров'ю міжчасточкової сполучної тканини в ділянці головки і тіла. Поверхня залози і навколишня клітковина, корінь брижі кишок просякнуті кров'ю. Капсула волога, блискуча, на розрізі органа виділялася кров'яниста рідина (рис. 3.10). У собак за гострого перебігу отруєння орган світло-червоного кольору, місцями з горбкуватою поверхнею, незначно збільшений, з плямистими крововиливами, на розрізі вологий, в'ялої консистенції (рис. 3.11). У деяких собак за гострого клінічного перебігу отруєння підшлункова залоза набувала сірувато-фіолетового відтінку, капсула волога, прозора. Орган збільшений, поверхня горбкувата, з множинними осередками жирового некрозу, що злилися між собою, на розрізі розм'якшена (рис. 3.12).

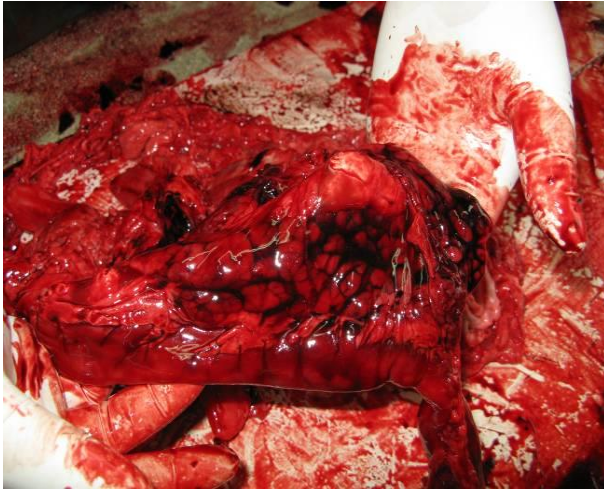


Рис. 3.10. Підшлункова залоза собаки збільшена, різко просочена кров'ю



Рис. 3.11. Підшлункова залоза собаки з плямистими крововиливами



Рис. 3.12. Підшлункова залоза неоднорідно забарвлена, з множинними осередками жирового некрозу

Нирки кровонаповнені, бобоподібної форми, збільшені в об'ємі, на розрізі краї органа випуклі. Поверхня органа гладка, волокниста капсула нирки знімалась легко, на розрізі межа між кірковою та мозковою речовиною у випадках надгострого перебігу клінічних симптомів отруєння візуалізувалася погано, в інших собак за гострого перебігу отруєння переважно – чітка (рис. 3.13). Кіркова речовина забарвлена у коричнево-вишневий колір, у той час як мозкова речовина – червоно-рожевого відтінку (рис. 3.14). В особин при надгострому перебігу отруєння з поверхні розрізу

кіркової речовини стікала венозна кров, а в інших – поверхня волога, з ледь помітним крапковими крововиливами (рис. 3.15).



Рис. 3.13. Гостра застійна гіперемія нирок



Рис. 3.14. Нирки на розрізі кров'янисті



Рис. 3.15. Нирки збільшені, на розрізі вологі

Сечовий міхур у більшості загиблих собак розширений та переповнений прозорою, охряно-жовтого кольору сечею. Під серозною оболонкою сечового міхура відзначали значне розширення та переповнення кров'ю судин (рис. 3.16). Слизова оболонка сечового міхура блідо-рожевого кольору.



Рис. 3.16. Сечовий міхур переповнений сечею, судини розширені

Серце переважно нерівномірно розширене, овальної форми. У тварин за надгострого перебігу клінічних симптомів отруєння серце темно-червоного кольору, в інших собак за гострого перебігу отруєння – коричневого забарвлення, коронарні судини розширені, переповнені кров'ю. У деяких випадках відзначали дрібні крапкові крововиливи під епікардом. Порожнина правого шлуночка серця переважно розширена та переповнена в одних тварин темно-вишневими згустками крові, в інших світло червоною, погано згорнутою кров'ю. Ендокард вологий, блискучий, фіолетового відтінку. Серцевий м'яз неоднорідно забарвлений: світло-червоного кольору в басейні коронарних судин, які чергувалися із темно-червоними ділянками (рис. 3.17 А). У деяких тварин світло-коричневого кольору, в'ялої консистенції (рис. 3.17 Б). У тварин за гострого перебігу отруєння – серцевий м'яз фіолетово-коричневого відтінку, на розрізі в'ялий, з крапковими та плямистими крововиливами.

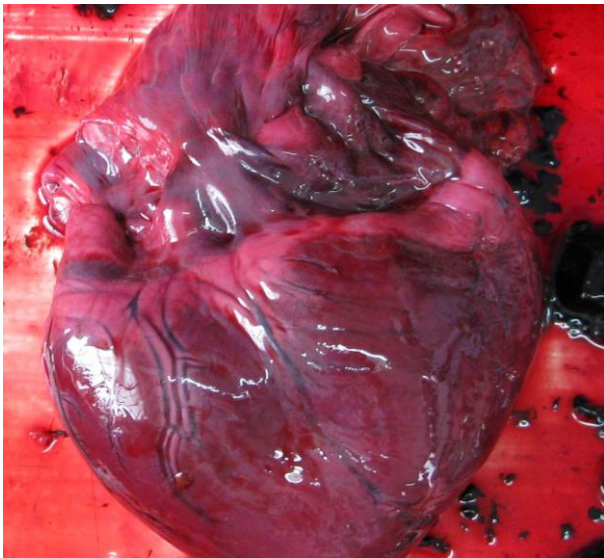


Рис. 3.17. А. Серце овальної форми, темно-вишевого забарвлення



Рис. 3.17. Б. Серце світло-коричневого забарвлення

Досліджуючи органи дихання, слід відзначити, що на розрізі в просвіті трахеї тварин за надгострого перебігу клінічних симптомів отруєння виявляли кров'янисту рідину і крапкові крововиливи на слизовій оболонці, а в інших тварин за гострого перебігу отруєння – в трахеї пінисто-кров'яниста рідина, слизова оболонка світло-червона (рис. 3.18, 3.19). У деяких тварин у просвіті дихальних шляхів містилася значна кількість напівпрозорої, тягучої рідини.



Рис. 3.18. Крововиливи на слизовій оболонці трахеї



Рис. 3.19. Пінисто-кров'яниста рідина в просвіті бронхів

Легені переважно кровонаповнені, неоднорідно забарвлені: вишнево-червоного кольору (рис. 3.19 А) подекуди із рожевими ділянками (рис. 3.19 Б), які незначно виступали над поверхнею органа та темно-вишневими, які глибоко проникали в легені. Шматочки легень, кинуті у воду, занурено плавали (рис. 3.20, рис. 3.21).



Рис. 3.19. А. Гостра застійна гіперемія легень

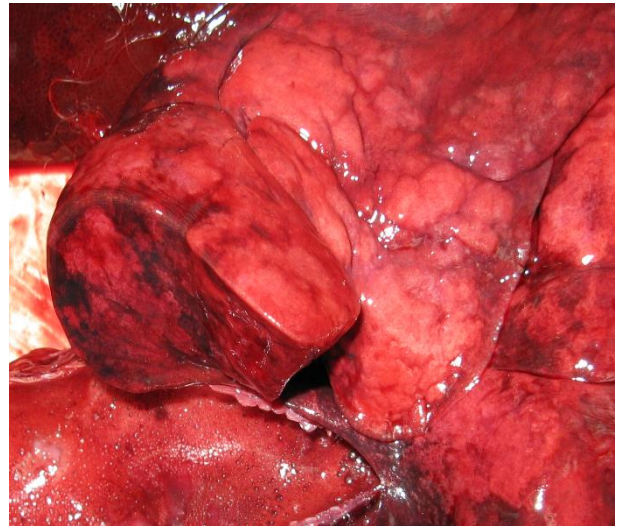


Рис. 3.19. Б. Світло-рожеві емфізематозні ділянки в легеневій тканині

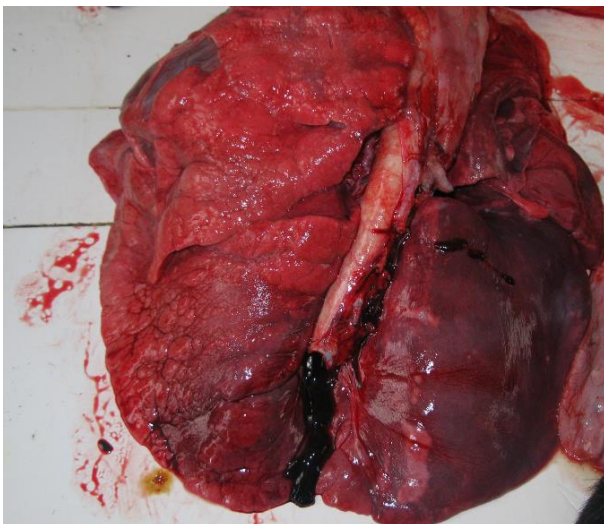


Рис. 3.20. Гостра застійна гіперемія, набряк та емфізематозні осередки в легенях

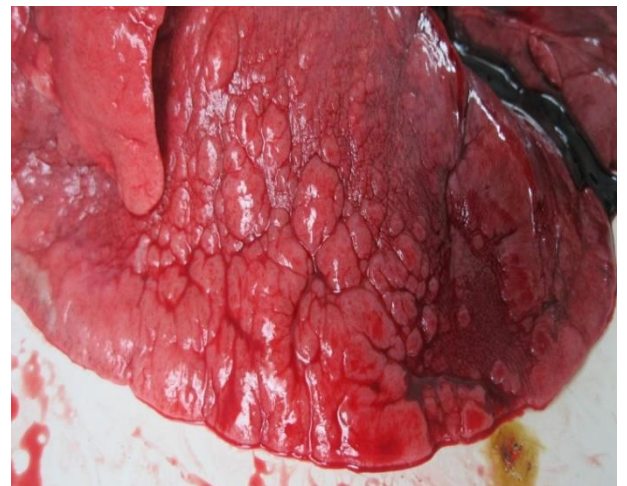


Рис. 3.21. Альвеолярна емфізема легень

Макроскопічні зміни в селезінці собак дещо різнилися. Орган переважно плесканий та, залежно від породи тварин, форма органу різнилась. У тварин за надгострого перебігу клінічних симптомів отруєння орган неправильної чобіткоподібної, в інших – гантелеподібної форми, а також траплялися стрічкоподібної форми. У собак, які гинули через 3 години після отруєння ізоніазидом, селезінка кровонаповнена, краї заокруглені, з коричнево-вишневим відтінком, з поверхні розрізу стікала венозна кров (рис. 3.22). У собак, які гинули через 4 – 6 годин, орган в'ялої консистенції, набував сірувато-бурого кольору, часто з темно-синіми осередками. Капсула селезінки зморшкувата (рис. 3.23 А, Б).



Рис. 3.22. Селезінка собаки стрічкоподібна. Гостра застійна гіперемія.



Рис. 3.23. А. Селезінка собаки чобіткоподібна



Рис. 3.23. Б. Капсула зморшкувата

Під час дослідження головного мозку відзначали гіперемійовані, набряклі мозкові оболонки. У субдуральному просторі траплялися помітні крапкові крововиливи. Судини головного мозку кровонаповненні. На розрізі виражена підвищена вологість мозкових оболонок та речовини мозку. На поверхні розрізу мозку помітна водяниста рідина, а кров, яка виступала із судин у вигляді дрібних крапель, розпливалась. Водночас поодинокі траплялися крапкові крововиливи (рис. 3.24).



Рис. 3.24. Гостра застійна гіперемія судин головного мозку

Аналізуючи результати патологоанатомічного розтину собак за гострого отруєння ізоніазидом, слід вказати на розвиток виражених застійних явищ, крововиливів, набряків у тканинах та органах. На тлі гострих гемодинамічних порушень відзначали: гострий катарально-геморагічний гастроентерит, дилатацію правої половини серця, венозну гіперемію, набряк легень у поєднанні з емфіземою, гіперемію та набряк мозку, субдуральні та внутрішньомозкові крапкові крововиливи, панкреанекроз, застійну гіперемію та дистрофічні зміни в печінці, нирках.

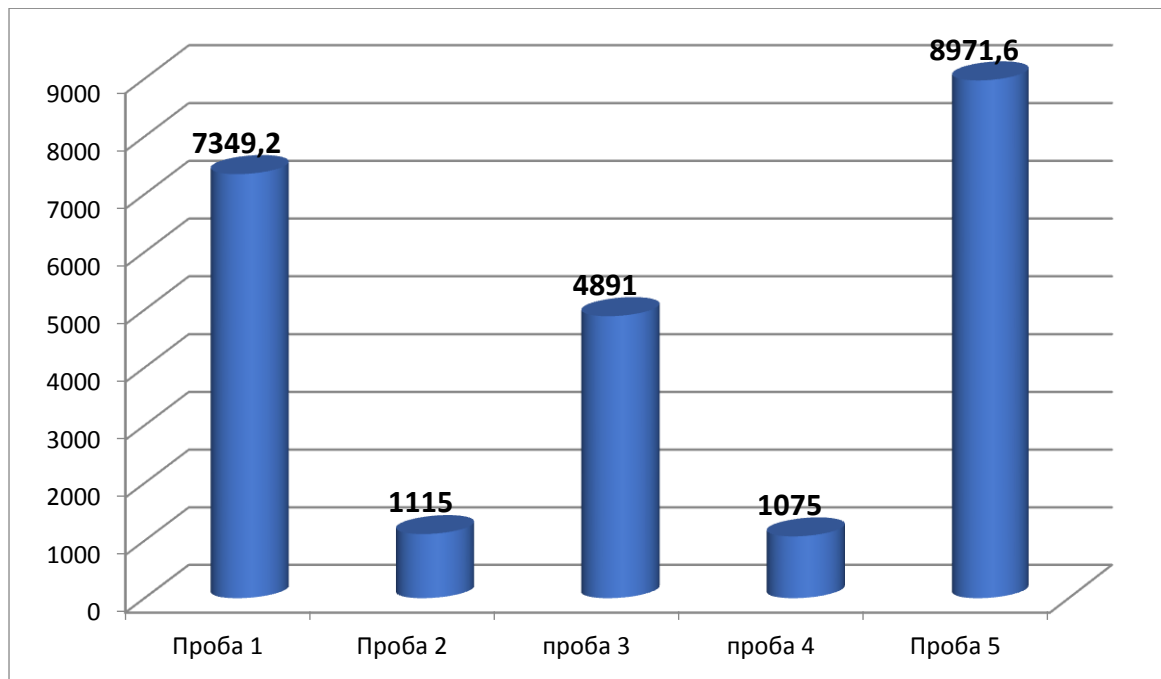


Рис. 3.25. Рівень ізоніазиду у вмісті шлунку собак, які загинули за спонтанного отруєння (мкг/кг)

Для кількісного та якісного визначення ізоніазиду відбирали вміст шлунку собак, який відправляли у хіміко-токсикологічний відділ Державного науково-дослідного інституту з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи, місто Київ. Ідентифікацію та кількісне визначення ізоніазиду проводили методом рідинної хроматографії з використанням хроматографа з подвійним мас-спектрометричним детектором Waters XEVO TQ-S micro (рис. 3.25). Концентрація препарату у вмісті шлунку коливалась у межах від 1075 до 8971,6 мкг/кг маси тіла собак. Аналізуючи результати даного хіміко-токсикологічного дослідження, можемо стверджувати, що у вмісті шлунку загинулих собак виявлено різні дози ізоніазиду, що залежали також і від ваги тварин та індивідуальних особливостей організму.

3.2. Гістологічні та гістохімічні зміни в органах і тканинах собак за отруєння ізоніазидом

3.2.1. Гістоморфологія змін у шлунку собак за отруєння ізоніазидом

Проведені гістологічні та гістохімічні дослідження в органах і тканинах дозволили визначити характер та глибину розвитку патологічних змін. У шлунку та кишечнику в усіх досліджуваних собак за отруєння ізоніазидом була відсутня запальна реакція. Проте переважали і прогресували в слизовій оболонці шлунку дистрофічні та некротичні процеси. Залежно від тривалості клінічного перебігу отруєння, що, звісно, залежало від дози та фізіологічних особливостей тварини, палітра структурно-функціональних змін значно різнилася.

У собак за надгострого перебігу отруєння гістоструктурні зміни у слизовій оболонці шлунку виявляли тільки на верхівках складок. Неушкоджені ділянки шлунку структуровані. На препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, яскраво-малиновий слизистий секрет, у вигляді смужки вкривав апікальний відділ покривного епітелію. Цитоплазма покривного циліндричного епітелію значно переповнена слизом, що вказувало на гіперсекрецію слизу. Багатий на глікопротеїди слиз містився у шлункових ямках. У власній пластинці слизової оболонки добре проглядалися трубчасті залози, які переважно вистелені головними, обкладовими (парієтальні) клітинами. Цитоплазма парієтальних клітин інтенсивно заповнена PAS-позитивними сполуками (рис. 3.26). Поряд з цим в шлунку тих самих собак виявляли тільки на апікальній поверхні верхівок складок дезорганізацію, некроз циліндричного епітелію та руйнування клітин. У таких ділянках деструкторизована апікальна поверхня слизової оболонки представлена у вигляді волокнистих фуксинофільних мас, перемішаних з десквамованим епітелієм (рис. 3.27). У підслизовій основі шлунку простежується набряк, розпушення сполучнотканинних волокон та зміни у структурі кровоносних

судинах. Венили розширені, їх просвіти переповнені гемолізованою кров'ю, ендотелій злущений. Стінки артеріол набухлі, потовщені, просякнуті PAS-позитивними сполуками (рис. 3.28, 3.29). Гладком'язові волокна набухлі, ядра в стані пікнозу та лізису.

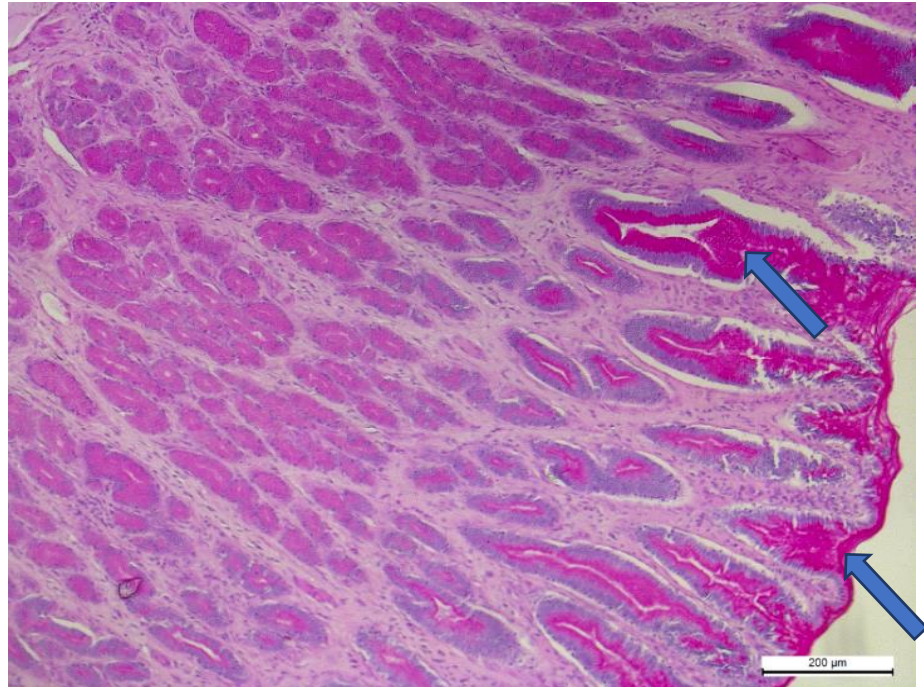


Рис. 3.26. Шлунок собаки за надгострого перебігу отруєння ізоніазидом. Яскраво-малиновий слизистий секрет на поверхні покривного епітелію та у шлункових ямках. Мак-Манус. Ок.10, об. 10

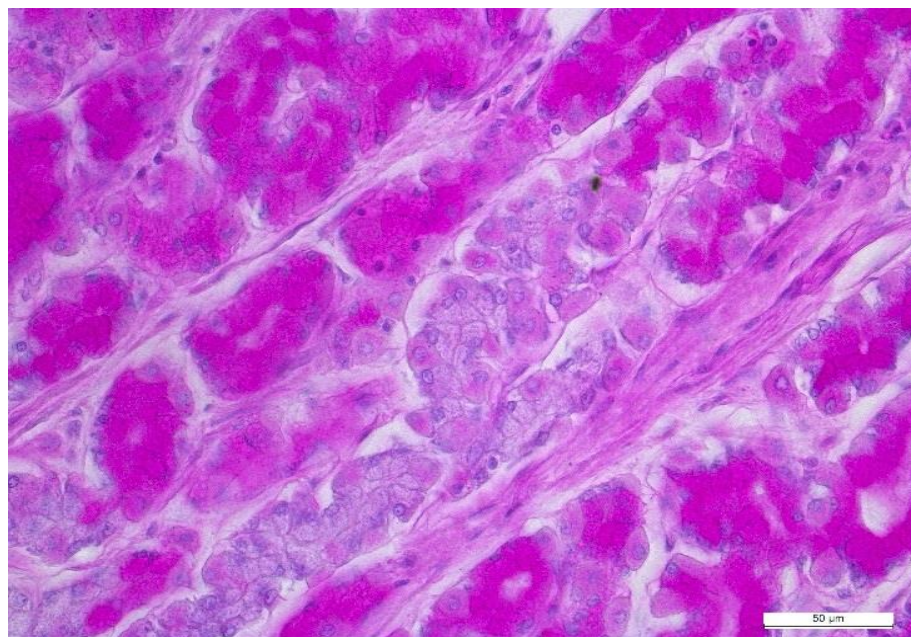


Рис. 3.27. Фрагмент слизової оболонки шлунку. Яскраво-малинова цитоплазма паріетальних клітин у ділянці тіла трубчастих залоз. Мак-Манус. Ок.10, об. 40

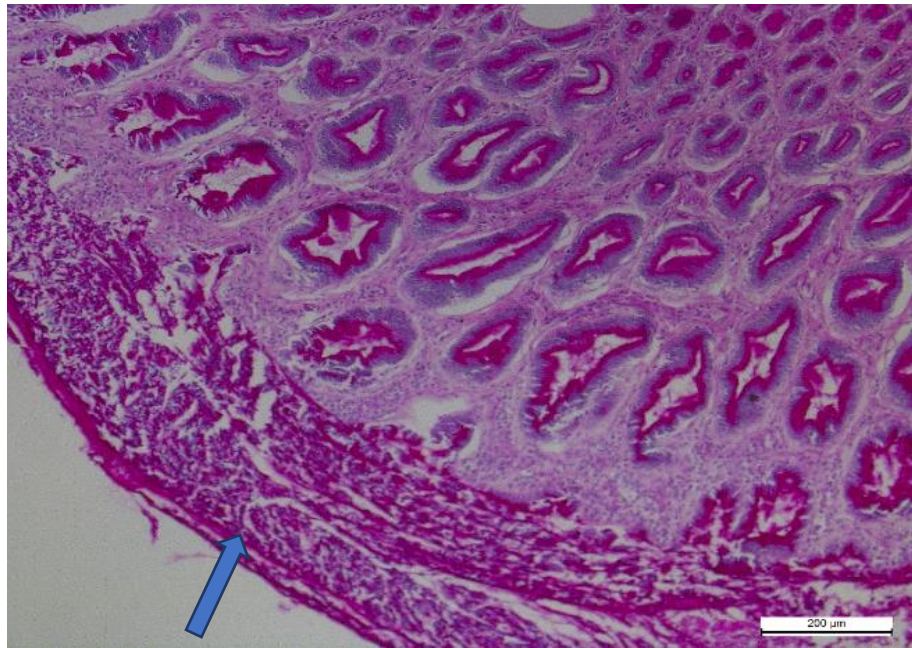


Рис. 28. Шлунок цієї ж собаки за отруєння ізоніазидом. Верхівка складки шлунку. Некроз і злушення покривного епітелію. Мак-Манус. Ок.10, об. 20

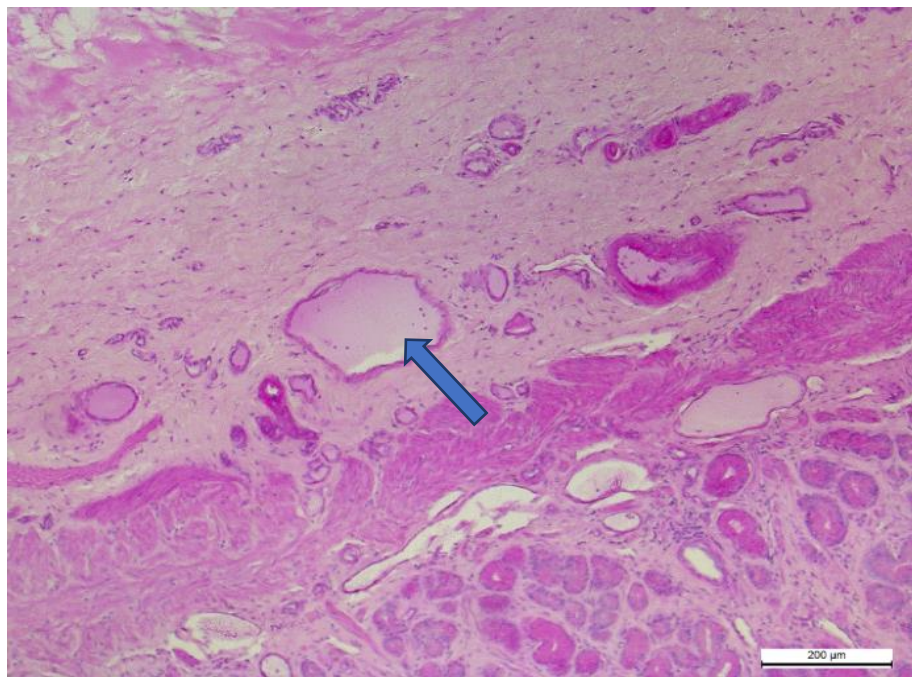


Рис. 3.29. набряк підслизової основи шлунку. Венули розширені. Стінки артеріол потовщені, просякнуті PAS-позитивними сполуками. Мак-Манус. Ок.10, об. 20

В інших собак за гострого перебігу клінічних ознак отруєння у слизовій оболонці шлунку цитоплазма ямкового покривного епітелію та залозистих клітин мала світлий сітчастий вигляд, на препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, погано вбирала фарбу, PAS-реакція відсутня. Контури трубчастих залоз проглядалися, однак клітини, які їх вистеляли, були з широкою оптично пустою цитоплазмою, нечіткими межами і набували одутлої форми, а базально розміщені ядра були у стані пікнозу. Виявлені гістологічні та гістохімічні зміни вказували на припинення секреторної діяльності залозистими клітинами та розвиток некробіотичних процесів. Покривний циліндричний епітелій переважно лізований, значно порушений. На поверхні слизової оболонки шлунку нашарована безструктурна, світло-бузкова маса (рис. 3.30). У підслизовому шарі сполучно-тканинні волокна набухлі, місцями звивисті, частіше гомогенізовані. Просвіти венозних судин звужені, не містили крові.

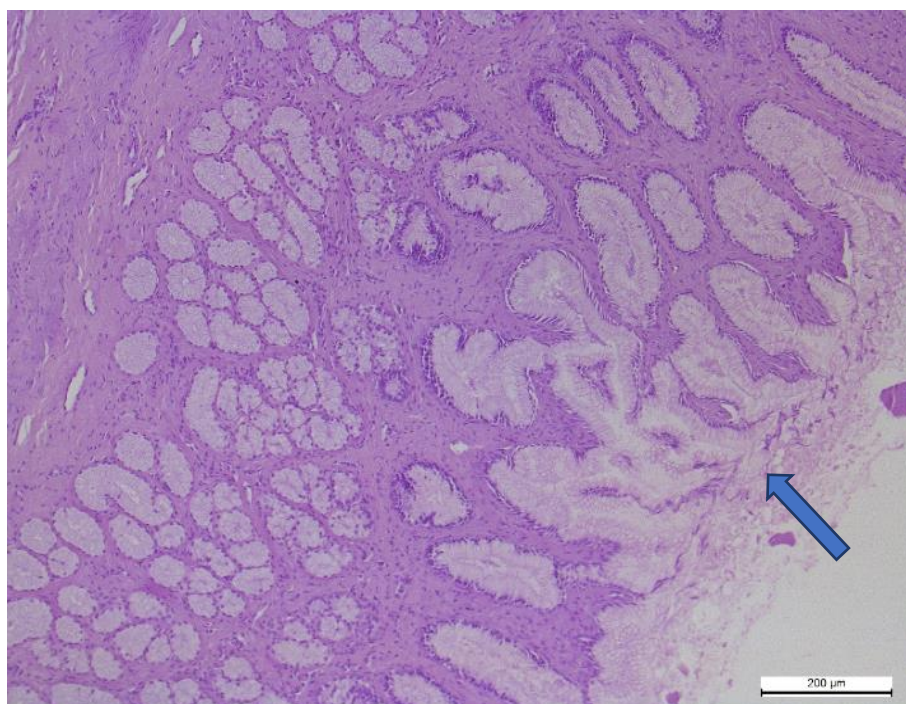


Рис. 3.30. Шлунок собаки за отруєння ізоніазидом. Безструктурна, світло-бузкова маса на поверхні слизової оболонки. Цитоплазма ямкового покривного епітелію та залозистих клітин оптично пуста, з нечіткими межами, PAS-реакція відсутня. Мак-Манус. Ок. 10, об. 20

Найважчі структурні порушення у стінці шлунку виявляли у собак за гострого клінічного перебігу отруєння (3–6 годин). У всіх структурних елементах слизової оболонки, підслизового та м'язового шарів фундального та пілоричного відділів інтенсивно прогресували некробіотичні процеси. Гістологічно встановлено незворотні глибокі порушення органа. У слизовій оболонці шлунку найбільш функціонально активні головні, обкладові, циліндричні покривні клітини лізовані. Візуалізувалися тільки контури структурних формувань слизової оболонки.

У власній пластинці слизової оболонки виявляли виражену дезорганізацію трубчастих залоз: некротизовані, відшаровані від базальної мембрани залозисті клітини сумбурно розміщувалися у просвіті колишніх трубчастих формувань. Покривний циліндричний епітелій переважно проглядався у вигляді клітин міхурцеподібної форми, з просвітленою цитоплазмою та пікнотичними ядрами, що вказувало на їх підвищену гідратацію та коліквацію. Ці процеси супроводжувалися лізисом клітин, мембран та волокнистих структур (рис. 3.31).

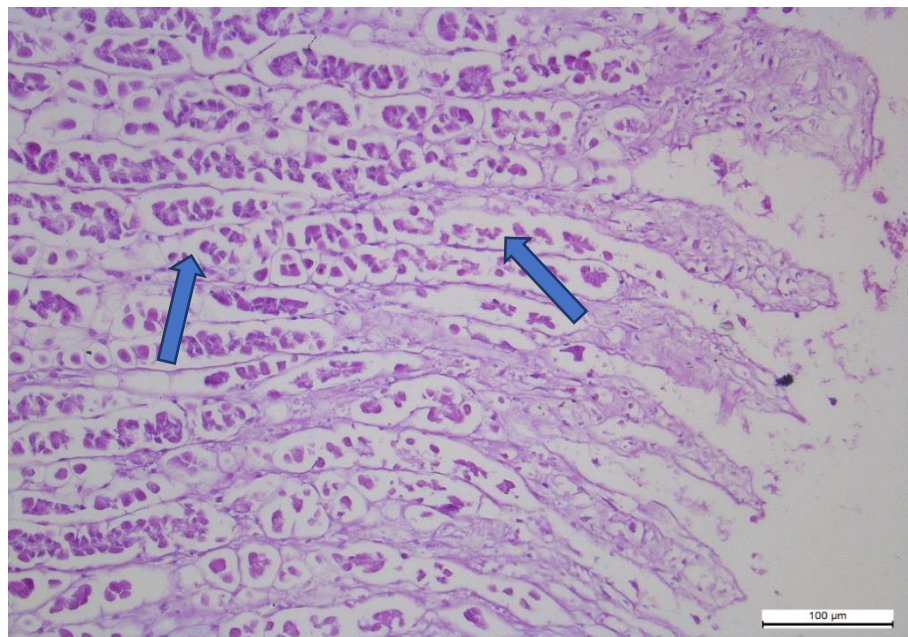


Рис. 3.31. Слизова оболонка пілоричної ділянки шлунку собаки за отруєння ізоніазидом. Гідропічна дистрофія та лізис циліндричного епітелію. Некроз і відшарування залозистих клітин. Мак-Манус. Ок.10, об. 40

Некробіотичні процеси також прогресували у підслизовому та м'язовому шарах. Щоправда, у цих ділянках органа контури структур ще вирізнялися. Надмірне накопичення тканинної рідини зумовило розшарування сполучнотканинних та гладком'язових волокон у м'язовому шарі. Підвищений вміст трансудату призвів до набухання м'язових волокон, вакуолізації, їх цитолізу та каріолізу (рис. 3.32).

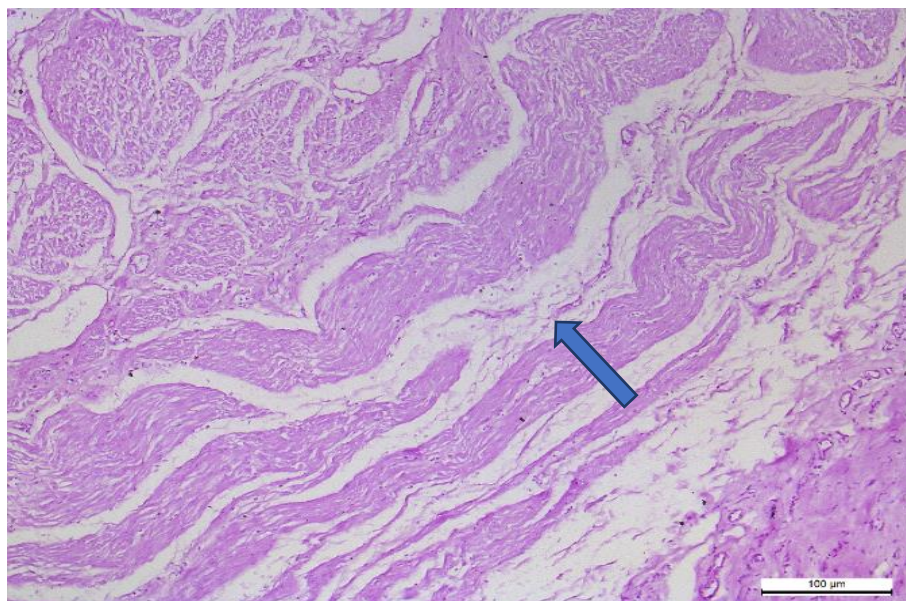


Рис. 3.32. М'язовий шар шлунку собаки за отруєння ізоніазидом. Надмірне накопичення тканинної рідини, розшарування гладком'язових волокон. Вакуолізація, цитоліз м'язових волокон. Мак-манус. Ок. 10, об. 20.

У деяких собак за гострого перебігу отруєння ізоніазидом у слизовій оболонці не визначалися контури клітин покривного циліндричного епітелію та залозистих структур. На препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, сполучнотканинні волокна власної пластинки слизової оболонки набухлі, значно потовщені, гомогенні. На поверхні так би мовити слизової оболонки виявляли дрібнозернистий, слабофуксифільний матеріал. Виявлена на гістологічному рівні гомогенна, безструктурна маса вказує на розвиток некрозу слизової оболонки (рис. 3.33).

Отже, аналізуючи результати мікроструктурних змін у шлунку собак за отруєння ізоніазидом, слід вказати, що незалежно від тривалості перебігу клінічних ознак, у всіх випадках прогресували альтеративні процеси, а судинно-стромальна та проліферативна реакція була відсутньою.

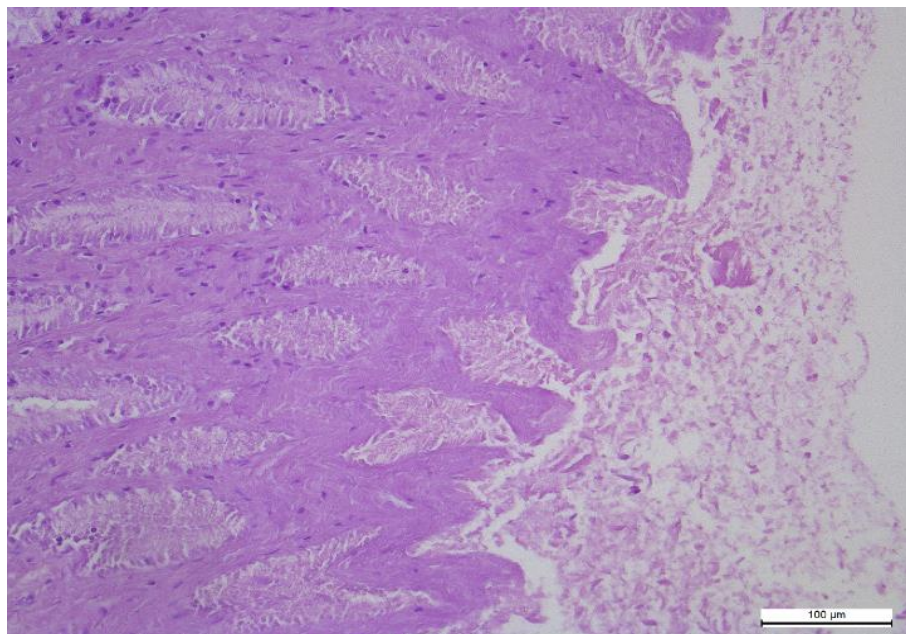


Рис. 3.33.Слизова оболонка пілоричної ділянки шлунку собаки за отруєння ізоніазидом. Мак-Манус. Ок.10, об. 40

На основі отриманих результатів морфогістохімічних досліджень можемо стверджувати, що у структурах слизової оболонки шлунку переважало незапальне ушкодження – гастропатія, яка розвинулась за впливу екзогенного фактора (впливу ізоніазиду). Останній спричинив пошкодження епітеліального пласту, стінок судин, призвів до порушення фізико-хімічних властивостей крові (гемоліз), що вело до гіпоксії, порушення обміну речовин у клітинах і тканинах, зумовило глибокі морфофункціональні зміни гістоструктури шлунку. Прогресували некротичні процеси у слизовій оболонці, секреторних залозах, сполучнотканинних волокнах та гладких м'язах, а глибина цих змін і незворотність цих процесів розвивалися прямо пропорційно до тривалості перебігу клінічних симптомів собак за отруєння ізоніазидом.

3.2.2. Гістологічні та гістохімічні зміни в печінці собак за отруєння ізоніазидом

За гістологічного дослідження печінки отруєних ізоніазидом собак, відзначали виражену вазодилатацію, переповнення вен, артеріол та внутрішньочасточкових капілярів зміненою кров'ю. У більшості загиблих собак превалювала різка дилатація синусів, венул і капілярів та переповнення їх еритроцитами (рис. 3.32).

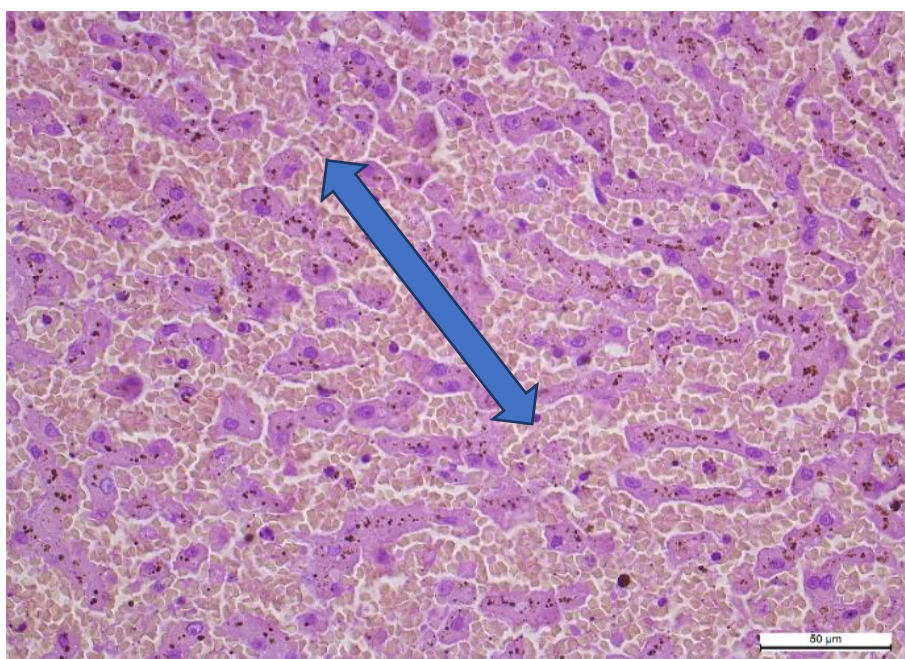


Рис. 3.32. Печінка собаки. Гостра застійна гіперемія та дисконкомплексція пластинчастої будови часточок. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

Усе це призвело до різкого порушення метаболічних процесів, розвитку ацидозу та інтенсифікації руйнування структур.

Стінки венозних судин розволоknені, просякнуті білками крові, ендотелій набубнявілий, переважно десквамований. Превалював набряк і гомогенізація стінок венул. На препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, слабооксифільний відтінок стінок венозних судин і синусоїдів нерівномірний, перерваний. Розширені перисинусоїдальні просвіти просвітлені, не вбирали фарбу, що вказувало на відсутність у них плазми крові, яка повинна бути в нормі. Деформована структура печінкових пластинок і гепатоцитів

(рис. 3.33). У ділянках тріад виявляли розпушення сполучнотканинних волокон, просякання їх трансудатом та еритроцитами. Дистрофічно-некробіотичні процеси розвивалися і в епітелії жовчних проток.

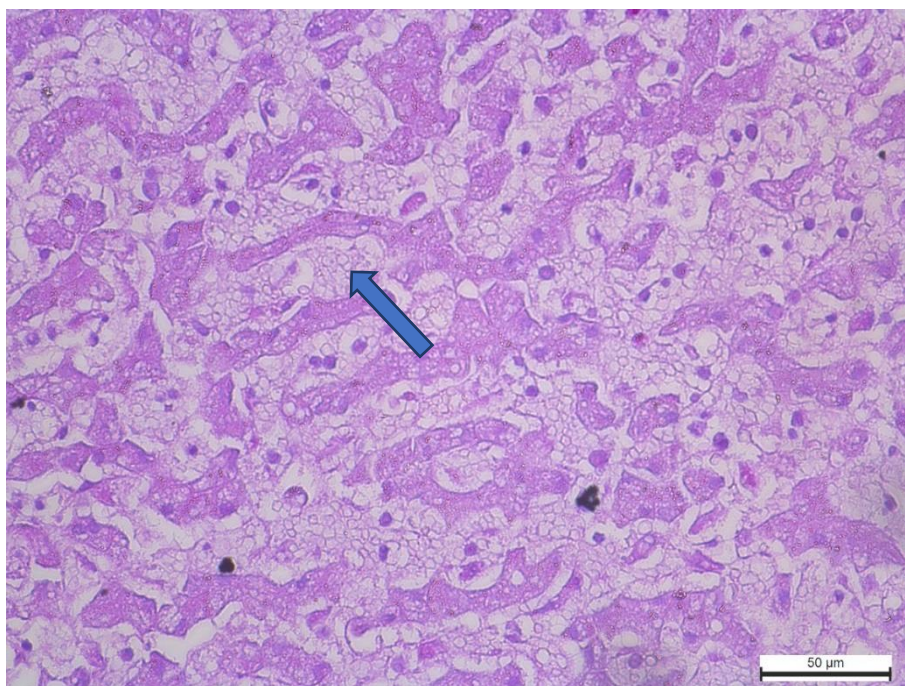


Рис. 3.33. Печінка собаки. Нерівномірне слабооксифільне забарвлення синусоїдів. Деформована структура печінкових пластинок і гепатоцитів. Манус. Ок. 10, об. 20

Прогресування дистрофічно-некробіотичних процесів у структурах венозних судин вели до їх розриву та виходу еритроцитів за межі з формуванням дрібних крововиливів (рис. 3.34, 3.36). Світлооптично на тлі гострої застійної гіперемії, візуалізувалися перипортальні, центролобулярні діapedезні крововиливи. Внаслідок гемолізу еритроцитів у печінці, вивільнений гемосидерин захоплювався нечисленними макрофагами та поодинокими (функціонально активними) ендотеліальними клітинами. На гістозрізах, забарвлених за Перлсом, у цитоплазмі окремих ендотеліальних, поодиноких зірчастих клітин, у стінках судин виявляли нагромадження гемосидерину, який набував голубувато-синє забарвлення, що вказувало на розвиток гемосидерозу (рис. 3.34, 3.35).

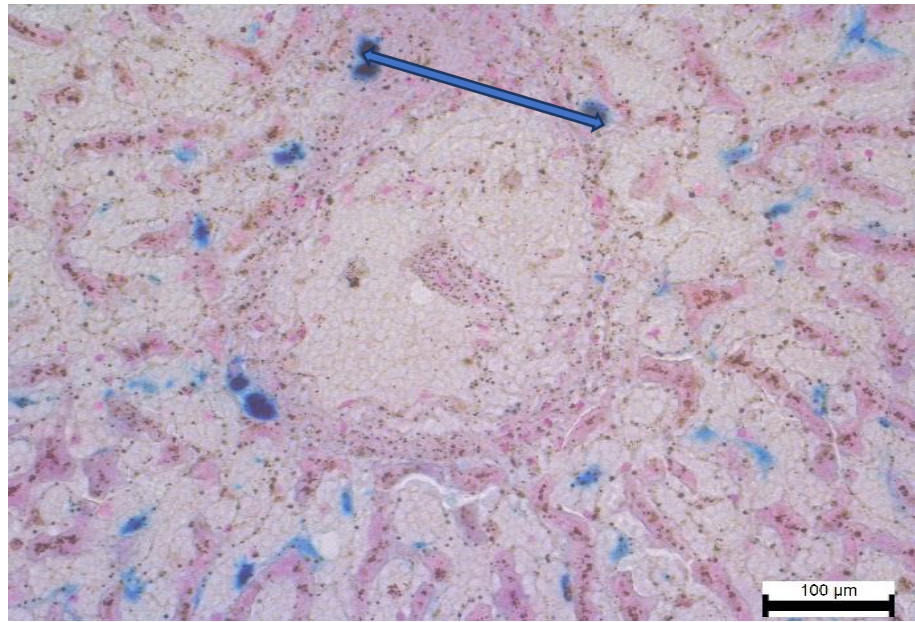


Рис. 3.34. Печінка. У цитоплазмі макрофагів голубувато-синій пігмент гемосидерин. Перлс. Ок. 10, об. 40

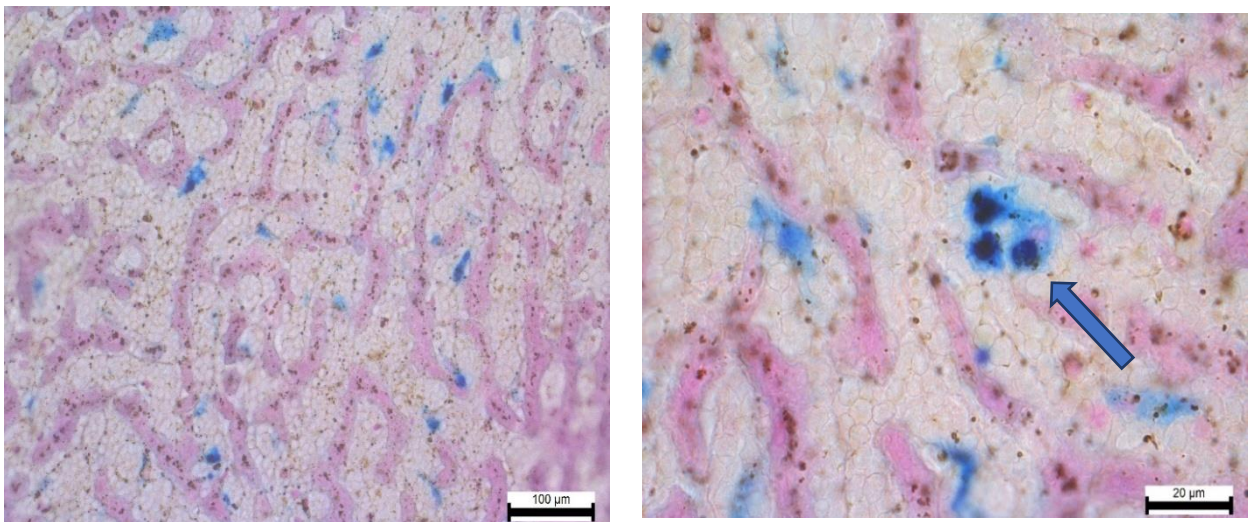


Рис. 3.35. Печінка. Розширені синусоїдальні просвіти. У цитоплазмі поодиноких ендотеліальних клітин сині нагромадження гемосидерину. Перлс. Ок. 10, об. 20, Ок.10, об.

Межі між печінковими клітинами погано проглядались, зв'язок між гепатоцитами втрачався. Виражена дисконкомплексція пластинчастої будови часточок. Цитоплазма клітин мутна, еозинофільна, із золотистими вкрапленнями зерен білірубіну (рис. 3.37). У набубнявілих ядрах гепатоцитів часто відзначали фрагментацію хроматину і краєве розміщення його грудок та нерідко просвітлену його центральну частину. Частіше траплялись

гепатоцити з лізованими ядрами та розпливчастими контурами, що вказувало на розвиток некробіотичних змін. Більшість зірчастих макрофагів була у стані лізису та пікнозу. На препаратах, забарвлених за Браше, цитоплазма гепатоцитів дуже слабо вбирала піронін, містила різної величини вакуолі, що вказувало на різке пригнічення білоксинтезуальної функції клітин печінки. У різко розширених синусоїдальних просвітах поодинокі розміщувались округлої форми купферівські клітини та плазматичні клітини, цитоплазма яких набувала піронінофільного забарвлення (рис. 3.38).

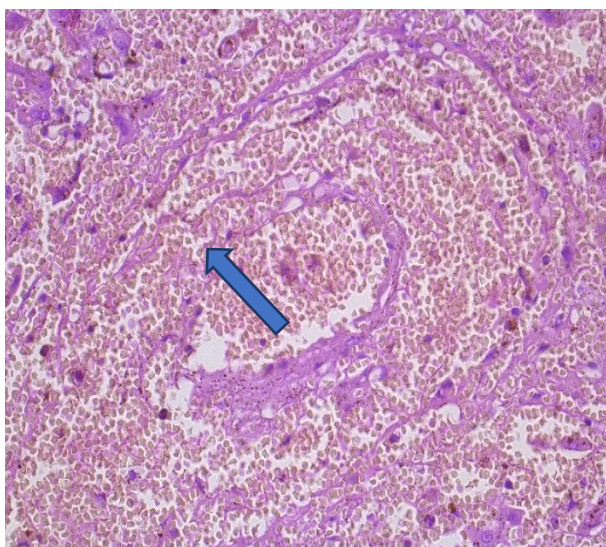


Рис. 3.36. Печінка. Стінки венозних судин порушені. Вихід крові за межі судин. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

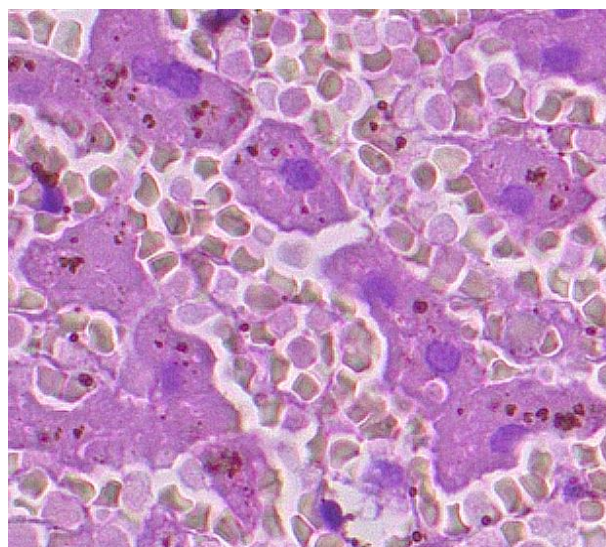


Рис. 3.37. Печінка. Вкраплення зерен білірубину в цитоплазмі гепатоцитів. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 100

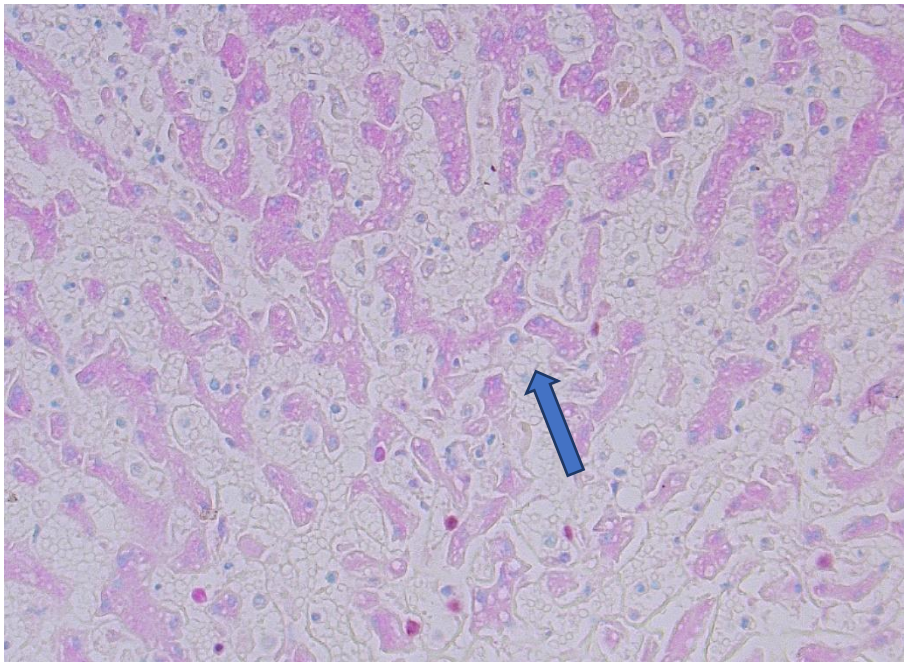


Рис. 3.38. Печінка. Зниження білоксинтезувальної функції гепатоцитів. Поодинокі плазматичні клітини та купферівські клітини у різко розширених синусоїдальних просвітах. Браше. Ок.10. об. 40

За гострого перебігу отруєння у печінці собак на тлі дезорганізації сполучнотканинних волокон портальних трактів виявляли у розширених центральних венах, просвітах синусоїдів гемолізовану кров (рис. 3.39). Виявлені зміни вказували на різку зміну тону судин і морфологічного складу крові. Стінки венул, жовчних проток, артеріол деформовані внаслідок порушення їх цілісності. У жовчних капілярах епітелій набубнявілий, їх цитоплазма просвітлена, ядра в стані каріорексису, місцями клітинний пласт легко відділяється від базальної мембрани (рис. 3.40).

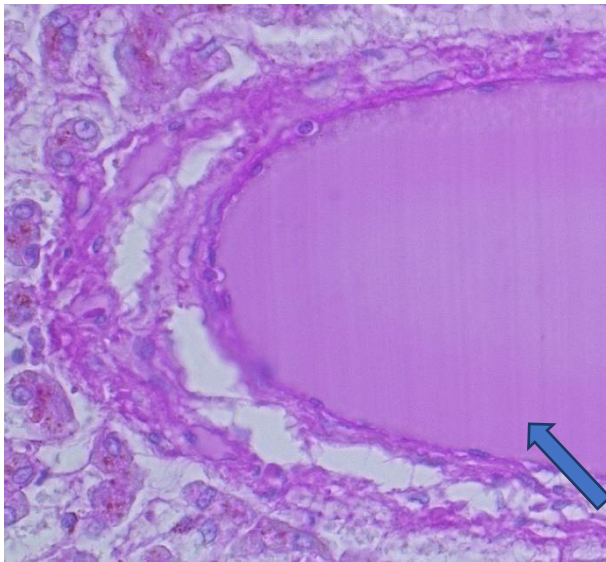


Рис. 3.39. Печінка собаки. Просвіт вени заповнений гемолізованою кров'ю. Мак-Манус. Ок.20, об. 40

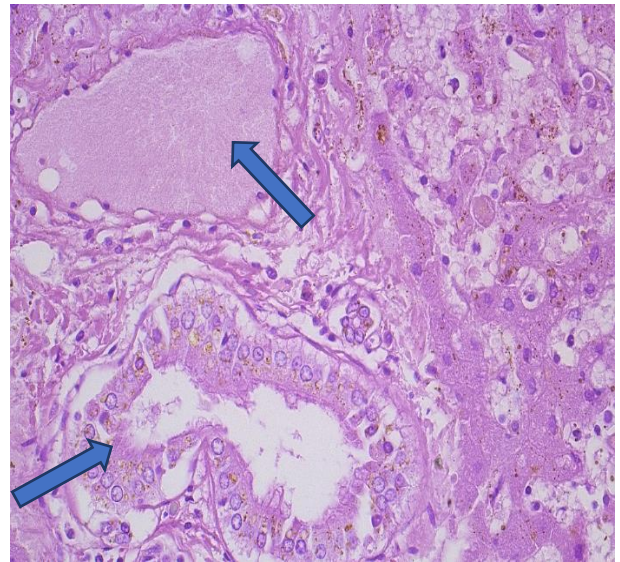


Рис. 3.40. Печінка собаки. Переповнення вени плазмою крові. Епітелій жовчного капіляра відділений місцями від базальної мембрани Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

Перипортальна сполучна тканина розпушена. У стромі портальних трактів набряк і розшарування, просвіт лімфатичних судин розширений. Структура стінок артеріол та вен різко змінена, розпушені, дезорганізовані, фрагментовані волокнисті структури, просякнуті плазмовими білками, цитоплазма гладком'язових волокон просвітлена, вакуолізована, їх ядра набубнявілі, часто лізовані. Базальні мембрани центральних та портальних вен зруйновані. Прогресували набубнявіння ендотеліальних клітин, просвітлення їх цитоплазми, лізис і рексис ядер та виражена їх десквамація. Злуцнені ендотеліальні клітини вільно розміщувалися серед плазми крові у просвіті судин (рис. 3.41). Деструктурні порушення стінок центральних вен синусоїдної сітки сприяли подальшому виходу плазми крові, інтенсивній гідратації, набуханню та розшаруванню аргірофільних волокон, що вказувало на глибоку дезорганізацію усєї ангіоархітектоніки, стромі та паренхіми органа (рис. 3.42).

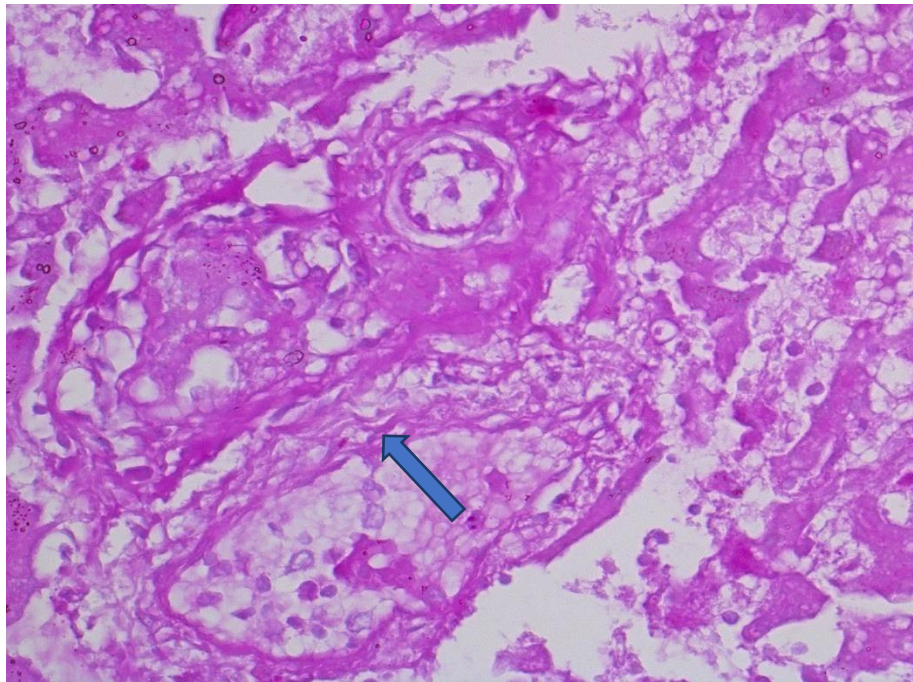


Рис. 3.41. Фрагмент печінки в ділянці триади. Стінка артеріоли триад потовщена, їх структура розпушена, аргірофільні волокна звивисті, фрагментовані, фуксинофільні.Мак-Манус. Ок. 10, об. 20

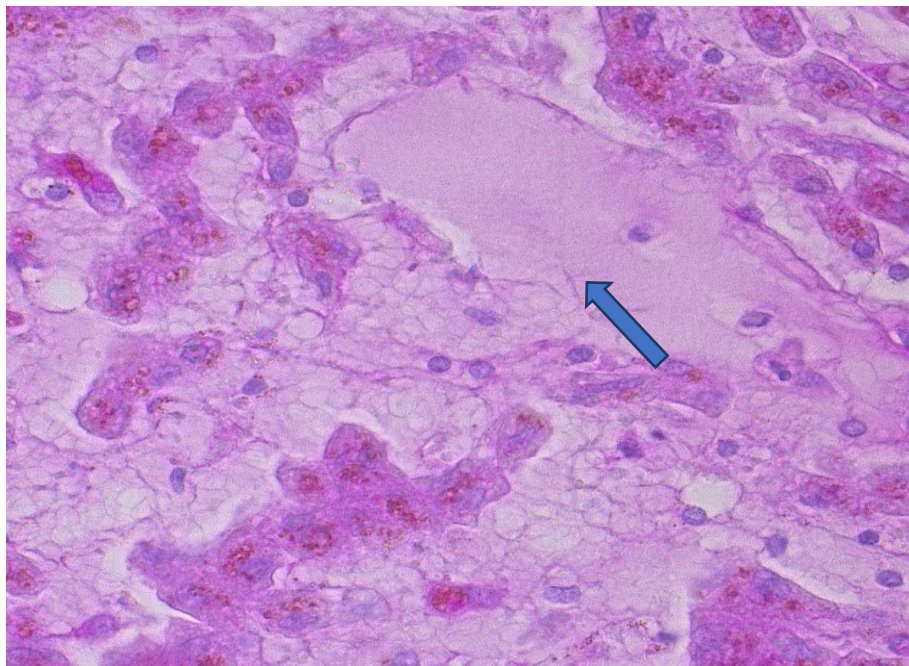


Рис. 3.42. Печінка. Різко розширені та зруйновані стінки центральної вени і синусоїдальних капілярів і заповнені плазмою крові. Мак-Манус.

Ок. 10, об. 40

Підвищення судинної проникності зумовлене деполімеризацією несультатованих глікозаміногліканів стінок артерій і вен та міжваскулярної сполучної тканини, фрагментацією і лізісом аргірофільних структур стінок мікроциркуляторного русла. Фуксинофільні, звивисті, фрагментовано еластичні, колагенові та гладком'язові волокна стінок дрібних артерій набували виродливих форм (рис. 3.43).

У часточках різко розширена синусоїдальна сітка, місцями деформована, з утворенням мішкоподібних осередків, заповнених гемолізованою кров'ю, що зумовлено не тільки різкою проникністю капілярів, плазморагією, а й руйнуванням аргірофільного каркасу синусоїдів та їх ендотеліальних клітин (рис. 3.44).

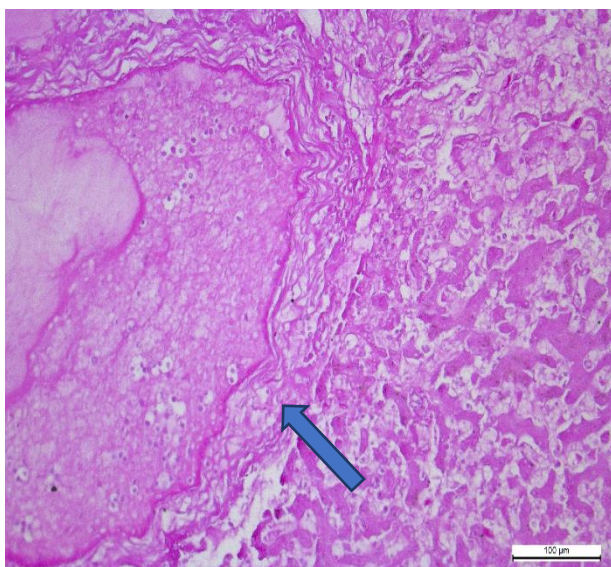


Рис. 3.43. Печінка. Стінки артеріол потовщені, їх волокна розпушені, звивисті, фрагментовані, просякнуті плазмовими білками. Мак-Манус.

Ок. 10, об.40



Рис. 3.44. Печінка. Деформація і дилатація синусоїдів печінки. Їх просвіти заповнені гемолізованою кров'ю. Мак-Манус. Ок. 10, об. 40

Відомо, що у печінці певна частина ізоніазиду одразу зазнає метаболічних процесів, а решта з током крові поширюється в інші органи і знову надходить по великому колу кровообігу в орган, де підлягає наступній

метаболізації. У результаті постійної дії метаболітів у печінці відбувається патологічне руйнування клітин крові, гемоліз еритроцитів, порушення структур стінок судин, підвищення проникності і вихід плазми крові. Оскільки по синусоїдній сітці часточок протікає змішана кров від периферії до центральної вени, отруйні речовини, які містяться в ній, легко потрапляють у міжклітинний простір, а потім крізь мембрани проникають у самі гепатоцити .

Виявлений у печінці гемоліз еритроцитів вказував не тільки на порушенням обміну гемосидерину, а також і білірубину. На препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином, у цитоплазмі гепатоцитів та у просвіті синусоїдів чітко візуалізувалися темно-жовті та золотисто-жовті скупчення пігменту білірубину.

Отже, за отруєння собак ізоніазидом, у печінці світлооптично виявляли неспецифічні важкі, часто незворотні зміни, які перебували у прямій залежності від дози, маси і фізіологічного стану тварини. У тварин за надгострого перебігу клінічних ознак отруєння, на тлі яскраво вираженої гострої застійної гіперемії, відзначали руйнування всіх структур ангіоархітектоніки, крововиливи у різних ділянках, відкладання білірубину в цитоплазмі клітин, дистрофічні та некротичні зміни в гепатоцитах.

В інших особин за гострого перебігу отруєння превалював гемоліз еритроцитів, виражена дилатація, деформація центральних вен та синусоїдальної сітки з утворенням осередків, заповнених гемолізованою кров'ю, некроз ендотеліальних клітин, гепатоцитів та купферівських клітин, що поєднувалося з відкладанням гемосидерину в цитоплазму макрофагів та білірубину в гепатоцитах.

3.2.3. Мікроструктурні та гістохімічні зміни в підшлунковій залозі собак за отруєння ізоніазидом

За гістологічного дослідження підшлункової залози собак за надгострого перебігу клінічних ознак отруєння, в яких орган за макроскопічного огляду був кровонаповненим, з крововиливами, виявляли різке повнокров'я мікросудин, венул, агрегацію й адгезію формених елементів, дисеміноване згортання крові та руйнування стінок капілярів, венул, артеріол. Відзначали масивні крововиливи з геморагічною імбібіцією інтерстицію. Міжчасточковий інтерстиціальний просвіт сильно розширений, сполучнотканинні волокна розшаровані, фрагментовані, просочені кров'ю. Потужне скупчення еритроцитів відзначали і у внутрішньочасточковій сполучній тканині (рис. 3.45, рис. 3.46).

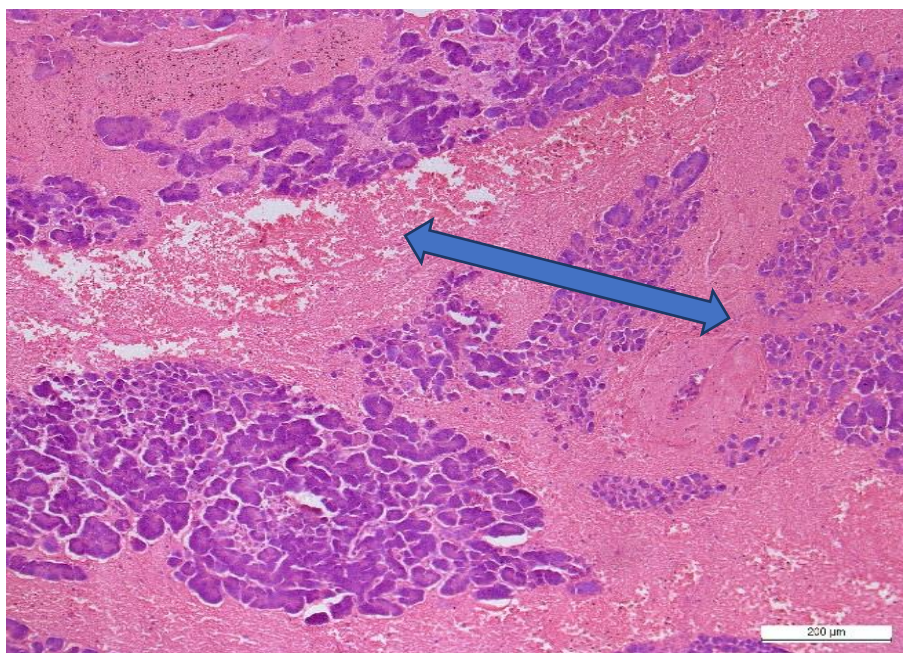


Рис. 3.45. Підшлункова залоза. Повнокров'я. Різке розширення та інфільтрація еритроцитами міжчасточкової сполучній тканині. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 10

Зміни, які розвиваються в системі мікроциркуляції органа, відображали не тільки загальні закономірності порушення кровотоку, але й підвищену роботу ферментативних систем, якими багата підшлункова залоза. Відомо, що активовані ферменти, особливо трипсин, можуть активувати еластазу і

фосфорилазу, які сприяють перетравленню інтерстиціальної сполучної тканини та клітинних мембран підшлункової залози, руйнують еластичні волокна кровоносних судин, спричиняють ламкість капілярів, що викликає кровотечі і розвиток дисемінованого тромбозу.

Зрозуміло, що найважчі зміни виявляли у стромі органа, посткапілярах та венулах, що вказувало на різке порушення структур гістогематичного бар'єра. Міжчасточкові сполучнотканинні волокна набряклі, розволокнені, переважно лізовані. Деформація венул досягала значної ступеня та супроводжувалась не тільки значним розширенням їх просвіту, десквамацією ендотелію, а також просяканням їх стінок фуксинофільними сполуками (рис. 3.46).

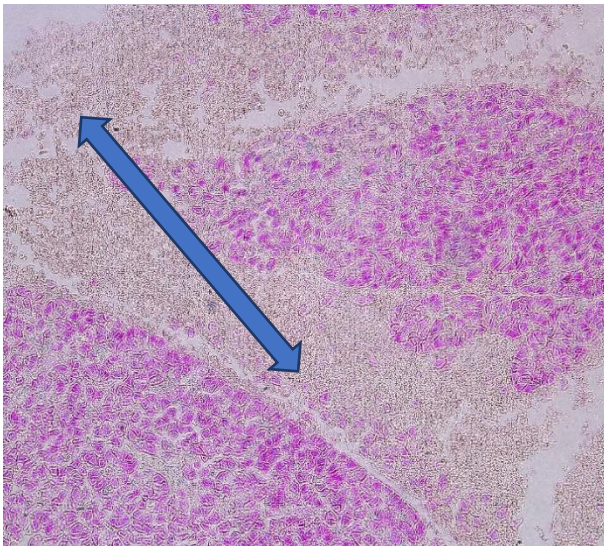


Рис. 3.46. Підшлункова залоза.
Міжчасточковий сполучнотканинний простір розширений, заповнений кров'ю. Браше. Ок.10, об. 10



Рис. 3.47. Підшлункова залоза.
Набряк та розволокнення міжчасточкової сполучної тканини.
Стінки судин просякнуті фуксинофільною масою. Мак-Манус.
Ок.10, об. 10

В інших стінках судин відзначали їх витончення і фрагментацію волокнистих структур з порушенням їх цілісності, що зумовило дифундування еритроцитів у внутрішньо- та міжчасточкову сполучну

тканину та утворення значних крововиливів (рис. 3.48). Розпушення та розширення внутрішньочасточкової та міжацинарної тонковолокнистої сполучної тканини супроводжувалось її значним руйнуванням. На препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, відзначали набряк та розволокнення пухкої сполучної тканини та просякання стінок судин слабооксифільною масою (рис. 3.47, 3.49).

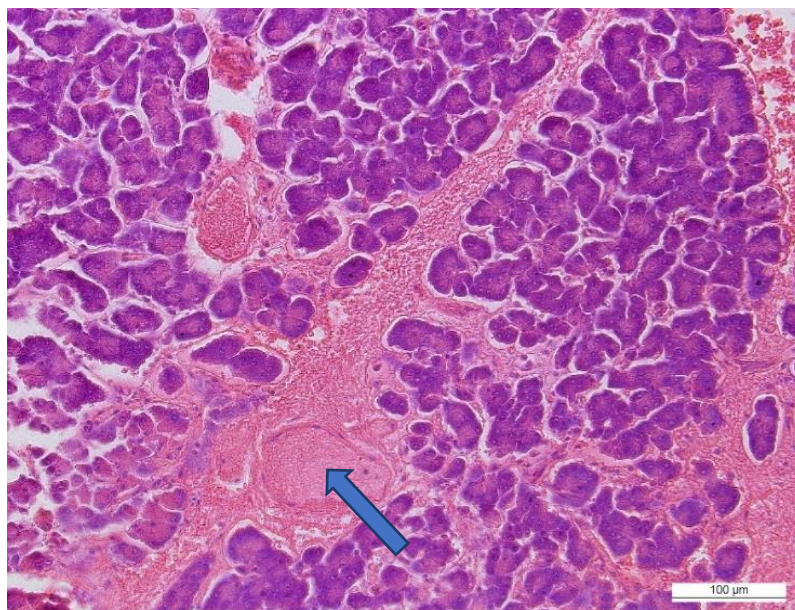


Рис. 3.48. Підшлункова залоза. Повнокров'я мікросудин, десквамація ендотелію. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 20

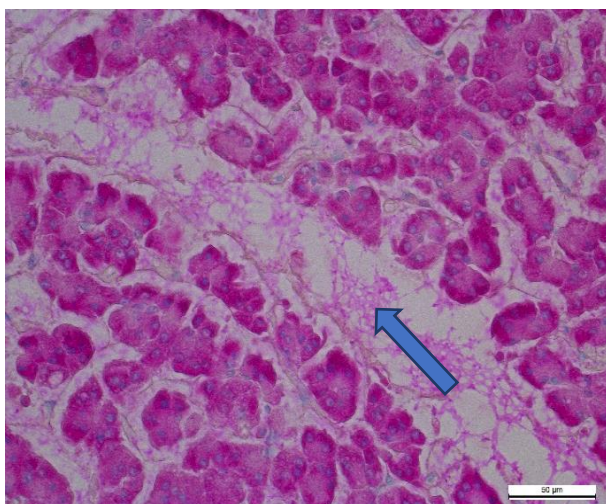


Рис. 3.49. Підшлункова залоза. Міжацинарна та внутрішньочасточкова сполучна тканина розпушена. Мак-Манус. Ок.10, об. 40

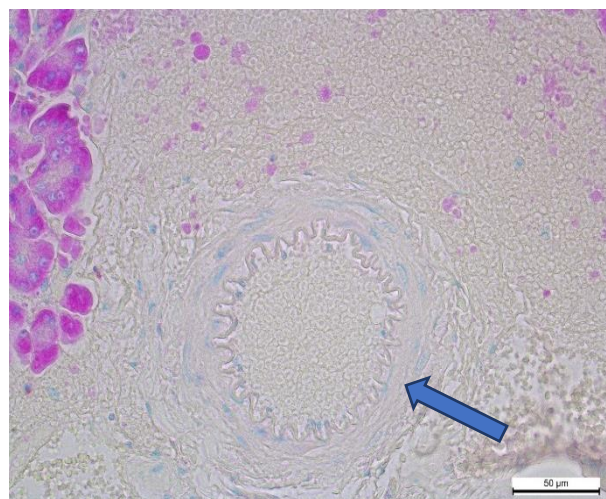


Рис. 3.50. Підшлункова залоза. Артеріола і периартеріальний простір заповнені еритроцитами. Браше. Ок.10, об. 40

Що стосується артеріол, то їх просвіт переважно помірно заповнений кров'ю, інтима складчаста, а на препаратах, забарвлених за Браше, цитоплазма гладком'язових волокон не вбирала піронін, що вказувало на знижений вміст у них білка (рис. 3.50).

На препаратах, забарвлених за Браше, на тлі піронінофільних екзокриноцитів добре проглядалися дрібноклітинні слабозабарвлені формування – острівці Лангенгенгарса (рис. 3.51). У переважної більшості екзокриноцитів межа між клітинами виражена, базальна ділянка цитоплазми піронінофільна. Ядра округлі, слабо забарвлені, розміщені базально (рис. 3.52).

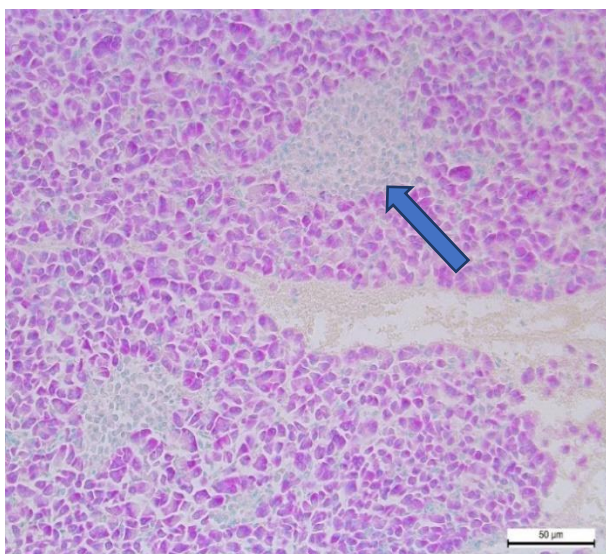


Рис. 3.51. Підшлункова залоза.
Світлоклітинні скупчення острівця
Лангенгарса. Браше. Ок. 10. Об.20



Рис. 3.52. Підшлункова залоза
Базальний відділ цитоплазми
екзокриноцитів піронінофільний.
Браше. Ок. 10. Об. 40.

У підшлунковій залозі собак на тлі порушення гемодинаміки, зміни в структурах екзокриноцитів, ендокриноцитів та міжчасточкових і внутрішньочасточкових вивідних проток змінювалась по-різному. Траплялися ділянки органа, де прогресували деструктивні і дезорганізаційні процеси, які характеризувалися стиранням чіткості структури ацинусів, деформацією і

лізисом екзокриноцитів та ендокриноцитів. Волокна, що оточували острівці Лангенгарса, лізовані (рис. 3.53). На тлі таких змін, візуалізувались осередки тотального некрозу екзокриноцитів (рис. 3.54).

Виявлені гістологічні зміни у підшлунковій залозі собак за гострого перебігу клінічних ознак отруєння вказують на найбільш активні літичні процеси в судинно-стромальних структурах, які супроводжувалися потужними крововиливами і зумовили розвиток геморагічного панкреонекрозу.

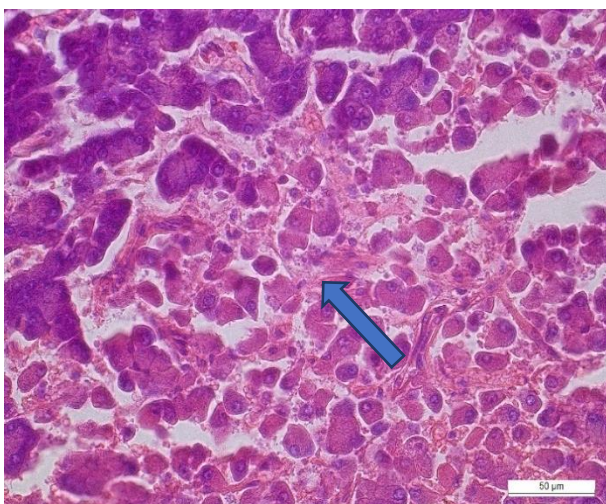


Рис. 3.53. Підшлункова залоза
Дезорганізація будови та лізис
ендокриноцитів. Гематоксилін та
еозин. Ок. 10. Об. 40

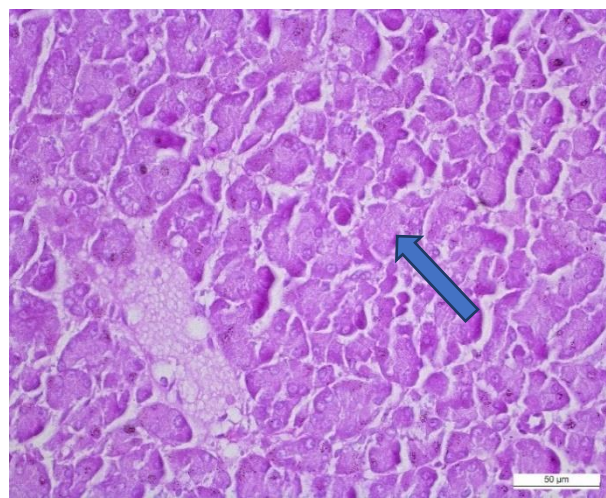


Рис. 3.54. Підшлункова залоза
Гіперемія. Дезорганізація та лізис
екзокриноцитів. Мак-Манус. Ок. 10.
Об. 40

У тварин, в яких макроскопічно візуалізувалася неоднорідно забарвлена підшлункова залоза з сірувато-бурими осередками, за гістологічного дослідження відзначали глибокі деструктивні й дезорганізаційні процеси як структури паренхіми, так і строми. Ацинарна, міжчасточкова будова зруйнована внаслідок порушення тонковолокнистих структур ацинусів та міжклітинних зв'язків. Розпушена міжчасточкова сполучна тканина розширена, слабофуксифільна (рис. 3.55, 3.56). Просвіти судин помірно розширені, у них переважають макрофаги, цитоплазма яких містить

золотисто-коричневий пігмент – білірубін (рис. 3.56). Екзокриноцити дезінтегровані, їх ядра в стані крайового гіперхроматозу, лізису, пікнозу.

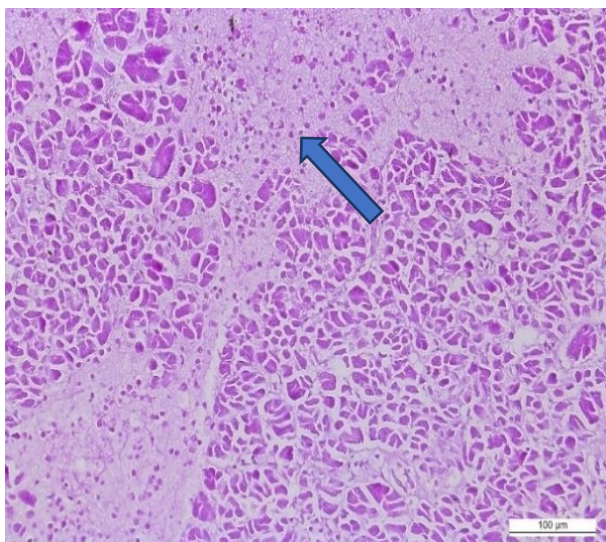


Рис. 3.55. Підшлункова залоза.

Дискомплексація часточкової будови.

Міжчасточкова інтерстиція розширена, заповнена гомогенними PAS-позитивними сполуками. Мак-Манус. Ок.10., об.10.

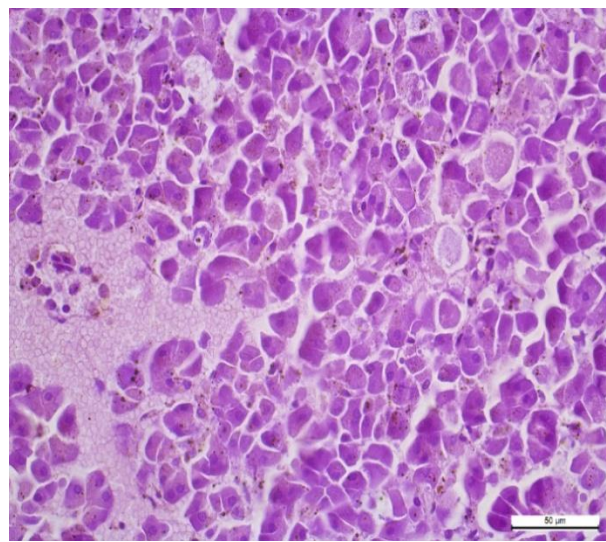


Рис. 3.56. Підшлункова залоза.

Порушення міжчасточкової сполучної тканини та просочення слабофуксинофільною масою. Мак-Манус. Ок. 10. Об. 90

У собак за гострого клінічного перебігу отруєння ізоніазидом прогресували глибокі деструктивно-некробітичні процеси стромальних елементів інтерстицію і дезорганізація ацинусів, часточок, острівців Лангенгарса. Інтерстиція розширена, сполучнотканинний каркас строми, судин, проток лізований, їх структура гомогенізована. Різко делатовані міжчасточкові та внутрішньочасточкові просвіти заповнені слабофуксинофільними гомогенними масами, в яких проглядались різної величини прозорі вакуолі – ліпіди (рис. 3.57).

Конфігурація та структурна організація мікросудини, венул, артеріол змінена. У просвіті венул відсутні формені елементи крові, гладком'язові волокна вакуолізовані, а у більшості лізовані (рис. 3.58). У стінках артеріол

еластичні, колагенові волокна гомогенізовані, м'язові волокна вакуолізовані, ендотелій десквамований (рис. 3.59).

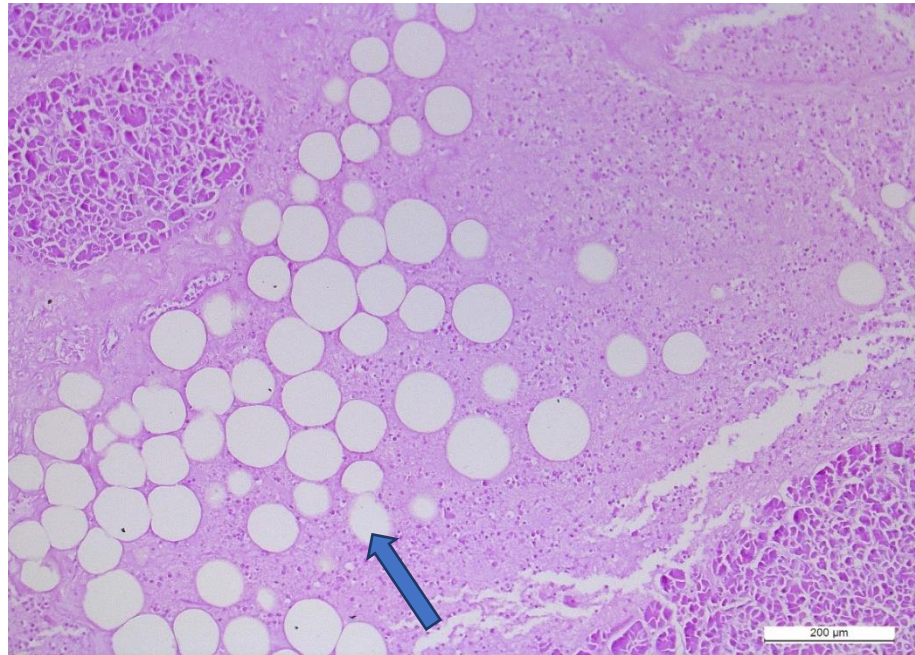


Рис. 3.57. Підшлункова залоза. Інтерстиція розширена, сполучнотканинний каркас лізований, заповнені вакуолями різної величини (ліпиди). Мак-Манус.

Ок.10., об.10

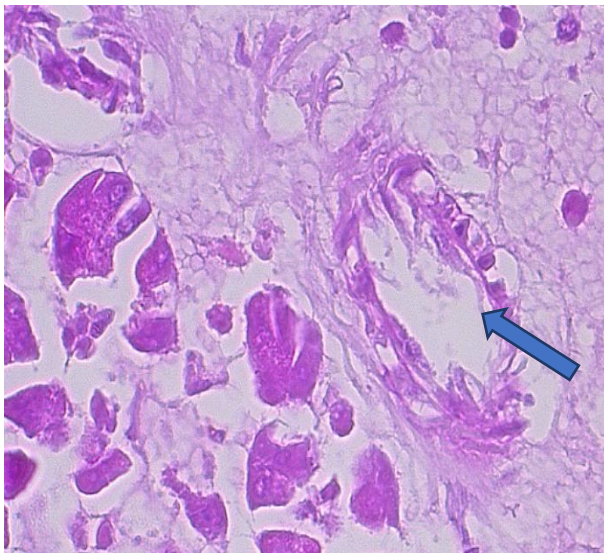


Рис. 3.58. Конфігурація венули підшлункової залози змінена. Мак-Манус. Ок.10, об.100

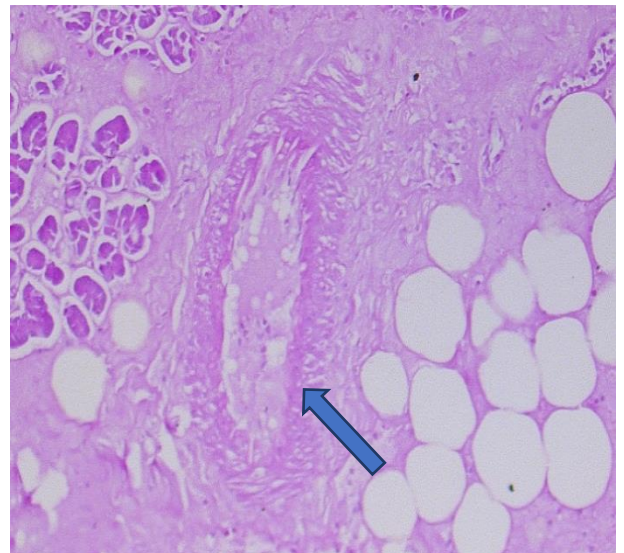


Рис. 3.59. Стінка артеріоли підшлункової залози. Мак-Манус. Ок.10, об.100

Відзначалась дезінтеграція структурної організації вивідних проток (рис. 3.60). Просвіт внутрішньочасточкових, міжчасточкових і центральної

вивідної проток заповнений відшарованими від базальної мембрани фрагментами епітелію, прогресував лізис усіх структурних елементів підшлункової залози.

Великий запас ферментів, що містився в ацинарних клітинах, не виділявся протоками. Масивний вихід власних травних ферментів зумовив руйнування панкреатоцитів. Ацинуси на препаратах, забарвлених за Браше, виступали у вигляді слабозабарвлених пінистих структур. Ядра, цитоплазма, плазмолема екзокриноцитів лізована (рис. 3.61).

Виявлені структурні зміни в підшлунковій залозі даних собак за отруєння ізоніазидом вказували на потужну пускову систему роботи власних ферментів екзокриноцитів, яка активізувала літичні процеси і вела до розвитку поширеного некрозу з жировим переродженням підшлункової залози.

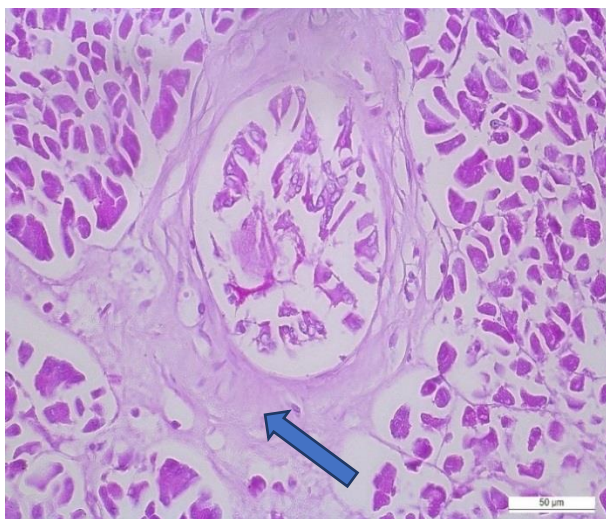


Рис. 3.60. Підшлункова залоза.
Некроз стінки вивідного протоку.
Мак-Манус. Ок.10, об. 20

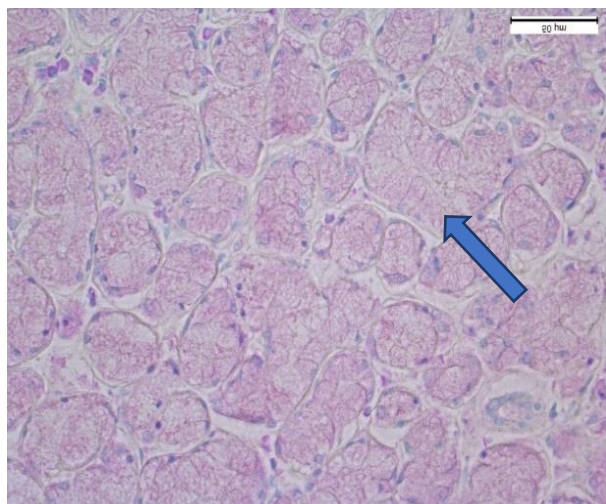


Рис. 3.61. Панкреанекроз. Ядра,
цитоплазма, плазмолема
екзокриноцитів лізована.
Браше. Ок.10, об. 40

Проведені морфологічні дослідження показали, що у підшлунковій залозі за надгострого клінічного перебігу отруєння розвивався геморагічний панкреанекроз, який характеризувався набряком, потужними крововиливами, прогресуючими літичними процесами в судинно-стромальних структурах та

розвитком дистрофічно-некротичних змін в екзокриноцитах та ендокриноцитах.

У собак за гострого перебігу клінічних ознак отруєння, на тлі некротичних змін в інтерстиції, кровоносному руслі, вивідних протоках, прогресувала деструкція і дезорганізація часточкової, ацинарної будови, лізис ендокриноцитів та екзокриноцитів, що зумовлено процесами самоперетравлення клітин під дією власних ферментів і морфологічно проявилось у вигляді жирового панкреанекрозу.

3.2.4. Морфофункціональна характеристика змін у нирках собак за отруєння ізоніазидом

За гістологічного дослідження кіркового шару нирок загиблих собак відзначали неоднотипні зміни в структурах, але спільним було різке порушення гемодинаміки та інтенсивне руйнування клітинних елементів строми і паренхіми. Оскільки з током крові в нирки потрапляли продукти розпаду ізоніазиду, то це, в першу чергу, зумовило порушення структури мікро- та макроциркуляторного русла і вело до розвитку гіпоксії. На тлі цього порушувались метаболічні процеси і прогресували дистрофічно-некробіотичні зміни в клітинах органа.

В особин, у яких клінічний перебіг був нетривким (1-3 години) на тлі гострої венозної гіперемії, траплялися діapedезні крововиливи. Просвіти капілярної сітки розширені, переповнені еритроцитами. Делатовані мікросудини, венули, вени також заповнені кров'ю. Виражені гемодинамічні розлади супроводжувалися набуханням, некробіозом і відшаруванням ендотеліальних клітин венозних судин (рис. 3.62). Різке розширення мікросудин супроводжувалося плазморагією, пошкодженням їх стінок та виходом еритроцитів і утворенням крововиливів (рис. 3.63).



Рис. 3.62. Переповнення капілярів клубочків еритроцитами.
Гематоксилін-еозин. Ок.10, об. 40.

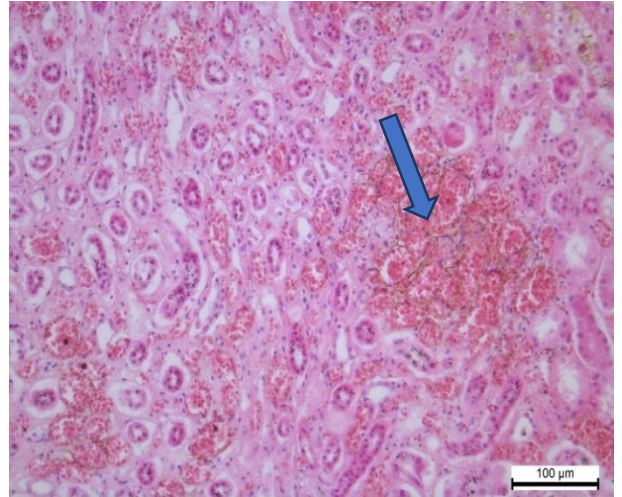


Рис. 3.63. Різке розширення мікросудин і діapedезні крововиливи.
Гематоксилін-еозин. Ок.10, об. 20.

Стінки гілок ниркової артерії також порушені, їх просвіт звужений, базальна мембрана складчаста, місцями відшарована, ендотелій злущений і вільно розміщувався у просвіті судин. Гладком'язові волокна набухлі, нерівномірно забарвлені, оскільки частина з них мала просвітлену цитоплазму, ставали міхурцеподібними з втраченими лізованими ядрами. Еластичні волокна місцями потовщені, звивисті, пухко розташовані, більшість зруйнована, а в розширеному просвіті між волокнами заповнені еритроцитами (рис. 3.64).

Унаслідок ураження приносних і виносних артерій клубочків, капілярів клубочків відбувалася блокада клубочкової фільтрації, порушення водно-електролітичного обміну. Проникнення з током крові токсичних продуктів у структури, де проходить активна фільтрація та реабсорбція, спричиняло руйнування клітинних елементів нефронів. Гломерулярні гемодинамічні порушення згодом супроводжувалися звуженням прохідності капілярів через набухання ендотелію та підвищену проникність базальних мембран гломерулярних капілярів, що зумовлювало різке зниження фільтраційної функції клубочків.

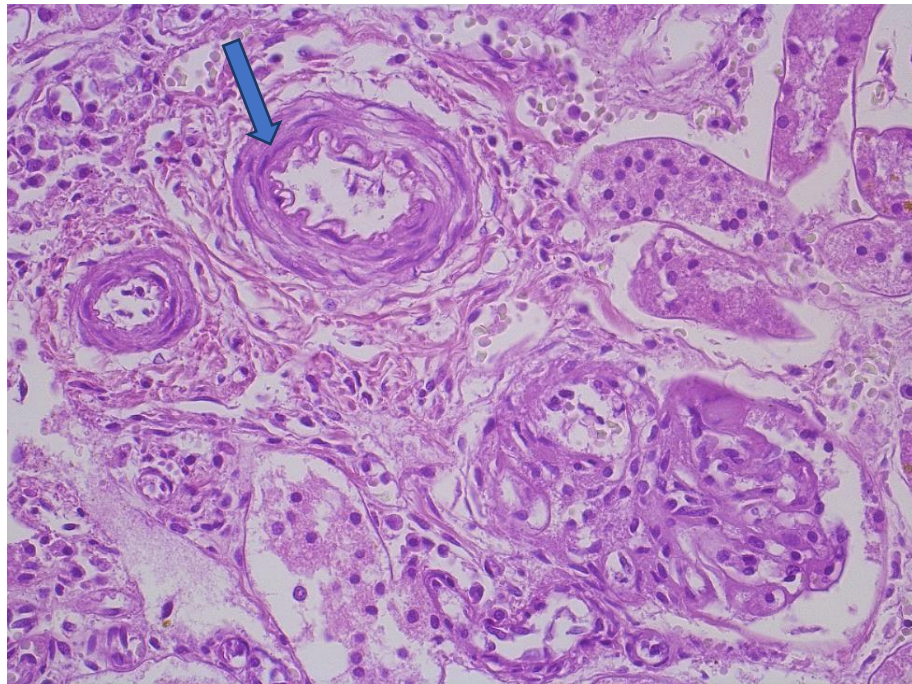


Рис. 3.64. Нирка. Фібриноїдний некроз стінок гілок ниркової артерії. Мак-Манус. Ок. 10. Об. 40

На препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, базальні мембрани капілярів та зовнішній листок капсули Шумлянського-Боумена нерівномірно потовщені, просякнуті PAS-позитивними сполуками, місцями порушені. Зростання фуксинофільності мембран вказує на відкладання в їх стінках глікопротеїдів (рис. 3.65). Прогресуючі мікроангіопатії призводили до деформації і руйнування еритроцитів та зростання в крові непрямого білірубину, а також некротичних змін у проксимальних канальцях нирок.

Розвивалися виражені тубулоепітеліальні порушення. На препаратах, забарвлених за Браше, відзначали відсутність піронінофільного забарвлення в клітинах звивистих канальців нирок, що вказувало на припинення білоксинтезувальної функції нефроцитами (рис. 3.66).

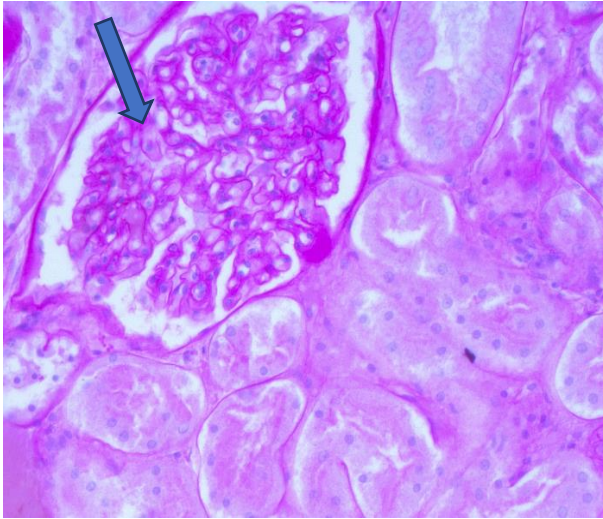


Рис. 3.65. Нирка. Мембрани капілярів та капсула Шумлянського-Боумена потовщені, просякнуті PAS-позитивними сполуками. Мак-Манус. Ок.10, об. 40.

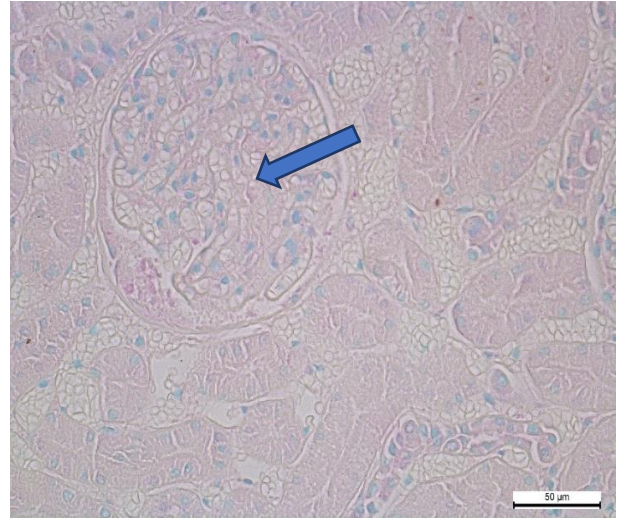


Рис. 3.66. Нирка. Різке зниження піронінофільії в епітелії клубочка нирки. Браше. Ок.10, об. 40.

На препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином, епітельні клітини переважної більшості проксимальних звивистих каналців нирок перебували в стані лізису, що вказувало на різке порушення реабсорбційної функції нирок. Ядра нефроцитів проксимальних каналців переважно лізовані, а в деяких епітеліальних клітин зміщені на периферію. Набубнявілі, еозинофільні, з втраченими контурами клітини, відшаровані від базальної мембрани (рис. 3.67). Фрагменти зруйнованих і десквамованих нефроцитів розміщувалися в просвіті і спричиняли обструкцію каналців, що вело до підвищення внутрішньоканальцевого тиску. Виявлені зміни вказували на розвиток гострого некрозу проксимального відділу каналців. На тлі коагуляційного некрозу епітелію проксимальних каналців, у епітелії дистальних відділів і прямих каналців ще виділялися контури епітеліальних клітин з базофільними округлими ядрами. Просвіт між звивистими каналцями помірно розширений і заповнений трансудатом (рис. 3.68).

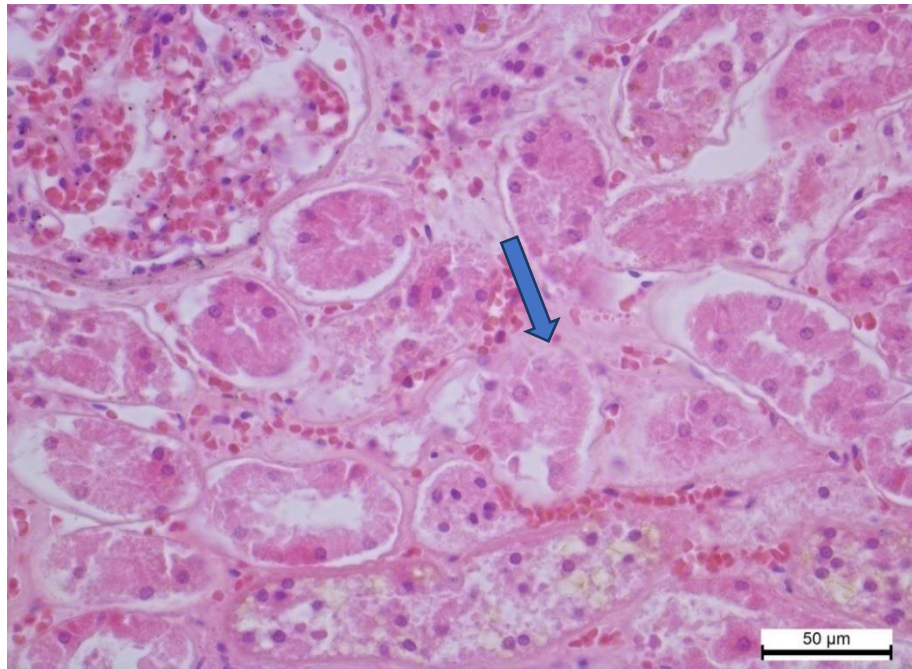


Рис. 3.67. Нирка. Некроз і десквамація епітелію звивистих каналців.
Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 40

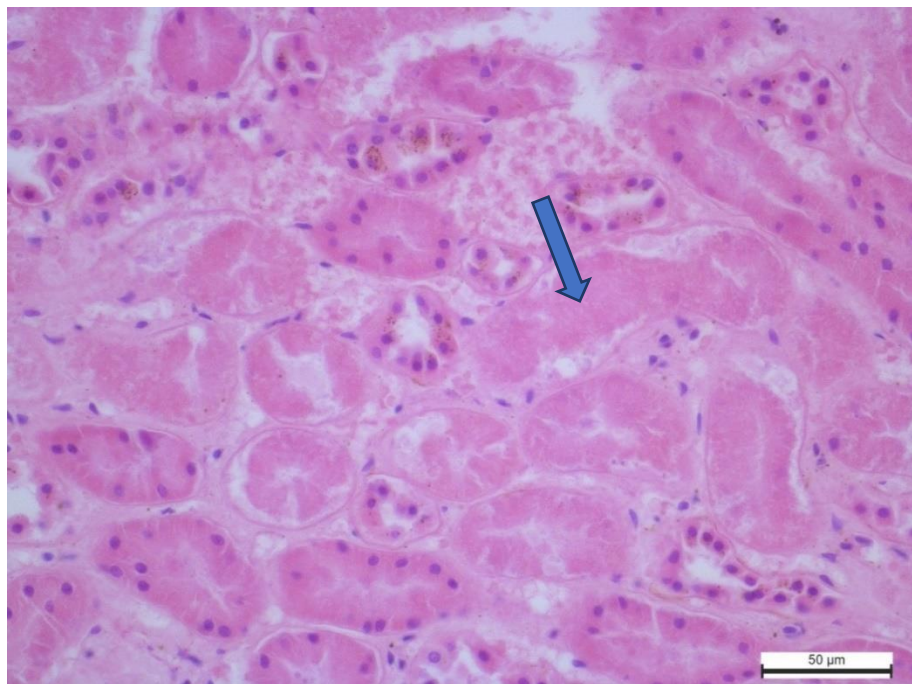


Рис. 3.68. Коагуляційний некроз епітелію звивистих каналців.
Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 40

У собак, в яких клінічні прояви отруєння тривали більше 3-х годин (гострий перебіг), на тлі порушення загальної гемодинаміки посилювався

гемоліз еритроцитів, що проявилось згромадженням у просвіті капілярів клубочка та венозних судин гемолізованої крові. На препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, у розширеній капілярній сітці клубочка, венах, капілярах наявна сіро-бузкова гемолізована кров. У різко делатованих венозних судинах і капілярах ендотелій переважно десквамований (рис. 3.69).

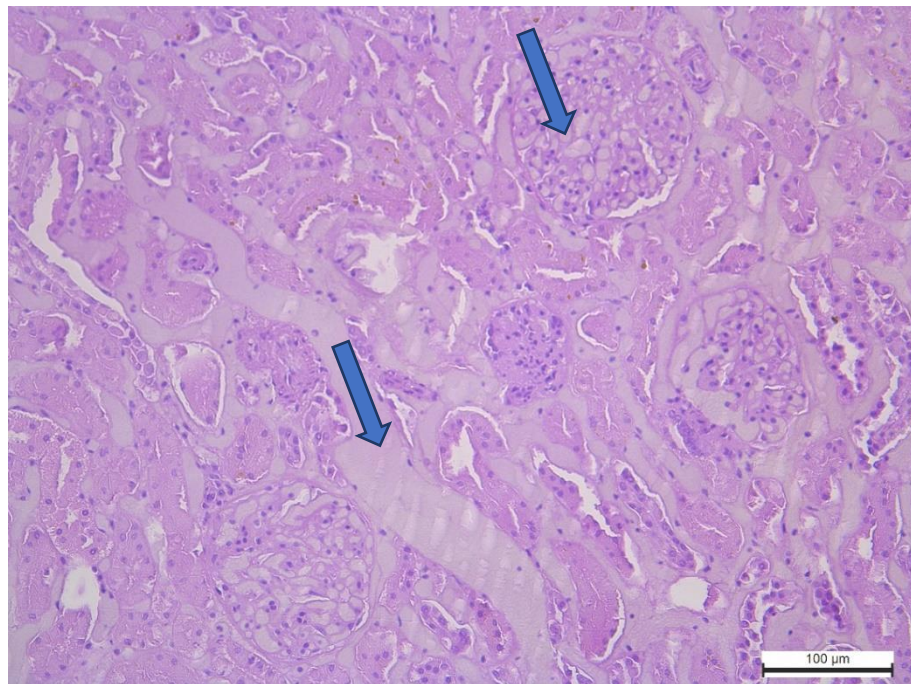


Рис. 3.69. Нирка собаки. Просвіти мікросудин та вени заповнені гемолізованою кров'ю. Мак-Манус. Ок 10, об. 20

В умовах внутрішньосудинного гемолізу еритроцитів, вільний гемоглобін плазми крові захоплювався ще функціонуючими нефроцитами проксимального відділу канальців. На препаратах, забарвлених за методом Перлса, у ще функціонуючому епітелії проксимальних звивистих канальців визначали присутність гемосидерину (рис. 3.70). А в канальцях, де був некротизований нефротелій, базальна мембрана вбирала гемосидерин (рис. 3.71).

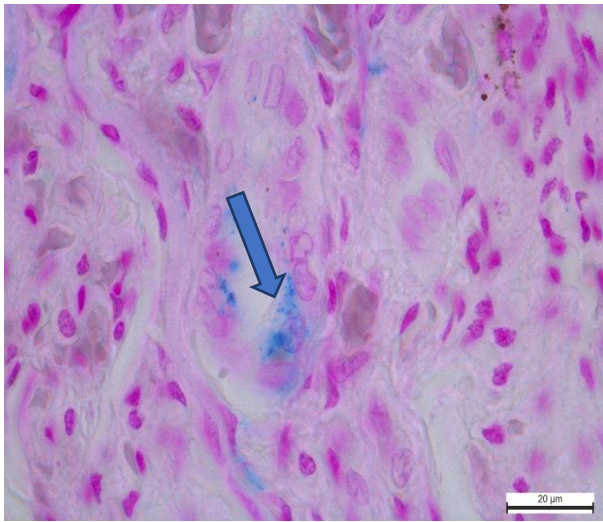


Рис. 3.70. Нирка. Гемосидерин у цитоплазмі нефрортелію каналців. Перлс. Ок.10, об. 40

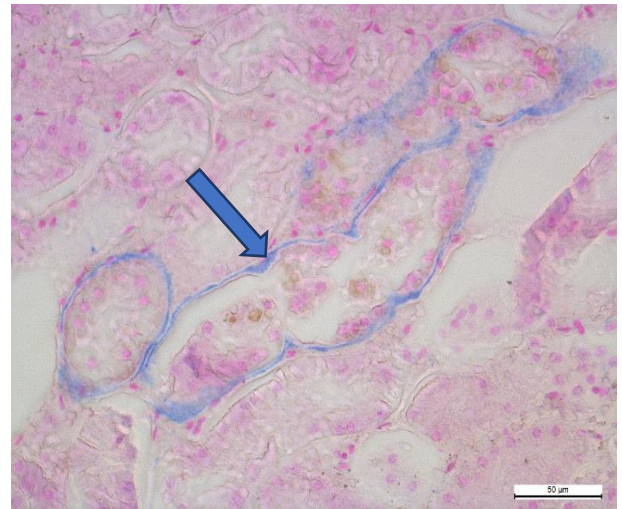


Рис. 3.71. Нирка. Гемосидерин у базальній мембрані каналців. Перлс. Ок.10, об. 40

У кірковому шарі нирки розвивалися важкі незворотні процеси в судинно-стромальній, фільтраційній і каналцевій системах. На тлі руйнування судинної стінки порушення як загальної гемодинаміки, так і водно-електролітного обміну, у системі мікроциркуляторного русла виникає посилене випотівання плазми крові. На препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, капсула Шумлянського-Боумена розтягнута, просочена фуксинофільними сполуками. У деяких клубочках простежувалося розширення просвіту судинного сплетіння, переповнення їх просвіту гемолізованою кров'ю та нагромадження гомогенних PAS-позитивних сполук між петлями капілярів. Контури звивистих і дистильних каналців світлооптично візуалізувалися за фуксинофільністю мембран (рис. 3.72).

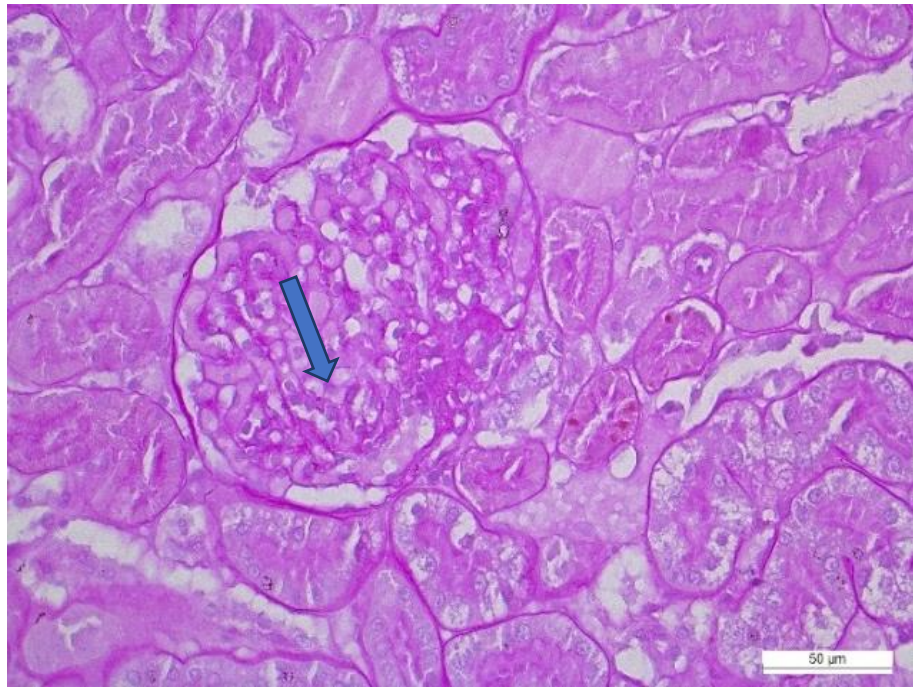


Рис. 3.72. Нирка собаки. Просвіти капілярів клубочка заповнені гемолізованою кров'ю. Фуксинофільність базальних мембран. Мак-Манус.

Ок 10, об. 20

Некробіотичні процеси розвивалися і в структурі звивистих канальців, які були у своїх морфологічних проявах найрізноманітнішими. На препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином, виявляли в одних проксимальних канальцях нефротелій набухлий, цитоплазма міхурцеподібна, просвітлена, ядра інтенсивно базофільні, у стані каріопікнозу або каріорексису, що характерно для вакуольної дистрофії. У таких канальцях прогресували дезорганізація, некроз клітин, їх десквамація та обтурація просвіту канальця злуцценом некротизованим епітелієм (рис. 3.73). В інших проксимальних канальцях переважали клітини з гомогенною цитоплазмою, розмитими контурами і лізованими ядрами. Поруч з ними містилися нефроцити з відносно збереженою структурою. Ядра таких клітин зміщені ближче до базальної мембрани, а в цитоплазмі містився золотистий пігмент – білірубін (рис. 3.74). Цей процес, очевидно, зумовлений надходженням жовчних кислот та їх солей у кров та захопленням їх ще структурно-функціонуючим нефротелієм, що слід розцінювати як наслідок холемічного

синдрому. На функціональне пригнічення діяльності нефротелію вказує і гістохімічна реакція за Браше. Цитоплазма епітеліальних клітин не вбирає барвник піронін, а слабо забарвлені ядра поодинокі виявлялися в деяких епітеліальних клітинах (рис. 3.75).

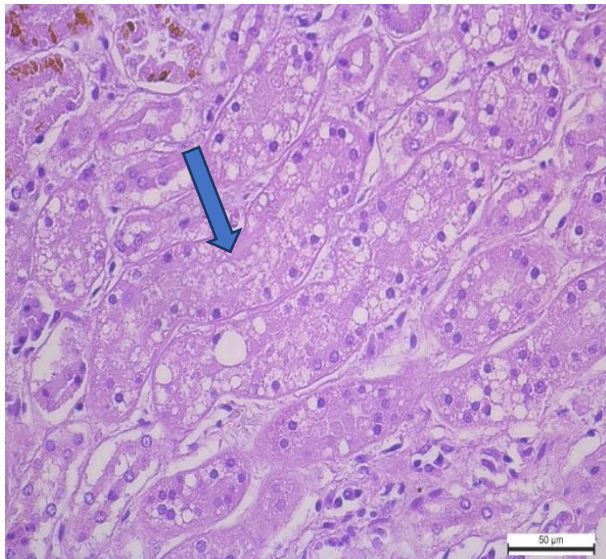


Рис. 3.73. Нирка собаки. Тубулопатія. Вакуольна дистрофія, десквамація нефротелію проксимальних канальців. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 40.

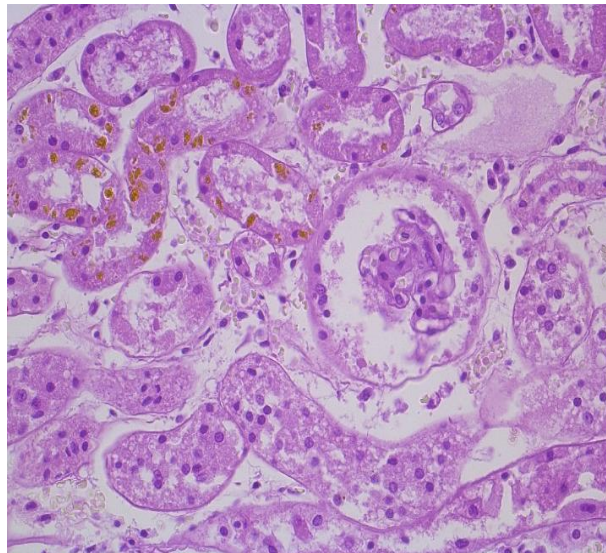


Рис. 3.74. Нирка собаки. Пігмент білірубін у цитоплазмі нефротелію проксимальних відділів канальця. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 40.

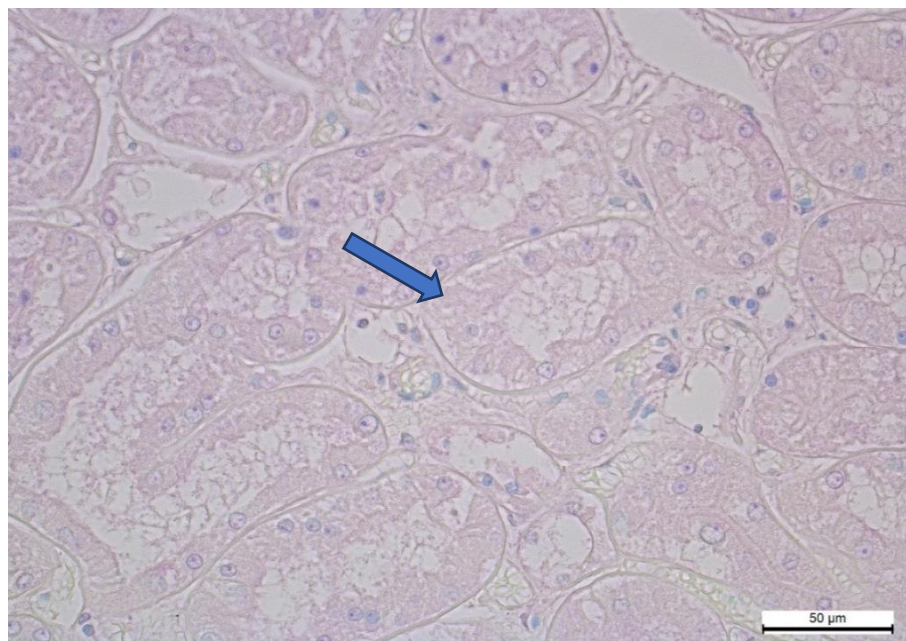


Рис. 3.75. Нирка собаки. Зникнення піронінофільності нефротелію канальців. Браше. Ок.10, об.40

Крім уражень нефротелію, спостерігали також відшарування базальної мембрани у більшості канальців. У клубочках прогресував сегментарний некроз або повна дезорганізація і некроз клітин судинного сплетіння та скупчення у просвіті безструктурної фуксинофільної маси (рис. 3.76). Капсула Шумлянського-Боумена потовщена, місцями фрагментована, судинне сплетіння зруйноване (рис. 3.77).

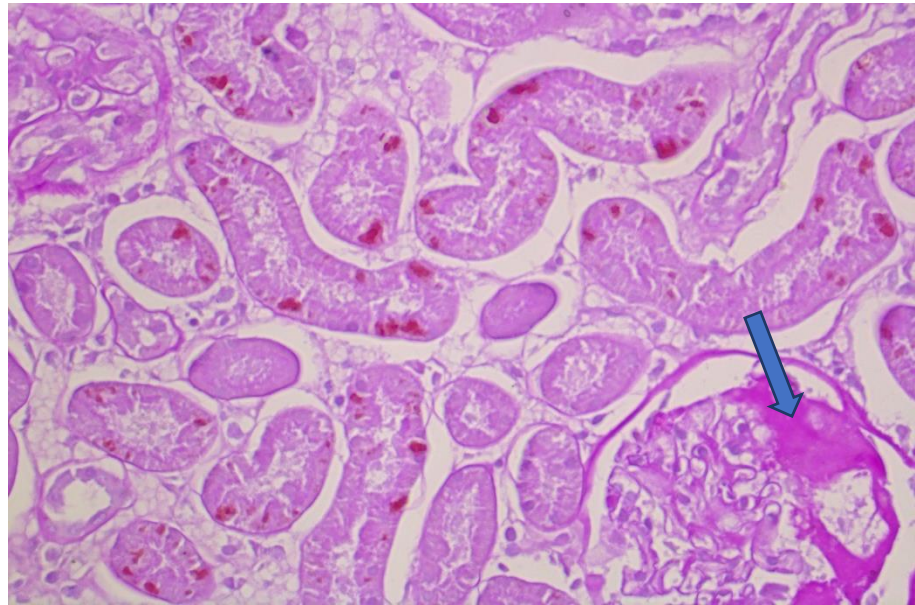


Рис. 3.76. Нирка. Часткова дезорганізація і некроз клітин судинного сплетіння та скупчення у просвіті безструктурної фуксинофільної маси.

Мак-Манус. Ок.10, об. 40

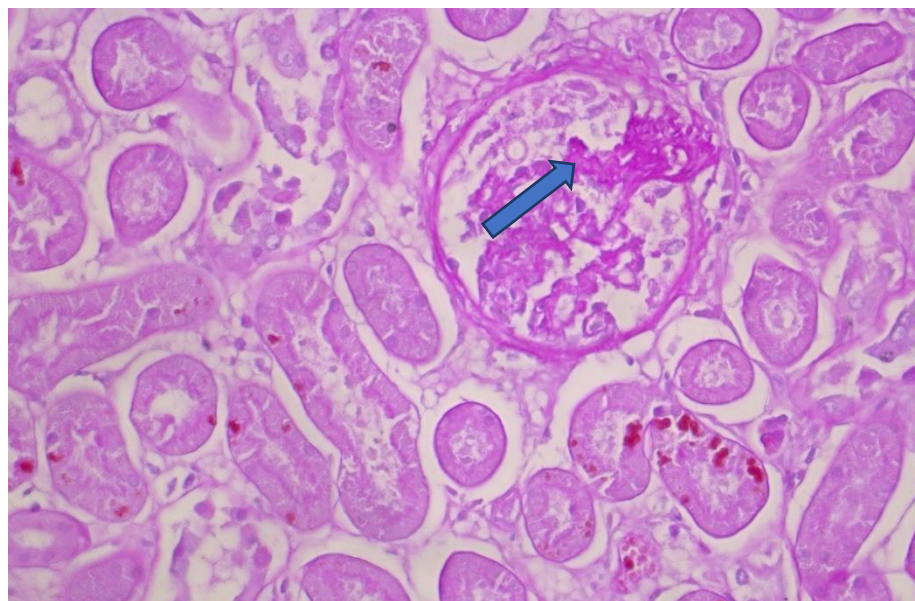


Рис. 3.77. Нирка. Капсула Шумлянського-Боумена потовщена, місцями фрагментована, судинне сплетіння зруйноване. Мак-Манус. Ок.10, об. 40

Аналізуючи гістологічні та гістохімічні зміни в кірковому шарі нирок за гострого отруєння ізоніазидом у собак слід відзначити, що вони були неоднотипними. У нирках тварин за надгострого перебігу клінічних ознак отруєння на тлі гострої венозної гіперемії, відзначали надмірне просякання глікопротеїдами стінок судинного сплетіння клубочків, вен, артеріол, руйнування капілярів, діapedезні крововиливи, некроз епітелію проксимальних каналців, гемосидероз, що функціонально виразилось гальмуванням процесів фільтрації та реабсорбції.

У нирках собак за гострого перебігу клінічних ознак отруєння – виражений внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів, сегментарний некроз або повна дезорганізація, некроз клітин судинного сплетіння, некротична тубулопатія. Виявлені зміни вказують на розвиток кортиканього некрозу нирок.

3.2.5. Гістологічні та гістохімічні зміни в серцевому м'язі

За гістологічного дослідження м'язової тканини серця собак, які гинули на ранніх етапах отруєння (через 1-3 години), відзначали значне порушення кровообігу. Розлади гемоциркуляції мали дифузний характер і проявлялися повнокров'ям, діapedезними крововиливами. На рівні мікроциркуляторного русла гілок венозної системи відзначали їх різке розширення, переповнення форменими елементами крові (рис. 3.78). У різко розширених венах та венулах порушена структура внутрішньої еластичної мембрани. Ураження судин мікроциркуляторного русла поєднувалося з явищами парезу, капіляростазів. У деяких випадках у просвіті венозних судин виявляли тромбічні маси з агрегацією та аглютинацією еритроцитів за типом садж-феномену. В артеріолах просвіт звужений, стінка потовщена, ендотеліальний шар зруйнований, у просвіті поодинокі злушені ендотеліальні клітини. Базальна мембрана звивиста, місцями зруйнована. Внаслідок набряку і

підвищеної проникності структур судини контури гладких м'язових волокон середньої оболонки артеріол порушувалися, ставали нечіткими, місцями гомогенними, цитоплазма у більшості просвітлена, неоднорідно забарвлена, ядра поліморфні. Звивисті, розпушені також еластичні та аргірофільні волокна зовнішньої оболонки артеріоли (рис. 3.79).

На тлі порушення гемодинаміки у вигляді венозного застою, стазу в капілярах і структурних порушень стінок судин прогресував дифузний периваскулярний і міжм'язовий набряк. У навколосудинній та міжм'язовій сполучній тканині відзначається периваскулярний та міжм'язовий набряк, що поєднується із деструкцією колагенових волокон судинної стінки та порушенням структурної організації строми, помірним нагромадженням глікопротеїнів. Нагромадження трансудату сприяло розпушенню, набуханням та руйнуванню сполучно-тканинних волокон строми органа, значному розширенню міжм'язових просвітів і порушенню структури кардіоміоцитів. Ядра в кардіоміоцитах оточені вакуолями або лізовані, волокна набухлі (рис. 3.80).

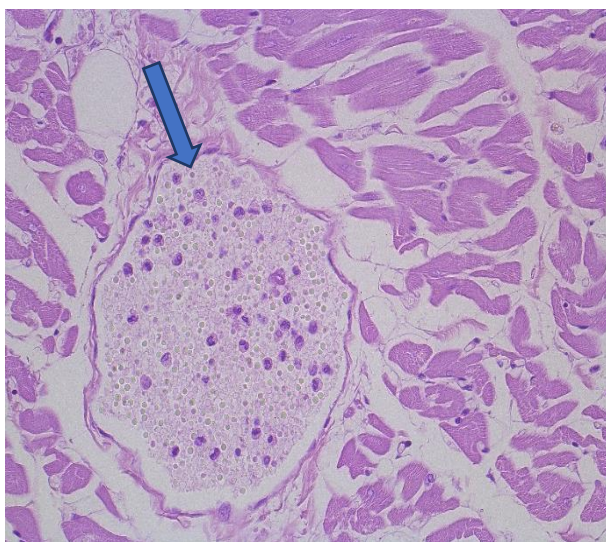


Рис. 3.78. Серце. Венозна судина різко розширена. Мак-Манус. Ок. 10, об. 40

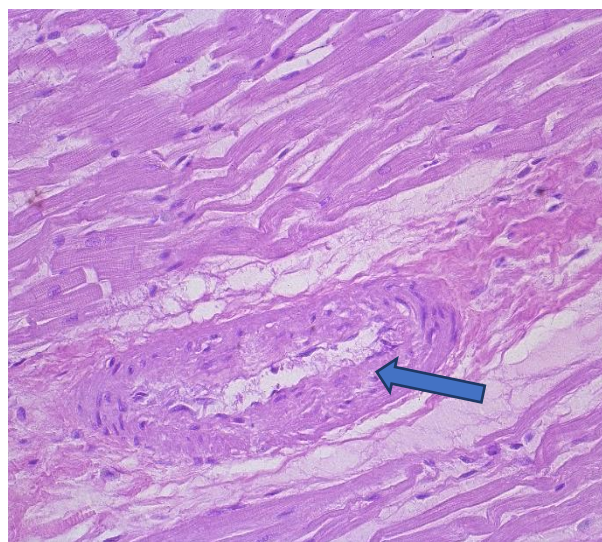


Рис. 3.79. Серце. Просвіт артеріоли звужений, стінка потовщена. Мак-Манус. Ок. 10, об. 40

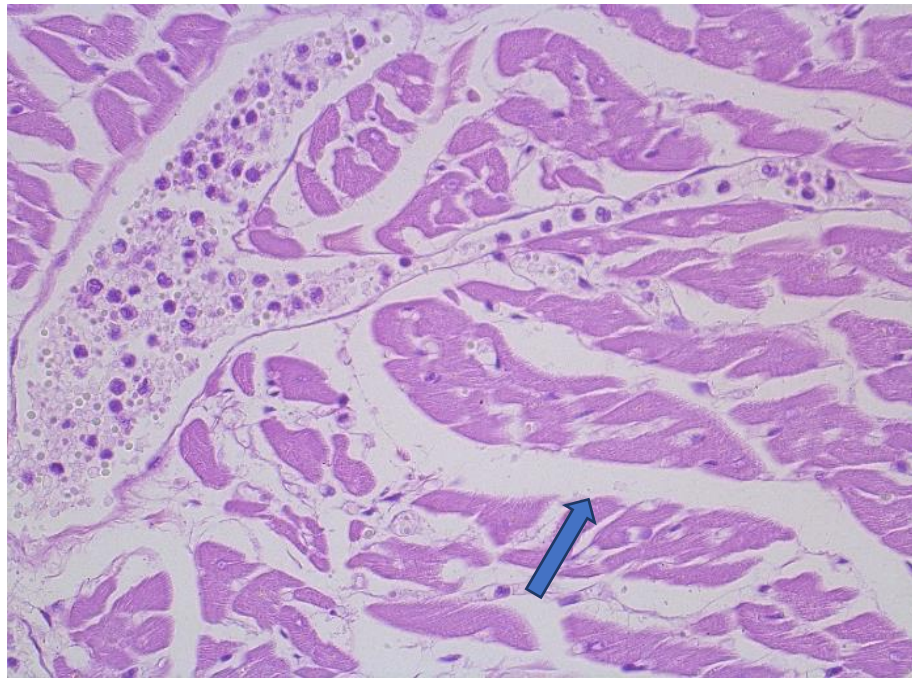


Рис. 3.80. Серце. Розширення міжм'язових просвітів і порушення структури кардіоміоцитів. Мак-Манус. Ок. 10, об. 40

На препаратах, забарвлених за Браше, цитоплазма кардіоміоцитів не вбирала піронін, що свідчило про згасання в м'язових волокнах як білоксинтезувальної функції, так і всіх життєвих функцій. У більшості волокон не виявляли ядер. Найбільше вбирали барвник ядра лімфоцитів та гістіоцитів, які в поодиноких випадках траплялися між м'язовими волокнами (рис. 3.81).

У цей період гострого токсикозу на препаратах ще чітко визначались контури поперечно та поздовжньо зрізаних набубнявілих м'язових волокон. Проте поперечна посмугованість більшості кардіоміоцитів була згладжена, виявляли ознаки фібрилолізу, зникнення у більшості з них ядер. Виявлені зміни вказують на прогресуючий набряк серцевого м'яза і розвиток некротичних процесів (рис. 3.82).

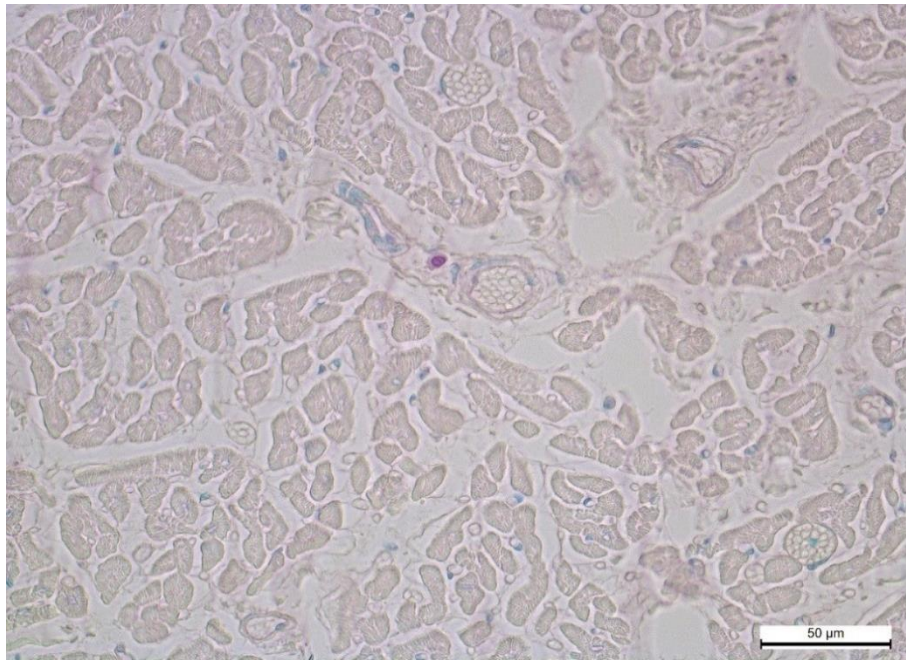


Рис. 3.81. Серце собаки. Відсутність піронінофільності кардіоміоцитів.

Браше. Ок.10,об. 20

У собак за гострого клінічного перебігу отруєння (більше 3-х годин) інтерстиція значно потовщена, заповнена трансудатом, венозні судини і капіляри делатові, у просвіті відсутня навіть плазма крові, а артеріоли спазмовані (рис. 3.83).

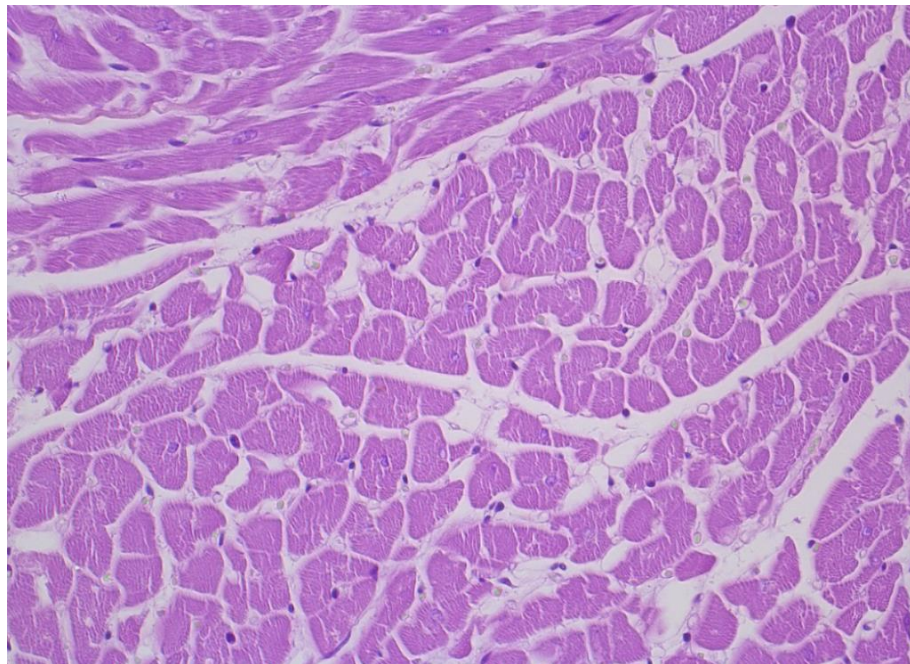


Рис. 3.82. Серце собаки. Оконтурованість м'язових волокон збережена, а ядра у більшості з них лізовані. Мак-Манус. Ок. 10, об. 40

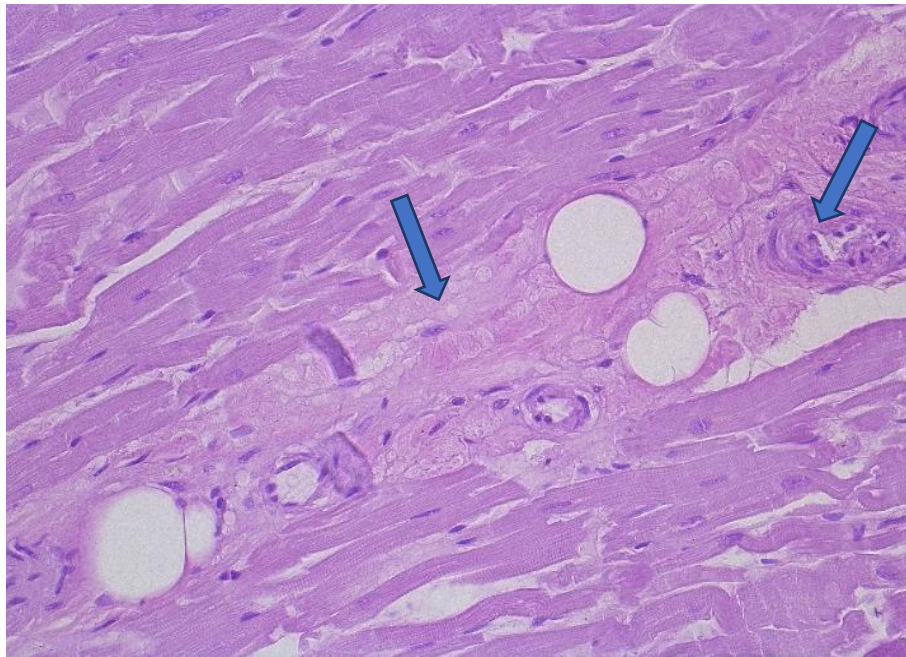


Рис. 3.83. Серце. Різке розширення судин мікроциркуляторного русла. Спазм артеріол. Інтенсивне просякання трансудатом інтерстицію. Мак-Манус.

Ок. 10, об. 40

Сполучнотканинні волокна ітерстиції втрачали свою волокнисту структуру через інтенсивне просякання їх трансудатом, ставали гомогенними. Унаслідок прогресуючих деструктивних процесів розширені міжм'язові просвіти на препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, набували слабооксифільно-забарвленої безструктурної маси (рис. 3.84). Паралельно із судинно-стромальними елементами інтенсивніше розвивалися пошкодження структури кардіоміоцитів. Гістоструктурні зміни міокардіальних клітин характеризувалися набуханням з розвитком дистрофічних та некротичних змін. У переважної більшості м'язових волокон зникла поперечна посмугованість, ядра зазнавали пікнотичних змін та лізису. Відзначали їх часткову або повну фрагментацію з розпадом м'язового волокна на глибки (рис. 3.85). М'язові волокна з ознаками фібрилолізу не містили РНК і не проявляли ферментативної активності.

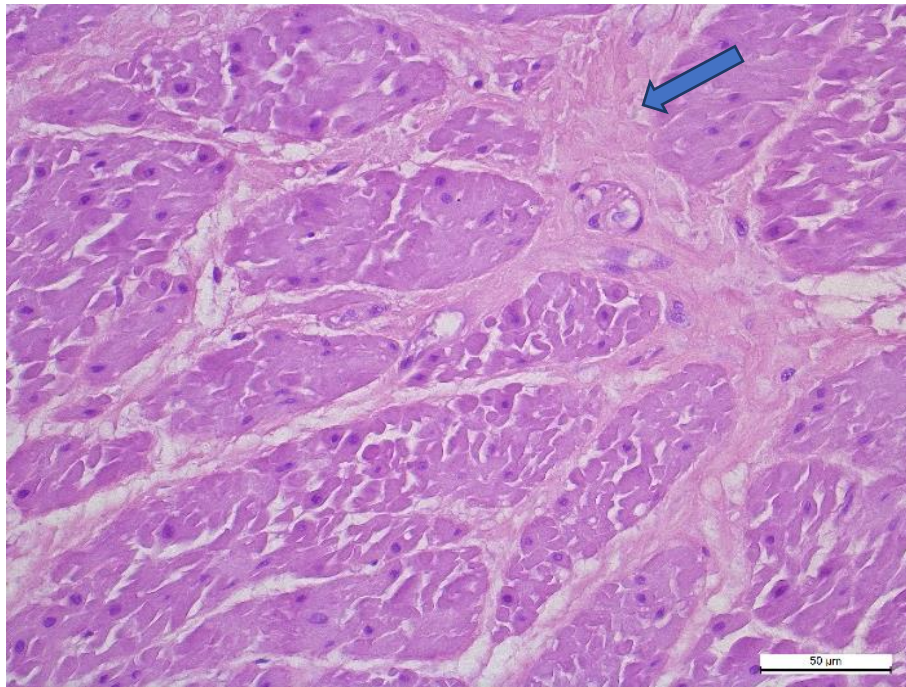


Рис. 3.84. Серце собаки. Сполучно-тканинні волокна строми гомогенні, просочені трансудатом. Мак-Манус. Ок.10, об. 20

На препаратах, забарвлених за Браше, цитоплазма кардіоміоцитів не вбирала піронін, а це свідчить про блокування білоксинтезувальної функції кардіоміцитами та згасання їх життєвих функцій (рис. 3.86).

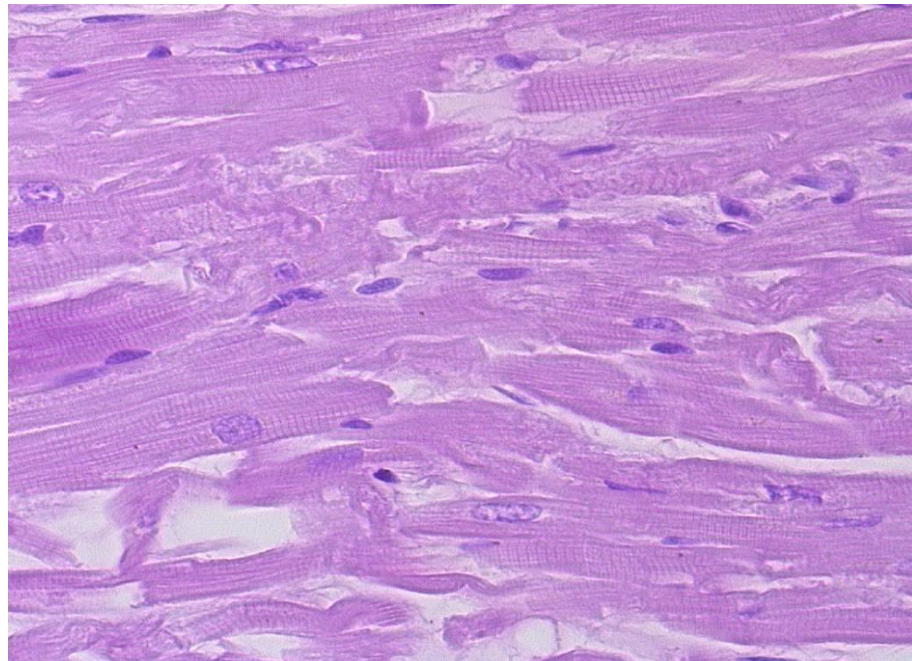


Рис. 3.85. Серце собаки. Часткова фрагментація з розпадом м'язового волокна на глибки. Мак-Манус. Ок.10, об. 90

У міокарді інших особин на тлі дифузного набряку відзначали набухлі кардіоміоцити з втраченою поперечною та поздовжньою посмугованістю, фрагментовані, часто лізовані – осередки некрозу (рис. 3.87).

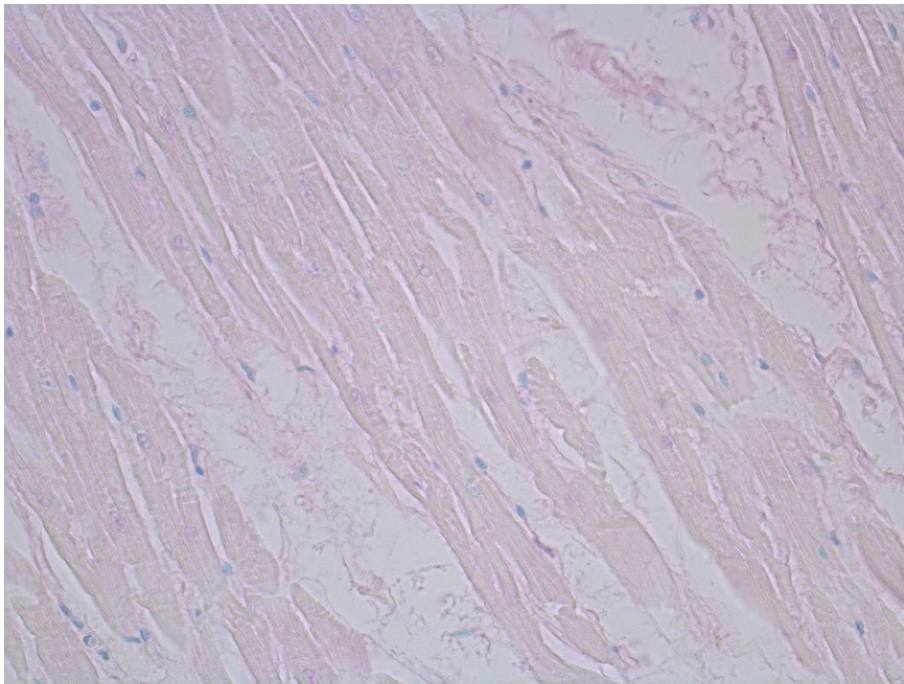


Рис. 3.86. Міокард. Відсутність піронінофілії кардіоміоцитів. Браше.

Ок.10, об.40

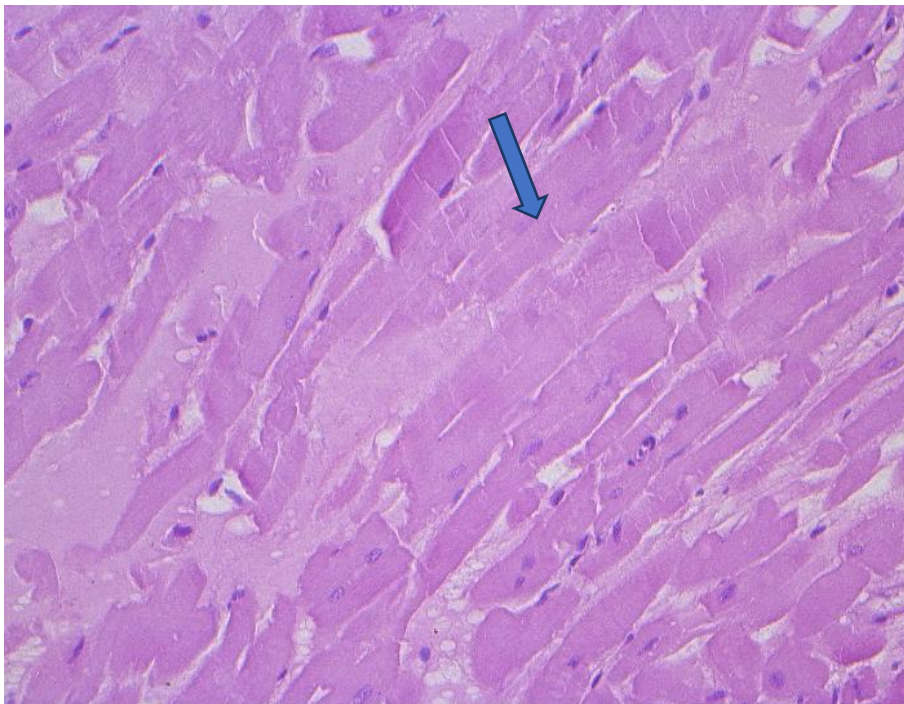


Рис. 3.87. Міокард. Глибчастий розпад кардіоміоцитів. Міжм'язові просвіти розширені, просякнуті слабофуксифільною рідиною. Мак-Манус. Ок. 10,

об. 90

Результати морфогістохімічних досліджень вказують, що за гострого отруєння собак ізоніазидом у серці в патологічний процес втягувалися всі структурно-функціональні елементи органа. Розлади гемоциркуляції в особин за надгострого перебігу клінічних симптомів отруєння проявилися різким розширенням та деструкцією стінок венозних судин, плазморагією, мікротромбами капілярів, спазмом артеріол, що вело до набряку, фібрило лізису. Це вказувало на прогресуючий набряк серцевого м'яза і розвиток некротичних процесів. В інших особин за гострого перебігу отруєння – інтерстиція потовщена, заповнена трансудатом, венозні судини і капіляри делатові, пусті, не містили навіть плазми крові, а артеріальні судини спазмовані, у кардіоцитах переважав глибокий розпад і некроз, що вказувало на різке згасання функціональної активності кардіоміоцитів.

3.2.6. Структурно-функціональна характеристика легеневої тканини собак за отруєння ізоніазидом

За гістологічного дослідження легеневої тканини загиблих собак за отруєння ізоніазидом, мікроструктурна картина змін однозначно характеризувалася гострим порушенням гемодинаміки, вираженими морфологічними змінами у легеневій тканині, та не у всіх собак картина змін була однотипною.

Гемодинамічні зсуви, що розвивалися дуже швидко та інтенсивно, супроводжувалися значними дезорганізаційними процесами в структурній організації органа. У загиблих собак за надгострого перебігу отруєння характерними були гостра застійна гіперемія з помірним діapedезом еритроцитів та накопиченням трансудату в просвіті альвеол. Оксифільна однорідна маса заповнювала розширені просвіти альвеол у різних ділянках легень. Ділянки із значним накопиченням трансудату в альвеолярній тканині межували з такими, де вміст був помірним, та осередками із сильно

розширеними та розірваними альвеолами, що були переповнені повітрям. Різко розширені, переповнені кров'ю вени та венули (рис. 3.88).

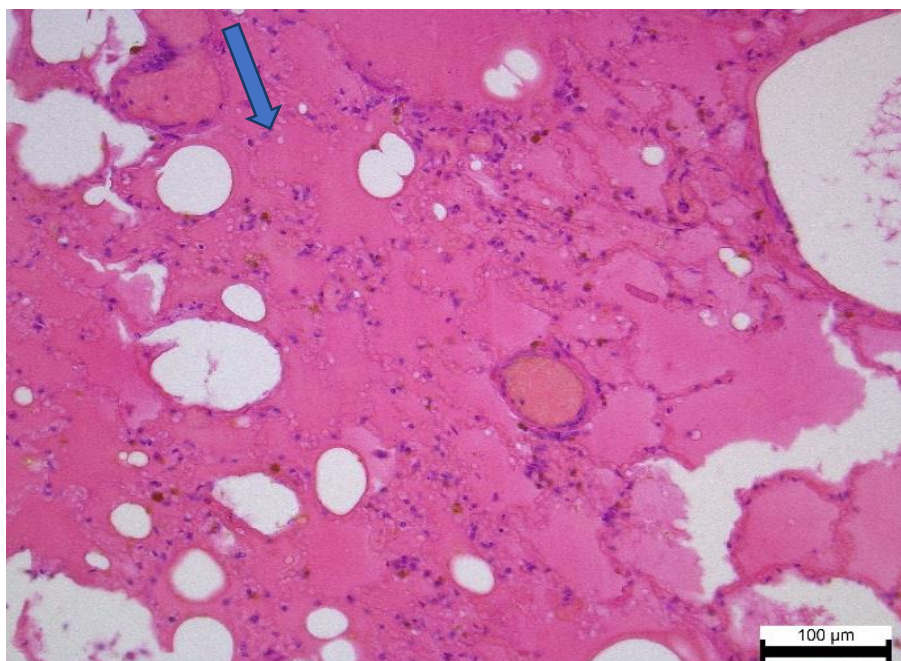


Рис. 3.88. Легені. Гостра застійна гіперемія. Трансудат та еритроцити заповнили просвіт альвеол. Гематоксилін та еозин (б). Ок.10, об. 20

Відзначали порушення структури стінок венозних та артеріальних судин. На препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, світлооптично у венулах добре візуалізувалися набухлі, розпушені, фуксинофільні стінки венозних судин, що вказувало на підвищену проникність стінок судин та просякання їх білками крові. Набубнявілий ендотелій у переважної більшості венозних судин десквамований, внутрішня еластична мембрана зруйнована (рис. 3.89). На препаратах, забарвлених за Браше, відзначили низьку, переважно відсутню піронінофілію в ендотеліальних клітинах та респіраторному епітелії. Строма навколо судин також розпушена, набрякла, зі значно порушеною структурою сполучнотканинних волокон. Поодинокі проглядалися макрофаги з піронінофільною цитоплазмою (рис. 3.90).

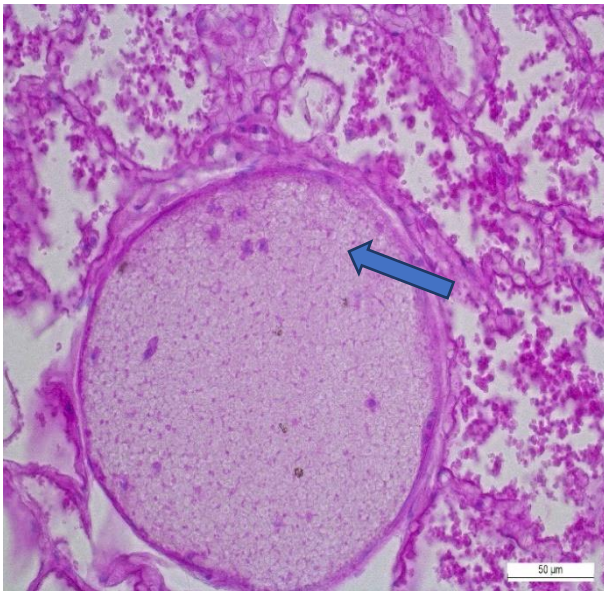


Рис. 3.89. Легені. Розширений і заповнений просвіт судини еритроцитами з десквамованим ендотелієм. Стінка судини та альвеолярні перегородки просякнуті PAS-позитивними сполуками. Мак-Манус. Ок.10, об. 90

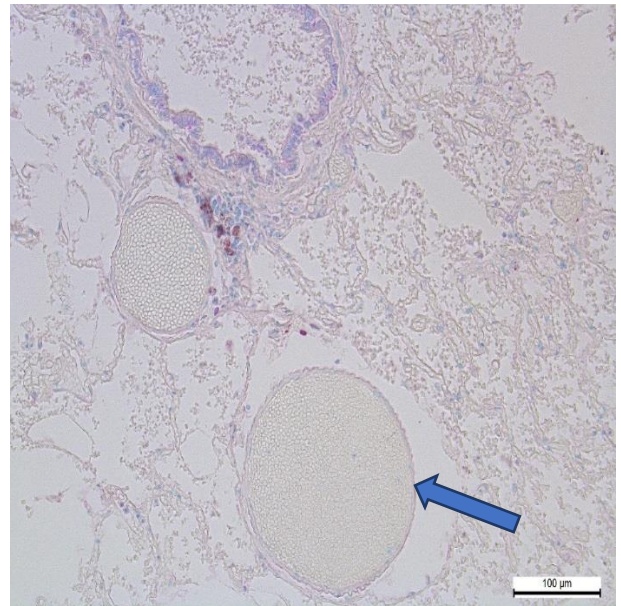


Рис. 3.90. Легені. Розширені венозні судини. Різке зниження та відсутність піронінофілії в цитоплазмі ендотелію та респіраторному епітелії. Браше. Ок. 10, об. 20.

Артерії рівня респіраторних та термінальних бронхів розширені, переповнені еритроцитами (рис. 3.91). Просвіти альвеол одних часточок заповнені трансудатом, інших часточок – помірним дрібнозернистим, фуксинофільним вмістом. Переважна більшість епітелію альвеолярних стінок набрякла, цитоплазма набухла, ядра в стані лізису та рексису, а базальна мембрана альвеолярних стінок фуксинофільна (рис. 3.92).

На препаратах, забарвлених за Браше, у просвіті альвеол проглядалися поодинокі лімфоцити і макрофаги, а навколо мікросудин – скупчення макрофагів, цитоплазма яких заповнена гемосидерином (бурий пігмент). Цитоплазма респіраторного епітелію слабо або зовсім не вбирала піронін (рис. 3.93). На різке порушення газообміну в легенях собак вказували виражені зміни у середніх та малих бронхах. У стінках

внутрішньочасточкових бронхів виявляли дистрофічного характеру зміни, а в просвіті незначний вміст трансудату (рис. 3.94).

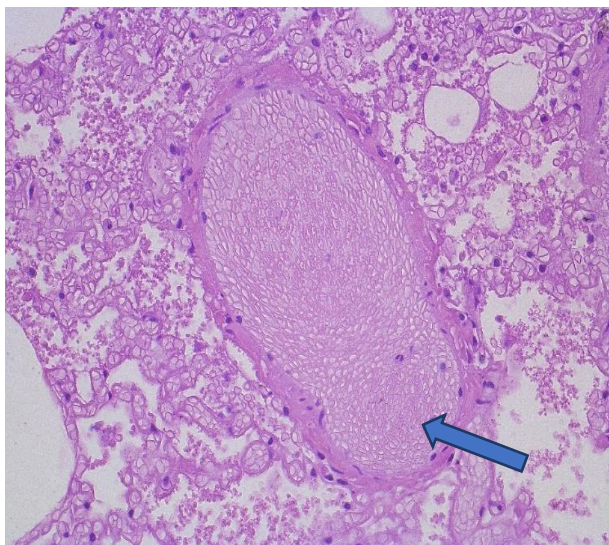


Рис. 3.91. Легені. Артерія заповнена еритроцитами. Мак-Манус. Ок.10, об. 40

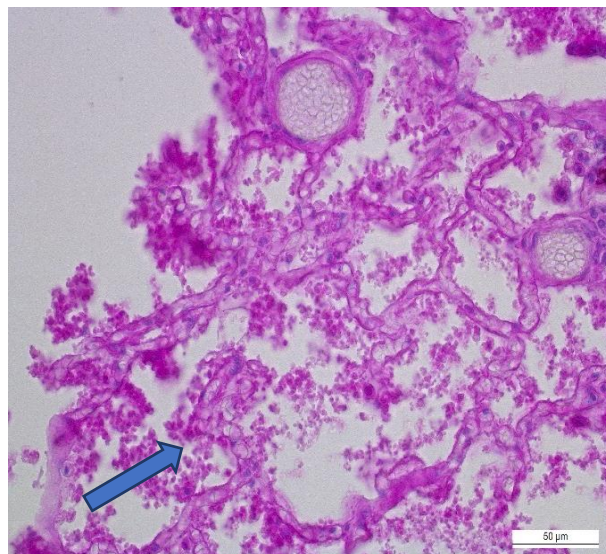


Рис. 3.92. Легені. У просвіті альвеол дрібнозернистий, фуксинофільний вміст. Мак-Манус. Ок.10, об. 90.

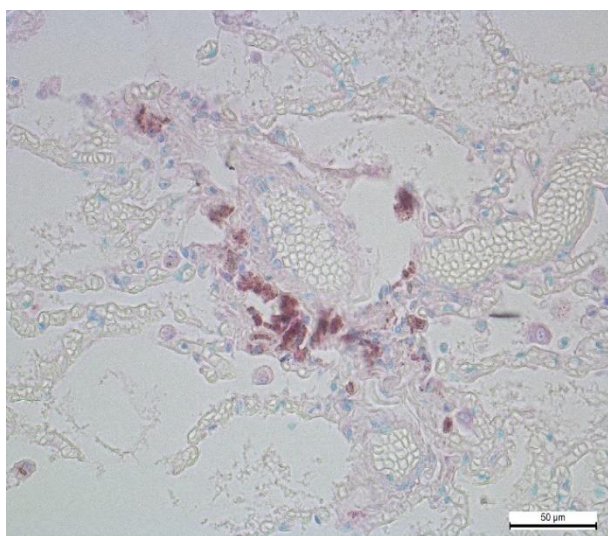


Рис. 3.93. Легені. Розширені мікросудини. Скупчення навколо судин макрофагів з гемосидерином (бурий пігмент). Браше. Ок. 10, об. 20.

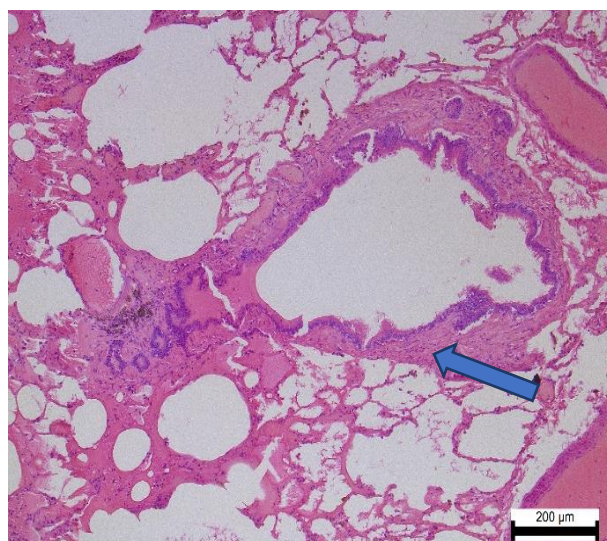


Рис. 3.94. Легені. Емфізематозні осередки. Трансудат у просвіті бронха. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 10

Еластичні та м'язові волокна набрякли, просякнуті слабофуксинофільними сполуками. Келихоподібні клітини спустошені, не містили муцину, цитоплазма циліндричних клітин часто вакуолізована, ядра в стані лізису, пікнозу (рис. 3.95). Простежувалося також відторгнення цілих пластів бронхіального покриву. Внаслідок надмірного накопичення повітря в легневих просвітах, розміщених дистальніше термінальних бронхів, порожнини альвеол розширені, міжальвеолярні перегородки витончені. У таких ділянках міжальвеолярні пори розширені, просвіти капілярів пусті (рис. 3.96). Виявлялися осередки альвеол із сильно розтягнутими і розірваними альвеолярними стінками.

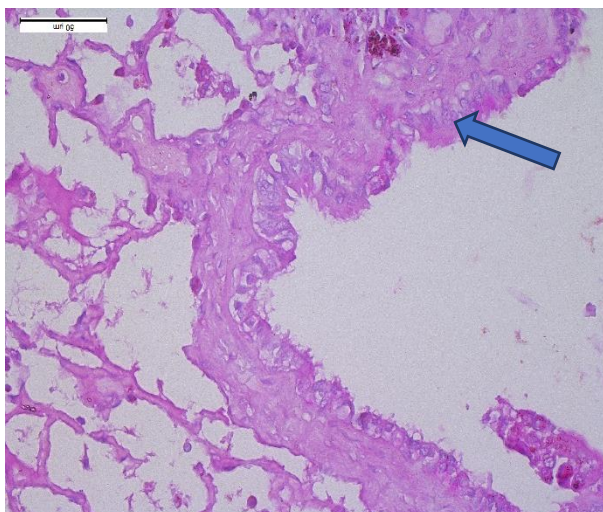


Рис. 3.95. Фрагмент бронха.
Циліндричний епітелій слизової оболонки набряклий, цитоплазма просвітлена. Мак-Манус. Ок.10, об. 40

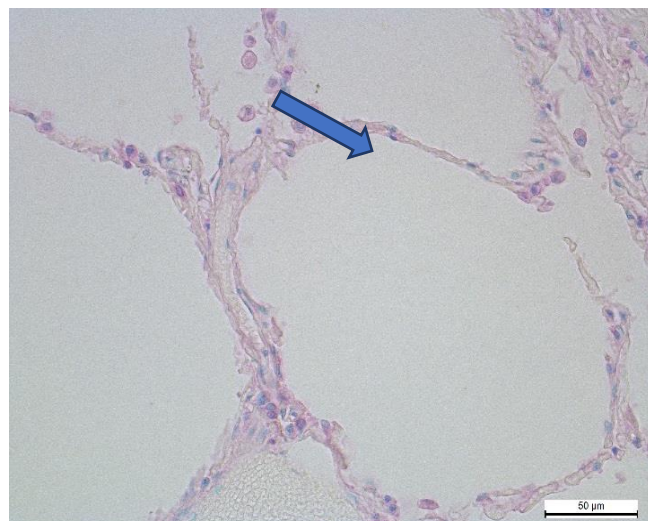


Рис. 3.96. Альвеоли. Гостре розширення просвіту альвеол. Поодинокі лімфоцити і макрофаги в просвіті розширених альвеол. Браше. Ок. 10, об. 90

У деяких тварин на тлі застійної гіперемії переважали процеси пошкодження цілісності стінок судин мікроциркуляторного русла та значне нагромадження еритроцитів у просвіті альвеол, що вказувало на розвиток крововиливів (рис. 3.97). Руйнування стінок капілярів, дрібних венул супроводжувалось інтенсивною інфільтрацією еритроцитами

міжальвеолярних перегородок альвеол, просвіту альвеол строми і навіть бронхів (рис. 3.98). У внутрішньочасточкових бронхах, бронхіолах переважало гостре дифузне розширення їх просвіту зі значним потоншенням стінок.

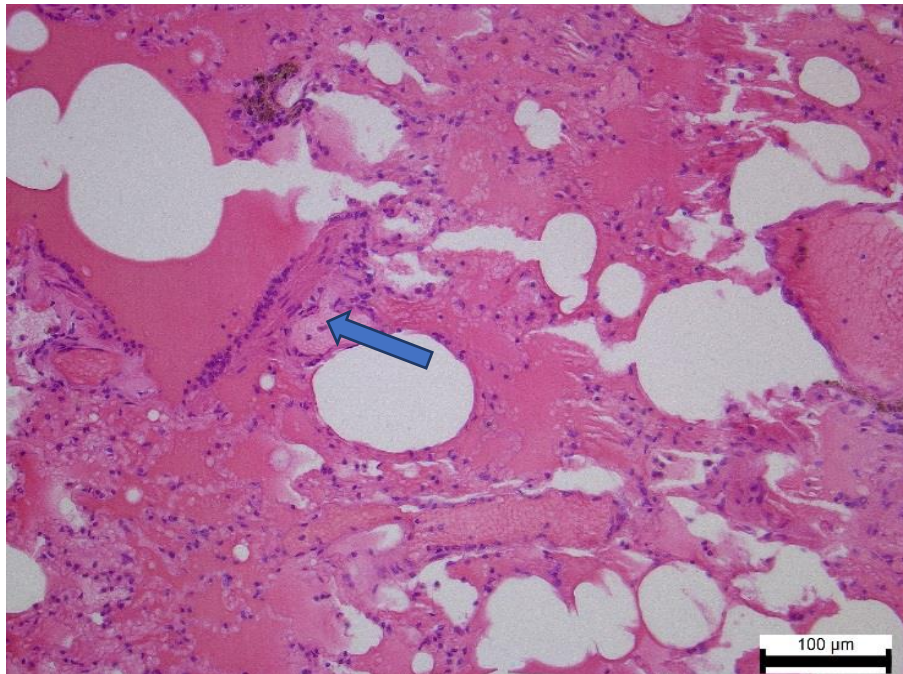


Рис. 3.97. Гостра застійна гіперемія та інфільтрація еритроцитами альвеол, бронхіол . Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20.

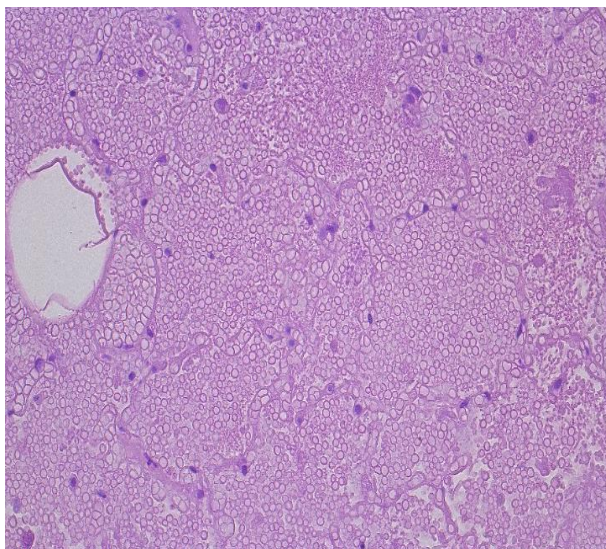


Рис. 3.98. Легені. Альвеоли заповнені еритроцитами та поодинокими макрофагами. Мак-Манус. Ок.10, об. 40

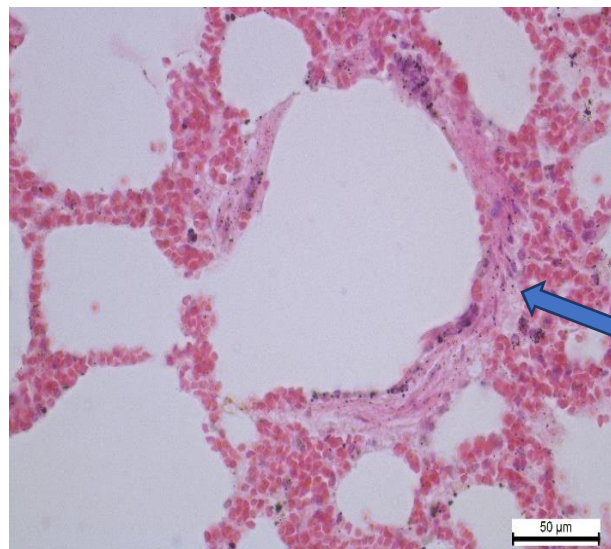


Рис. 3.99. Легені. Бронхоектазія з розривом стінки малого бронха. Міжальвеолярна інфільтрація еритроцитами стінок альвеол. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 90

Бронхоектазія, очевидно, була зумовлена посиленою інспірацією твариною повітря та значним тиском повітря на стінки бронхіол, що спричинило розрив епітеліального пласту слизової оболонки, еластичного каркаса та м'язових пучків стінок бронхів (рис. 3.99). Паралельно з розривом бронхів виявляли емфізематозні ділянки, у яких переповнені повітрям альвеоли різко розширені, а міжальвеолярні перегородки витончені і їх стінки розірвані (рис. 3.100).

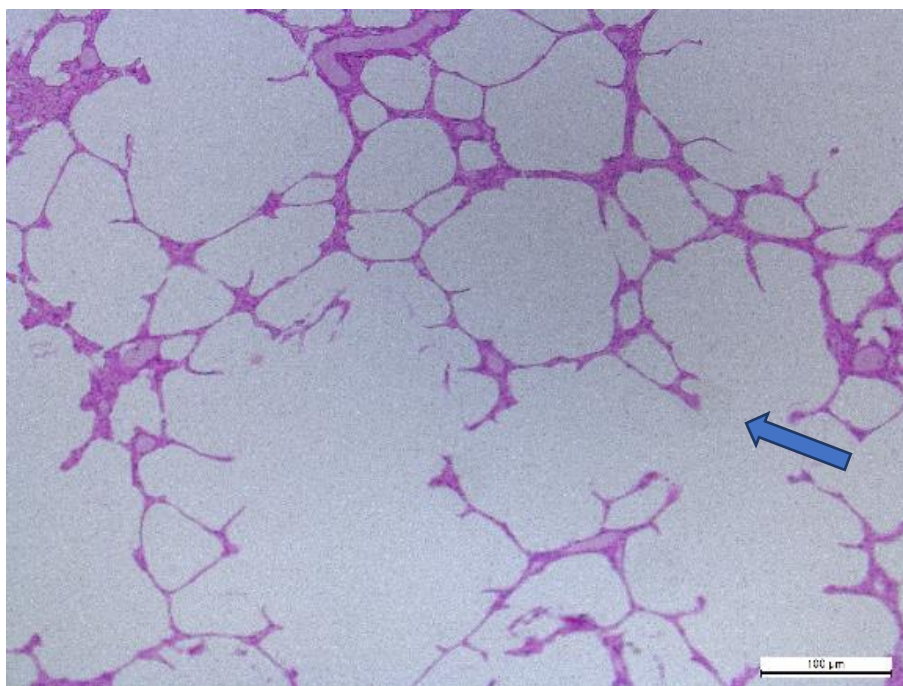


Рис. 3.100. Легені. Емфізематозний осередок. Сильно розширені просвіти альвеол. Розірвані стінки альвеол. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 20

Отже, у собак за надгострого перебігу отруєння на тлі гострої гіперемії, набряку прогресували руйнівні процеси судинних стінок, крововиливи в легеневій тканині у поєднанні з емфіземою та бронхоектазією.

У легенях загиблих собак за гострого перебігу отруєння у просвіті розширених судин виявляли гемолізовану кров, що вказувало на прогресування важких гемолітичних процесів, пов'язаних із руйнуванням еритроцитів. Стінки венозних судин гомогенні, фуксинофільні, просочені плазмовими білками. Переважна більшість просвітів альвеол заповнена

слабофуксинофільною речовиною – трансудатом. Такі ділянки межували з осередками розширених, деформованих і розірваних альвеол, що були переповнені повітрям (рис. 3.101). Респіраторний епітелій альвеолярних стінок набухлий, їх ядра в стані рексису й лізису, базальна мембрана порушена. У просвіті альвеол серед фуксинофільної маси поодинокі проглядалися макрофагальні елементи. Незворотні, дезорганізаційні процеси виявляли і в структурі стінок артеріол. Ендотелій лізований. Просякнуті білками крові базальна мембрана, м'язово-еластичні волокна набубнявілі, переважно гомогенні, набували безструктурної маси (рис. 3.102). Виявлені зміни в стінках судинної системи вказували на інтенсивні незворотні альтернативні процеси. При цьому переважна більшість бронхіол і бронхів у легеневій тканині була у стані спазму (рис. 3.103).

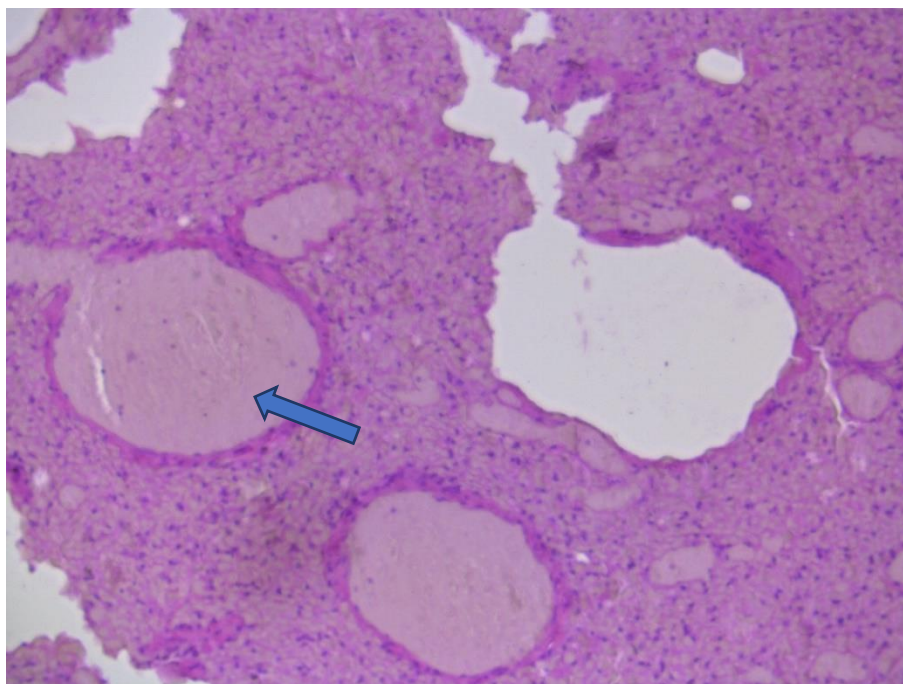


Рис. 3.101. Легені. Судини заповнені гемолізованою кров'ю.
Фуксинофільність стінок венозних судин. Мак-Манус. Ок.10, об. 20.

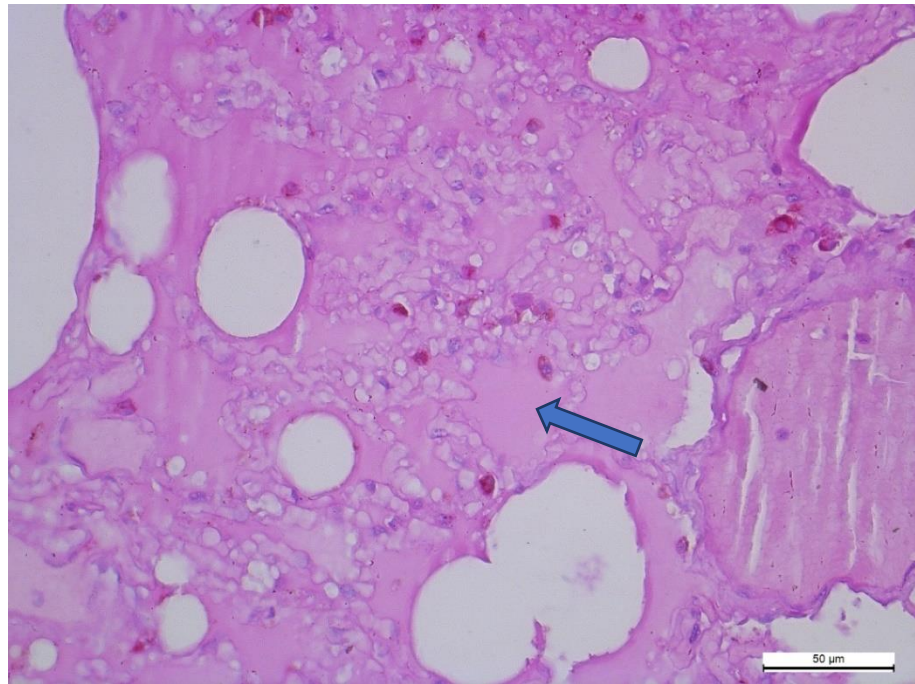


Рис. 3.102. Легені. Набухання і дезорганізація респіраторного епітелію альвеол. Мак-Манус. Ок.10, об.40.

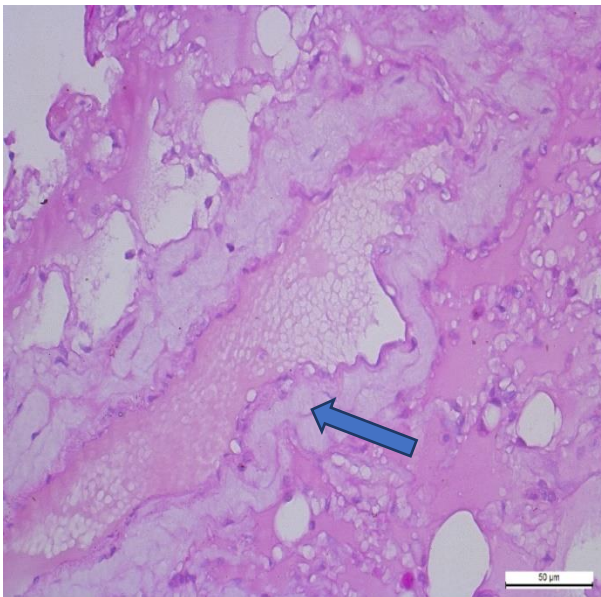


Рис. 3.103. Легені. Просвіт судин заповнений гемолізованою кров'ю. Стінка артеріоли безструктурна, гомогенна. Мак-Манус. Ок.10, об. 40

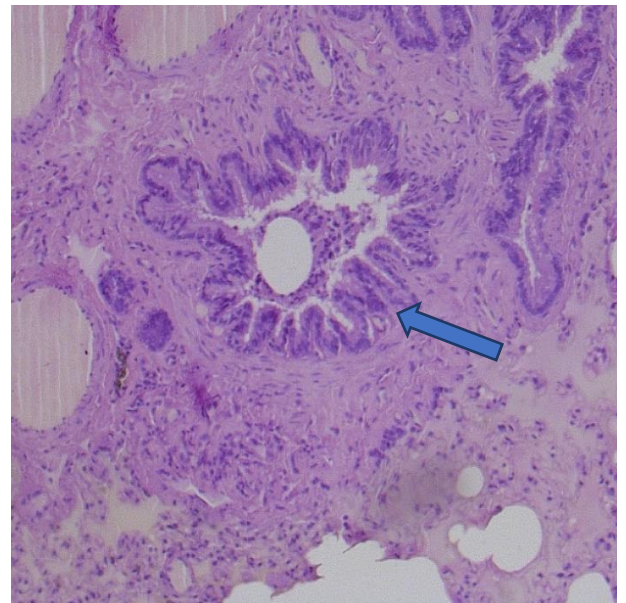


Рис. 3.104. Легені. Бронхоспазм. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 20

У легеневій тканині відзначали, що в артеріях еластичний шар розпушений і місцями розірваний, гладком'язові волокна набухлі, з

просвітленою цитоплазмою і лізованими ядрами. Бронхи спазмовані, їх еластичний каркас та м'язові волокна порушені (рис. 3.104, 3.105).

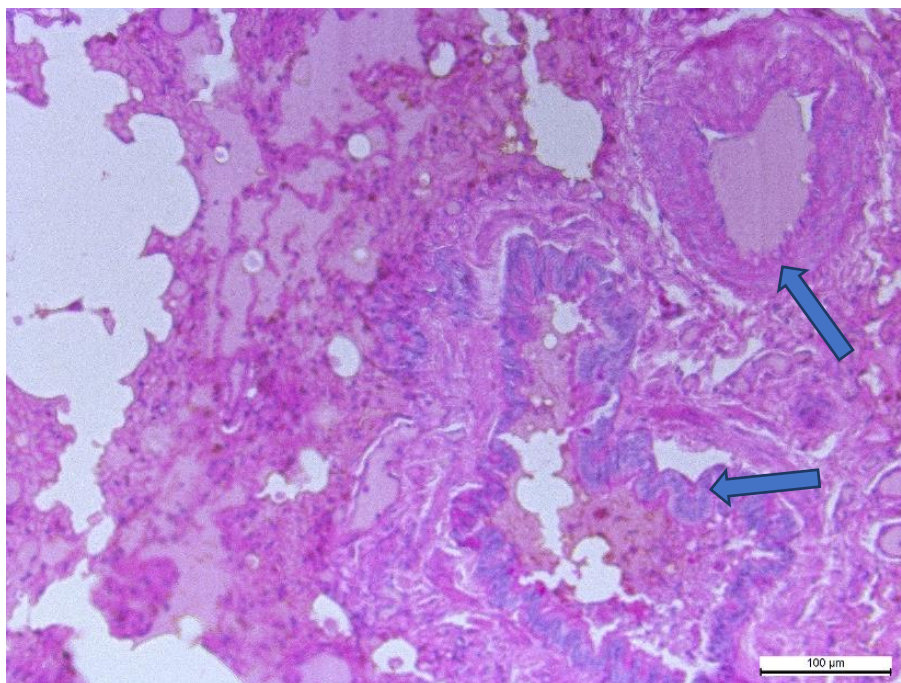


Рис. 3.105. Легені. Бронх і артерія. Мак-Манус. Ок.10, об. 20

Аналізуючи результати морфогістохімічних досліджень легеневої тканини собак за отруєння ізоніазидом, слід відзначити різке порушення структурно-функціонального стану судинної систем, пневмопатію, яка функціонально проявилася різким порушенням газообміну та асфіксією. Динаміка гістоструктурних змін у легенях собак неоднотипна. Інтенсивність розвитку морфологічних змін гемодинаміки бронхіальних гілок та альвеол розвивалася залежно від дози ізоніазиду, яка потрапила в організм, маси та індивідуальних особливостей собак. У тварин за надгострого перебігу клінічних симптомів отруєння на тлі гострої застійної гіперемії зростала проникність судин, прогресував набряк у поєднанні з вогнищевою емфіземою, бронхоектазією та розривом стінок бронхіол, руйнувалися стінки венул, артеріол, мікросудин, що призводило до утворення численних крововиливів. У собак за гострого перебігу отруєння прогресували

альтеративні процеси в структурах стінок венул, артеріол, альвеол, гемоліз еритроцитів, бронхоспазм.

У функціональному відношенні структурні зміни в легеневій тканині відображали різке порушення газообміну, дифузії кисню з легенів у кров та вуглекислого газу у зворотному напрямку, транспортування кисню кров'ю, газообмін між кров'ю і клітинами. Гострий перебіг цих процесів у легеневій тканині зумовлений різким гальмуванням дихальної функції крові внаслідок пригнічення активності дихальних ферментів, що врешті проявилось дихальним ацидозом у всіх органах і тканинах собак.

3.2.7. Мікроскопічна та гістохімічна характеристика змін в органах периферичної імунної системи собак за отруєння ізоніазидом

Селезінка. За гістологічного дослідження в селезінці відзначали різке порушення гемодинаміки, деструкцію стінок вен, артерій та сполучнотканинного каркаса. Значних змін зазнавала структурна організація гладких м'язів, колагенових волокон трабекулярних, пульпарних тяжів і центральних артерій. Сполучнотканинні волокна та гладком'язові волокна трабекул розпушені, просякнуті трансудатом (рис. 3.106). У трабекулярних артеріях адвентиція втрачала волокнистість і перетворювалася на блідо-рожеву гомогенну масу. У стінках артерій дезорганізована структура гладком'язових, еластичних та колагенових волокон. Еластична мембрана інтими розпушена. Розширені просвіти між гладком'язовими волокнами надавали пористого вигляду стінкам артеріол. На прогресування некробіотичних процесів у стінках судин вказували також зміни ядер, які у більшості волокон лізовані, а в просвіті артерій наявні оконтуровані, однак значно змінені формені елементи крові (рис. 3.107). Інтенсивна деструкція гладком'язових, еластичних та колагенових волокон у стінках судин, трабекулах зумовила порушення гемодинаміки, депонування крові у венозних синусах.

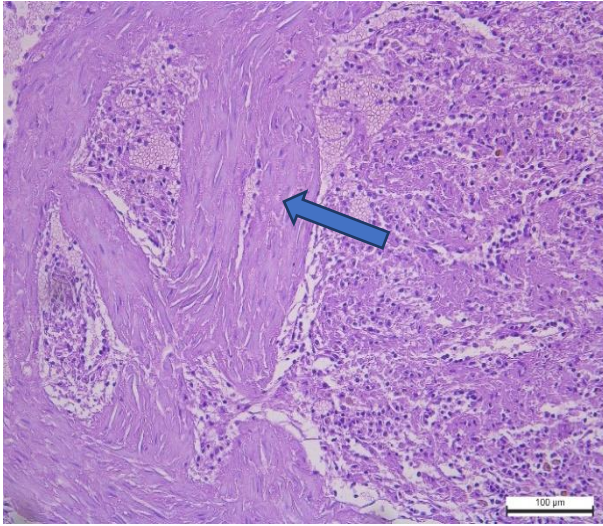


Рис. 3.106. Трабекула.

Сполучнотканинні волокна трабекул розпушені, просякнуті трансудатом.

Мак-Манус. Ок.10, об. 20

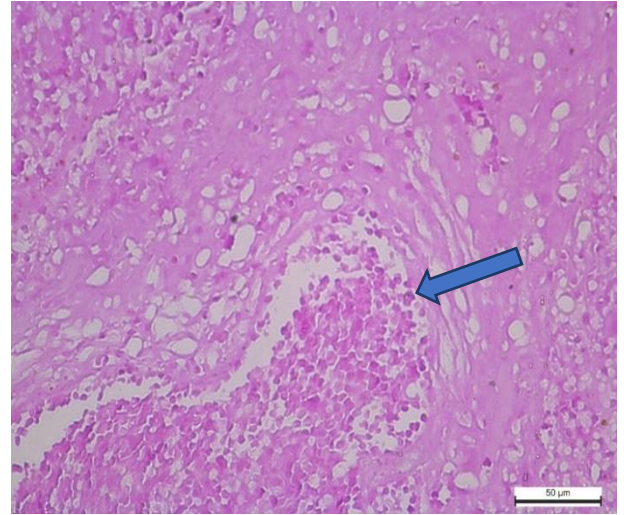


Рис. 3.107. Трабекулярна артерія селезінки. Гладком'язої волокна ретушовані, ядра лізовані.

Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 20

Лімфатичні вузлики білої пульпи, на препаратах, забарвлених за Браше, невеликих розмірів, не мали чітко окреслених зон, переважно представлені периартеріальною зоною (рис. 3.108). Центральні артерії лімфатичних вузликів також зазнавали змін: базальна мембрана потовщена, складчаста, місцями фрагментована і просякнута PAS-позитивними сполуками. Ендотелій набухлий, а в просвіті – десквамовані ендотеліальні клітини (рис. 3.109). Виявлені зміни в стінках судин вказували на різке пригнічення трофіки та метаболізму в клітинах.

Більшість клітин лімфоїдних вузликів перебували в стані каріорексису, що вказувало на прогресування некробіотичних процесів у лімфоїдних елементах. (рис. 3.110). На препаратах, забарвлених за Перлсом, серед розпушено розміщених Т-лімфоцитів лімфатичних вузликів, у макрофагальних елементах чітко візуалізувалися синьо-голубі включення (рис. 3.111).

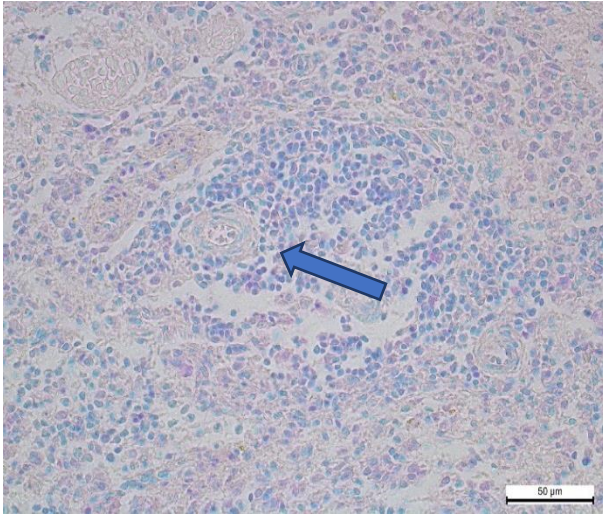


Рис. 3.108. Селезінка.
Периартеріальна зона лімфатичного
вузлика розпушена, помірно
заповнена Т-лімфоцитами. Браше.
Ок.10, об. 10

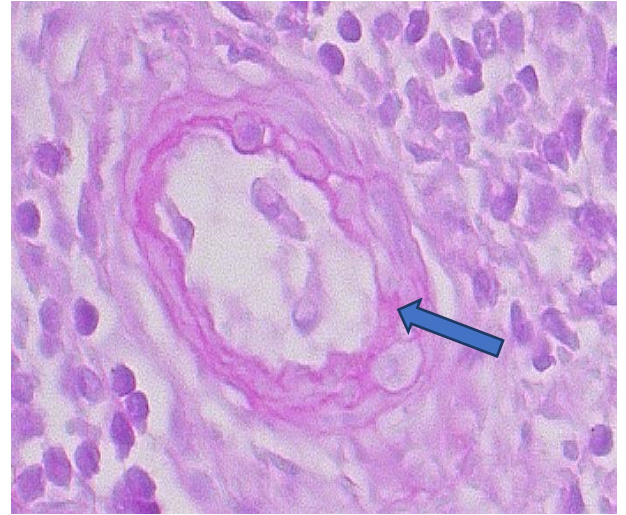


Рис. 3.109. Центральна артерія
лімфатичного вузлика. Базальна
мембрана набрякла, фуксинофільна,
ендотелій десквамований. Мак-
Манус. Ок.10, об. 100

Відомо, що макрофагальні елементи червоної пульпи здійснюють фагоцитоз не тільки корпускулярних елементів, які притікають з кров'ю, а й гемосидерину, який звільняється після розпаду еритроцитів, а за умови посиленого гемолізу еритроцитів на селезінку припадає велике функціональне навантаження.

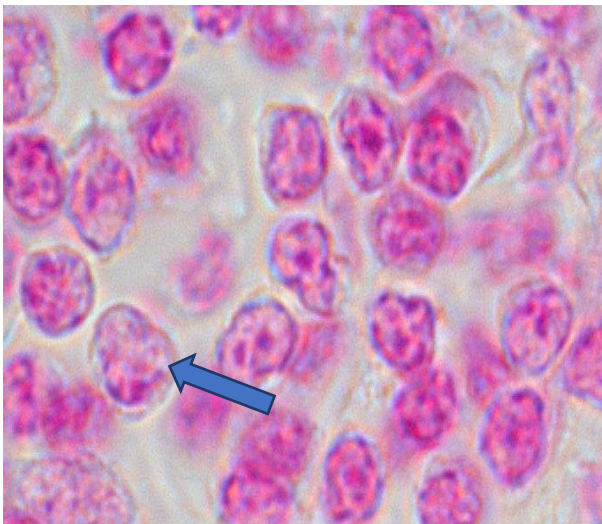


Рис. 3.110. Селезінка. Т-лімфоцити в
стані каріорексису. Перлс. Ок.10,
об. 100.

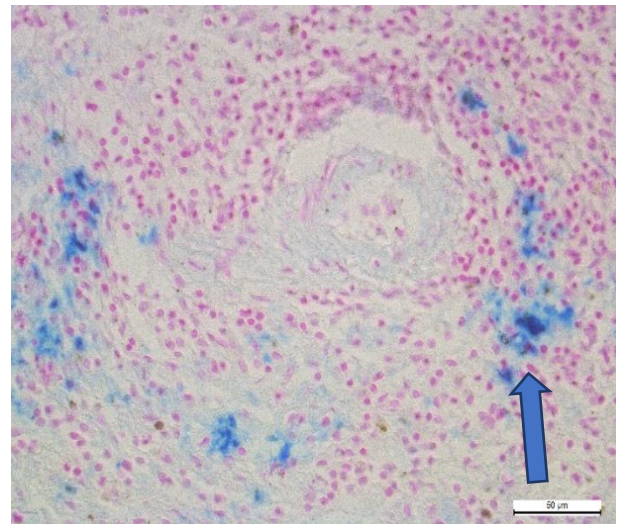


Рис. 3.111. Селезінка.
Гемосидерофаги у лімфатичному
вузлику. Перлс. Ок.10, об. 20

Сидерофагами за даного випадку найчастіше стають ретикулярні клітини селезінки. Після розпаду сидерофагів гемосидерин вільно потрапляє в міжклітинну речовину.

Внаслідок утворення великої кількості гемосидерину останній не встигав фагоцитуватися макрофагами, що проявилось значним зростанням кількості гемосидерофагів та вмісту вільного гемосидерину в білій та червоній пульпі (рис. 3.112, 3.113). Кількість гемосидерофагів та вмісту вільного гемосидерину в структурах лімфатичних вузликів, червоної пульпи значно зростала у селезінці собак за гострого клінічного перебігу отруєння.

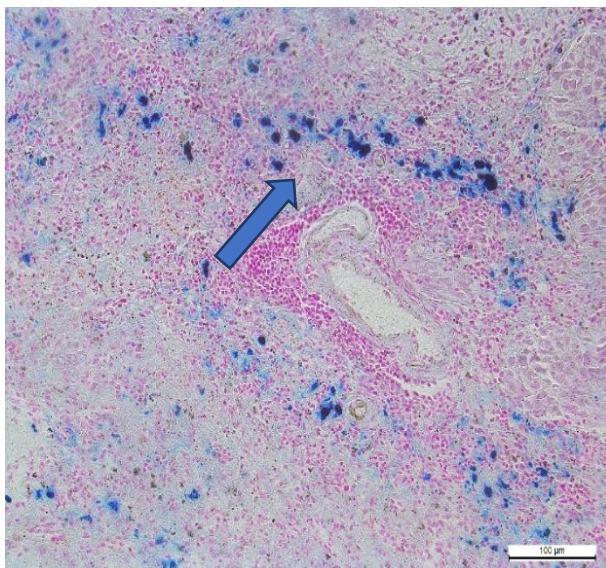


Рис. 3.112. Селезінка собаки, яка загинула через 3 години після прояву клінічних симптомів. Сидерофаги у червоній пульпі. Перлс. Ок.10, об. 20

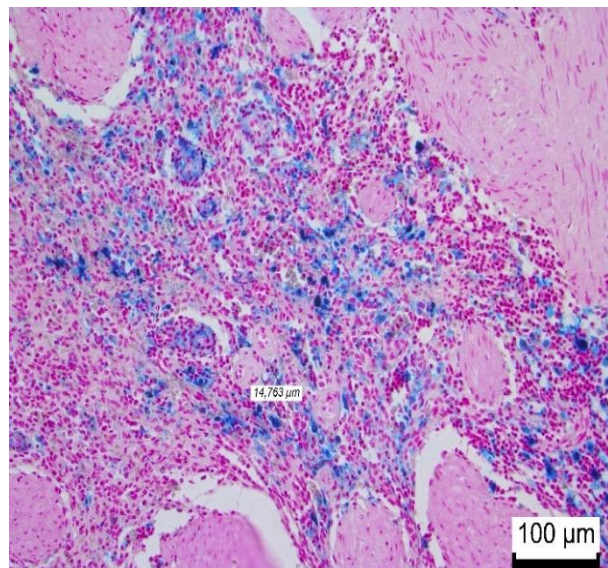


Рис. 113. Селезінка собаки, яка загинула через 5 год. після прояву клінічних симптомів. Сидерофаги у червоній пульпі. Перлс. Ок.10, об. 20

За гострого клінічного перебігу отруєння собак кровонаповнення червоної пульпи селезінки було значно меншим, відзначали значне просякання і заповнення венозних просвітів гемолізованою кров'ю (рис. 3.114). При цьому в різко розширених просвітах венозних синусів переважала гомогенна, світло-фіолетового відтінку гемолізована кров. Контури стінок венул та вен чітко визначалися внаслідок просякання їх

гемолізованою кров'ю і фуксинофілії базальних мембран (рис. 3.115). Помічено виражену дезорганізацію еластичних волокон, фрагментацію ретикулярного каркаса червоної пульпи, дилатацію дрібних вен синусів і наповнення їх гемолізованою кров'ю.

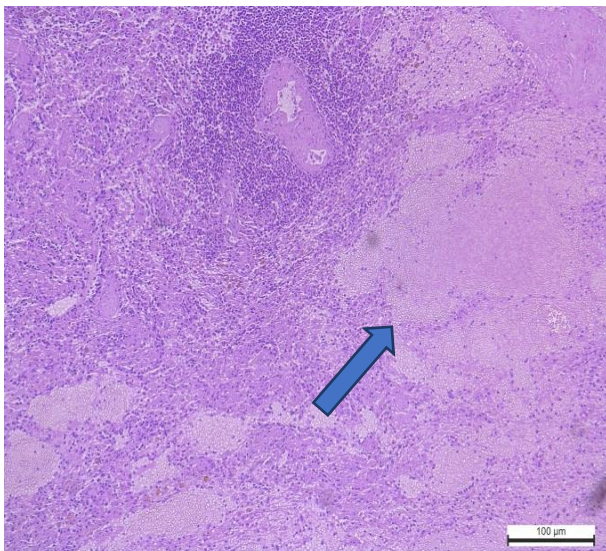


Рис. 3.114. Селезінка собаки за отруєння ізоніазидом. Червона пульпа заповнена гемолізованою кров'ю.

Мак-Манус. Ок.10, об. 10

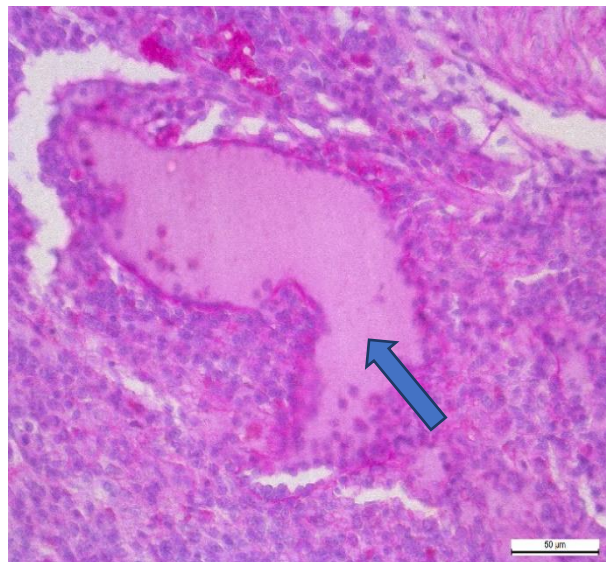


Рис. 3.115. Селезінка. Дилатація вени.

Фуксинофільна стінка венули.

Просвіт вени заповнений плазмою.

Мак-Манус. Ок.10, об. 20

Також траплялися випадки, коли просвіти венозних синусів та петель сітчастих структур ретикулума оголені та майже не містили формених елементів крові, а візуалізувалися злуцені ендотеліоцити в плетиві згорнутого фуксинофільного білка (рис. 3.116). Паралельно з цим спостерігали звуження просвіту артеріол, дистрофічні зміни еластичної мембрани та у гладком'язових волокнах. Еластична мембрана артеріол розпушена і потовщена, просочена аморфною масою. Просвіт більшості китичкових артеріол різко звужений. У пульпарних артеріях м'язового типу просвіт звужений, відзначалася дезорганізація, плазматичне просочення. Внутрішня еластична мембрана інтими потовщена. Стінки судин ставали фуксинофільними. Відзначався розвиток фібриноїдного набухання їх стінок.

Набухлі ендотеліальні клітини виступали у просвіт судин. На препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, усі структурні елементи стінок артерій потовщені, просякнуті глікопротеїнами (рис. 3.117).

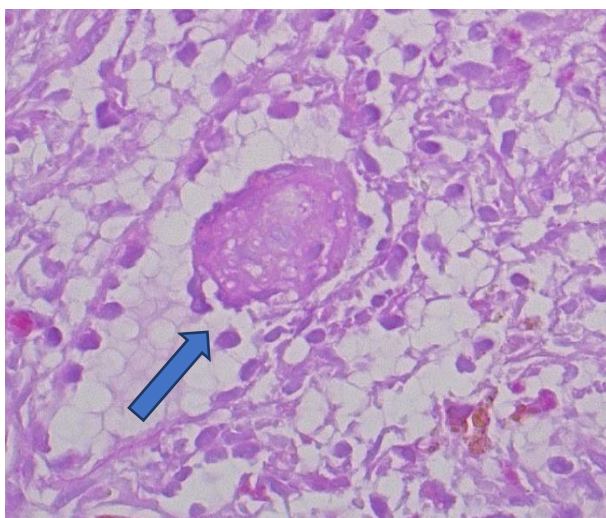


Рис. 3.116. Селезінка. Згорнутий білок із злущеним ендотелієм у просвіті венули. Мак-манус. Ок.10, об. 20

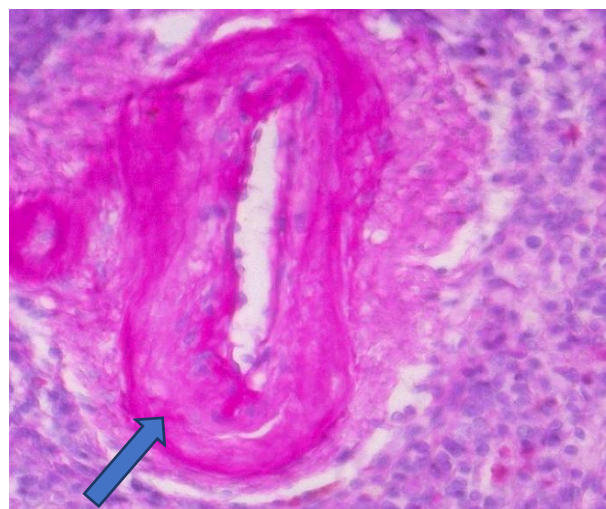


Рис. 3.117. Селезінка. Фуксинофільність структур артеріальної стінки. Мак-Манус. Ок.10, об. 40

Пронизана венозними синусами ретикулярна тканина оголена. На препаратах, забарвлених за Перлсом, стінки одних артеріол набували голубувато-синього забарвлення, що вказувало на просочення їх гемосидерином (рис. 3.118). Розвивалася редукція кровотоку в артеріолах і дрібних артеріях. Ендотелій дрібних артерій набухлий, внутрішня еластична мембрана потовщена, а шар гладком'язових волок ретушований, їх ядра лізовані, що вказує на прогресування некробіотичних процесів у стінках артеріол (рис. 3.119).

На препаратах, забарвлених за Браше, вміст РНК у цитоплазмі та ДНК у ядрах гладком'язових волокон не визначався, що, очевидно, зумовлено прогресуванням некробіотичних змін (рис. 3.120, 3.121).

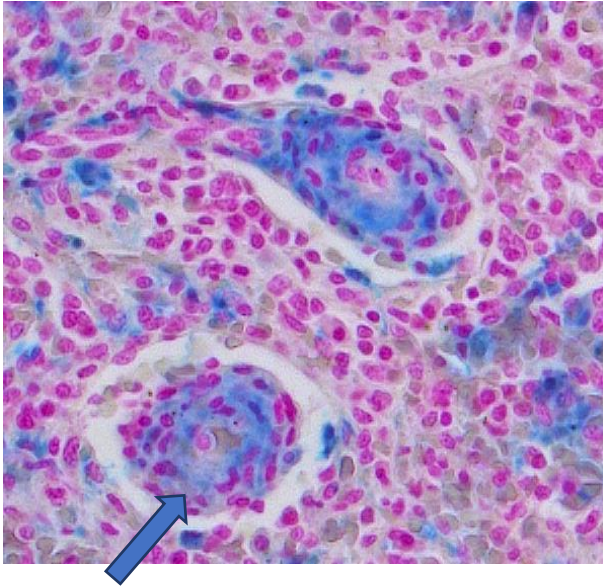


Рис. 3.118. Селезінка. Просвіт артеріол закритий, а їх стінки просочені гемосидерином. Перлс. Ок.10, об. 40

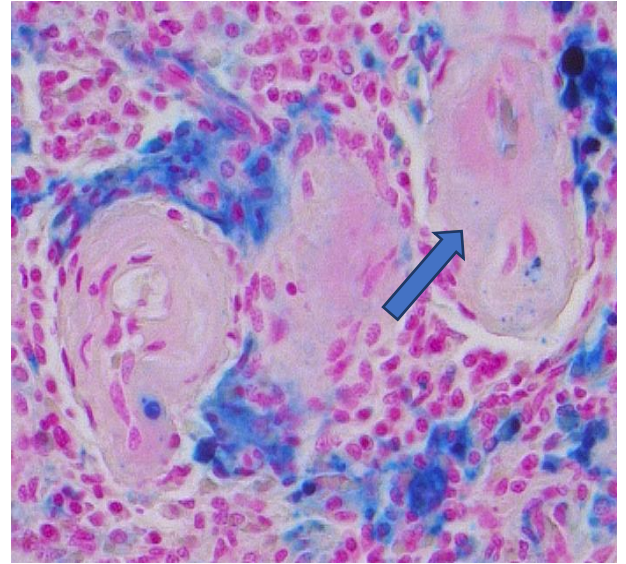


Рис. 3.119. Селезінка. Структура стінок артеріол ретушована, ядра волокон лізовані. Перлс. Ок.10, об. 40

Аналізуючи морфогістохімічні зміни у селезінці собак за отруєння ізоніазидом, необхідно відзначити, що різке порушення гемодинаміки, фізико-хімічних властивостей крові функціонально проявилось розвитком гіпоксичного стану. На різку зміну реології крові вказувала дезорганізація стінок судин, сполучнотканинного каркаса органа, дилатація вен і переповнення їх гемолізованою кров'ю та плазматичне просочення з розвитком фібриноїдного набухання та некрозу стінок артеріол та артерій. Посилений внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів призводив до різкого зниження оксигенації тканин, метаболічних процесів, зростання кількості гемосидерофагів та вмісту вільного гемосидерину у червоній пульпі і лімфатичних вузликах білої пульпи. Порушення трофіки органа і метаболізму в клітинах призводило до прогресування некробіотичних процесів у лімфоїдних елементах та сполучнотканинних структурах.

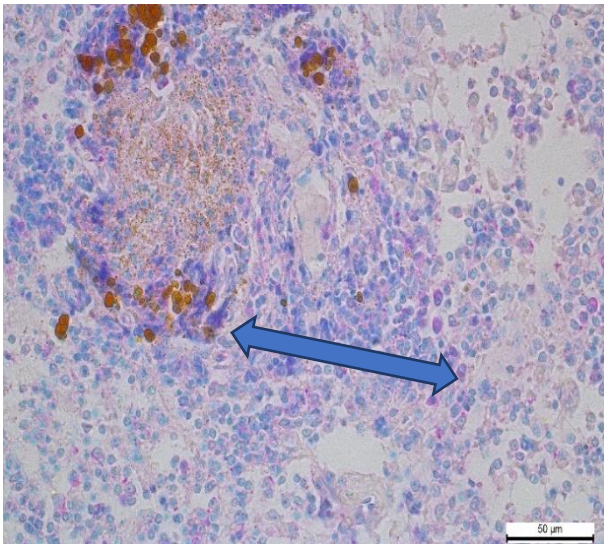


Рис. 3.120. Селезінка. Сидерофаги у лімфатичному вузлику. Різке зменшення кількості клітин у петлях сітчастих структур ретикулама.

Браше Ок.10, об. 20

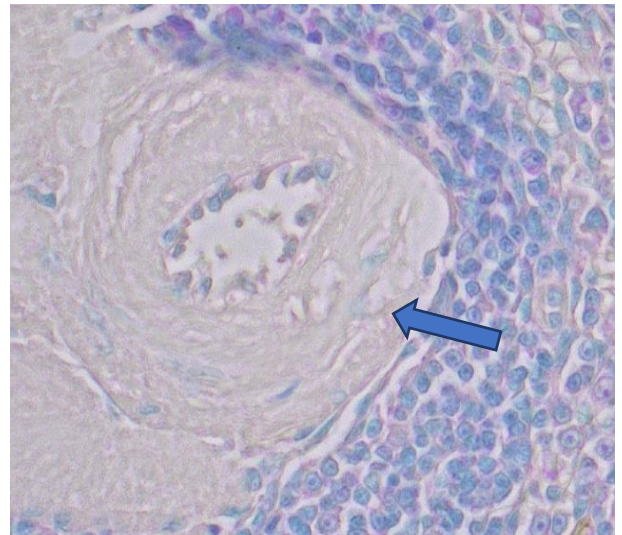


Рис. 3.121. Селезінка. Артерії. Вміст РНК у цитоплазмі та ДНК у ядрах гладком'язових волокон не виявляється. Браше. Ок.10, об. 40

Лімфатичні вузли (привушні, поверхневі шийні, печінкові і селезінкові). Макроскопічно – округлої або овальної форми, сірувато-бурого або сірувато-вишневого кольору. Сполучнотканинна капсула напружена, гладка, волога. На розрізі вологі, бурого або темно-вишневого кольору.

Картина патогістологічних змін лімфатичних вузлів собак, які гинули у різний час, дещо різнилася, що, зрозуміло, було пов'язано із фізіологічним станом тварини та отриманою дозою препарату. Спільною ознакою у всіх випадках було різке порушення гемодинаміки, яка проявилася також різкою дилатацією судин, синусів і порушенням фізико-хімічних властивостей крові. В особин за надгострого перебігу отруєння відзначали переповнення судин і синусів кров'ю та дифундування формених елементів за їх межі або вміст гемолізованої крові. У просвіті судин і периваскулярно візуалізувалися дрібнозернисті золотисто-бурі вкраплення – гемосидерин (рис. 3.122). В інших особин (за гострого перебігу клініки) – вміст крові у просвіті різко розширених судин відсутній (рис. 3.123). При цьому лімфатичні вузлики

кіркової речовини мали збережену структуру і були густо заселені лімфоїдними клітинами. (рис. 3.124). Однак, більшість лімфоїдних елементів була в стані каріорексису й лізису (рис. 3.125).

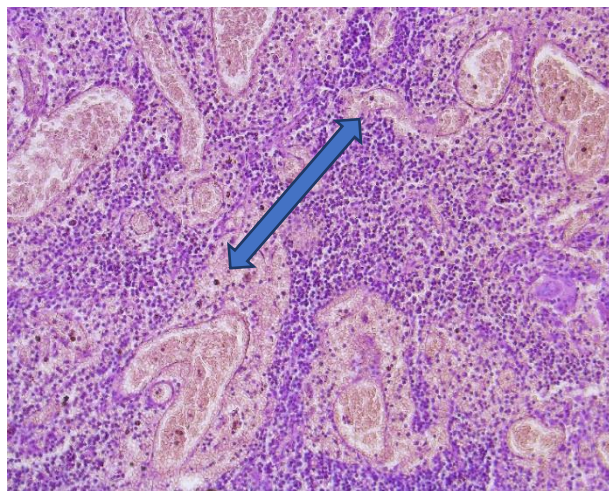


Рис. 3.122. Лімфатичний вузол.
Дилатація судин, переповнення їх кров'ю та дифундування крові за межі судин. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

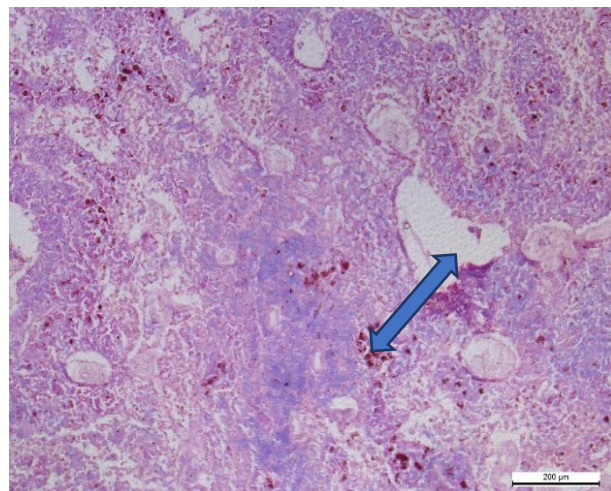


Рис. 3.123. Лімфатичний вузол.
Мозкова зона. Вміст крові у розширених судинах відсутній. Зернисті скупчення бурого кольору в центральних синусах. Браше. Ок. 10, об. 10

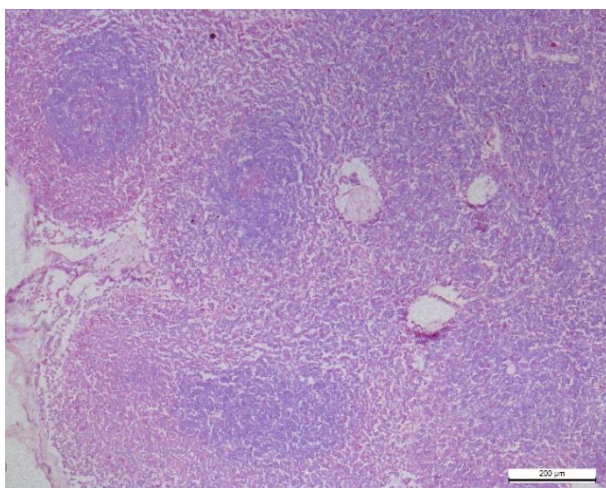


Рис. 3.124. Лімфатичний вузол.
Кіркова зона. Капсула розволоknена. Лімфатичні вузлики густо заселені лімфоцитами. Браше. Ок. 10, об. 10

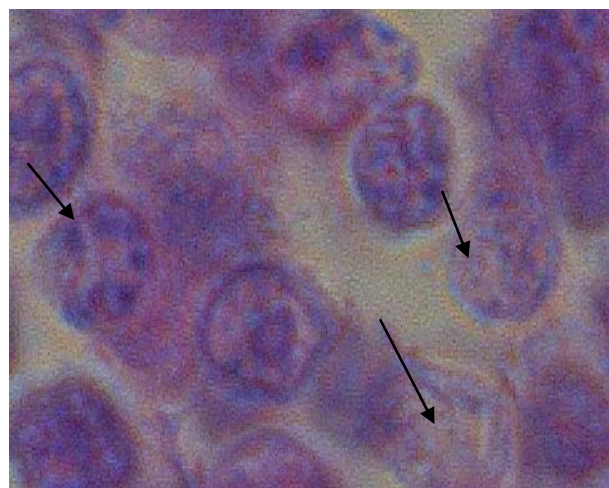


Рис. 3.125. Лімфатичний вузол.
Лімфоїдні елементи в стані каріорексису й лізису. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 100

У медулярній зоні лімфатичних вузлів просвіт синусів та венул різко розширений. Вenuли не містили формених елементів крові, ендотеліоцити переважно стінок десквамовані, базальна мембрана місцями гомогенізована (рис. 3.126). Берегові ендотеліальні клітини мозкових синусів набували заокруглених форм, втрачали синтеціальні зв'язки, а їх цитоплазма вміщувала золотисто-бурий пігмент. Трансформуючись у макрофаги, ендотеліальні клітини змінювали форму і величину та вільно розміщувались у просвіті синусів (рис. 3.127).

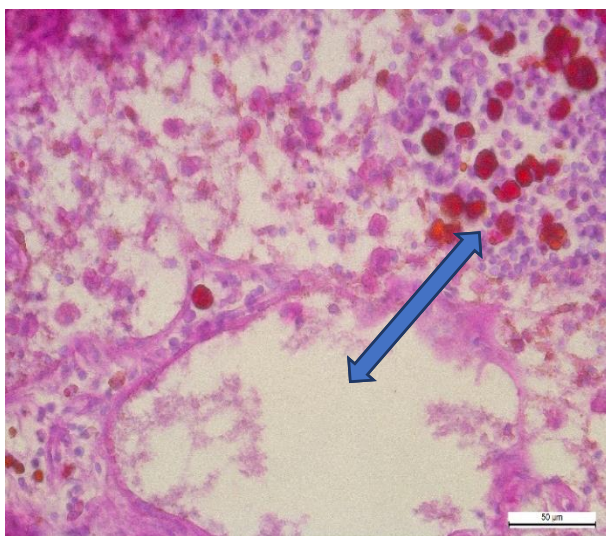


Рис. 3.126. Вenuла розширена, не містить формених елементів крові. Стінки місцями гомогенізовані. Гемосидерофаги. Мак-Манус

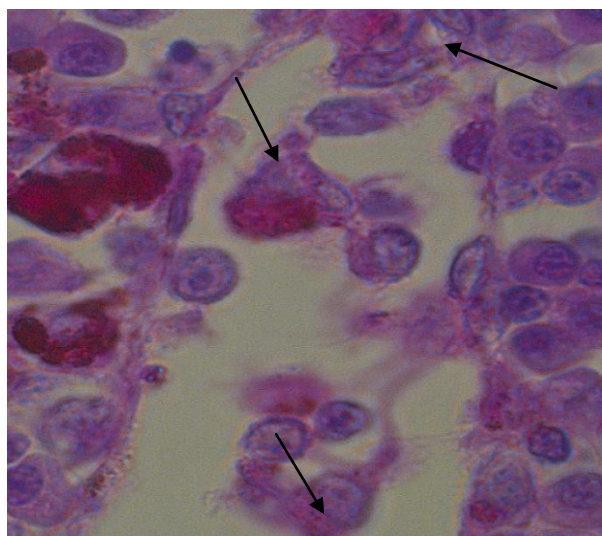


Рис. 3.127. Лімфатичний вузол. Гіпертрофія та вкраплення бурого пігменту в цитоплазмі ендотеліальних клітин синуса. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 100

Інтравакулярний гемоліз еритроцитів активізував трансформацію ендотеліальних, ретикулярних клітин лімфатичного вузла в сидерофаги. Гістохімічна реакція за Перлсом показала, що цитоплазма гіпертрофованих макрофагів набувала кольору берлінської лазурі, що вказувало на присутність залізовмісного пігменту – гемосидерину в цитоплазмі макрофагів. Гемосидерин у вільному стані з'являється внаслідок гемолізу еритроцитів. Зростання його вмісту в лімфатичних вузлах стимулювало

трансформацію ретикулярних та ендотеліальних клітини мозкових тяжів у макрофаги. Трансформовані ендотеліальні, ретикулярні клітини у гемосидерофаги зазнавали своєрідних змін: втрачали відростки, набували синьо-голубуватого відтінку та округлих форм (рис. 3.128). У собак, які гинули пізніше 5–6 годин після проявів симптомів отруєння, виявляли значно більшу кількість сидерофагів у центральних синусах (рис. 3.129). Виявлені зміни вказували на дезінтеграцію ретикулярної сітки синусів та порушення базальної мембрани венул.

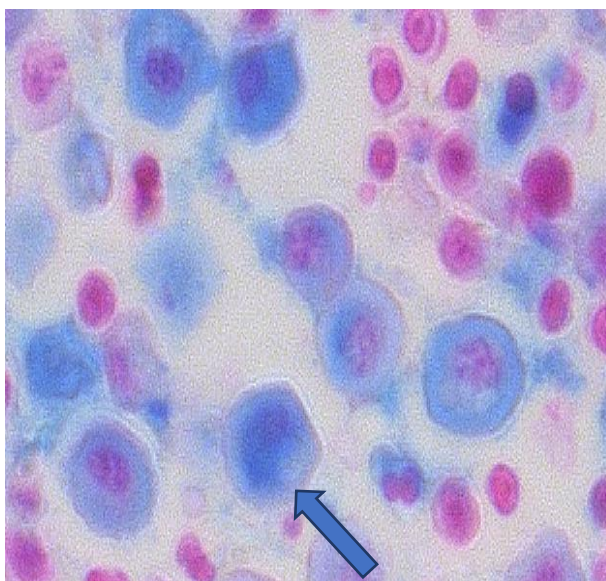


Рис. 3.128. Центральний синус лімфатичного вузла. Сидерофаги.
Перлс. Ок. 10, об. 100.

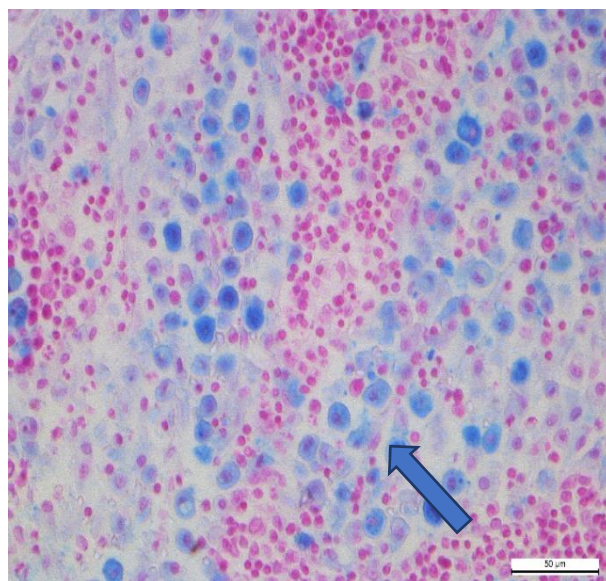


Рис. 3.129. Лімфатичний вузол. Центральні синуси заповнені сидерофагами. Перлс. Ок. 10, об. 10

Зрозумілим є той факт, що за більш тривалого перебігу токсикозу (гострий перебіг отруєння) інтенсивніше виражений гемоліз еритроцитів, а відповідно, і більший вміст звільненого гемосидерину, який повною мірою не встигали фагоцитувати сидерофаги. Вільний гемосидерин виявляли у міжклітинній речовині, а в розширених центральних синусах хаотично розміщені сидерофаги на різній стадії свого розпаду (рис. 3.130).

На препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, різні за величиною сидерофаги набували бурого забарвлення. Серед лімфоїдних елементів

мозкових тяжів чітко виділялися значно більші клітини, цитоплазма яких заповнена золотистими крупинами, але частіше – дифузними грудками бурого пігменту, який, зливаючись, повністю заповнює всю цитоплазму (рис. 3.131).

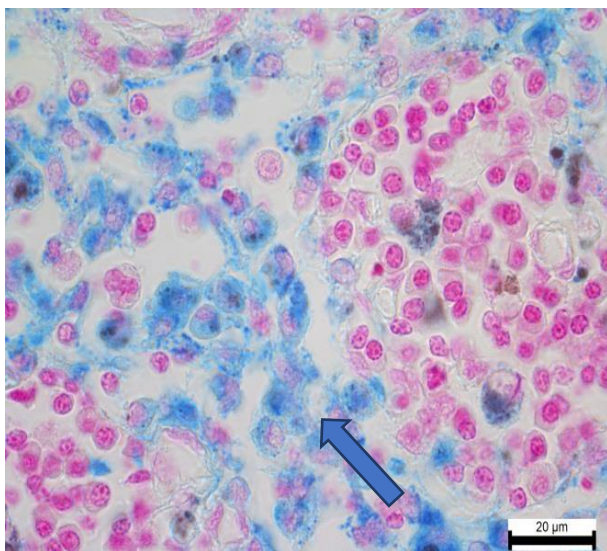


Рис. 3.130. Центральний синус лімфатичного вузла. Сидерофаги на різній стадії розпаду. Накопичення гемосидерину в міжклітинній речовині. Перлс. Ок.10, об.40

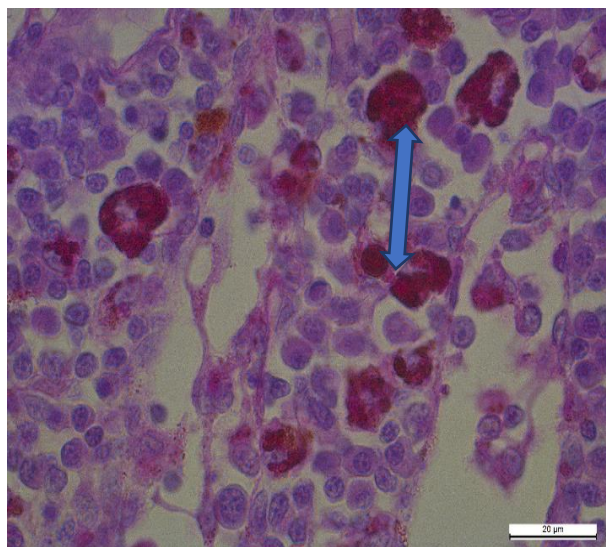


Рис. 3.131. Лімфатичний вузол. Гемосидерофаги в мозкових тяжах. Мак-Манус. Ок.10, об. 40

Звужені мозкові тяжі лімфатичних вузлів розпушено заповнені клітинами. На препаратах, забарвлених за Браше, серед лімфоцитів проглядаються плазматичні клітини із слабо піронінофільною цитоплазмою. Ретикулярні волокна різко розширених центральних синусів порушені, що вказувало на дезінтеграцію ретикулярної сітки синусів та базальної мембрани венул (рис. 3.132). На препаратах, забарвлених за Мак-Манусом, у судинах мозкової зони відзначали набухання й гомогенізацію стінок артеріол з набуханням ендотелію та просякання їх PAS-позитивними сполуками. Це вказувало на плазморагію, накопичення білкових мас та розвиток фібриноїдного набухання стінок судин (рис. 3.133). Прогресувала дезінтеграція еластичних, ретикулярних волокон трабекул, стінок артеріол.

Система судин лімфатичних вузлів забезпечує дренаж усіх органів організму. Узагальнюючи отримані результати морфогістохімічних досліджень лімфатичних вузлів, необхідно вказати, що за отруєння собак ізоніазидом відзначається різке розширення просвіту синусів, венул, вен, дезорганізація колагенових, ретикулярних волокон і трансформація ретикулярних клітин у сидерофаги. Це було зумовлено гемолізом еритроцитів та вказувало на різке порушення гемодинаміки, фізико-хімічних властивостей крові і спричинило гіпоксичний стан, порушення метаболізму та розвиток некробіотичних змін у лімфоїдних елементах кіркової, паракортикальної зони та мозкових тяжах.

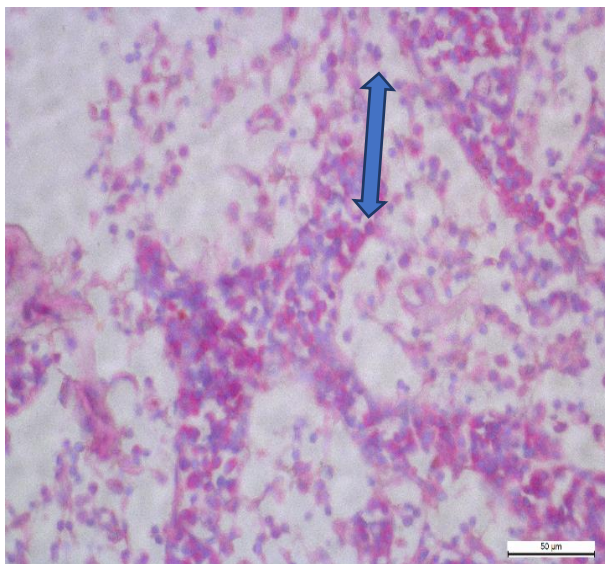


Рис. 3.132. Мозкові тяжі лімфатичного вузла звужені. Дезінтеграція ретикулярного каркаса розширених синусів. Браше. Ок.10, об. 20

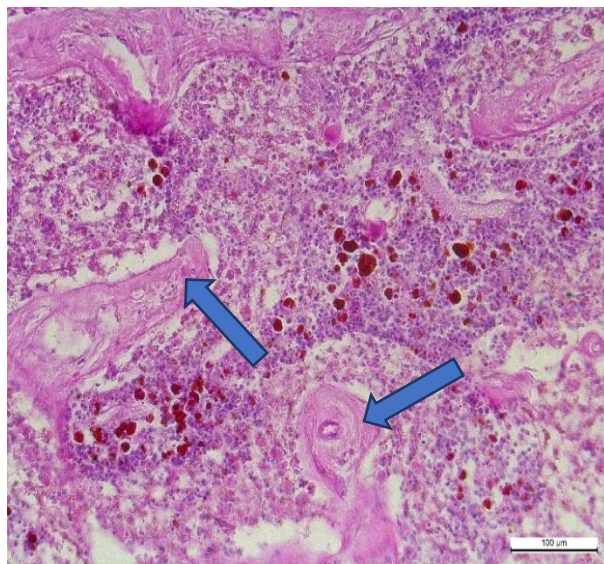


Рис. 3.133. Лімфатичний вузол. Трабекули, стінки артеріол розпушені та просякнуті PAS-позитивними сполуками. Мак-Манус. Ок.10, об. 10

Руйнування ретикулярного каркаса, трансформація ретикулярних клітин у гемосидерофаги та збільшення їх кількості у червоній і білій пульпах селезінки та центральних синусах і м'якушевих тяжах лімфатичних вузлів зумовлене надмірним утворенням гемосидерину внаслідок внутрішньосудинного гемолізу еритроцитів.

Результати морфологічних досліджень периферичних органів імунної системи дозволяють стверджувати, що у собак за отруєння ізоніазидом прогресували гемодинамічні порушення, відбувалися зміни стану фізико-хімічних властивостей крові (гемоліз еритроцитів, тромбоз). Це лягло в основу порушення трофіки, метаболічних процесів і розвитку дистрофічно-некробіотичних змін у всіх структурних елементах селезінки й лімфатичних вузлів.

3.2.8. Мікроскопічні зміни в головному мозку собаки за отруєння ізоніазидом

Мікроскопічні зміни в головному мозку собак характеризувалися неспецифічними ознаками, які більше притаманні для гострої інтоксикації та гіпоксії. За гістологічного дослідження мозкових оболонок виявляли її потовщення, зумовлене розпушення колагеново-еластичних волокнистих структур, просякання їх міжволокнистого просвіту трансудатом та еритроцитами. Вenuли, капіляри розширені, переповнені кров'ю, місцями цілісність їх стінок порушена (рис. 3.134).

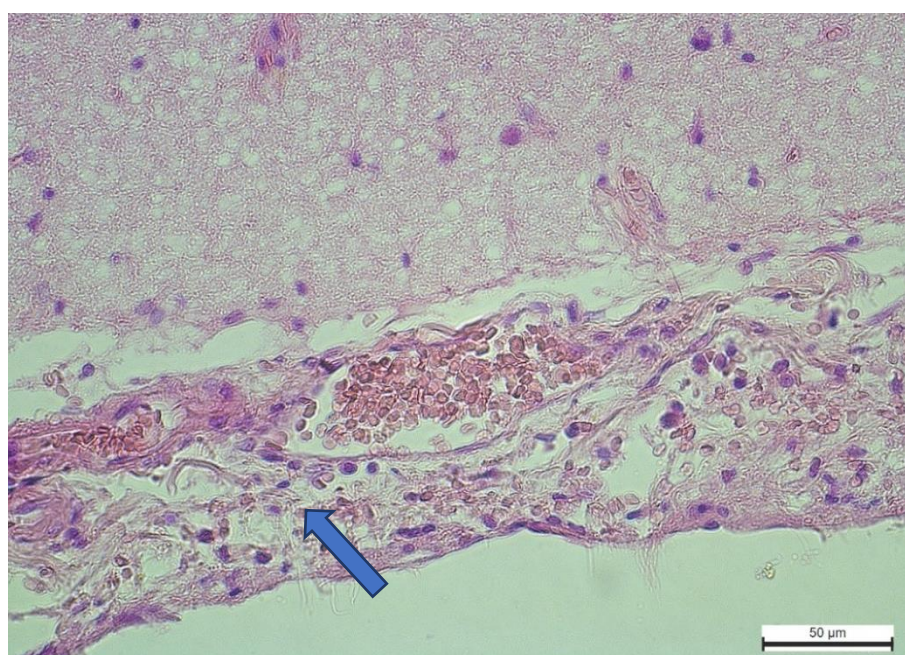


Рис. 3.134. Мозкові оболонки собаки. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 40

У корі головного мозку, мозочку, довгастому мозку у собак за надгострого перебігу отруєння відзначали гостре повнокров'я судин мікроциркуляторного русла, плазматичне просякання стінок та крововиливи. Стінки венул набряклі, просочені гемолізованою кров'ю, просвіт їх різко розширений, а в ендотеліоцитах розвивалися деструктивні процеси, що призводило до інтенсивного виходу еритроцитів за межі стінок мікросудин (рис. 3.135). Крововиливи виникали як шляхом діapedезу, так і розриву дрібних венозних судин (рис. 3.136).

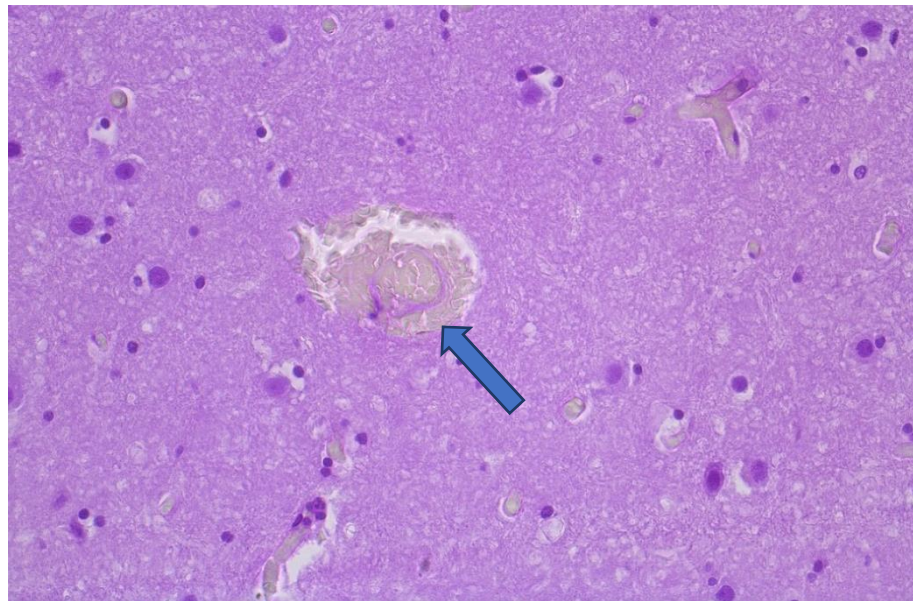


Рис. 3.135. Мозок собаки. Повнокров'я. Просякання стінки венули гемолізованою кров'ю. Діapedезний крововилив. Мак-Манус. Ок.10, об. 40

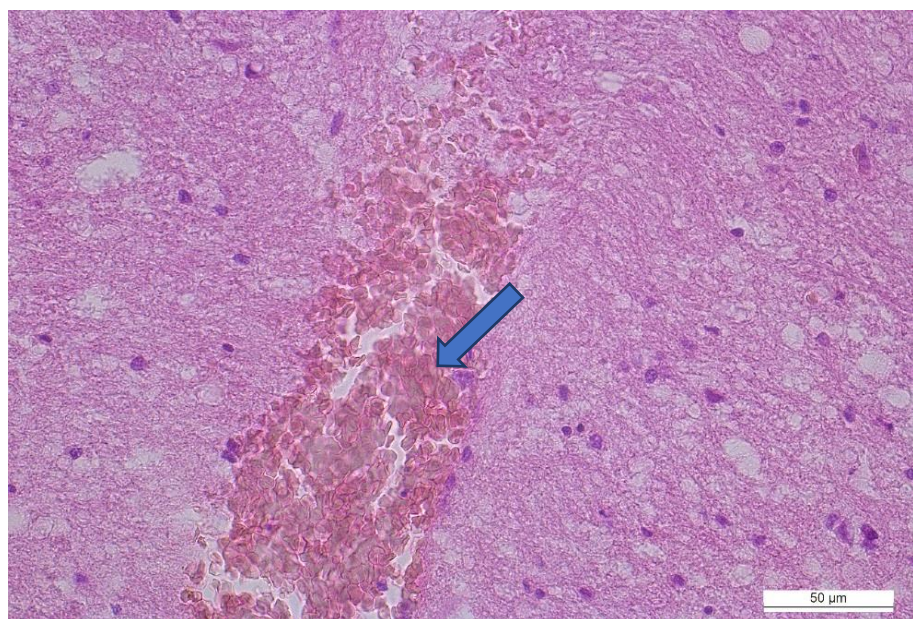


Рис. 3.136. Крововилив у мозок собаки. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 40

Крововиливи виявляли і субстанції кори півкуль мозочка (рис. 3.137). Розлади кровообігу зумовили порушення транспортних систем, сприяли розвитку ацидозу, підвищенню проникності судин, набряку, дистрофічним змінам компонентів гематоенцефалічного бар'єра, нейронів. У стовбуровій частині мозку на тлі гіперемії, стазу, адгезії еритроцитів яскраво виражений набряк субстанції мозку (рис. 3.138).

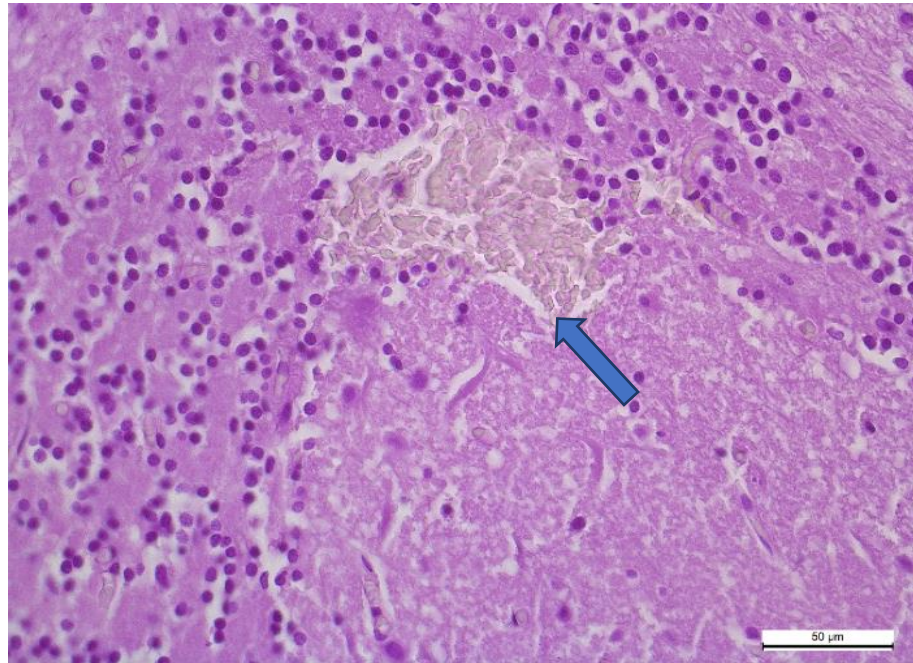


Рис. 3.137. Мозочок. Крововилив. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 40

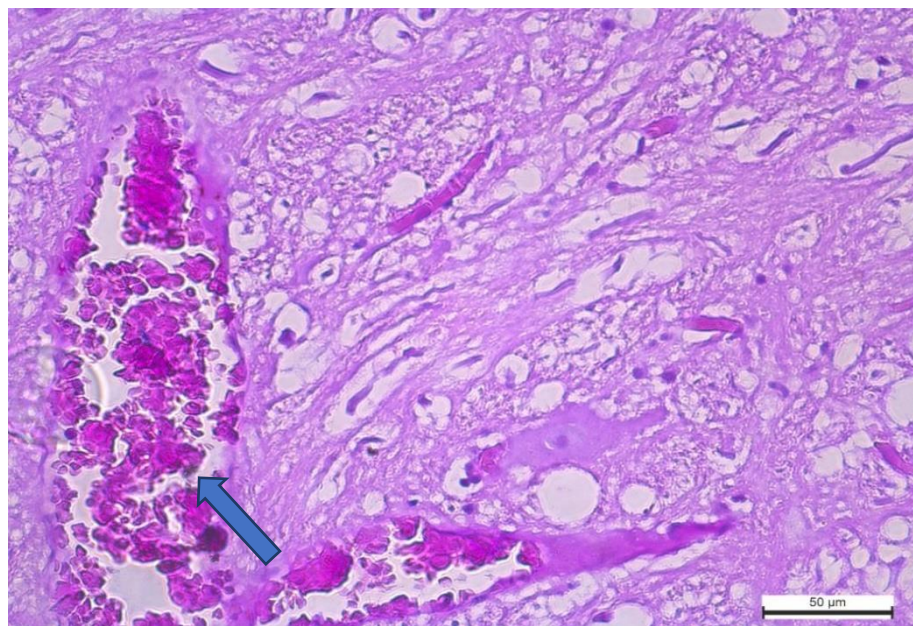


Рис. 3.138. Ствобурова частина мозку. Гіперемія. Адгезія еритроцитів.

Мак-Манус. Ок.10, об.40

У собак за гострого перебігу клінічної картини у головному мозку істотно виражені явища стазу у венозному відділі мікроциркуляторного русла. Стінки венул розширені, просвіт заповнений адгезивними формами еритроцитів. Структурні зміни мікроциркуляторного русла сприяли сповільненню кровотоку і викликали недостатню оксигенацію нейронів і гліального комплексу. Яскраво виступав периваскулярний набряк, який найінтенсивніше візуалізувався у субкотрикальній і проміжній частині мозку, де спостерігали утворення криброзних полів (рис. 3.139).



Рис. 3.139. Мозок. Периваскулярний і перицелюлярний набряк. Нісль.

Ок.10, об. 20

Світлооптично виявлений периваскулярний набряк вказував на порушення контактів мембран відростків гліальних клітин та самих гліоцитів. Дезорганізація транспортних механізмів у системі гемомікроциркуляції сприяла дистрофічним змінам в гліальному комплексі і нейронах. У корі головного мозку простежувались зони просвітлення та гістоструктурні зміни в зірчастих та пірамідних нейронах. Зірчасті клітини здуті, набували неправильної округлої форми, контури нечіткі. Клітини

слабо вбирали барвник, що вказувало на зниження хроматофільної речовини. Більшість зірчастих клітин містила вакуолі або перетворювалася на прозорий міхурець. Їх ядра деформовані, слабо забарвлені, частіше розміщувались у центрі або зсувалися на периферію клітини. Найчастіше такі зміни виявляли в нейроцитів II, III шарів кори головного мозку. Виявлені гістоструктурні зміни зірчастих нейронів у вигляді гідропічної дистрофії вказують на порушення білково-водно-електролітичного обміну та зміни колоїдно-осмотичного тиску в клітинах (рис. 3.140, 3.141).

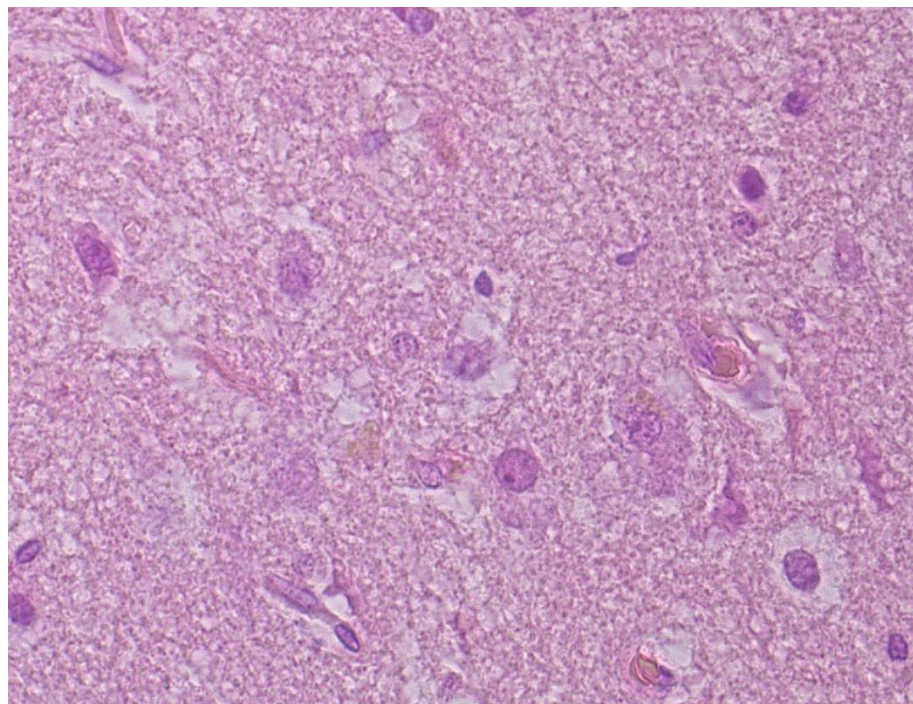


Рис. 3.140. Мозок собаки. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 40

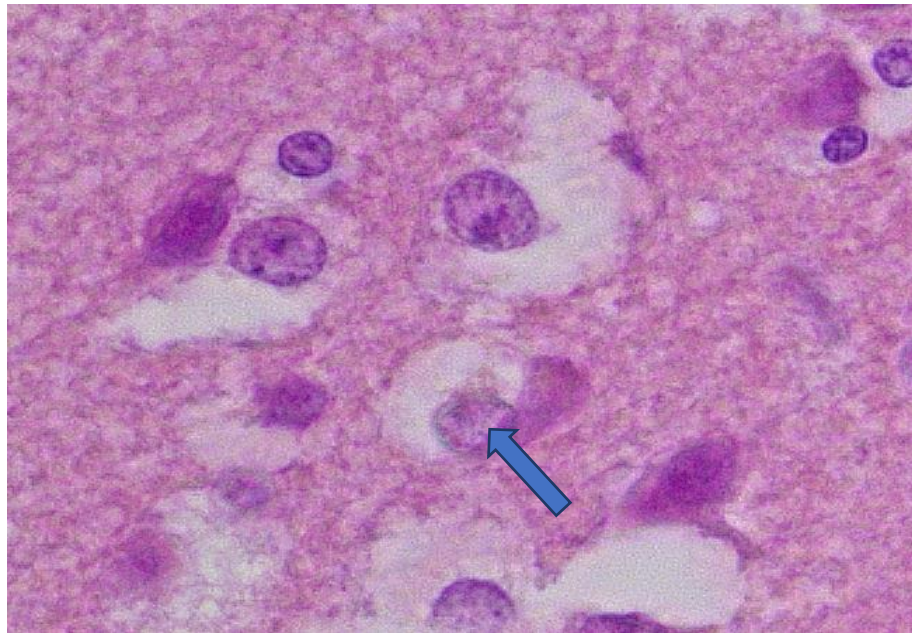


Рис. 3.141. Гіропічна дистрофія зірчастих нейронів лобної ділянки кори головного мозку. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об.100

У пірамідних клітинах ядро з деформованими контурами і периневтральною базофільною інкрустацією. Контури ядер ставали видовженими, самі ядра гіперхромні, ядерця в них не визначалися. Цитоплазма в окремих клітинах повністю втрачала нормальну будову, ставала гомогенною, окремі відростки добре профарбовувалися, набували звивистої форми, ядра не проглядалися (рис. 3.142, 3.143).

Морфологічна картина змін показує, що пусковим фактором у розвитку нейроінтоксикації є розлади гемоциркуляції. Це зумовило порушення роботи транспортних систем трофіки, гіпоксію, зміни водно-електролітичного обміну і сприяло активному розвитку дистрофічно-некробіотичних процесів у лобних ділянках півкуль головного мозку.

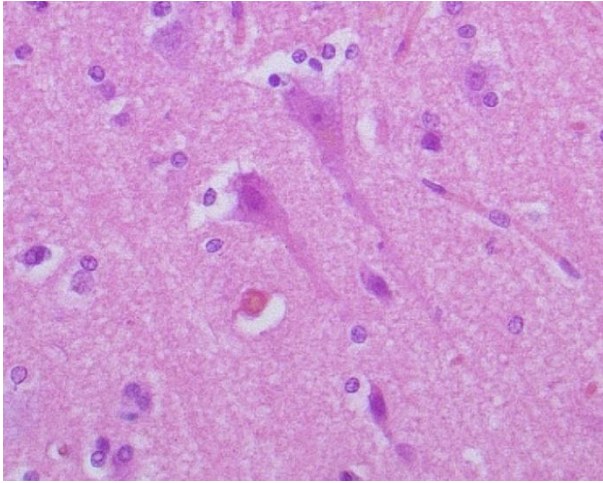


Рис. 3.142. Кора головного мозку.
Пікноформність пірамідних клітин.
Перегліальний набряк. Гематоксилін
та еозин. Ок.10, об.40

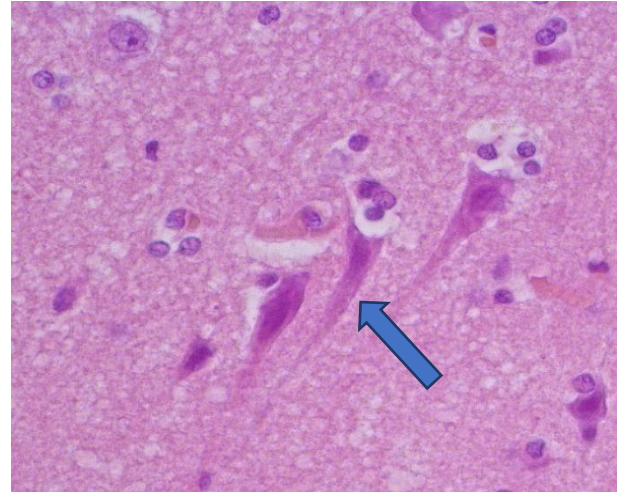


Рис. 3.143. Кора головного мозку.
Пікноформність пірамідних клітин.
Вокуольна дистрофія зірчастої
клітини. Перегліальний набряк.
Гематоксилін та еозин. Ок.10, об.40

Найбільш яскраві зміни спостерігалися в структурно-функціональних формуваннях ретикулярної формації, яка є складним рефлекторним центром, що сполучає спинний мозок, мозочок, кору великого мозку і гіпоталамічну ділянку. Гістоструктура більшості мультиполярних нейронів, які розміщувалися в переплетеній сітці нервових волокон, зазнавали глибоких незворотних змін. Ядра таких мультиполярних нейронів втрачали оболонку, лізувалися, контури клітин ставали розпливчасті і визначалися у вигляді «клітин-тіней», що вказувало на прогресування некробіотичних процесів у нейронах (рис. 3.144).

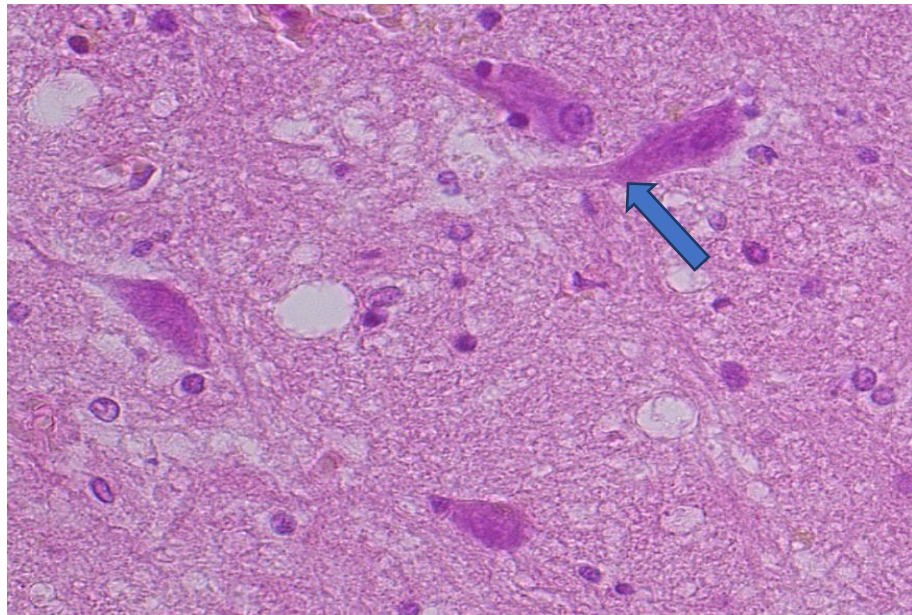


Рис. 3.144. Мозок собаки. Пірамідні клітини. «Клітини-тіні». Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 40

У півкулях мозочку відзначали порушення однорядного розміщення еферентних грушоподібних гангліозних клітин, спричинене структурними змінами темних та світлих клітин Пуркінє середнього шару. Зрозуміло, що нервові волокна провідних шляхів також руйнувалися. У середньому шарі кори мозочка проглядалися осередки випадіння гангліозних клітин. У нейронах, де розвивалися процеси каріоцитолізу, клітини некротизувалися, а в цих місцях виявляли поля дифузного і вогнищевого випадіння клітин (рис. 3.145).

У тих гангліозних клітинах, які ще світлооптично візуалізувалися, простежували зміни дистрофічного та некротичного характеру. Часто в цитоплазмі гангліозних клітин спостерігали гомогенізацію, втрату ядрами оболонки, в результаті чого в центрі клітин залишалася погано сформована базофільна маса без ядерця. Часто виявляли деформовані гангліозні клітини тільки за контурами. Вони перебували в стані коагуляційного некрозу (рис. 3.146, рис. 3.147).

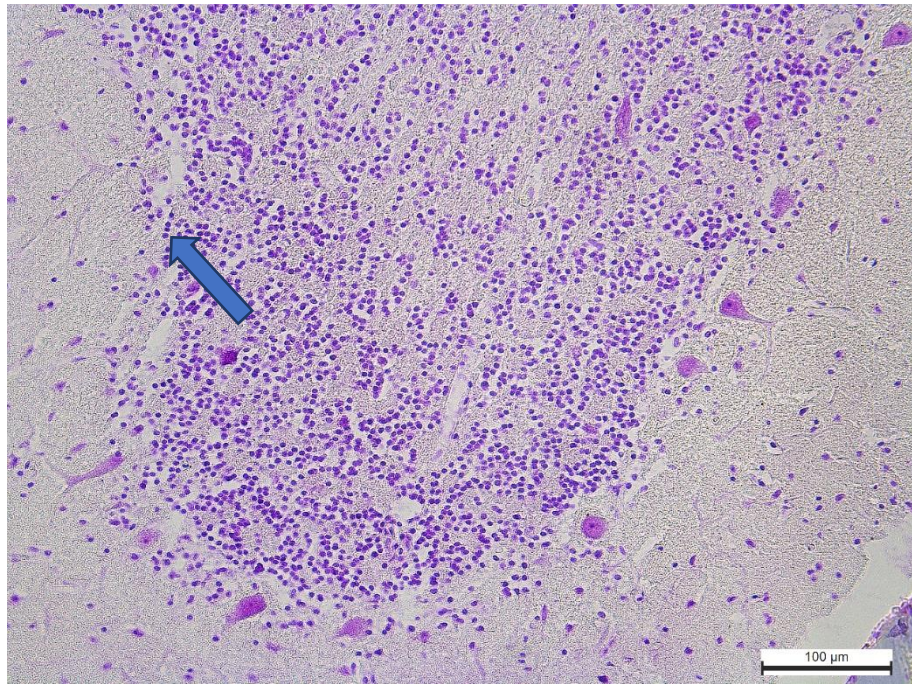


Рис. 3.145. Мозочок собаки. Осередки випадіння клітин Пуркін'є. Ніссль.

Ок.10, об.20

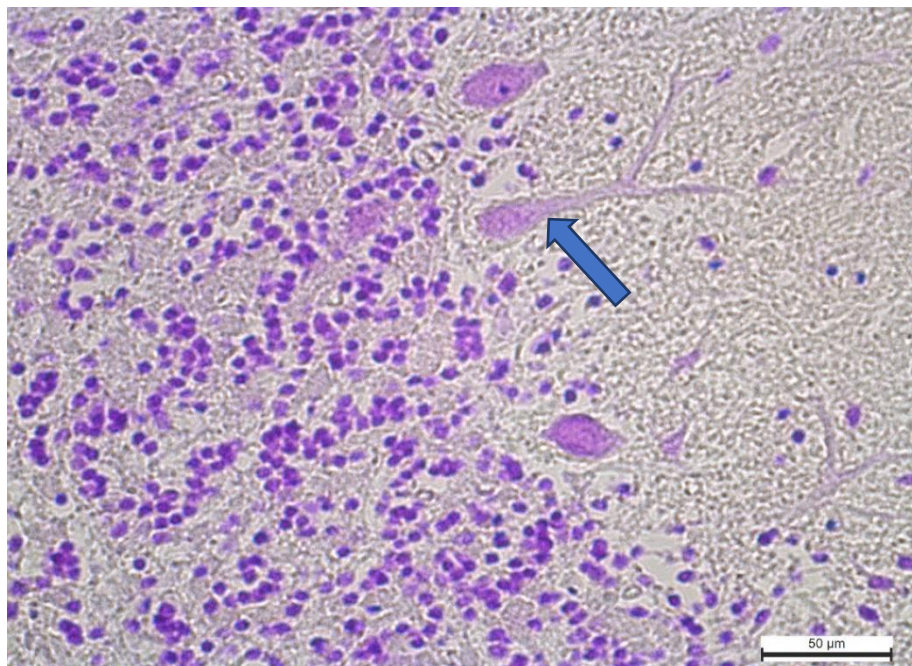


Рис. 3.146. Кора мозочка собаки. Пікноформні клітини Пуркін'є. Ніссль. Ок.

10, об. 40

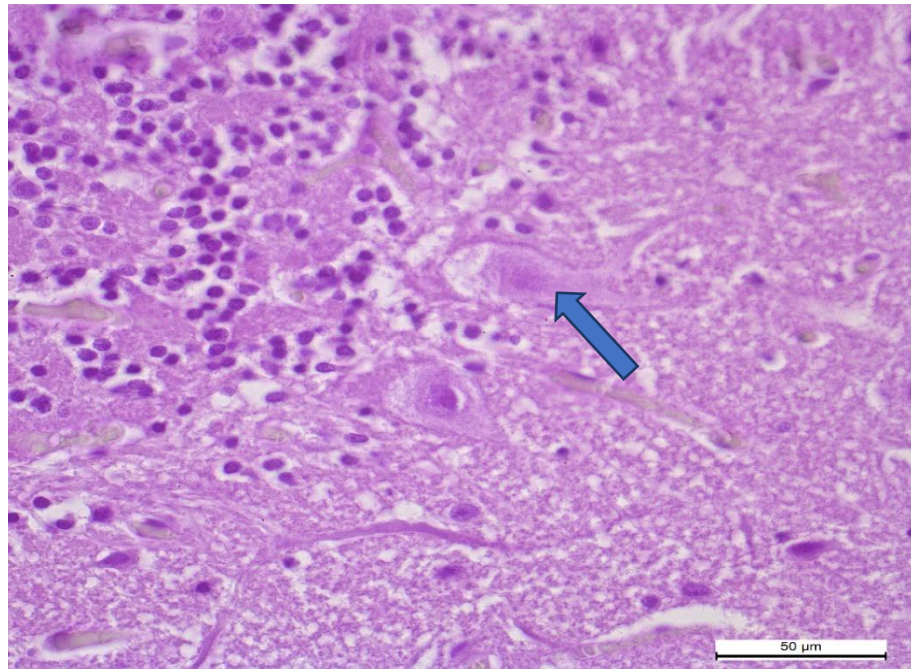


Рис. 3.147. Кора мозочка собаки. Гідрофія клітин Пуркінє.
Гематоксилін та еозин

Цитоплазма інших клітин з осередками просвітлення, ядра деформовані, клітини набували світлішого забарвлення і перебували в стані вакуольної дистрофії. Деструктивні зміни спостерігали в нервових волокнах провідних шляхів. Морфологічні зміни відображали стан важкого внутрішньоклітинного набряку і спричинювали прогресуюче порушення трофіки нервових клітин.

Водночас переважав набряк та значне порушення структури нервових волокон. Волокна переважно звивисті, з втраченими контурами, локально надмірно товсті або тоненькі. Ці процеси поєднувалися з перичелюлярним набряком гліальних клітин, що спричинило морщення олігодендоцитів та їх інтенсивніше забарвлення, це вказувало на утворення регресивних форм гліоцитів. Складалося враження, що олігодендроцити розміщувались у надутих, сумбурно розміщених прозорих міхурцях, заповнених рідиною. Виявлені мікроструктурні зміни створювали вигляд спонгіозності ретикулярній формації. Окрім того, виділялися без'ядерні нейрони з гомогенною цитоплазмою, нечіткими розпливчастими контурами, що вказувало на цитоліз клітин (рис. 3.148).

У довгастому мозку незворотніх змін зазнавали нейрцити і нервові волокна. Відзначали набряк, набухання, деструкцію, розплавлення та фрагментацію мієлінових волокон (рис. 3.149). Значна частина нейронів ядерних формувань втрачала ядра, їх цитоплазма ставала гомогенною, набувала незвичних форм – «клітин-тіней», що вказувало на відмирання клітин (рис. 3.150). Виявлені на гістологічному рівні зміни вказують на незворотність деструктивних змін у головному мозку собак за отруєння ізоніазидом.

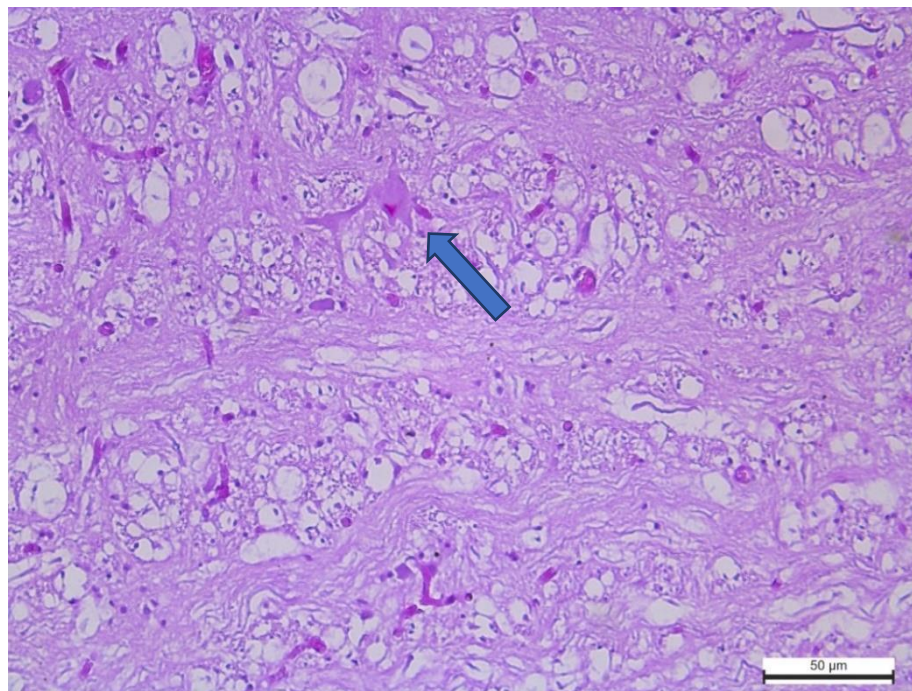


Рис. 3.148. Ретикулярна формація стовбурової частини мозку собаки. Спонгіозність стовбурової частини мозку, «клітини-тіні», перичелюлярний набряк. Мак-Манус. Ок.10, об.20

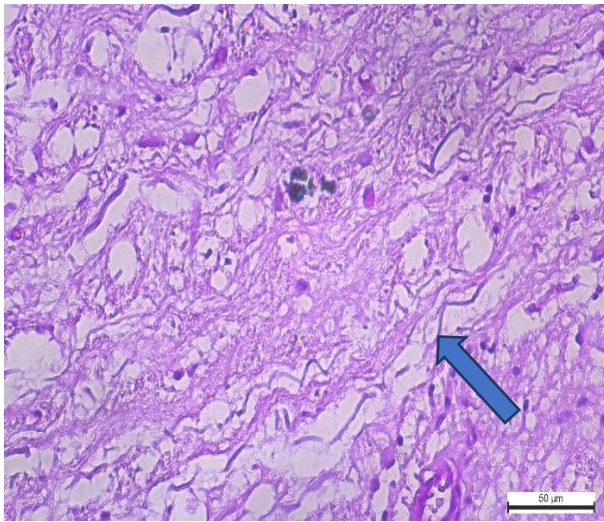


Рис. 3.149. Довгастий мозок.
Деструкція, розплавлення та
фрагментація мієлінових волокон.
Мак-Манус. Ок.10, об.40

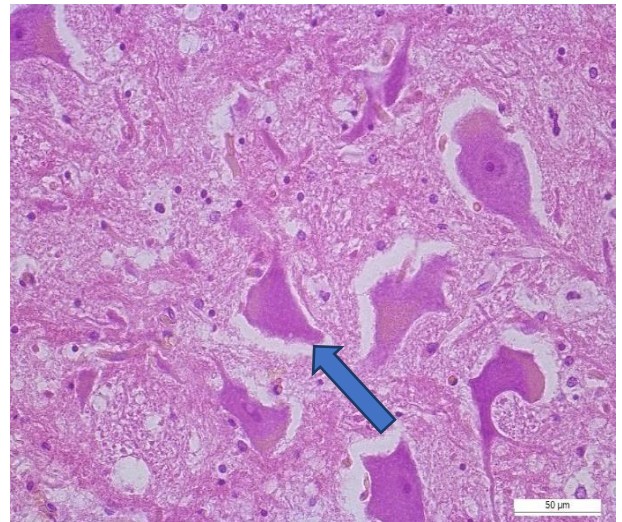


Рис. 3.150. Фрагмент ядерного
утворення довгастого мозку. Клітини-
тіні. Гематоксилін та еозин. Ок.10,
об.40

Нервовим симптомам за отруєння собак ізоніазидом передували яскраво виражені морфологічні зміни в головному мозку. Виражений набряк, дистрофічно-некротичні процеси нейроцитів ядерних формувань, деструкція численних нервових волокон, регресивні зміни в гліальних клітинах білої речовини призводили до порушення міжклітинних зв'язків та взаємовідносин між різними частинами головного мозку.

Проведені гістологічні та гістохімічні дослідження лобної ділянки кори, мозочка та стовбурової ділянки мозку дали можливість визначити характер цих змін і визначитим їх морфологічну картину. Дистрофічні, некробіотичні зміни в нейронах, регресивні процеси в нейрогліальному комплексі у головному мозку показали, що пусковим фактором у розвитку нейроінтоксикації є розлади гемоциркуляції, що зумовили порушення роботи транспортних систем трофіки, гіпоксію, зміни водно-електролітичного обміну і сприяли дезорганізації всіх біохімічних процесів у клітинах. У різних формаціях головного мозку (лобній ділянці, мозочку, стовбуровій частині мозку) у нейрогліальному комплексі переважали регресивні форми, прогресували перичелюлярні та периваскулярні набряки, ангіоз, порушення

структури стінок мікросудин, венул, артеріол, крововиливи, вакуольна дистрофія зірчастих нейронів, пікнотичні форми пірамідних клітин, утворення «клітин-тіней» серед ядерних утворень довгастого мозку. Окрім того, у мозочку відзначали випадіння клітин Пуркінє, а в ретикулярній формації спонгіозність та порушення структурної організації нервових волокон. Виявлені гістологічні зміни вказують на розвиток дисциркуляторної енцефалопатії токсико-гіпоксичного генезу.

Висновки до розділу 3

Гістологічними та гістохімічними методами дослідження встановили характер і динаміку розвитку змін: відсутність запальної реакції в органах і тканинах, превалювання дистрофічних та некротичних процесів, інтенсивність яких зростала на тлі інтенсивного порушення ангіоархітектоніки і фізико-хімічних властивостей крові.

За надгострого отруєння собак ізоніазидом до характерних патоморфологічних змін слід віднести: енцефалопатію токсико-гіпоксичного генезу, гастропатію (гіперсекреція слизу з осередками апікального некрозу слизової оболонки); гостру застійну гіперемію та набряк легень з емфізематозними осередками; міокардіодистрофію; токсичну дистрофію печінки (застійну гіперемію, діapedезні крововиливи, дистрофічно-некробіотичні процеси в гепатоцитах); геморагічний панкреонекроз; кортикальний нефроз (гіперемія, діapedезні крововиливи, некроз епітелію проксимальних каналців нирок); гіперемія селезінки; помірний гемосидероз.

За гострого отруєння собак ізоніазидом слід відзначити: гемоліз еритроцитів, енцефалопатію, некротичну гастропатію, токсичний гепатоз, панкреонекроз, токсичну нефропатію, пневмопатію, кардіоміопатію.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Протягом останніх 10 років ASPCA (American Society for the Prevention of Cruelty to Animals) отримала понад 170 повідомлень про випадки отруєння ізоніазидом, причому 98% із них стосувалися отруєння собак. З цієї кількості 17 випадків (10%) призвели до смертельних наслідків. Варто зазначити, що ізоніазид, відомий також як ізонікотинілгідрозин (INH), є препаратом, який використовується як у медицині, так і у ветеринарії, де відповідно його використовують для лікування тварин за розвитку інфекцій, спричинених певними штамми *Mycobacterium* або *Actinomyces* spp. Цей препарат доступний у вигляді ін'єкцій, рідини та таблеток.

Більшість наукових джерел літератури, що стосуються отруєння собак ізоніазидом, зосереджені на клінічній діагностиці, профілактиці та лікуванні тварин. Проте гістологічні та гістохімічні зміни в органах і тканинах собак за отруєння ізоніазидом описані неповно або поверхнево. Вивчення динаміки морфогістохімічних змін у печінці, нирках, підшлунковій залозі, серці, легенях, головному мозку та органах імунної системи дозволять не тільки розкрити глибину розвитку патологічних змін, а також пояснити деякі аспекти механізму їх розвитку. Тому актуальним на сьогодні є вивчення питання патоморфології та деяких аспектів патогенезу отруєння собак за дії ізоніазиду.

Відомо, що Kelly, Poet і Chesner у 1952 році досліджували метаболічне перетворення ізоніазиду у собак і показали, що в їх організмі відбувається швидко і повне поглинання препарату [116]. Ізоніазид має здатність ефективно проникати через тканинні й клітинні мембрани, включно з гематоенцефалічним бар'єром. Ми також підтвердили пряму залежність між характерними патолого-анатомічними та мікроструктурними змінами у внутрішніх органах собак та часом прояву клінічних знаків отруєння тварин.

У звіті про [195] із 27 собак із випадковим токсикозом ізоніазиду кількість прийнятого препарату коливалася від 22 до 270 мг/кг. Клінічні ознаки у цих собак розвивалися протягом 30 хвилин – 2 годин після прийому ізоніазиду, при цьому найпоширенішою ознакою, як повідомлялося, були рецидивуючі великі судомні напади, що супроводжувалися ступором. Серед собак, у яких в даному дослідженні спостерігали судоми, найнижча доза ізоніазиду була 37 мг/кг. Інші вчені [110] встановили, що найнижча стабільно смертельна доза ізоніазиду для собак становила 75 мг/кг, причому початок судом і загибель собак відбувалися приблизно через 1–2 години після потрапляння препарату в організм тварин.

Дослідження вченими метаболітів ізоніазиду показало, що пацієнти з швидким фенотипом ацетилятора гідролізують значно більше ізоніазиду до ізонікотинової кислоти та вільного гідразинового фрагменту, ніж повільні ацетилятори. Виділений із ізоніазиду гідразиновий фрагмент – це переважно ацетилгідразин, і дослідження на тваринах показали, що цей метаболіт перетворюється на потужного ацилюючого агента, що спричиняє некроз печінки [166].

Таким тваринам як собаки препарати цієї групи завдають смертельної шкоди навіть у низьких дозах. Токсична дія ізоніазиду залежить від дози. Токсичні дози оцінюються у 35-40 мг/кг, а летальні – у 150 мг/кг. Оскільки матеріалом для дослідження були спонтанні випадки отруєння собак різних порід, вага яких була в діапазоні 10 – 60 кг, достеменно стверджувати, за якої дози розвивалися ті чи інші зміни, не можемо. Окрім того, відмінними були індивідуальні особливості різних порід собак, тому перебіг клінічного прояву отруєння у тварин міг тривати від 1 до 6 годин, а це відобразилось на неоднотипній патоморфологічній картині змін в органах і системах.

На основі наших досліджень було встановлено, що у собак після прогулянки в парку або на вулиці спостерігали клінічні ознаки отруєння через 1 – 3 години. За словами власників собак, тварини спочатку відмовлялися від їжі, згодом з'являлися проблеми з координацією рухів,

збудження часто переходило в пригнічення, блювоту та пінисті виділення з рота. Здебільшого від початку появи перших симптомів до гострих клінічних проявів минало від 1 до 4-х годин, у деяких випадках — до 6-ти годин, і тварини гинули.

За даними групи дослідників [180, 181], інтоксикація ізоніазидом проявлялася у 134 з 137 (98%) собак, у яких спостерігалися різні симптоми. Ці симптоми включали судоми у 104 випадках, порушення центральної нервової системи без судом у 94 випадках, проблеми зі шлунково-кишковим трактом у 41 випадку, проблеми з серцево-судинною системою у 19 випадках, урогенітальні аномалії у 4 випадках і респіраторні аномалії в 1 випадку.

Виявлені нами на розтині собак за спонтанного отруєння ізоніазидом патолого-анатомічні зміни, у першу чергу, характеризувалися гострими застійними явищами, крововиливами, набряками в тканинах та органах. На тлі гострих гемодинамічних порушень у загиблих тварин відзначали гострий катарально-геморагічний гастроентерит, набряк легень у поєднанні з емфіземою, набряк мозку та мозкових оболонок, субдуральні та внутрішньомозкові крапкові крововиливи, панкреанекроз, застійну гіперемію та дистрофічні зміни в печінці й нирках, серці.

Більшість дослідників також вказує на розвиток у загиблих від отруєння ізоніазидом тварин токсичної дистрофії печінки, катаральний гастроентерит, гіперемію у печінці та мозку, розвиток емфіземи легень, ціаноз слизових оболонок, серозно-катаральний уроцистит.

Під час аналізу патоморфологічних змін органів дихання ми виявили, що при розрізі в просвіті трахеї у деяких собак спостерігалася кров'яниста рідина та крапкові крововиливи на слизовій оболонці, тоді як у інших тварин спостерігалася пінисто-кров'яниста рідина у трахеї та світло-червоного кольору слизова оболонка. У деяких загиблих тварин у дихальних шляхах наявна значна кількість напівпрозорої, в'язкої рідини. Легені переважно були кровонаповнені, вишнево-червоного або темно-вишневого кольору зі світло-рожевими емфізематозними осередками.

Вивчення гістологічних та гістохімічних змін дозволило нам простежити за динамікою мікроструктурних змін в органах собак за умов отруєння ізоніазидом. Згідно з аналізом морфогістохімічних змін легеневої тканини загиблих собак на тлі гострого порушення гемодинаміки, картина змін не в усіх випадках була однаковою. У легеневій тканині собак були помітні світлооптичні ознаки сильного порушення структурно-функціонального стану судинної системи. У більшості тварин за надгострого перебігу клінічних симптомів отруєння спостерігалася гостра застійна гіперемія, яка супроводжувалася зростанням проникності судин, просяканням їх глікопротеїдами, що призвело до ушкоджень стінок венул, артеріол, мікросудин і розвитку набряків, численних крововиливів у поєднанні з емфіземою, бронхоектазією та розривом стінок бронхіол і альвеол. Відомо, що застійні явища найчастіше розвиваються при утрудненому відтоку крові із легень і зумовлене переважно ослабленням діяльності серця, а дрібні крововиливи є наслідком порушення структури стінок судин, що мало місце у нашому випадку. Пошкодження стінок призводило до збільшення проникності судин, сприяло порушенню осмотичного тиску та нагромадженню тканинної рідини в просвіті альвеол, тобто розвитку набряків. Ці зміни впливали на ефективність дифузії кисню з легень у кров та вуглекислого газу у протилежному напрямку, а також на транспортування кисню кров'ю та обмін газів між кров'ю та клітинами. На тлі цих змін в інших альвеолах, внаслідок інтенсивної інспірації повітря, відбувалися гостре розширення просвіту альвеол (везикулярна емфізема) і бронхіол та їх розрив.

У собак за гострого перебігу отруєння на тлі бронхоспазму відзначали гемоліз еритроцитів та виражені альтернативні процеси у структурах стінок венул, артеріол, альвеол. Глибокі порушення в структурній організації легеневої тканини відображали серйозного порушення газообміну.

Виявлені неоднотипні зміни вказують на пряму залежність між дозою ізоніазиду, яка потрапила в організм собак, масою, індивідуальними

особливостями організму тварини та інтенсивністю розвитку структурних змін в органах і тканинах.

Результати морфогістохімічних досліджень показали, що за гострого отруєння собак ізоніазидом значних структурних змін зазнає міокард. Встановлено, що розлади гемоциркуляції мали дифузний характер і проявлялися повнокров'ям, плазморагією, різким розширенням та плазматичним просяканням і деструкцією стінок венозних судин, діapedезними крововиливами, мікротромбами капілярів та спазмом артеріол. Порушення гемоциркуляції вело до розвитку периваскулярних і міжм'язових набряків, відобразилось на різкому зниженні білоксинтезувальної функції кардіоміоцитів, спричинило фібрилолізис, що вказувало на прогресуючий набряк сецевого м'яза і розвиток некротичних процесів. В особин за гострого перебігу отруєння – інтерстиція значно потовщена, заповнена трансудатом, венозні судини і капіляри дилатові, пусті, не містили навіть плазми крові, а артеріальні судини спазмовані, у кардіоміоцитах домінував глибокий розпад і некроз. Виявлені структурні зміни вказують на прогресуючу серцеву недостатність у собак за отруєння ізоніазидом.

Морфогістохімічні дослідження печінки загиблих собак за отруєння ізоніазидом виявили різке порушення кровообігу: застійну гіперемію, стаз, дилатацію синусів, плазматичне просякання стінок судин, їх розрив, крововиливи. Гемоциркуляторні порушення супроводжувалися зниженням білоксинтезувальної функції гепатоцитів, розвитком у них дистрофічних та некротичних процесів, відкладанням у їх цитоплазмі білірубину та помірним нагромадженням гемосидерофагів. У собак за гострого перебігу отруєння встановлено гемоліз еритроцитів, виражені альтернативні процеси структурної організації паренхіми і строми органа.

Пусковим механізмом порушення гемодинаміки печінки собак було накопичення продуктів розпаду та обміну ізоніазиду, сполуки якого всмоктуються в шлунково-кишковому тракті та з кров'ю надходять через v.porta в печінку (70%). Ізоніазид, утворюючи комплекси з піридоксином –

гідразони, інгібує синтез нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД), порушує процеси окислення і фосфорилування з формуванням важкого метаболічного ацидозу. Внаслідок сповільненого утворення НАД порушується аеробне окислення глюкози, β -окислення жирних кислот, утворюється недостатня кількість АТФ, яка є необхідною для окисно-відновних процесів. Унаслідок цього в печінці розвивалася тканинна гіпоксія, страждало біологічне окислення, що зумовило порушення всіх обмінних процесів.

У патогенезі порушення внутрішньоклітинних структур основного значення надають прямій пошкоджувальній дії захоплюючих гепатоцитами токсичних речовин, що веде до порушення проникності цитоплазматичних мембран і виходу протеолітичних і гідролітичних ферментів із клітинних органел в цитоплазму [79].

Метаболічне перетворення отрут в організмі відбувається за рахунок мікосомальних ферментів печінки, які відіграють особливу роль у детоксикації багатьох отруйних речовин. Поєднання фармакогенетичних та фармакокінетичних досліджень дозволило виявити поліморфізм в ензимах, що беруть участь у метаболізмі ІНН та детоксикації. Ці основні метаболічні ензими включають N-ацетилтрансферазу 2, цитохром P450 2E1 та глутатіон S трансферази. Різні фенотипи цих ферментів можуть впливати на швидкість метаболізму ІНН, що призводить до утворення гепатотоксичних метаболітів [123].

Lee K. K. та співавтори дослідили токсичний вплив ізоніазиду на організм мишей. Встановили, що фармакологічне чи генетичне порушення мітохондріального комплексу I, викликане дією ізоніазиду, посилює дисфункцію мітохондрій, спричинюючи в такий спосіб пошкодження гепатоцелюлярної системи. Вченими встановлено, що метаболіт ізоніазиду гідразин є інгібітором мітохондріального комплексу II. Дослідження показало, що основне порушення функції комплексу I може спричинити масивне ураження клітин печінки навіть нетоксичними концентраціями ІНН, накладеними на ці мітохондріальні дефіцити [137].

У наступних дослідженнях Pan Y. et al. довели, що ізоніазид (INH) в основному метаболізуються в печінці, а велика кількість внутрішньоклітинного глутатіону витрачається під час метаболізму цього препарату, що призводить до пероксидного окиснення ліпідів та загибелі гепатоцитів.

Вивчаючи метаболізм ізоніазиду в організмі, вчені встановили, що біотрансформація ІНЗ відбувається двома шляхами: перший – шлях гідролізу, в результаті чого утворюється ізонікотинова кислота та гідразин, який надалі зазнає перетворень з утворенням таких сполук як діацетилгідразин та моноацетилгідразин, що проявляють гепатотоксичну дію; другий шлях – біотрансформації ІНЗ-ацетилювання, під час якого утворюється N-ацетилізоніацид. Харченко Ю. В. та співавт. встановили, що тривале введення ізоніазиду щурам призводить до ушкодження їх печінки, яке проявляється гепатоцитолізом [75–78].

Гістологічне вивчення підшлункової залози собак за отруєння ізоніазидом дозволило виявити також досить неоднотипні зміни в органі, які перебували в прямій залежності від дози, маси і фізіологічного стану тварини. Оскільки досліджувалися спонтанні випадки отруєння собак, перебіг клінічного прояву отруєння у тварин тривав у проміжку від 1 до 6 годин, то, відповідно, і розвиток цих змін у різних структурних організаціях дещо відрізнявся, проте у всіх випадках характеризувався інтенсивними некротичними процесами.

За надгострого клінічного перебігу отруєння найбільш активні літичні процеси прогресували в судинно-стромальних структурах і супроводжувалось гіперемією, набряком, фібриноїдним некрозом, лізісом судинно-стромальних структур та потужними крововиливами, що слід розглядати як геморагічний панкреонекроз.

Відомо, що при панкреанекрозі, в першу чергу, відбувається пошкодження міжчасточкової сполучної тканини, розвивається фібриноїдний некроз стінок судин, порушення гемореології, відбувається геморагічне просякання тканин, дезорганізація ацинарної тканини.

У собак за гострого перебігу (3–6 годин) паралельно уражався інтерстицій, мікроциркуляторне русло, вивідні протоки, паренхіма органа, де прогресувала деструкція і дезорганізація ацинарної будови, лізис ендокриноцитів та екзокриноцитів. Це зумовлено процесами самоперетравлення клітин під дією власних ферментів і морфологічно проявилось у вигляді жирового панкреонекрозу. Інтенсивний некроз екзокриноцитів та ендокриноцитів паренхіми сприяв активному виділенню ферментів: трипсину, еластази і фосфорилази, що призводило до руйнування клітинних мембран. Посилювалось виділення амілази і ліпази, що сприяло інтенсивному перетравленню залозистих клітин.

У собак за отруєння ізоніазидомодними із найбільш характерних клінічних симптомів є виражені нервові явища: судоми, порушення рефлексів, координації рухів, парези. Відомо, що ізоніазид в організмі собак діє як класичний антагоніст рецепторів гамма-аміномасляної кислоти, яка є інгібітором ЦНС. Токсичний вплив ізоніазиду на організм тварин полягає у конкуренції з піридоксаль-5-фосфатом за декарбоксилазу, яка є важливим ферментом у синтезі гамма-аміномасляної кислоти. Гамма-аміномасляна кислота як ключовий гальмівний нейромедіатор відповідає за регулювання нейрональної активності. Зменшення рівня цієї кислоти у центральній нервовій системі призводить до неконтрольованого збільшення нейрональної активності, що може викликати судоми. Крім цього, ізоніазид блокує перетворення молочної кислоти на піруват, що призводить до розвитку лактоацидозу в організмі тварин.

Системні морфогістохімічні дослідження центральної нервової системи собак практично відсутні, а вивчення патологічних модифікацій у головному мозку становить певний інтерес і має пріоритетне значення у симптоматиці захворювання.

За поодинокими даними вчених, у головному мозку собак, отруєних ізоніазидом, розвиваються гемодинамічні розлади у формі конгестії,

набрякового периваскулярного синдрому, а також гідропічна коліквация нейроцитів.

Проведені нами гістологічні та гістохімічні дослідження лобної ділянки кори, мозочка та стовбурової ділянки мозку дали можливість з'ясувати характер цих змін і визначити їх морфологічну картину. Дистрофічні, некробіотичні зміни в нейронах, регресивні процеси в нейрогліальному комплексі у головному мозку показали: пусковим фактором у розвитку нейроінтоксикації є розлади гемоциркуляції, які зумовили порушення роботи транспортних систем трофіки, гіпоксію, зміни водно-електролітичного обміну і сприяли дезорганізації всіх біохімічних процесів у клітинах.

У різних формаціях головного мозку (лобній ділянці, мозочку, стовбуровій частині мозку) у нейрогліальному комплексі переважали регресивні форми, прогресували перицелюлярні та периваскулярні набряки, ангіоз, порушена структура стінок мікросудин, венул, артеріол, крововиливи, гідропічна дистрофія зірчастих нейронів, пікнотичні форми пірамідних клітин, «клітини-тіні» серед ядерних утворень довгастого мозку. Окрім того, у мозочку відзначали випадіння клітин Пуркінє, а у ретикулярній формації спонгіозність та порушення структурної організації нервових волокон. Виявлені гістологічні зміни вказують на розвиток дисциркуляторної енцефалопатії токсико-гіпоксичного генезу.

Відомо, що при дифузному ураженні лобних часток порушується не тільки сам апарат сприймання рухових аналізаторів, але й аферентні волокна, що приносять імпульси від зовнішніх аналізаторів. Мозочок при нормальній функціональній діяльності підтримує збудливість центральної нервової системи на відповідному рівні, забезпечуючи можливість великим півкулям правильно використовувати підпорядкований їм спинномозковий апарат. Завдяки цим оперативним властивостям мозочок є посередником великих півкуль у справі пригнічення природжених координаційних відношень і забезпеченні можливостей створення нових координаційних зв'язків.

У корі головного мозку, мозочку і стовбуровій частині мозку переважала фаза деструктивних змін, коли енергетичних ресурсів не вистачало для забезпечення нормального обміну нейрона, що призвело до появи некрозу і вказувало на глибокі, часто незворотні зміни в них. Різна ураженість певних відділів головного мозку тварин при отруєнні собак лежить в основі патологічних проявів з відповідними клінічними симптомами.

Ураження клітин півкуль мозочка клінічно відображається атаксією, блювотою. Провідні шляхи є тим анатомічним субстратом, який забезпечує механізми просторової орієнтації, і пошкодження у певній системі зв'язків може бути визначальним моментом у диференціальній діагностиці різних неврологічних симптомів. Тому структурні зміни провідних шляхів, що забезпечують кірково-підкірковий і кірково-стовбуровий взаємозв'язок, відображаються в порушенні функції і проявів стовбурової симптоматики кіркового походження. Під час ураження провідних шляхів нервів та черепно-мозкових ядер швидко розвивається порушення дихання та серцево-судинної діяльності, що постійно фіксується за отруєння собак ізоніазидом [79].

У нирках тварин за надгострого перебігу отруєння на тлі гострої венозної гіперемії, відзначали надмірне просякання глікопротеїдами стінок судинного сплетіння клубочків, вен, артеріол, руйнування капілярів, діapedезні крововиливи, некроз епітелію проксимальних каналців, гемосидероз, що функціонально проявилось гальмуванням процесів фільтрації та реабсорбції.

Отримані нами результати досліджень узгоджуються з даними деяких авторів, які у нирках загиблих собак за отруєння ізоніазидом виявляли венозну гіперемію нирок, геморагії, гострий тубулoneкроз, серозно-катаральний цистит.

Окрім того, у нирках собак за гострого перебігу отруєння ми виявили внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів, просякання сполучнотканинних елементів гемолізованою кров'ю, сегментарний некроз, некроз клітин

судинного сплетіння, некротичну тубулопатію. Виявлені зміни вказують на розвиток кортиканього некрозу нирок, який, імовірно, розвинувся за більш тривалого перебігу.

У периферичних органах імунної системи собак за отруєння ізоніазидом спостерігалися прогресуючі порушення гемодинаміки, зміни у фізико-хімічних властивостях крові, такі як гемоліз еритроцитів та тромбоз, що стали основою для порушення трофіки, метаболічних процесів і розвитку дистрофічно-некробіотичних змін у всіх структурних компонентах селезінки та лімфатичних вузлів. Деякі вчені спостерігали геморагічні локальні та дифузні інфаркти.

Проведені нами морфогістохімічні дослідження лімфатичних вузлів вказали на виражене порушення гемодинаміки, що проявлялося дилатацією судин і синусів, переповненням їх кров'ю, дифундуванням формених елементів за межі судин. Водночас лімфатичні вузлики кіркової речовини мали незмінену структуру та були насичені лімфоїдними клітинами. Проте більшість лімфоїдних елементів перебували у стані каріорексису та лізису. Ці зміни поєднувалися зі зростанням кількості гемосидерофагів. В інших випадках, де тривалість клінічних проявів була довшою, у розширених судинах кров була лізованою. У селезінці прогресувала дезорганізація еластичних волокон, фрагментація ретикулярного каркаса, наявність у просвіті вен гемолізованої крові. Сильне порушення гемодинаміки та фізико-хімічних властивостей крові відобразилося у розвитку гіпоксичного стану з вираженою функціональною недостатністю.

Аналізуючи неоднотипні морфогістохімічні зміни в органах і тканинах собак, слід зауважити, що тривалість клінічного перебігу отруєння у собак можемо визначити, опираючись на характер цих змін. Відомо, що ранньою ознакою гіпоксії є стаз, плазматичне просякання судинних стінок, вихід плазми в прекапілярний простір, який ми відзначали в нирках, печінці, підшлунковій залозі, в легенях. При гіпоксії пригнічуються окисно-відновні реакції, відбувається деструкція мембран і розвиваються білково-жирові

дистрофії. За гіпоксії найбільш чутлива нервова система – частіше пошкоджуються нейрони в лобних ділянках, мозочку. Виявлені нами морфогістохімічні зміни в органах і тканинах більшості загинутих собак (73,7% від 19 спонтанно загинутих собак), які характеризувалися гострою венозною гіперемією та просяканням стінок судин глікопротеїдами на тлі дистрофічно-некробіотичних змін у паренхімі органів, вказують, що клінічні прояви в таких собак були короткими і смерть наступала через 1–3 години (надгострий перебіг клінічних симптомів отруєння ізоніазидом).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено науково-теоретичне обґрунтування і запропоноване нове вирішення проблеми, яка полягає у з'ясуванні структурних змін шлунку, печінки, підшлункової залози, нирок, серця, легеневої тканини, селезінки, мезентеріальних лімфатичних вузлів, головного мозку за спонтанного отруєння собак ізоніазидом. Комплексні патологоанатомічні, хіміко-токсикологічні, гістологічні та гістохімічні дослідження дали можливість деталізувати патоморфогенез ізоніазидного отруєння собак.

1. Встановлено, що у собак за отруєння ізоніазидом найбільш характерними патологоанатомічними змінами є гострі застійні явища, на тлі яких виступають гострий катарально-геморагічний гастроентерит, дилатація правої половини серця, венозна гіперемія, набряк легень у поєднанні з емфіземою, гіперемія та набряк мозку, субдуральні та внутрішньомозкові крапкові крововиливи, панкреонекроз, застійна гіперемія та дистрофічні зміни в печінці, нирках і серці.

2. Гістологічними та гістохімічними дослідженнями встановлено, що в шлунку собак за отруєння ізоніазидом розвивалася некротична гастропатія, глибина змін і незворотність цих процесів прямо пропорційно залежала від тривалості перебігу клінічних симптомів.

3. У печінці тварин за надгострого перебігу отруєння (тривалість перебігу клінічних симптомів 1–3 години) на тлі яскраво вираженої гострої застійної гіперемії світлооптично встановлено просякання глікопротеїдами стінок судин і руйнування всіх структур ангіоархітекtonіки, крововиливи у різних ділянках, відкладання білірубину в цитоплазмі клітин, гемосидерину у макрофагах, різке зниження білоксинтезувальної функції гепатоцитів, зумовлене дистрофічними та некротичними змінами – гепатоз. У собак за гострого перебігу клінічних симптомів отруєння (3 – 6 годин) переважав гемоліз еритроцитів, виражена дилатація, деформація центральних вен та

синусоїдальної сітки з утворенням осередків, заповнених плазмою крові, некроз ендотеліальних клітин, гепатоцитів та купферівських клітин.

4. У підшлунковій залозі за надгострого клінічного перебігу отруєння розвивався геморагічний панкреанекроз, який характеризувався набряком, потужними крововиливами, прогресуючими літичними процесами в судинно-стромальних структурах та розвитком дистрофічно-некротичних змін в екзокриноцитах та ендокриноцитах. За гострого перебігу, на тлі некротичних змін в інтерстицію, кровоносному руслі, вивідних протоках, прогресувала деструкція і дезорганізація часточкової, ацинарної будови, лізис ендокриноцитів та екзокриноцитів, зумовлене процесами самоперетравлення клітин під дією власних ферментів, тобто жировий панкреанекроз (панкреостеатоз).

5. У нирках тварин за надгострого клінічного перебігу отруєння на тлі гострої венозної гіперемії встановлено надмірне просякання глікопротеїдами стінок судинного сплетіння клубочків, вен, артеріол, руйнування капілярів, діapedезні крововиливи, некроз епітелію проксимальних каналців, гемосидероз. У нирках собак за гострого перебігу отруєння – виражений внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів, просякання сполучнотканинних елементів гемолізованою кров'ю, сегментарний некроз, некроз клітин судинного сплетіння, некротична тубулопатія, характерна для кортикального некрозу нирок.

6. У серцевому м'язі встановлено різко виражені розлади гемоциркуляції, які в особин за надгострого перебігу клінічних ознак отруєння характеризувалися різким розширенням та деструкцією стінок венозних судин, плазморагією, мікротромбами капілярів, спазмом артеріол, набряком, фібрилолізисом та міоцитолізом – кардіоміопатія. В особин за гострого перебігу отруєння – інтерстиція потовщена, просякнута гемолізованою кров'ю, венозні судини і капіляри делятові, пусті, не містили навіть плазми крові, а артеріальні судини спазмовані, прогресував некробіоз і глибокий розпад кардіоміоцитів.

7. У легеневій тканині собак за надгострого клінічного перебігу отруєння за світлооптичного дослідження встановлено: гостру застійну гіперемію, просякання стінок судин глікопротеїдами, набряк легеневої тканини, численні крововиливи у поєднанні з емфіземою, бронхоектазією та розривом стінок бронхіол і альвеол. У собак за гострого перебігу отруєння прогресували бронхоспазм, гемоліз еритроцитів, альтеративні процеси в структурах стінок венул, артеріол, респіраторного епітелію альвеол.

8. У різних формаціях головного мозку (лобній ділянці, мозочку, стовбуровій частині мозку) встановлено, що у нейрогліальному комплексі переважали регресивні форми, прогресували перицелюлярні та периваскулярні набряки, ангіоз, порушення структури стінок мікросудин, венул, артеріол, крововиливи, вакуольна дистрофія зірчастих нейронів, пікнотичні форми пірамідних клітин, «клітини-тіні» серед ядерних утворень довгастого мозку. Окрім того, у мозочку відзначали випадіння клітин Пуркіньє, а в ретикулярній формації спонгіозність та порушення структурної організації нервових волокон. Виявлені гістологічні зміни вказують на розвиток дисциркуляторної енцефалопатії токсико-гіпоксичного генезу.

9. У периферичних органах імунної системи встановлено, що в собак за отруєння ізоніазидом прогресували гемодинамічні порушення (дилатація судин, крововиливи), різка зміна стану фізико-хімічних властивостей крові (тромбоз, гемоліз еритроцитів). Це спричинило порушення трофіки, метаболічних процесів і розвиток дистрофічно-некробіотичних змін у всіх структурних елементах селезінки й лімфатичних вузлів.

10. З'ясовано, що в основі механізму розвитку отруєння собак ізоніазидом лежить різке порушення трансорганної гемоциркуляції, гіпоксія, аноксемія, ацидоз, підвищена проникність судин, що вело до прогресуючої дезорганізації метаболічних процесів і морфологічно проявилось розвитком незворотних дистрофічних змін, прогресуючих некрозів у клітинах усіх систем організму.

ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Пропонуємо лікарям ветеринарної медицини застосовувати у клінічній практиці піридоксин при появі перших клінічних симптомів отруєння собак ізоніазидом. Оскільки піридоксин є антидотом цього отруєння, то при отруєнні ізоніазидом собакам доцільно вводити піридоксин, ефективність якого зростає при застосуванні ентеросорбентів та седативних препаратів (при потребі).

2. Представлені патологоанатомічні, гістологічні, гістохімічні зміни в органах і тканинах собак та морфологічні аспекти механізму розвитку отруєння внесли доповнення у патоморфологію та діагностику за спонтанного отруєння ізоніазидом собак і рекомендовані для використання при читанні лекцій і проведенні лабораторних занять на кафедрі нормальної та патологічної морфології і судової ветеринарії в процесі підготовки фахівців за напрямом 21 – «Ветеринарія» із спеціальності 211 – «Ветеринарна медицина» у Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Александров, Ю. А. (2000). Кормовые токсикозы сельскохозяйственных животных и птицы. Йошкар-Ола: Мар. гос. ун-т, 88.
2. Андросчук, О. В. (2014). Морфологічні зміни нирок щурів при медикаментозному ураженні рифампіцином та ізоніазидом. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 18(2), 457–461.
3. Антоненко, П. Б. (2013). Вплив ізоніазиду на стан перекисного окиснення ліпідів у хворих на туберкульоз. *Досягнення біології та медицини*, 2, 53–56.
4. Антоненко, П. Б. (2014). Динаміка лабораторних показників у хворих на туберкульоз в залежності від вмісту ізоніазиду в крові. *Український медичний альманах*, 17(1), 10–13.
5. Антоненко, П. Б. (2015). Зв'язок концентрації ізоніазиду з маркерами перекисного окиснення ліпідів у хворих на туберкульоз. *Досягнення біології та медицини*, 2, 26–29.
6. Арестов, И. Г., Толкач, Н. Г. (2009). Ветеринарная токсикология. Минск: Ураджай, 343.
7. Бабінець Л. С., Коваль, Ю. В., & Коцаба, Ю. Я. (2011). Предикторна роль дисбіозу товстої кишки у формуванні недостатності тіаміну та піридоксину при хронічному панкреатиті. *Вісник наукових досліджень*, 4, 40–42.
8. Безух, В. М., & Піддубняк, О. В. (2015). Клініко-гематологічний статус собак за отруєння зоокумарином. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 1, 10–13.
9. Боль, Б. К. (1953). Патологоанатомическое вскрытие сельскохозяйственных животных. Москва, 24–26.
10. Бурмас, Н. І., & Фіра, Л. С. (2010). Ендогенна інтоксикація в організмі тварин за умов поєданого впливу ізоніазиду, рифампіцину та

сполук шестивалентного хрому. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2, 23–26.

11. Бурмас, Н. І., & Фіра, Л. С. (2014). Структура та функції печінки в умовах хромово-ізоніазидо-рифампіцинового ураження щурів після застосування сорбексу. *Вісник Дніпропетровського університету. Серія : Біологія. Медицина*, 5(2), 94–98.

12. Бурмас, Н. І., Фіра, Л. С. (2013). Застосування сорбексу за умов одночасного ураження тварин ізоніазидом, рифампіцином та сполуками шестивалентного хрому. *Український біофармацевтичний журнал*, 2, 54–60.

13. Бурмас, Н. І., Фіра, Л. С., Лихацький, П. Г., & Руснак, Н. І. (2013). Ендогенна інтоксикація в організмі тварин за умов поєданого впливу ізоніазиду, рифампіцину та сполук шестивалентного хрому. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*, 4, 132–136.

14. Бутов, Д. О., Кужко, М. М., Юрко, К. В., Некрасова, Н. О., Тлустова, Т. В., & Бутова, Т. С. (2018). Ефективність застосування внутрішньовенного ізоніазиду та етамбутолу у хворих на туберкульозний менінгоенцефаліт. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 2, 26–32.

15. Врецьона, Н. П., & Коцюмбас, Г. І. (2018). Патогістологічна характеристика печінки за отруєння собак ізоніазидом. Матеріали конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики у ветеринарній медицині» 29–30 листопада 2018 р. м. Львів, 76–77.

16. Врецьона, Н. П., & Коцюмбас, Г. І. (2023). Морфофункціональні зміни у підшлунковій залозі собак за отруєння ізоніазидом. Матеріали конференції «Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах євроінтеграції» 14–15 вересня 2023 р. м. Одеса, 117–119.

17. Гайова, Л. В. (2015). Вплив доз ізоніазиду та В6 на морських свинок в умовах терапії деструктивного туберкульозу легень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 4, 16–21.

18. Гайова, Л. В. (2015). Ефективність лікування деструктивного туберкульозу ізоніазидом та піридоксин гідрохлоридом в різному режимі хіміотерапії в умовах експерименту. *Проблеми військової охорони здоров'я*, 44(1), 120–134.
19. Гайова, Л. В. (2015). Теоретично-експериментальне обґрунтування використання вітаміну В6 в умовах фармакотерапії ізоніазидом. *Гігієна населених місць*, 66, 272–285.
20. Гайова, Л. В. (2015). Токсичний вплив протитуберкульозних засобів на життєво важливі органи та дослідження проєктної дії піридоксину в разі інтоксикації протитуберкульозними засобами. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 2(21), 52.
21. Гайова, Л. В. (2015). Токсичний вплив протитуберкульозних засобів на життєво важливі органи та дослідження протектної дії піридоксину в разі інтоксикації протитуберкульозними засобами. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 2, 46–55.
22. Галатенко, Н. А., Рожнова, Р. А., Нечаєва, Л. Ю., & Кісельова, Т. І. (2009). Вивчення сорбційних та десорбційних властивостей ПААГ з різним вмістом ПВП відносно протитуберкульозного препарату ізоніазиду. *Доповіді Національної академії наук України*, 10, 189–193.
23. Говардовська, О. О., & Шевченко, О. С. (2018). Стійкість мікобактерії туберкульозу до ізоніазиду: епідеміологія, діагностика та результати лікування моно- та полірезистентного туберкульозу у Харківській області. *Буковинський медичний вісник*, 22(2), 15–23.
24. Головач, П. І., & Яремко, О. В. (2013). Особливості еритроцитопоезу у телят молочного періоду вирощування за різного рівня піридоксину в раціоні. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 15(1(2)), 31–35.
25. Гонський, Я. І., & Соловодзінська, І. Є. (2000). Вікові особливості ендогенної інтоксикації у тварин з кадмієвим токсикозом. *Наукові записки. Серія біологія*, 4(11), 76–79

26. Горальський, Л. П., Хомич, В. Т., Кононський, О. І. (2015). Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології: навч. посібн. Вид. 3-є, випр. і допов. Житомир: Полісся, 286.
27. Демків, І. Я. (2008). Вплив карнітину хлориду на показники імунітету та стан антиоксидантної системи у тварин із гострим отруєнням етиловим спиртом на фоні тривалої інтоксикації солями свинцю і кадмію. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина*, 33, 44–49.
28. Дроздова, Т. С., & Кашин, А. С. (2012). Диагностика отравлений собак изониазидом в ветеринарных лабораториях. *Вестн. Красноярского ГАУ. Краснояр. Гос. Аграр. Университет*, 2, 158–160.
29. Жукова, І. О., Світлична–Кулак, Ю. С., & Лонгус, Н. І. (2016). Корекція стану антиоксидантного захисту у собак за отруєння неовермом. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 18(3), 95–99.
30. Жуленко, В. Н., Рабинович, М. И., & Таланов, Г. А. (2004). *Ветеринарная токсикология*. М.: Колос, 384.
31. Зажарський, В. В., Давиденко, П. О., Гавриліна, О. Г., Парченко, В. В., & Гоцуля, А. С. (2018). Експериментальне моделювання туберкульозу та його особливості у морських свинок за введення ізоніазиду та ГКП-305. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 19(2), 227–239.
32. Зінченко, О. Ю. Шматкова, Н. В., Сейфулліна, І. Й., & Лерер, В. О. (2014). Вплив похідних ізоніазиду на чутливість лактамазапродукувальних *Staphylococcus aureus* до пеніциліну. *Мікробіологія і біотехнологія*, 4, 52–60.
33. Зорин, Б. Н., Сухин, А. П., & Сєдов, А. И. (1975). Сохраняемость тубазида в трупном материале. *Судебно-медицинская экспертиза*, 4, 34–37.
34. Изониазид. Справочник лекарств РЛС: инструкция, применение и описание вещества Изониазид. М.:Агропромиздат, 167–169.

35. Ильясов, Я. З. (1966). Судебнохимическое обнаружение тубазида. *Судебно-медицинская экспертиза*, 4(9), 43–45.
36. Казанцев, Р. Г., & Яценко, І. В. (2022). Судово-ветеринарна діагностика смертельного отруєння собак антикоагулянтним родентицидом – бромадіолоном. *Науковий вісник ветеринарної медицини*, 1, 120–136.
37. Кліщ, І. М., & Хорош, В. Я. (2013). Показники ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету у тварин при хронічному простатиті й доброякісній гіперплазії на фоні одночасного впливу токсичного ксенодермального екстракту. *Медицина хімія*, 15(1), 125–129.
38. Ковальчук, Т. А. (2022). Сироваткові концентрації піридоксину, фолієвої кислоти, кобаламіну та гомоцистеїну в дітей із синкопе внаслідок ортостатичної гіпотензії. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 2, 12–19.
39. Костюк, С. С. (2011). Жирнокислотний склад загальних ліпідів крові, м'язів, шкіри та шерсті кролів при гострій променевої хворобі на фоні дії піридоксину. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 23(2.1), 95–102.
40. Костюк, С. С. (2014). Лейкограма крові білих щурів під впливом гамма-опромінення на тлі дії піридоксину Leucogram. *Вісник проблем біології і медицини*, 4(3), 56–59.
41. Костюк, С. С. (2015). Вплив гамма-опромінення на кількість лейкоцитів, еритроцитів та концентрацію гемоглобіну у крові білих щурів за дії піридоксину. *Вісник проблем біології і медицини*, 1, 80–83.
42. Котляренко, Л. Т., & Гнатюк, М. С. (2008). Структурно-функціональні зміни у дванадцятипалій кишці експериментальних тварин залежно від вегетативного гомеостазу організму за умови отруєння блідою поганкою. *Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина*, 34, 27–32.
43. Котляренко, Л. Т., Федонюк, Л. Я., Попадинець, О. Г., & Грищук, М. І. (2014). Морфологічні зміни у порожній кишці експериментальних тварин

залежно від вегетативного гомеостазу організму за умови отруєння блідою поганкою. *Вісник морфології*, 20(1), 116–119.

44. Коцюмбас, Г. І., & Врецьона, Н. П. (2018). Гістологічні та гістохімічні зміни в печінці собак за отруєння ізоніазидом. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 20(92), 197–202.

45. Коцюмбас, Г. І., & Врецьона, Н. П. (2019). Гістологічні та гістохімічні зміни в нирках собак за отруєння ізоніазидом. *Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин*, 20(2), 238–246.

46. Коцюмбас, Г. І., & Гуменецька, М. І. (2013). Вплив клазоверму А, клазонтелу і аверсекту на ультраструктуру сенсомоторної кори головного мозку шурів. *Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок*, 14(3-4), 218–225.

47. Коцюмбас, Г. І., Данкович, Р. С., & Врецьона, Н. П. (2018). Патоморфологія та діагностика отруєння собак ізоніазидом. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 20(83), 108–114.

48. Кравченко, В. М., & Кравченко, Г. А. (2019). Клинико-морфологические изменения и антидототерапия при отравлении собак изониазидом. *Ветеринарная патология*, 2, 48–55.

49. Кресюн, В. Й., Філюк, В. В., Антоненко, П. Б., Рогач, К. К., Даниленко, Ю. М., Мозолевич, Г. В. (2013). Фармакокінетика ізоніазиду у хворих на туберкульоз з різним генотипом ацетилювання. *Український пульмонологічний журнал*, 3, 24–27.

50. Кузьмак, І. П., Острівка, О. І., Ярошенко, Т. Я., & Василюшин, Н. А. (2014). Стан протеїназо-інгібіторної системи у тварин різного віку з аманіта-фалоїдиновим отруєнням. *Медична хімія*, 16(3), 129.
51. Кучеренко, Л. І., & Хромильова, О. В. (2013). Вибір допоміжних речовин з метою отримання таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном методом вологої грануляції. *Фармацевтичний часопис*, 4, 83–87.
52. Кучеренко, Л. І., & Хромильова, О. В. (2014). Розробка оптимального складу і технології таблеток ізоніазиду з тіотріазоліном методом прямого пресування. *Фармацевтичний часопис*, 2, 31–35.
53. Кучеренко, Л. І., Хромильова, О. В., Моряк, З. Б., & Ткаченко, Г. І. (2023). Підбір оптимальних умов аналізу штучної суміші ізоніазиду та тіотріазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії. *Запорозький медичинський журнал*, 2, 118–120.
54. Меркулов, Г. А. (1961). Курс патологогистологической техники. Медгиз, 104–107.
55. Меркулов, Г. А. (1969). Курс патологогистологической техники. Москва : Медицина, 422.
56. Нечитайло, Л. Я. (2014). Динаміка змін вмісту нітратів у питній воді Прикарпатського регіону та дослідження впливу нітратної інтоксикації на мікро- та макроелементний склад печінки експериментальних тварин. *Біологія тварин*, 16(4), 200.
57. Павлунько, В. Г., Омеляненко, М. М., Гаркуша, С. Є., & Клименко, Д. М. (2018). Гістологічні зміни у собак за гострого отруєння ізоніазидом. *Ветеринарія, технології тваринництва та природокористування*, 2, 136–139.
58. Пирс, Є. (1962). Гистохимия: под. ред. В. В. Португалова. Москва : Издательство иностранной литературы, 962.
59. Підручна, С. Р. (2013). Динаміка змін показників ендогенної інтоксикації у тварин за тяжкої та комбінованої травми після корекції з використанням ксеноімплантатів. *Клінічна хірургія*, 2, 71–74.

60. Радзиховський, М. Л., Недосєков, В. В., Дишкант, О. В., Сокульський, І. М., Антонюк, А. А., & Русінко, М. Л. (2021). Інтегральні індекси як критерій оцінки рівня ендогенної інтоксикації за лептоспірозу у собак. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 23(104), 77–83.

61. Рикало, Н. А., & Гумінська, О. Ю. (2015). Особливості стану імунітету статевонезрілих щурів на тлі хронічного рифампіцин-ізоніазид індукованого гепатиту, їх кореляції з показниками клітинного циклу тимусу та селезінки. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 19(1), 70–73.

62. Рикало, Н. А., Гумінська, О. Ю., Андрощук, О. В. (2012). Морфологічні критерії хронічного медикаментозного рифампіцин-ізоніазид індукованого гепатиту у статевонезрілих щурів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2, 114–117.

63. Ромейс, Б. (1953). Микроскопическая техника: пер. с нем., И. И. Соколова. Москва : Издательство иностранной литературы, 719.

64. Салига, Н. (2019). Дія L-глутамінової кислоти та піридоксину на імунологічні й гематологічні показники за дії епінефрин-індукованого стресу в щурів. *Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Біологічні науки*, 3, 131–136.

65. Світлична-Кулак, Ю. С. (2015). Антиоксиданти у профілактиці і терапії отруєння собак неовермом. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 30(2), 132–136.

66. Старик, Л. І. (2011). Вплив піридоксину гідрохлориду, аскорбінової кислоти та тіаміну хлориду на процеси перекисного окиснення ліпідів при гострому нітратно-нітритному токсикозі бугайців. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 13(4(1)), 413–416.

67. Старик, Л. І., Гутий, Б. В., Васів, Р. О., Гуфрій, Д. Ф., & Мурська, С. Д. (2012). Вплив сукупного введення піридоксину гідрохлориду з аскорбіною кислотою на біохімічні та морфологічні показники крові бичків при гострому нітратно-нітритному токсикозі. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького*, 14(2(1)), 306–312.
68. Тилли, Л., Смит, Ф. (2001). *Болезни кошек и собак: консультация за 5 минут*. М.: "Геотар – Мед", 527–529.
69. Тодоріко, Л. Д., & Сем'янів, І. О. (2015). Динаміка припинення бактеріовиділення у хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень із застосуванням ін'єкційних форм ізоніазиду і рифампіцину в інтенсивну фазу лікування. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 3, 112.
70. Тодоріко, Л. Д., & Сем'янів, І. О. (2015). Переваги ін'єкційного застосування рифампіцину та ізоніазиду в інтенсивну фазу хіміотерапії у хворих з вперше діагностованим поширеним туберкульозом легень. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 3, 113.
71. Файгль, Ф. (1962). *Капельный анализ органических веществ*. Москва, научно-техническое издательство химической литературы, 837.
72. Фарафонов С. Ж. (2019). *Можливі кормові отруєння сільськогосподарських тварин під час випасання на природних пасовищах Волині. Зернові культури*, 3(1), 180–190.
73. Фартушний, А. Ф. (1981). Хроматоспектрофотометрическое определение производных изоникотиновой кислоты в биологическом материале. *Судебно-медицинская экспертиза*, 10, 42–44.
74. Фартушний, А. Ф., Матвеенко, В. И., & Бакшинская, Р. Е. (1990). Обнаружение метаболитов тубазида и салюзида во внутренних органах биологических жидкостей. *Судебно-медицинская экспертиза*, 4, 30–32.
75. Харченко, Ю. В., Мякушко, В. А., Трушенко, О. С., Євтушенко, Т. В., Євтушенко, Н. В., Деркач, А. К., & Кравченко, М. К. (2021). Стан нейронально-астроцитарного апарату гіпокампу на тлі тривалого введення

ізоніазиду та рифампіцину за умов корекції мікрофлори товстого кишечника. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 6(6), 289–299.

76. Харченко, Ю. В., Бондаренко, Н. С., Сердюк, А. Г., Ушакова, Г. О., & Жилюк, В. І. (2020). Зміни нейронально-астроцитарного апарату гіпокампу на тлі тривалого введення ізоніазиду та рифампіцину за умов введення фіксованої комбінації іпідакрину гідрохлорид/фенібут. *Український біофармацевтичний журнал*, 1, 50–60.

77. Харченко, Ю. В., Дьомшина, О. О., Андрейко, Т. Г., Бондаренко, О. О., Піержиновська, К. О., Ушакова, Г. О., & Жилюк, В. І. (2019). Порівняльна характеристика гепатопротекторних ефектів фіксованої комбінації іпідакрину/фенібуту, пре/пробіотиків і S-аденозил- L-метіоніну за умов ізоніазид-рифампіцинового ураження печінки в щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 13(6), 417–427.

78. Харченко, Ю. В., Кошова, І. П., Іщенко, О. В., Дронов, С. М., Мамчур, В. Й., Степанський, Д. О., & Жилюк, В. І. (2020). Зміни мікробіоти кишечника щурів за умов ізоніазид-рифампіцин-індукованої ентеральної дисфункції та введення препаратів різних фармакологічних груп. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 14(5), 352–360.

79. Хмельницький, Г. О., Малинін, О. О., Куцан, О. Т. (2012). *Ветеринарна токсикологія*. К.: Аграр. Освіта, 352.

80. Чекман, І. С., & Пелешук, А. П. (1986). *Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии*. Киев: «Здоров'я», 649.

81. Чоботар, О. П. (2015). Переносимість індивідуалізованих режимів хіміотерапії, що містять ізоніазид у високих дозах, в лікуванні хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*, 24(2), 513–518.

82. Шевченко О. С., & Говардовська, О. О. (2018). Фармакоекономічна оцінка стандартних режимів лікування туберкульозу резистентного до ізоніазиду. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 3(2), 161–166.

83. Шевченко, М. В., Тарасов, О. А., Андрійчук, А. В., Гончаренко, В. П., Царенко, Т. М. (2023). Оптимізація лабораторних ПЛР-протоколів для точної ідентифікації *S. aureus* та *S. pseudintermedius* у собак. *Ветеринарна біотехнологія*, 43, 175–185.
84. Шестакова, М. О., & Шкваря, М. М. (2016). Отруєння собак ізоніазидом у місті Дніпропетровськ. *Науково-технічний бюлетень Науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК*, 4(2), 29–34.
85. Шкурдода, С. В., Шинкаренко, Д. Ю., Пасічник, В. В., Король, К. П., & Посільський, О. О. (2021). Експертне дослідження ізоніазиду в м'ясній продукції. *Криміналістика і судова експертиза*, 66, 616–627.
86. Щетинський, І. М., Ульяницька, А. Ю., & Захар'єв, А. В. (2015). Патоморфологічна характеристика отруєння собак ізоніазидом. *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини*, 31(2), 278–281.
87. Яремко, О. В. (2016). Імунний статус телят на ранніх етапах постнатального онтогенезу за дії піридоксину гідрохлориду. *Біологія тварин*, 18(3), 114–119.
88. Яремко, О. В., & Пеленьо, Р. А. (2016). Активність амінотрансфераз у сироватці крові телят за дії піридоксину гідрохлориду. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького. Серія: Ветеринарні науки*, 18(3(71)), 209–213.
89. Яремко, О. В., & Пеленьо, Р. А. (2019). Вміст вітаміну В6 у молозиві та молоці корів і крові телят молочного періоду вирощування за впливу піридоксину гідрохлориду. *Біологія тварин*, 21(3), 87–92.
90. Яремко, О. В., Верховлюк, М. М., Пеленьо, Р. А., & Семанюк, В. І. (2020). Динаміка показників гуморальної ланки імунітету телят за дії піридоксину гідрохлориду. *Біологія тварин*, 22(4), 18–21.
91. Abosamak, N. R., & Gupta, V. (2023). Vitamin B6 (Pyridoxine). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

92. Akkerman, O. W., Dijkwel, R. D. C., Kerstjens, H. A. M., van der Werf, T. S., Srivastava, S., Sturkenboom, M. G. G., Bolhuis, M. S. (2023). Isoniazid and rifampicin exposure during treatment in drug-susceptible TB. *Int J Tuberc Lung Dis.*, 27(10), 772–777. doi: 10.5588/ijtld.22.0698.
93. Bachir, M., Guglielmetti, L., Tunesi, S., Billard-Pomares, T., Chiesi, S., Jaffré, J., Langris, H., Pourcher, V., Schramm, F., Lemaître, N., & Robert, J. (2021). Isoniazid Resistance Group. Isoniazid-monoresistant tuberculosis in France: Risk factors, treatment outcomes and adverse events. *Int J Infect Dis*, 107, 86–91. doi: 10.1016/j.ijid.2021.03.093.
94. Badrinath, M., & John, S. (2022). Isoniazid Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
95. Barathan, M., Zulpa, A. K., Vellasamy, K. M., Mariappan, V., Shivashekaregowda, N. K. H., Ibrahim Z. A., & Vadivelu, J. (2021). Cytotoxic Activity of Isoniazid Derivative in Human Breast Cancer Cells. *In Vivo*, 35(5), 2675–2685. doi: 10.21873/invivo.12551.
96. Bates, N., Morrison, C., Flaig, L., & Turner, A. D. (2020). Paralytic shellfish poisoning and palytoxin poisoning in dogs. *Vet Rec*, 187(7), e46. doi: 10.1136/vr.105686.
97. Bates, N., Rawson-Harris, P., & Edwards, N. (2015). Common questions in veterinary toxicology. *J Small Anim Pract*, 56(5), 298–306. doi: 10.1111/jsap.12343.
98. Ben Said, D., Dahmani, I., Ben Ali, R., Bassem, H., El Fekih, M., Chedly, A., Elmay, M. V., Gaies, E., & El Aidli, S. (2022). Toxicological evaluation of oral exposure to isoniazid: behavioral, biochemical, and histopathological assessments in rats. *Drug Chem Toxicol*, 45(6), 2594–2600.
99. Berny, P. J., Cote, L. M., & Buck, W. B. (1992). Case Reports of Lead Poisoning in Dogs from the National Animal Poison Center and the Centre National d'Informations Toxicologiques Veterinaires: Anecdotes or Reality? *Vet Hum Toxicol*, 34(1), 26–31.

100. Berny, P., Caloni, F., Croubels, S., Sachana, M., Vandembroucke, V., Davanzo, F., & Guitart, R. (2010). Animal poisoning in Europe. Part 2: Companion animals. *Vet J.*, 183(3), 255–259. doi: 10.1016/j.tvjl.2009.03.034.
101. Bertini, S., Buronfosse, F., Pineau, X., Berny, P., & Lorgue, G. (1995). Benzodiazepine poisoning in companion animals. *Vet Hum Toxicol*, 37(6), 559–562.
102. Blythman, W. G. (1971). Chlorine poisoning of a dog. *Vet Rec.*, 89(19), 522. doi: 10.1136/vr.89.19.522.
103. Bonner, J. (2010). Poisons in pets. *J Small Anim Pract*, 51(2), 4–7. doi: 10.1111/j.1748-5827.2010.00917.x.
104. Boorgula, G. D., Singh, S., Shankar, P., Gumbo, T., Heysell, S. K., & Srivastava, S. (2023). Isoniazid pharmacokinetics/pharmacodynamics as monotherapy and in combination regimen in the hollow fiber system model of *Mycobacterium kansasii*. *Tuberculosis (Edinb)*, 138, 102289. doi: 10.1016/j.tube.2022.102289.
105. Brewer, C. T., Yang, L., Edwards, A., Lu, Y., Low, J., Wu, J., Lee, R. E., & Chen, T. (2019). The Isoniazid Metabolites Hydrazine and Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone Modulate Heme Biosynthesis. *Toxicol Sci.*, 168(1), 209–224. doi: 10.1093/toxsci/kfy294.
106. Brown, M. J., Ameer, M. A., Daley, S. F., & Beier, K. (2023). Vitamin B6 Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
107. Caloni, F., Cortinovia, C., Rivolta, M., & Davanzo, F. (2016). Suspected poisoning of domestic animals by pesticides. *Sci Total Environ*, 539, 331–336. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.09.005.
108. Campbell, A. (1997). Calcipotriol poisoning in dogs. *Vet Rec*, 141(1), 27–28.
109. Chidambaram, A. C., Talwar, M., Kasinathan, A., Gulati, R., & Selvan, T. (2020). Pyridoxine Therapy: Not Just the Dose, the Duration Matters Too. *J Pediatr Genet*, 12(1), 73–75. doi: 10.1055/s-0040-1721137.

110. Chin, L., Sievers, M. L., Laird, H. E., Herrier, R. N., & Picchioni, A. L. (1978). Evaluation of diazepam and pyridoxine as antidotes to isoniazid intoxication in rats and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 45(3), 713–722. doi: 10.1016/0041-008x(78)90164-3.
111. Citak, A., Kaya, O., Uçsel, R., Karaböcüoğlu, M., & Uzel, N. (2002). Acute isoniazid neurotoxicity in childhood. *Turk J Pediatr*, 44(1), 54–57.
112. Combrink, M., Loots, D. T., & du Preez, I. (2020). Metabolomics describes previously unknown toxicity mechanisms of isoniazid and rifampicin. *Toxicol Lett.*, 322, 104–110. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.01.018.
113. Cortinovis, C., Pizzo, F., & Caloni, F. (2015). Poisoning of dogs and cats by drugs intended for human use. *Vet J*, 203(1), 52–58. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.11.004.
114. Cybulski, D. J., & White, B. K. (2021). Fatal Isoniazid Hepatotoxicity in the Deployed Environment. *Mil Med.*, 186(5-6), 619–622. doi: 10.1093/milmed/usaa414.
115. D'Amico, A., & Perillo, T. (2022). Isoniazid-induced cerebellitis with atypical involvement of the central tegmental tracts. *Acta Neurol Belg.*, 122(5), 1345–1346. doi: 10.1007/s13760-020-01567-0.
116. David, A. Price Evans. (1968). Genetic variations in the acetylation of isoniazid and other drugs Department of Medicine, University of Liverpool Liverpool, U.K.
117. De Roma, A., Rossini, C., Riverso, C., Galiero, G., & Esposito, M. (2017). Endosulfan poisoning in canids and felids in the Calabria region of southern Italy. *J Vet Diagn Invest*, 29(1). 122–125. doi: 10.1177/1040638716681389.
118. Diniz, P.P., Sousa, M.G., Gerardi, D.G., Tinucci-Costa, M. (2003). Amphetamine poisoning in a dog: case report, literature review and veterinary medical perspectives. *Vet Hum Toxicol*, 45(6), 315–317.
119. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Vitamin B₆.

120. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Isoniazid.
121. Eddleston, M. (2008). The pathophysiology of organophosphorus pesticide self-poisoning is not so simple. *Neth J Med*, 66, 146–148.
122. Ene, M. A., Geavlete, P. A., Simeanu, C. E., Bulai, C. A., Ene, C. V., & Geavlete, B. F. (2023). The effectiveness of citrates and pyridoxine in the treatment of kidney stones. *J Med Life*, 16(6), 856–861.
123. Erwin, E. R., Addison, A. P., John, S. F., Olaleye, O. A., & Rosell, R. C. (2019). Pharmacokinetics of isoniazid: The good, the bad, and the alternatives. *Tuberculosis (Edinb)*, 116S, S66–S70. doi: 10.1016/j.tube.2019.04.012.
124. Fransson, B. A., Mealey, K. A., & Dutta, S. R. (2002). Clozapine intoxication in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 38(5), 421–424. doi: 10.5326/0380421.
125. Garg, K., Saini, V., Dhillon, R., & Agarwal, P. (2019). Isoniazid mono-resistant tuberculosis: Time to take it seriously. *Indian J Tuberc*, 66(2), 247–252. doi: 10.1016/j.ijtb.2019.04.001.
126. Gausi, K., Chirehwa, M., Ignatius, E. H., Court, R., Sun, X., Moran, L., Hafner, R., Wiesner, L., Rosenkranz, S. L., de Jager, V., de Vries, N., Harding, J., Gumbo, T., Swindells, S., Diacon, A., Dooley, K.E., McIlleron, H., & Denti, P. (2022). Pharmacokinetics of standard versus high-dose isoniazid for treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*, 77(9), 2489–2499. doi: 10.1093/jac/dkac188.
127. Gijsman, P. H. (1990). Ivermectine-intoxicatie [Ivermectin poisoning]. *Tijdschr Diergeneeskd*, 115(22), 1066.
128. Goldfrank, L. (2011). Mushrooms. In: Nelson SL, Lewin AN, Howland MA, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th edition. New York: McGraw-Hill, 1522–1534.
129. Grace, S. G. (2019). Barriers to the implementation of isoniazid preventive therapy for tuberculosis in children in endemic settings: A review. *J Paediatr Child Health*, 55(3), 278–284. doi: 10.1111/jpc.14359.

130. Grobosch, T., Angelow, B., Schönberg, L., & Lampe, D. (2006). Acute bromadiolone intoxication. *J Anal Toxicol*, 30(4), 281–286. doi: 10.1093/jat/30.4.281.
131. Hansmann, F., Stephan, I., Wirtz, A., Gruber, A. D., & Wohlsein, P. (2009). Mercury poisoning in a German shepherd dog. *Vet Rec*, 165(15), 447–448. doi: 10.1136/vr.165.15.447.
132. Hayes, C. L., & Knight, M. (2012). Calcium channel blocker toxicity in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 42(2), 263–277. doi: 10.1016/j.cvsm.2011.12.006.
133. Healy, D. (1996). *The Psychopharmacologists: Interviews*. London: Chapman & Hall, 8.
134. Healy, D. (2004). *The Creation of Psychopharmacology*. Harvard University Press, 480.
135. Hirtz, J. (1968). Les Methodes analytiques dans les recherches sur le metabolisme des medicaments. Print book: French P., 153–154
136. Hugnet, C., Cadore, J. L., Buronfosse, F., Pineau, X., Mathet, T., Berny, P. J. (1996). Loperamide poisoning in the dog. *Vet Hum Toxicol*, 38(1), 31–33.
137. Irwin, A. G., & Leech, A. R. (2014). Fatal poisoning of a dog by the fungus *Clitocybe rivulosa*. *Vet Rec.*, 175(5), 122–123. doi: 10.1136/vr.g4879.
138. Jiang, S. F., Zhang, Y. T., Sun, J., Zhang, J., & Zhang, H. S. (2020). Study on the pharmacokinetics of bromadiolone in oral poisoning rabbits. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 38(6), 444–446. doi: 10.3760/cma.j.cn121094-20190927-00395.
139. Jin, C., Li, J., Yang, X., Zhou, S., Li, C., Yu, J., Wang, Z., Wang, D., He, Z., Jiang, Y., & Wang, Y. (2022). Doxorubicin-isoniazid conjugate regulates immune response and tumor microenvironment to enhance cancer therapy. *Int J Pharm*, 631, 122509. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.122509.
140. Kaae, J. A., Bever, C. S., & Poppenga, R. H. (2022). Early diagnosis of amanitin exposure (amatoxicosis) in a dog with a point-of-care diagnostic test. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 32(6), 824–829. doi: 10.1111/vec.13235.

141. Kelly, J. M., Poet, R. B., & Chesner, L. M. (1952). Amer. chem. Soc. Abstr. 122nd Meeting. Sept. P. 3C.
142. Kendir-Demirkol, Y., Jenny, L.A., Demirkol, A., Özen, M., Ayata, A., & Canatan, D. (2023). The Protective Effects of Pyridoxine on Linezolid-Induced Hematological Toxicity, Hepatotoxicity, and Oxidative Stress in Rats. *Turk Arch Peditr*, 58(3), 298–301. doi: 10.5152/TurkArchPeditr.2023.21363.
143. Khan, S. A. (2012). Common reversal agents/antidotes in small animal poisoning. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 42(2), 403–406. doi: 10.1016/j.cvsm.2012.01.002.
144. Khan, S. A. (2018). Common Reversal Agents/Antidotes in Small Animal Poisoning. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 48(6), 1081–1085. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.07.004.
145. Khan, S. A., & McLean, M. K. (2012). Toxicology of frequently encountered nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 42(2), 289–306, doi: 10.1016/j.cvsm.2012.01.003.
146. Knight, M. W., Peterson, M. E., & Talcott, P. A. (2001). Small animal toxicology. Zinc phosphide. Philadelphia, USA, 748–755.
147. Kotsiumbas, H. I., & Vretsona, N. P. (2019). Morphofunctional changes in the heart and lung tissues of dogs for isoniazid poisoning. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*, 2(2), 12–17.
148. Kotsyumbas, G. I., & Vretsona, N. P. (2021). Histological and histochemical changes in the peripheral organs of the immune system of dogs in cases of isoniazid poisoning. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 12(3), 537–544.
149. Kristensen, K. L., Nordholm, A. C., Clausen, M. R., & Katzenstein, T. L. (2021). Isoniazid-induced toxic hepatitis. *Ugeskr Laeger*, 183(6), V10200770.
150. Li, J., Cai, X., Chen, Y., Wang, C., & Jiao, Z. (2023). Parametric population pharmacokinetics of isoniazid: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 16(5), 467–489. doi: 10.1080/17512433.2023.2196401.

151. Li, Q., Yu, W., Qu, Y., Wang, J.Q., Mao, N., & Kang, H. (2021). Acute toxic encephalopathy following bromadiolone intoxication: a case report. *BMC Neurol*, 21(1), 8. doi: 10.1186/s12883-020-02034-2.
152. Li, Y. L., Wang, Y. L., & Yang, X. L. (2011). Clinical analysis of acute bromadiolone poisoning. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 29(7), 545.
153. Lo, V. M., Ching, C. K., Chan, A. Y., & Mak, T. W. (2008). Bromadiolone toxicokinetics: diagnosis and treatment implications. *Clin Toxicol (Phila)*, 46(8), 703–710. doi: 10.1080/15563650701504366.
154. Low, J. M., & Wong, K. W. (2019). Isoniazid-induced encephalopathy in an end-stage renal disease patient - A case report and literature review. *Med J Malaysia*, 74(6), 553–554.
155. Lykstad, J., & Sharma, S. (2023). Biochemistry, Water Soluble Vitamins. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
156. Lyons, B. M., Poppenga, R. H., Thawley, V. J., & Waddell, L. S. (2019). Successful Management of Severe Bromethalin Toxicosis in a Dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 55(5), e55502. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6921.
157. Maddrey, W. C., & Boitnott, J. K. (1973). Isoniazid hepatitis. *Ann Intern Med*, 79, 1–12.
158. Marshall G., Crofton J. W., Cruickshank R., et al. (1952). The treatment of pulmonary tuberculosis with isoniazid an interim report to the medical research council by their tuberculosis chemotherapy trials committee. *British medical journal London*, 4, 1952.
159. McFarland, S. E., Bronstein, A. C., Banerji, S., LeBlond, J., Mischke, R. H., Begemann, K., Desel, H., & Greiner, M. (2017). Comparison of the Poisoning Severity Score and National Poison Data System schemes for the severity assessment of animal poisonings: a pilot study. *Clin Toxicol (Phila)*, 55(7), 629–635. doi: 10.1080/15563650.2017.1304554.
160. McFarland, S. E., Mischke, R. H., Hopster-Iversen, C., von Krueger, X., Ammer, H., Potschka, H., Stürer, A., Begemann, K., Desel, H., & Greiner, M.

(2017). Systematic account of animal poisonings in Germany, 2012-2015. *Vet Rec*, 180(13), 327. doi: 10.1136/vr.103973.

161. McLean, M. K., & Hansen, S. R. (2012). An overview of trends in animal poisoning cases in the United States: 2002-2010. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 42(2), 219–228. doi: 10.1016/j.cvsm.2011.12.009.

162. Means, C., & Wismer, T. (2018). An Overview of Trends in Animal Poisoning Cases in the United States: 2011 to 2017. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 48(6), 899–907. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.07.010.

163. Metushi, I. G., Cai, P., Vega, L., Grant, D. M., & Utrecht, J. (2014). Paradoxical attenuation of autoimmune hepatitis by oral isoniazid in wild-type and N-acetyltransferase-deficient mice. *Drug Metab Dispos*, 42, 963–973.

164. Mikkelsen, K., Dargahi, N., Fraser, S., Apostolopoulos, V. (2023). High-Dose Vitamin B6 (Pyridoxine) Displays Strong Anti-Inflammatory Properties in Lipopolysaccharide-Stimulated Monocytes. *Biomedicines*, 11(9), 2578. doi: 10.3390/biomedicines11092578.

165. Mills, N. J. (2008). Metaldehyde poisoning of dogs. *Vet Rec*, 163(10), 310. doi: 10.1136/vr.163.10.310-a.

166. Mitchell, J. R., Zimmerman, H. J., Ishak, K. G., Thorgeirsson, U. P., Timbrell, J. A., Snodgrass, W. R., & Nelson, S. D. (1976). Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis. *Ann Intern Med*, 84(2), 181–192. doi: 10.7326/0003-4819-84-2-181.

167. Mowry, J. B., Shepherd, G., Hoffman, R. S., Lavergne, V., Gosselin, S., Nolin, T. D., Vijayan, A., Kielstein, J. T., Roberts, D. M., & Ghannoum, M. (2021). Extracorporeal Treatments in Poisoning workgroup. Extracorporeal treatments for isoniazid poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Pharmacotherapy*, 41(5), 463–478. doi: 10.1002/phar.2519.

168. Moyano Salvago, M. R., Molina Lopez, A. M., Lora Benítez, A. J. (2009). Intoxicación aguda en perro por toxinas de sapo (*Bufo bufo*). *Rev Electrón Vet.*, 10(4), 1–5.

169. O'Brien, M. E., Gandhi, R. G., Kotton, C. N., & Adamsick, M. L. (2020). Risk of Serotonin Syndrome with Isoniazid. *Antimicrob Agents Chemother*, 65(1), e01455-20. doi: 10.1128/AAC.01455-20.

170. Panganiban, L. R., Makalinao, I. R., Corte-Maramba, N. P. (2001). Rhabdomyolysis in isoniazid poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*, 39(2), 143–151. DOI: 10.1081/clt-100103830.

171. Pawar, R., Chaudhran, P., Pandey, D., & Sharma, A. (2023). Chemical Modifications of Pyridoxine for Biological Applications: An Overview. *Curr Top Med Chem*, 23(2), 98–113. doi: 10.2174/1568026623666221208125203.

172. Perulli, M., Picilli, M., Contaldo, I., Amenta, S., Gambardella, M.L., Quintiliani, M., Musto, E., Turrini, I., Veredice, C., Zollino, M., & Battaglia, D. I. Pyridoxine supplementation in PACS2-related encephalopathy: A case report of possible precision therapy. *Seizure*, 105, 14–16. doi: 10.1016/j.seizure.2023.01.001.

173. Poon, S. W. Y., Siu, K. K., & Tsang, A. M. C. (2020). Isoniazid-induced gynaecomastia: report of a paediatric case and review of literature. *BMC Endocr Disord*, 20(1), 160. doi: 10.1186/s12902-020-00639-9.

174. Ridahunlang, N., Bisht, R., & Rishanlang, N. (2023). Isoniazid Derivatives as Anti-Tubercular Agents: From Structural Design to Clinical Investigations. *Infect Disord Drug Targets*, 23(3), e041022209552.

175. Ross, J. M., Badje, A., Rangaka, M. X., Walker, A. S., Shapiro, A. E., Thomas, K. K., Anglaret, X., Eholie, S., Gabillard, D., Boulle, A., Maartens, G., Wilkinson, R. J., Ford, N., Golub, J. E., Williams, B. G., & Barnabas, R. V. (2021). Isoniazid preventive therapy plus antiretroviral therapy for the prevention of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet HIV*, 8(1), e8-e15. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30299-X.

176. Samouco, A. I. C. B., & Alves, S. P. (2023). Isoniazid-induced mania and the history of antidepressant drugs: Case report and literature review. *Bipolar Disord.*, 25(1), 84–87. doi: 10.1111/bdi.13272.

177. Sampiron, E. G., Calsavara, L. L., Baldin, V. P., Montaholi, D. C., Leme, A. L. D., Namba, D. Y., Alves Olher, V. G., Caleffi-Ferracioli, K. R., Cardoso, R. F., Siqueira, V. L. D., Vandresen, F., & Scodro, R. B. L. (2023). Isoniazid-N-acylhydrazones as promising compounds for the anti-tuberculosis treatment. *Tuberculosis (Edinb)*, 141, 102363. doi: 10.1016/j.tube.2023.102363.
178. Santhosh, G. J., Joseph, W., & Thomas, M. (2003). Strychnine poisoning. *J Assoc Physicians India*, 51, 739–740.
179. Schediwy, M., Mevissen, M., Demuth, D., Kupper, J., & Naegeli, H. (2015). Neue Ursachen von Tierversicherungen in der Schweiz [New causes of animal poisoning in Switzerland]. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 157(3), 147–152. doi: 10.17236/sat00011.
180. Schmid, D. R., Lee, J. A., Wismer, T. A., Diniz, P. P. V. P., & Murtaugh, R. J. (2017). Isoniazid toxicosis in dogs: 137 cases (2004-2014). *J Am Vet Med Assoc*, 251(6), 689–695. doi: 10.2460/javma.251.6.689.
181. Schmid, R. D., Lombardo, D., Hovda, L. R. (2023). Suspected intermediate syndrome in a dog after organophosphate poisoning. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 33(6), 705–709. doi: 10.1111/vec.13342.
182. Seljetun, K. O., & Krogh, A. (2017). Acute Inocybe mushroom toxicosis in dogs: 5 cases (2010–2014). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 27(2), 212–217
183. Shanberge, J. N. (1988). Bromodialone poisoning. *Lancet*, 1(8581), 363–364. doi: 10.1016/s0140-6736(88)91163-4.
184. Shtyrlin, N. V., Kayumov, A. R., Agafonova, M. N., Garipov, M. R., Gatina, A. E., Pugachev, M. V., Bulatova, E. S., Grishaev, D. Y., Iksanova, A. G., Khaziev, R. M., Ganiev, I. M., Aimaletdinov, A. M., Gnezdilov, O. I., & Shtyrlin, Y. G. (2023). Synthesis and biological evaluation of fluoroquinolones containing a pyridoxine derivatives moiety. *Eur J Med Chem*, 261, 115798. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115798.
185. Silva, D. R., Muñoz-Torrico, M., Fernandes, G.R., Narvaez-Diaz, L., Miranda-Perez, A., Dos Santos, A. P. C., Becerril-Vargas, E., Soto-Vidal, G.,

Willers, D. M. C., Migliori, G. B. Isoniazid-resistant TB: treatment outcomes and impact of regimens with fluoroquinolones. *Int J Tuberc Lung Dis.*, 27(8), 638–640. doi: 10.5588/ijtld.23.0107.

186. Simpson, S. T. (1976). Neurotoxicoses of small animals. *Vet Med Small Anim Clin*, 71(2), 163–166.

187. Souza, I. M. S., Borrego-Sánchez, A., Sainz-Díaz, C. I., Viseras, C., & Pergher, S. B. C. (2021). Study of Faujasite zeolite as a modified delivery carrier for isoniazid. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 118, 111365. doi: 10.1016/j.msec.2020.111365.

188. Stanley, M.K., Kelers, K., Boller, E., & Boller, M. (2019). Acute barium poisoning in a dog after ingestion of handheld fireworks (party sparklers). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 29(2), 201–207. doi: 10.1111/vec.12820.

189. Stuttard, E. (1977). Poisoning in a dog. *Vet Rec.*, 100(22), 477–478. doi: 10.1136/vr.100.22.477.

190. Swain, S. S., Paidesetty, S. K., Padhy, R. N., & Hussain, T. (2020). Isoniazid-phytochemical conjugation: A new approach for potent and less toxic anti-TB drug development. *Chem Biol Drug Des*, 96(2), 714–730.

191. Takashima, K. (2014). Toxicology in small animal clinical medicine. *Chudoku Kenkyu*, 27(4), 299–306.

192. Temmerman, W., Dhondt, A., & Vandewoude, K. (1999). Acute isoniazid intoxication: seizures, acidosis and coma. *Acta Clin Belg*, 54(4), 211–216.

193. Topcu, I., Yentur, E. A., Kefi, A., Ekici, N. Z., & Sakarya, M. (2005). Seizures, metabolic acidosis and coma resulting from acute isoniazid intoxication. *Anaesth Intensive Care*, 33(4), 518–520. doi: 10.1177/0310057X0503300416.

194. Vig, M. M. (1990). Nicotine poisoning in a dog. *Vet Hum Toxicol*, 32(6), 573–575.

195. Villar, D., Knight, M. K., Holding, J. et al. (1995). Treatment of acute isoniazid overdose in dogs. *Veter. hum. Toxicol.*, 37(5), 473–477.

196. Vindenes, V., Karinen, R., Hasvold, I., Bernard, J. P., Mørland, J. G., & Christophersen, A. S. (2008). Bromadiolone poisoning: LC-MS method and

pharmacokinetic data. *J Forensic Sci*, 53(4), 993–996. doi: 10.1111/j.1556-4029.2008.00737.x.

197. Wagenaar, Z. (2004). Accidental colchicine poisoning in a dog. *Can Vet J*, 45(1), 55–57.

198. Wang, M., Yang, Y., Hou, Y., Ma, W., Jia, R., & Chen, J. (2017). Effects of bromadiolone poisoning on the central nervous system. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13, 2297–2300. doi: 10.2147/NDT.S142375.

199. Wang, X., Zhang, J., Zhu, J., Yuan, Z., Xu, H., Ran, J. Monitoring isoniazid metabolism *in vivo* using a near-infrared fluorescent probe. *Anal Methods*, 14(23), 2284–2292. doi: 10.1039/d2ay00185c.

200. Weber, W. W., & Hein, D. W. (1979). Clinical pharmacokinetics of isoniazid. *Clin Pharmacokinet*, 4(6), 401–422. doi: 10.2165/00003088-197904060-00001.

201. Weissman, M. M. (2001). Treatment of depression: bridging the 21st century. Washington, D.C, 10–11.

202. Whur, P. (1986). White bryony poisoning in a dog. *Vet Rec*, 119(16), 411. doi: 10.1136/vr.119.16.411-a.

203. Xie, R. P., Liang, X. F., Peng, D., Zhang, Q. W., Wu, D. L., Chen, J. L., & Zeng, M. (2023). Dietary supplementation of pyridoxine can enhance the growth performance and improve the protein, lipid utilization efficiency of mandarin fish (*Siniperca chuatsi*). *Fish Physiol Biochem*, 2023, 5. doi: 10.1007/s10695-023-01223-3.

204. Yang, J., Li, G., Bao, X., Suo, Y., Xu, H., Deng, Y., Feng, T., & Deng, G. Hepatoprotective Effects of Phloridzin against Isoniazid-Rifampicin Induced Liver Injury by Regulating CYP450 and Nrf2/HO-1 Pathway in Mice. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 70(11), 805–811. doi: 10.1248/cpb.c22-00466.

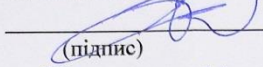
205. Zuo, W., Zhang, X., Chang, J. B., Ma, W. B., & Wei, J. J. (2019). Bromadiolone poisoning leading to subarachnoid haemorrhage: A case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*, 44(6), 958–962. doi: 10.1111/jcpt.13005.

ДОДАТКИ

Додаток А

Погоджено

Проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького


(підпис) Двильюк І.В.
(Прізвище, ініціали)
« 07 » 12 2023р.

Затверджую

Проректор з наукової роботи Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького


(підпис) Федець О.М.
(Прізвище, ініціали)
« 07 » 12 2023р.

М.П.

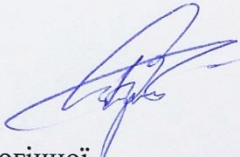
А К Т

про впровадження/використання результатів докторської (кандидатської) дисертаційної роботи у навчальний процес


Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи аспірантки кафедри нормальної та патологічної морфології і судової ветеринарії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, Врецьони Наталії Петрівни на тему «Патоморфологія та деякі аспекти патогенезу отруєння собак за дії ізоніазиду», представленої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 – «Ветеринарна медицина», впроваджено у навчальну програму при викладанні дисциплін «Патологічна анатомія і розтин», «Судово-ветеринарна медицина».

Представлені дисертанткою патологоанатомічні, гістологічні, гістохімічні зміни в органах і тканинах собак та морфологічні аспекти механізму розвитку отруєння внесли доповнення у патоморфологію та діагностику за спонтанного отруєння ізоніазидом собак і використовуються при читанні лекцій і проведенні лабораторних занять на кафедрі, у підготовці фахівців ОПР «Магістр» за напрямом 21 – «Ветеринарія» із спеціальності 211 – «Ветеринарна медицина» в Львівському національному університеті ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького.

Декан факультету
ветеринарної медицини,
к. вет. н., доцент


Стронський Ю. С.

Завідувач кафедри нормальної та патологічної
морфології і судової ветеринарії,
д. вет. н., професор


Жила М. І.

Додаток Б

«ПОГОДЖЕНО»

Проректор з науково-педагогічної
та методичної роботи

Інна МАЛЕЦЬКА

« 13 » 12 2023 р.

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Проректор з наукової роботи та
міжнародних зв'язків

Тетяна НЕБОГА

« 13 » 12 2023 р.

А К Т

про впровадження/використання результатів докторської (кандидатської) дисертаційної роботи у навчальний процес

Даним актом стверджується, що результати дисертаційної роботи аспірантки кафедри нормальної та патологічної морфології і судової ветеринарії Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, Врецьони Наталії Петрівни на тему: «Патоморфологія та деякі аспекти патогенезу отруєння собак за дії ізоніазиду», представленої на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина», впроваджено у навчальну програму при викладанні освітніх компонентів: Патологічна анатомія» і «Патологічна морфологія, розтин та судова ветеринарія».

У матеріалах, що представлені дисертанткою надано патологоанатомічні, гістологічні, гістохімічні зміни в органах і тканинах собак та морфологічні аспекти механізму розвитку отруєння, які доповнюють патоморфологію та діагностику за спонтанного отруєння ізоніазидом собак і використовуються при читанні лекцій і проведенні лабораторних занять на кафедрі нормальної і патологічної морфології та судової ветеринарії для здобувачі вищої освіти другого (магістерського) рівня, освітньої програми «Ветеринарна медицина» галузі знань 21 «Ветеринарія» в Одеському державному аграрному університеті.

Декан факультету
ветеринарної медицини,
к. вет. н., доцент

Катерина РОДІОНОВА

Завідувач кафедри нормальної і патологічної
морфології та судової ветеринарії,
к. вет. н., доцент

Жанна КОРЕНЄВА

Додаток В

ЗВІТ ПРО РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ № 013120 п.м./23



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ
З ПИТАНЬ БЕЗПЕЧНОСТІ ХАРЧОВИХ
ПРОДУКТІВ ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ
Держпродспоживслужба

STATE SERVICE OF UKRAINE
ON FOOD SAFETY
AND CONSUMER PROTECTION
SSUFSCP

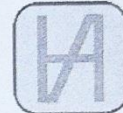
**ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-
ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ З
ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА
ВЕТЕРИНАРНО-САНИТАРНОЇ
ЕКСПЕРТИЗИ**

**STATE SCIENTIFIC AND RESEARCH
INSTITUTE OF LABORATORY
DIAGNOSTICS AND VETERINARY AND
SANITARY EXPERTISE**

вул. Донецька, 30, м. Київ, 03151,
тел./факс: (044) 243-37-55,
тел.: (044) 243-37-54
E-mail: info@vet.gov.ua,
сайт: vet.gov.ua,
код згідно ЄДРПОУ 00699690

30, Donetska Str., Kyiv, 03151,
fax: (044) 243-37-55,
phone: (044) 243-37-54
E-mail: info@vet.gov.ua,
WEB: vet.gov.ua,
код згідно ЄДРПОУ 00699690

**Звіт про результати дослідження
патологічного/біологічного матеріалу/
об'єктів навколишнього середовища
№ 013120 п.м./23
від «13» грудня 2023 р.**



20489
Випробування

Кому:	Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького	
Адреса:	Кафедра нормальної та патологічної морфології і судової ветеринарії	
Супровідна:	вул. Пекарська, 50, м. Львів, 79010	
Дата отримання матеріалу:	№ б/н від б/д	
Перелік матеріалу, що надіслано для випробувань (стан, опис зразку):	04.12.2023 р. об 10 год. 33 хв.	
Належать:	Один зразок біологічного матеріалу (вмістиме шлунок) від собаки, порода - Німецька вівчарка, самка, вік 5 років	
Проведено випробування:	гр. Врецьона Н.П.	
Дата проведення випробувань:	Хіміко-токсикологічні випробування	
Результати випробувань:	04.12.2023 р. - 13.12.2023 р.	
№ з/п	Ідентифікація зразку, назва патологічного / біологічного матеріалу (опис, стан зразків)	Результати випробувань
1	013120п.м./23-Вмістиме шлунок собаки вік - 5 р. (опис тварини Німецька вівчарка)	Ізоніазид, мкг/кг методом ПВ, ДНДЛДВСЕ 7.2-1/5-29 8971.6

Примітки:

Результати випробувань стосуються зразку, що пройшов випробування.
Цей звіт про результати дослідження не може бути відтворений, окрім як повністю, без дозволу ДНДЛДВСЕ.

Заступник директора ДНДЛДВСЕ

Н.В. Курята

Відповідальні виконавці:

Зав. відділом організації діагностики інфекційних захворювань

О.М. Сарган

Начальник лабораторії рідинної хроматографії

Н.В. Лівійчук

ОПФ ДНДЛДВСЕ 7.8-05/1/видання 05/29.09.23



8714558

131

Додаток Г
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у науковому фаховому виданні України, включеному до наукометричної бази даних «Web of Science»

1. Kotsyumbas G. I., **Vretsona N. P.** Histological and histochemical changes in the peripheral organs of the immune system of dogs in cases of isoniazid poisoning. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2021. Vol. 12, №3. P. 537 – 544. *(Здобувач брала участь у проведенні патогістологічних та гістохімічних досліджень периферичних органів імунної системи собак, узагальненні отриманих результатів і написанні статті).*

Публікації у наукових фахових виданнях України:

2. Коцюмбас Г. І., Данкович Р. С., **Врецьона Н. П.** Патоморфологія та діагностика отруєння собак ізоніазидом. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького. 2018. № 83 т. 20 С. 108 – 114. *(Здобувач брала участь у проведенні патологоанатомічного розтину собак, узагальненні отриманих результатів і написанні статті).*

3. Коцюмбас Г. І., **Врецьона Н. П.** Гістологічні та гістохімічні зміни в печінці собак за отруєння ізоніазидом. Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького. 2018. № 92 т. 20 С. 197 – 202. *(Здобувач брала участь у проведенні патологоанатомічного розтину собак, узагальненні отриманих результатів і написанні статті).*

4. H. I. Kotsiumbas, **N. P. Vretsona.** Morphofunctional changes in the heart and lung tissues of dogs for isoniazid poisoning. Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences. 2019. Vol. 2, N 2. P. 12 – 17. *(Здобувач брала участь у проведенні патологоанатомічного розтину собак, узагальненні отриманих результатів і написанні статті).*

5. Коцюмбас Г. І., **Врецьона Н. П.** Гістологічні та гістохімічні зміни в нирках собак за отруєння ізоніазидом. Науково-технічний бюлетень ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інститут біології тварин. 2019. № 20 (2). С. 238 – 246.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації.

Тези наукових доповідей:

6. **Врецьона Н. П.**, Коцюмбас Г. І. Патогістологічна характеристика печінки за отруєння собак ізоніазидом. Матеріали конференції «Сучасні методи діагностики, лікування та профілактики у ветеринарній медицині» 29-30 листопада 2018 р. м. Львів. С. 76 – 77. *(Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*

7. **Врецьона Н. П.**, Коцюмбас Г. І. Морфофункціональні зміни у підшлунковій залозі собак за отруєння ізоніазидом. Матеріали конференції «Актуальні аспекти розвитку ветеринарної медицини в умовах євроінтеграції» 14-15 вересня 2023 р. м. Одеса. С. 117 – 119. *(Здобувач брала участь у проведенні досліджень, аналізі результатів та підготовці тез до друку).*