

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

ШКРЬОБА АРТЕМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.65-018-06:504.5(043.5)

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ
ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ**

(анатоמו-експериментальне дослідження)

14.03.01 - Нормальна анатомія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Романюк Анатолій Миколайович,
доктор медичних наук, професор

Суми-2015

ЗМІСТ

| | |
|---|-----|
| Перелік умовних позначень..... | 3 |
| ВСТУП..... | 4 |
| РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ | |
| 1.1. Структурно-функціональна організація передміхурової залози..... | 10 |
| 1.2. Морфо-функціональна характеристика вікових змін передміхурової залози..... | 17 |
| 1.3. Нейроендокринні механізми регуляції діяльності передміхурової залози..... | 24 |
| 1.4. Вплив несприятливих екзо- та ендогенних чинників на морфогенез передміхурової залози | 32 |
| РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 39 |
| РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.... | 44 |
| 3.1. Особливості морфогенезу передміхурової залози щурів контрольних груп у різні вікові періоди..... | 44 |
| 3.2. Особливості морфогенезу передміхурової залози статевонезрілих щурів в умовах впливу солей важких металів..... | 61 |
| 3.3. Особливості морфогенезу передміхурової залози статевозрілих щурів в умовах впливу солей важких металів | 76 |
| 3.4. Особливості морфогенезу передміхурової залози старечих щурів в умовах впливу солей важких металів..... | 89 |
| 3.5 Особливості морфогенезу нейроендокринних клітин передміхурової залози статевонезрілих, статевозрілих та старечих щурів в умовах впливу солей важких металів | 102 |
| РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ | 120 |
| ВИСНОВКИ | 145 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 148 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 149 |
| ДОДАТКИ..... | 171 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВМ – важкі метали

ВРО – вільнорадикальне окислення

ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози

МЕ - мікроелементи

НЕ-клітини – нейроендокринні клітини

ПЗ – передміхурова залоза

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

РПЗ – рак передміхурової залози

СВМ – солі важких металів

ХгА – хромогранін А

PSA – простатичний специфічний антиген

РАР – простатична кисла фосфатаза

РА – рецептор андрогенів

ВСТУП

Актуальність теми

В останні десятиліття в Україні спостерігається скорочення населення, залишаються високими показники смертності, зростає кількість людей похилого віку [18]. Захворювання передміхурової залози (ПЗ) - як доброякісні так і злоякісні, є найбільш розповсюдженою патологією сечостатевої системи у чоловіків, асоційованою з віком [65, 81, 110, 205, 207]. Роль вікового фактору у виникненні багатьох урологічних захворювань чоловіків є очевидною. На основі клінічних спостережень встановлена пряма залежність між частотою захворювань ПЗ (хронічний простатит, доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ), рак передміхурової залози (РПЗ)) та віком пацієнтів [88, 109, 132]. У зв'язку з широким розповсюдженням патології передміхурової залози число досліджень з вивчення морфології та фізіології ПЗ є дуже великим [35, 87, 116, 135, 179, 202]. У той же час фундаментальні дослідження морфологічних змін ПЗ в процесі онтогенезу, які б повністю висвітлювали структурні та функціональні перебудови в тканинах залози, що відбуваються в період статевого дозрівання, зрілості та старіння не проводилися.

За останні роки з'явилися нові дані про роль нейроендокринних клітин (НЕ-клітин) у виникненні патологічних станів передміхурової залози [13, 42, 44, 89]. Але функція НЕ-клітин у передміхуровій залозі залишається мало вивченою. У зв'язку з цим надзвичайно важливими є дослідження нейроендокринного компоненту ПЗ та його ролі у розвитку патологічних станів простати, асоційованих з віком.

Тріада патологічних процесів, що розвиваються у ПЗ та патогенетичні механізми яких тісно пов'язані між собою, а саме: хронічний простатит, ДГПЗ та РПЗ становлять домінуючу групу захворювань у порівнянні з будь-якою іншою нозологічною одиницею у чоловіків. Високий рівень патології ПЗ у чоловіків, постійне зростання захворюваності на РПЗ викликають підвищений інтерес до пошуку можливих етіологічних факторів захворювань

ПЗ. Численні дослідження показали залежність патології ПЗ від різноманітних екзогенних факторів. На даний момент найбільш вивчено вплив на ПЗ низьких та високих температур, алкогольної інтоксикації, вібрації, гіпокінетичного стресу, механічної травми, різних гормонів, медикаментів та ксенобіотиків [8, 9, 17, 24, 29, 34, 36, 48]. Разом з тим, надзвичайно мало інформації про комбінований вплив солей важких металів (СВМ) на морфогенез ПЗ, а вікові аспекти цієї проблеми зовсім не вивчені.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану наукових досліджень кафедр анатомії людини та патологічної анатомії Медичного інституту Сумського державного університету і є частиною держбюджетної теми «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (№ державної реєстрації 0113U001347). Тема дисертації затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол №5 від 13 грудня 2012 р) та на засіданні Проблемної комісії МОЗ та НАМН України «Морфологія людини» (протокол №34 від 01.11.2013 року).

Мета і задачі дослідження.

Метою дослідження є вивчення в експерименті на білих лабораторних щурах вікових особливостей морфогенезу тканини передміхурової залози за умов впливу на організм солей важких металів.

Для досягнення зазначеної мети поставлені такі завдання:

1. Встановити особливості морфогенезу передміхурової залози інтактних щурів статевозрілого, статевонезрілого та старечого віку з метою проведення коректного порівняльного аналізу отриманих даних.

2. Дослідити вікові особливості морфологічних змін у передміхуровій залозі під впливом солей важких металів.

3. Встановити особливості мікроелементного складу передміхурової залози тварин різного віку за умов впливу на організм комбінації солей важких металів.

4. Вивчити особливості структурно-функціональної організації нейроендокринних клітин передміхурової залози щурів та встановити їх значення у морфогенезі простати за умов мікроелементозу.

Об'єкт дослідження: передміхурова залоза, лінійно-вагові, гістологічні та морфометричні показники структурних компонентів передміхурової залози за умов норми та дії на організм комбінації солей важких металів.

Предмет дослідження: морфогенез передміхурової залози за умов впливу на організм комбінації солей важких металів.

Методи дослідження: органометрія, морфометрія, гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні методики дослідження тканин, скануюча електронна мікроскопія, статистичні та математичні методи.

Наукова новизна дослідження.

Вперше на експериментальному матеріалі проведене комплексне дослідження морфофункціональних змін передміхурової залози в умовах впливу на організм щурів різних вікових серій (статевонезрілих, статевозрілих та старечих) модельованого мікроелементозу. Встановлено, що за таких умов в тканині ПЗ відбувається порушення її морфофункціонального гомеостазу, зміни на всіх рівнях її структурної організації (органному, тканинному, клітинному). Проведений аналіз основних тенденцій змін морфофункціонального гомеостазу ПЗ за умов впливу комбінації СВМ та виявлені вікові особливості вказаних змін. Вперше за допомогою морфометричних методів проведена об'єктивна порівняльна оцінка структури ПЗ інтактних тварин та тварин, які підлягали впливу СВМ. Показано, що ключовими процесами в реалізації морфогенезу у ПЗ в умовах модельованого мікроелементозу є дистрофічно-атрофічні зміни залозистих

компонентів, пошкодження судин мікроциркуляторного русла, дистрофічні зміни гладких м'язових клітин, фіброз строми.

Детально вивчена структура нейроендокринних клітин передміхурової залози та показана роль нейроендокринного компоненту у розвитку морфофункціональних трансформацій передміхурової залози щурів різних вікових серій під впливом солей важких металів. Досліджені особливості експресії хромограніну А у тканині передміхурової залози у віковому аспекті та за умов впливу солей важких металів. Встановлено, що у розвитку морфологічних змін ПЗ в умовах впливу СВМ значне місце відводиться достовірному підвищенню експресії ХгА нейроендокринними клітинами простати.

Практичне значення отриманих результатів.

Завдяки проведеному дослідженню отримані нові знання щодо характеру структурної реорганізації ПЗ в умовах впливу на організм солей важких металів. Отримані дані дозволять визначити механізми регуляції морфогенезу ПЗ в різні вікові періоди за умов впливу на організм СВМ, прогнозувати морфологічні зміни в ПЗ. Досліджено мікроелементний склад ПЗ за умов норми та модельованого мікроелементозу. Проаналізована роль нейроендокринної системи у морфогенезі порушень у передміхуровій залозі викликаних впливом СВМ. Встановлено наявність кореляцій між рівнем експресії ХгА та глибиною ураження тканини ПЗ. Визначення рівня експресії ХгА є інформативним тестом, який можна використовувати з діагностичною і прогностичною метою при пошкодженнях ПЗ. Результати проведеного дослідження можуть бути використані при розробці морфологічних діагностичних та прогностичних критеріїв для оцінки ураження ПЗ у осіб, які зазнали впливу несприятливих екологічних факторів. Отримані дані можуть бути основою для пошуку шляхів корекції морфофункціональних змін ПЗ, нових способів профілактики негативних екологічних впливів на організм та безпосередньо ПЗ, а також для пошуку нових лікарських засобів.

Результати експериментальних досліджень впроваджені у навчальний процес на кафедрі загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, кафедрі гістології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедрі гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету, кафедрі медичної біології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедрі анатомії людини, топографічної анатомії та оперативної хірургії Запорізького державного медичного університету, кафедрі анатомії людини медичного інституту Сумського державного університету, кафедрі анатомії людини Буковинського державного медичного університету, кафедрі оперативної хірургії з топографічною анатомією ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Особистий внесок здобувача

Здобувачем здійснено інформаційний пошук та аналіз даних літератури, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка результатів та їх аналіз. Експерименти проведені на кафедрі анатомії людини та патологічної анатомії Медичного інституту Сумського державного університету. У лабораторіях цих кафедр виконані гістоморфометричні, хіміко-аналітичні та електронно-мікроскопічні дослідження передміхурової залози за безпосередньої участі дисертанта. Автором проведено узагальнення отриманих результатів, написано всі розділи дисертації, висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації

Основні матеріали дисертації оприлюднені на міжнародних науково-практичних конференціях викладачів, лікарів, молодих вчених та студентів «Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини» медичного інституту

Сумського державного університету (2012, 2013, 2014), Всеросійській науковій конференції присвяченій 155-річчю кафедри патологічної анатомії ВМА ім. С.М. Кірова «Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время» (Санкт-Петербург, 2014), XI Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2014), XV конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Чернівці, 2014).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 11 робіт, з яких 4 – у фахових наукових виданнях України, 6 – у матеріалах конференцій і конгресів, 1 – у іноземних наукових виданнях, які обліковуються наукометричною базою даних Scopus.

Обсяг і структура дисертації

Дисертацію викладено українською мовою на 190 сторінках. Робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел та додатків, що займають 19 сторінок. Список цитованої літератури налічує 209 джерел, з яких 60 кирилицею та 152 латиницею. Дисертація ілюстрована 59 мікрофотографіями та 36 графіками, таблицями та схемами, які займають 30 повних сторінок.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Структурно-функціональна організація передміхурової залози

Передміхурова залоза – це непарний м'язово-залозистий орган, розташований у передньонижній частині малого тазу під сечовим міхуром, який охоплює верхню частину чоловічого сечовидільного каналу. Довжина залози 4-4,5 см, ширина 2,5-3 см, товщина 1,4-2 см. Вага залози в середньому дорівнює 20 грам [57].

У передміхуровій залозі розрізняють: основу, звернену догори, верхівку, звернену донизу, і, крім того, передню, задню і бічні поверхні. Передня поверхня ПЗ спрямована до задньої поверхні лобкового зчленування і фіксована до нього лобково-передміхурової зв'язкою. Тут же до ПЗ примикає венозне сплетіння.

Кровообіг простати відбувається за рахунок гілок, які відходять від середньої прямокишкової артерії та від нижньої міхурової артерії, гілка якої, а. prostatica, пов'язана анастомозами з іншими артеріальними судинами, утворюючи на поверхні залози і в товщі її капсули капсулярне сплетення [49]. Уздовж сечовипускного каналу розташована група уретральних артерій, яка також має широку мережу анастомозів з радіальними та міхуровими артеріями [19, 32].

Венозний відтік відбувається по 2-3 венам, які супроводжують кожну з радіальних та уретральних артерій ПЗ. Вени простати широко анастомозують з венами сечового міхура і сім'яних міхурців і впадають в міхурово-простатичне (Санторінієво) сплетення, котре тісно пов'язане зі соромітним та гемороїдальним сплетінням [172].

Інервація, яка забезпечує процеси ерекції, еякуляції, нормальної функції сечового міхура та уретрального сфінктера забезпечується гілками нижнього підчеревного сплетіння (симпатичні ганглії $T_{XI} - L_{II}$), тазового сплетіння (симпатичними та парасимпатичними гангліями $S_{II} - S_{IV}$) [190].

На основі глибокого вивчення відмінностей в гістологічному, біохімічному, клітинному та молекулярному рівнях різних відділів ПЗ J.E. McNeal (1980, 1992) запропонував зональний поділ простати [137]. Згідно цього поділу розрізняють 4 зони:

- перехідна зона – складає 5-10% об'єму ПЗ, розташована у передньому відділі залози. Приблизно 25% рака простати походить з цього регіону;
- центральна зона – утворює основу ПЗ. Через цю зону проходять сім'явиносні протоки. Центральна зона складає 25% об'єму ПЗ, є джерелом походження 5-10% РПЗ.
- периферична зона – утворює задньонижню частину ПЗ і складає 70% об'єму простати, 65-70% випадків РПЗ спостерігається у периферичній зоні.
- передня зона – представляє собою фібромускулярну строму, позбавлена залозистих структур.

Зовні ПЗ покрита тонкою капсулою, яка складається з щільної волокнистої сполучної тканини з високим вмістом гладком'язових клітин. Від капсули вглибину тканини залози відходять сполучнотканинні пучки утворюючи перетинки, які розділяють тканину ПЗ на частки. Залозиста тканина часток утворює окремі комплекси у вигляді альвеолярно-трубчатих залоз. Загальна кількість таких залоз досягає 30-50 [104].

Залози ПЗ у відповідності до її зон розділяють на три групи: головні, підслизові та слизові (периуретральні) [66]. Головні залози – це складні трубчасто-альвеолярні екзокринні залози, вистелені одношаровим епітелієм, який утворює складки. Епітелій кінцевих відділів залоз в основному кубічний або призматичний.

Протоки і ацинуси ПЗ покриті секреторним епітелієм у всіх зонах. Під секреторним епітелієм знаходиться шар базальних клітин та дифузно розташовані HE-клітини. Таким чином, в ПЗ розрізняють 3 типи епітеліальних клітин, а саме базальні, люмінальні (екзокринні) та HE-клітини. Усі три типи клітин розрізняються як за морфологією, так і за експресією специфічних маркерів [12].

Епітелій ПЗ представляє собою дворядну одношарову структуру. Базальні клітини відрізняються високим вмістом рибонуклеопротейдів і гіалуронатів, приймаючи участь у забезпеченні клітин апікального ряду додатковими поживними речовинами [165]. Клітини апікального ряду спеціалізуються на синтезі глікопротеїдів і за своїм складом неоднорідні, знаходячись на різних рівнях диференціювання, відповідно до фази секреторного циклу. Камбіальними елементами епітеліального пласта, поруч з базальними клітинами, є і частина клітинних елементів апікального ряду, здатних до диференціювання.

Секреторні (екзокринні клітини) найбільш широко представлені в ПЗ і складають 75% всієї популяції епітеліальних клітин простати [68]. Це високі, колоноподібні клітини з чітко вираженою цитоплазмою. Вони містять зміщене до основи світле ядро з великим ядерцем, помірно розвинений комплекс Гольджі, багаточисленні цистерни гранульованого ендоплазматичного ретикулуму, лізосоми. Апікальна частина цитоплазми заповнена великою кількістю поліморфних секреторних гранул. Вміст цих гранул виводиться в просвіт вивідних проток по механізму екзоцитозу (мерокринна та частково апокринна секреція). Секреторні клітини продукують велику кількість біологічно активних речовин – компонентів сім'яної рідини, включаючи простатичний специфічний антиген (PSA) і простатичну кислу фосфатазу (PAP) [161].

Базальні клітини мають веретеноподібну форму, лежать паралельно базальній мембрані, вони мають вузьке темне ядро, слабо розвинені органели та звичайно ледве помітну цитоплазму. Їх цитоплазма багата на вільні рибосоми та полісоми, що відображає активний потенціал росту, а також свідчить про те, що базальні клітини не є міоепітеліальними, а представляють собою нефункціонуючі секреторні клітини [76].

Уся сукупність біологічних властивостей епітелію ПЗ дозволяє віднести його до епітелію епідермального типу, що необхідно враховувати

при оцінці морфологічної картини різноманітних уражень досліджуваного органа [4].

Строма ПЗ складається з гладких м'язових волокон та сполучної тканини з колагеновими, ретикулярними та еластичними волокнами. Навколо великих залозистих ділянок розташовані циркулярні м'язові волокна, організовані в продольному напрямку. У стромі ПЗ крім мезенхімальних клітин знаходяться тучні клітини, лімфоцити, макрофаги та інші типи імунокомпетентних клітин, які здатні до секреції регуляторних пептидів та інших біологічно активних молекул, що беруть участь у сигнальній координації міжклітинних взаємодій у простаті [178].

ПЗ виділяє секрет слабо лужної реакції, багатий протеїном. Простатичний секрет являє собою світлу водянисту непрозору рідину зі слабнокислою реакцією (рН 6,5) і порівняно низькою концентрацією білка [6, 20]. Його найважливішими хімічними компонентами є лимонна кислота, кисла фосфатаза (особливий простатичний різновид), простатична лактатдегідрогеназа, 5'-нуклеотидаза, супероксиддисмутаза, α -амілаза, ПСА, пептид, що сприяє заплідненню (FPP), простатичний інгібін, спермін, спермідин, релаксин, простагландини, імуноглобуліни, трансферин, фібринолізин, іони кальцію, цинку й магнію [31, 64, 101, 189]. Ці речовини забезпечують регуляцію фізико-хімічного стану еякулята, сприяють підтримці осмотичної рівноваги, життєздатності й функціональної активності сперміїв, а також забезпечують їхній захист від мікробів, лейкоцитів і імунних факторів жіночого організму [125, 128, 134, 201, 212].

У секреті простати міститься велика кількість заломлюючих світло гранул, які є специфічним секреторним продуктом залозистого епітелію передміхурової залози. Вони належать до ліпоїдів у широкому розумінні слова й відносяться до групи фосфатидів, до яких також відносять і лецитин [152]. У секреті простати міститься спермін, який надає сім'яній рідині її характерний запах. В еякуляті він існує не у вільному стані, а у вигляді фосфату сперміну. Кристали фосфорного сперміну утворюються тільки після

еякуляції в результаті з'єднання сперміну з фосфорною кислотою, що звільняється після розщеплення холінофосфорної кислоти під впливом фосфатази [61]. Вміст сперміну коливається в межах 254-3180 γ /мл. Середня концентрація сперміну рівна 1320 γ /мл [85].

Секрет простати містить також два ферменти — фібринолізин і фіброгеназу. Вони беруть участь у розрідженні сперми й переводять у рідкий стан еякулят, який згорнувся. Фібринолізин є досить сильним протеолітичним ферментом; 2 мл. цього ферменту в стані розріджувати 100 мл. людської коагульованої крові [97].

У секреті ПЗ є в значній кількості лимонна кислота, вміст якої в секреті простати коливається від 480 до 2688 мг% [40]. У середньому в людській сім'яній рідині міститься 479 мг% лимонної кислоти [149], яка в секреті простати з'являється з настанням статевої зрілості, зникає після кастрації й знову вертається до нормальної величини після введення тестостерону [154]. Залежність між утворенням лимонної кислоти та вмістом тестостерону настільки чітко виражена, що можна по кількості лимонної кислоти в секреті простати оцінювати функціональний стан клітин Лейдіга. Значення лимонної кислоти в ПЗ й сім'яній плазмі ще недостатньо з'ясоване. Можна зробити припущення, що вона має відношення до згортання й розрідження сперми та до утворення іонів кальцію й активації гіалуронідази [167].

Секрет передміхурової залози є одним з найбільш багатих джерел кислої фосфатази в людському організмі. У простаті є також і лужна фосфатаза, але кількість її невелика. Синтез кислої фосфатази в простаті, як і лимонної кислоти, тісно пов'язаний з інкреторною функцією зародкових залоз, він різко підвищується при статевому дозріванні й вгасає із припиненням утворення тестостерону в ячках. РПЗ, особливо при метастазах, супроводжується, як відомо, підвищеним утворенням кислої фосфатази [70]. Тому дослідження крові на кислу фосфатазу має велике значення для діагностики цього захворювання. Фосфатаза простати

відіграє певну роль у процесі запліднення. Вона, можливо, бере участь у вуглеводному обміні сперматозоїдів [200]. Безсумнівним є те, що під дією фосфатази відбувається розщеплення холінофосфорної кислоти сім'яної плазми на холін і фосфорну кислоту. Протягом 20 хвилин після еякуляції кількість фосфорної кислоти підвищується від 10 до 60 мг% [62]. У результаті цього відбувається значне збагачення еякуляту вільним фосфором і холіном.

Виконання бар'єрної функції ПЗ забезпечується цинк-пептидним комплексом, що міститься в секреті залози, лізоцимом, факторами клітинного імунітету, IgA, IgG і IgM [164], що мають виражений антибактеріальний ефект по відношенню до патогенних грамнегативних бактерій. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що виражена антибактеріальна активність ПЗ у великій мірі обумовлена наявністю в ній вільного цинку [100]. Середній вміст цинку в секреті залози здорових чоловіків склав 350 мг/мл (з коливанням від 150 до 1000 мг/мл), тоді як у групі хворих (61 людей, з них 15 страждали хронічним бактеріальним простатитом) вміст цинку був у середньому 50 мг/мл з коливанням від 0 до 139 мг/мл [69]. Пероральне вживання цинку не призводило до корекції його рівня, у той час як у хворих абактеріальним простатитом вміст цинку в секреті залози суттєво підвищувався після перорального його вживання [208]. Ці дані свідчать про те, що при наявності бактерій у передміхуровій залозі первинним дефектом є її нездатність до накопичення цинку, тоді як в абактеріальній стадії запалення низький рівень цинку є вторинним феноменом. J.A. Chandler і співавт. (1981) запропонували концепцію двофазного накопичення в ПЗ цинку: 1-ша фаза полягає в його захопленні ядерними рецепторами клітини, забезпеченні регуляції метаболізму й клітинної реплікації; 2-га фаза - в утворенні запасів цинку в стромі залози для використання його зрілою залозою в якості секреторного продукту. Концентрація цинку в секреті залози (2,3-15 ммоль/л) в 100 раз перевищує його вміст в інших

органах і тканинах [38].

ПСА продукується винятково секреторними епітеліальними клітинами ацинусів (доброякісними або злоякісними) [102]. Він відповідає за розрідження сперми [95] і поряд із ПКФ є андрогензалежним секретом і маркером диференціювання епітеліальних клітин ПЗ, що широко використовується в дослідженнях *in vivo* і *in vitro*.

До протеїнів, що синтезуються передміхуровою залозою, відноситься також простатеїн, який складається з декількох ланцюгів з різною молекулярною масою (від 6 до 14 кДа). Ген, відповідальний за його синтез, а також за синтез інших простатичних протеїнів, перебуває під суворим андрогенним контролем, однак значимість простатеїну для організму дотепер не встановлена; неясна його роль і в розвитку запалення ПЗ [105].

ПЗ здатна продукувати секреторний антибактеріальний IgA, тому її слід розглядати як частину секреторної імунної системи [72]. За даними Дж.Е. Фаулера (1988), у секреті ПЗ здорових чоловіків вміст IgG, IgA і IgM становить відповідно 18,4; 7,9; 0,29 мг/дл. У хворих хронічним простатитом рівень IgA вище в порівнянні з IgG. Концентрація ж IgA і IgG у сироватці крові в них суттєво не міняється. При цьому якщо в сироватці крові спочатку з'являються IgG-антитіла до інфекційного агента, то в секреті залози - IgA [130]. Очевидно, секреція в залозі специфічних IgA багато в чому не залежить від системних імунних реакцій. Антибактеріальні IgA у секреті передміхурової залози при хронічному простатиті синтезуються локально, а IgG надходять у секрет залози із сироватки крові [129]

Збереження нормального біохімічного складу й фізичних показників секрету ПЗ є свідченням повноцінності її функцій і непрямим підтвердженням відсутності патологічних змін у статевих залозах.

ПЗ щурів – це екзокринна залоза, яка структурована навколо уретри, та на відміну від передміхурової залози людини має часточкову організацію [142]. ПЗ у щурів складається з трьох часток, які згідно їх положення навколо проксимальної частини сечівника розподіляються на вентральну, дорсальну

та латеральну. Кожна частка складається зі складної системи проток, проксимально з'єднаних з уретрою та дистально закінчуються у секреторних ацинусах. Окремі частки не охоплюють сечівник повністю, тому у гризунів, на відміну від людини, не виникають симптоми обструкції нижніх сечових шляхів, пов'язані зі збільшенням передміхурової залози.

Всі частки ПЗ оточені тонкою сполучнотканинною капсулою. Анатомічно дуже важко розділити латеральну та дорзальну частку залози у щурів, тому вони часто розглядаються як єдиний елемент (дорзо-латеральна частка).

Залозистий компонент ПЗ щурів має гістологічну структуру тубуло-альвеолярного типу. Усі альвеоли дренуються вивідними протоками простати. Розгалуження вивідних проток має різну структуру у різних частках залози.

Вентральні та латеральні частки простати дренуються двома або трьома основними протоками. Протоки латеральних часток розподіляються на 2 типи: I тип – 5-7 довгих проток, що йдуть краніально, до сім'яних міхурців; II тип утворений 5-6 короткими протоками, які відходять каудально до шийки сечового міхура. Вентральні частки містять дві або три пари тонких проток, які починаються у центральній частині кожної частки, та йдуть паралельно до шарів гладкої мускулатури стінки уретри. Дорзальні частки поєднані з уретрою 10-14 вузькими протоками.

1.2 Морфо-функціональна характеристика вікових змін передміхурової залози

Закладка ПЗ в ембріогенезі людини відбувається в кінці другого і на початку третього місяців. Залоза розвивається у вигляді двох зачатків: залозистого – похідного ентодерми; та м'язового – похідного мезенхіми, які закладаються одночасно. Перша половина ембріогенезу характеризується інтенсивним ростом комплексу залозистих трубочок. Друга половина

внутрішньоутробного розвитку характеризується інтенсивним ростом сполучнотканинних та м'язових елементів [108].

У перші роки життя дитини залозистий апарат ПЗ набуває більш розгалуженої трубчасто-альвеолярної структури. За рахунок збільшення сполучнотканинної та м'язової тканин збільшуються розміри залози [194].

У дитячому віці ПЗ розвивається повільно, її остаточне формування закінчується до 10 років. До цього періоду загальна маса залози збільшується приблизно в два рази у порівнянні з такою у новонародженого. Амілоїдні тіла в просвіті залоз у вигляді гомогенних мас відмічаються і в дитячому віці, що вказує на наявність секреторної діяльності залози. При наближенні до періоду статевої зрілості ПЗ збільшується в об'ємі за рахунок розвитку сполучнотканинної та м'язової тканини. Паралельно спостерігається ріст залозистої тканини. Еластична тканина наростає поступово до періоду зрілості [114].

У період статевого дозрівання і в зрілому віці різні часточки ПЗ знаходяться у неоднаковому функціонально-морфологічному стані. Просвіти альвеол заповнені секретом, в якому знаходиться велика кількість епітеліальних клітин. Інші ж часточки знаходяться в стані відносного функціонального спокою. Альвеоли їх меншого розміру і не містять секрету [74].

У період від 20 до 45 років ПЗ знаходиться в стані найбільш інтенсивної секреторної діяльності. Після 45 років число нормально функціонуючих залозистих утворень зменшується, так як деякі з них піддаються зворотному розвитку. На місці атрофованих залозистих часточок, особливо після 50 років, спостерігається розвиток нових залозистих фрагментів за рахунок нерозвинених ембріональних закладок, які в процесі подальшого розвитку досягають стану нормально функціонуючих залозистих часточок [206].

Таким чином, секреторні відділи, а також амілоїдні тіла, що утворилися в ембріональному періоді і в дитячому віці, не зберігаються до старості і

замінюються новими. Залозисті частки ПЗ є самостійними структурно-функціональними одиницями. З початком періоду статевого дозрівання і до глибокої старості вони продукують секрет не всі одночасно, а в певній послідовності. Тому в ПЗ у людей усіх вікових груп завжди виявляються часточки у різному функціонально-морфологічному стані. Ці особливості будови і функціональної діяльності ПЗ обумовлюють збереження секреторної діяльності до глибокої старості [55, 171].

На момент народження середня вага ПЗ дорівнює $1,3 \pm 0,07$ г. До 7 років вона утримується приблизно на такому ж рівні, після чого повільно збільшується, досягаючи в 15 років $4,1 \pm 0,29$ г. За короткий період часу – 15-20 років – середня вага органа різко збільшується, досягаючи $16,0 \pm 0,90$ г. Дослідження гістотопограм показує, що збільшення ваги органа відбувається переважно за рахунок збільшення його функціональних елементів. Продовжуючи збільшуватись, середня вага залози у віковій групі 20-50 років стає $21,0 \pm 0,43$ г, досягаючи свого максимального значення ($23,8 \pm 1,0$ г.) до 50 років. Внутрішньогрупові коливання ваги ПЗ досить значні і являються, мабуть, індивідуальними особливостями людини [39].

Об'єм ПЗ змінюється з віком аналогічно їх вазі. Середній об'єм простати в момент народження дорівнює $1 \pm 0,07$ см³, а в період між 15 та 20 роками різко збільшується до $15 \pm 0,85$ см³. В подальшому об'єм органа продовжує повільно зростати, досягаючи $19 \pm 0,39$ см³ в 20-50 років. У вікових групах від 50 до 60 та від 60 до 70 років він досягає своєї максимальної величини, поступово знижуючись у наступні роки життя [27].

У 15-18-річному віці залоза вистелена високим циліндричним епітелієм. Іноді він має багаторядну будову. Наявні сосочкові вирости у просвіті залоз. Строма в деяких ділянках редукована. Десквамовані клітини епітелію і конкременти в просвіті залоз відсутні. Пучки гладких м'язових волокон відділяються один від одного прошарками пухкої сполучної тканини. Крім того, є залозисті утворення, які вистелені кубічним, а іноді

циліндричним епітелієм з інтенсивно забарвленими ядрами. Ці структури нагадують залишки простатичної маточки [159].

У 21-30-річному віці кількість залозистих елементів більше, ніж у людей попередніх вікових груп. У деяких ділянках залози визначаються аденоматозні структури. Вони вистелені високим призматичним, нерідко дворядним епітелієм, що утворює множинні сосочкові вирости. Строма в цих ділянках редукована. В просвітах залозистих розростань наявні десквамовані клітини епітелію та конкременти. В інших ділянках залоза вистелена кубічним, сплосченим епітелієм, який не утворює сосочкових виростів. У просвітах таких залоз велика кількість десквамованих клітин епітелію, зустрічаються блідо забарвлені конкременти.

Біометричний аналіз тканинних компонентів ПЗ показує, що їх склад істотно змінюється на протязі усього онтогенезу органа. В пренатальному онтогенезі, а також у постнатальному – від 0 до 15 років і після 45 років до глибокої старості – в ПЗ переважає сполучна тканина. Епітелій досягає найбільшого функціонального і морфологічного розвитку в 16-45 років. По іншому проявляються відношення між процесами росту і диференціювання епітелію і гладком'язової тканини. Найбільш виразно вони виявляються до 20 років, коли і ті і інші процеси в обох тканинах активізуються. Кількісне відношення між епітелієм і м'язовою тканиною приблизно складає 2:1, причому за об'ємом епітелій переважає сполучну тканину і стає основною тканиною залози [112]. Зрозуміло, що такі співвідношення між тканинами є найбільш оптимальними для ПЗ в період онтогенезу, коли організм має високу статеву активність. Відхилення від цих співвідношень можуть створювати сприятливі умови для виникнення патологічних станів у простаті.

У 31-40-річному віці зустрічаються залози зі значним розвитком епітеліально-залозистих структур. Вони розташовані тісно по відношенню один до одного. Епітелій, який їх вистилає – дворядний, іноді багаторядний, утворює багаточисленні сосочкові вирости. Відмічається десквамація його в

просвіт залоз. Строма між залозами редукована. Вона утворена м'язовими елементами та набряклою пухкою сполучною тканиною. В багатьох ділянках м'язові волокна гіпертрофовані, іноді виявляються дистрофічні зміни. В деяких частках можна знайти ділянки, де відмічається редукція залозистого епітелію. У цих ділянках залоза вистелена кубічним або сплющеним епітелієм. У просвітах таких атрофованих залоз багато десквамованих епітеліальних клітин. Кількість м'язової тканини значно зростає [177].

У 41-50-річному віці також виявляється різноманітна будова залоз. У всіх залозах цієї вікової групи визначаються поля, де залоза вистелена лише високим дворядним епітелієм. У просвіті таких залоз виявлені щільні конкременти та десквамовані клітини епітелію. В той же час, у багатьох залозах цієї вікової групи визначались і дистрофічні зміни, особливо в проліферуючих ділянках залоз. Ці зміни характеризуються тим, що епітелій залозистих розростань більш низький, іноді сплющений. У деяких ділянках він повністю атрофований. Кількість м'язової та сполучної тканини значно збільшена. Зустрічаються ділянки, побудовані виключно з гіпертрофованих м'язових волокон [113].

У 51-60-річному віці виявлені чітко виражені атрофічні зміни. В тих ділянках, де виявляється гіперплазія залозистого апарату, видно значно виражену десквамацію епітелію без схильності до гіперплазії епітеліального покриву. Там, де гіперпластичні процеси все ж виявляються, весь просвіт залоз заповнений клітинами, які розмножуються. Значно збільшується кількість сполучної та м'язової тканини, які займають більше простору, причому м'язові волокна виглядають іноді гіпертрофованими, а іноді виявляють ознаки ценкеровського некрозу. В окремих випадках був виявлений характер ембріональних, недорозвинених залоз, де залозистий компонент ПЗ представлений трубочками, вистеленими низьким, інтенсивно забарвленим епітелієм. Просвіт таких трубочок звужений. Мікроскопічна картина цих залоз нагадує інтраканалікулярну фіброаденому молочної

залози. У стромі залози в цих випадках іноді виявляються інфільтрати з лімфоїдних і плазматичних клітин.

У 61-70-річному віці дистрофічні зміни в залозі набувають значного поширення. Епітелій, який вистилає залози, іноді кубічний, іноді сплющений. Дворядність епітелію часто відсутня. Строма раніше утворених сосочків склерозована. У просвіті частини залоз десквамований епітелій повністю відсутній, тоді як в інших залозах просвіти повністю заповнені десквамованими клітинами. М'язова і сполучнотканинна строма значно розвинена. Зустрічаються ділянки, в яких залозисті структури або взагалі відсутні, або атрофовані, тут гіпертрофія м'язових елементів виражена менше. В деяких випадках залози недиференційовані і гіпоплазовані, вони вистелені однорядним епітелієм і майже не мають просвіту [193].

У віці 71 року і старше залози нагадують будову ПЗ попередніх вікових груп. У них значно виражені дистрофічні зміни. Вони вистелені кубічним або сплющеним епітелієм, іноді епітелій майже повністю десквамований. В окремих випадках залози побудовані за недиференційованим гіпопластичним типом. Вони утворені з трубок, які вистелені кубічним епітелієм і оточені масивними прошарками сполучної тканини, серед якої видні атрофовані м'язові волокна [77].

Як відмічає Д.А. Агмазов (1968), секреторна функція ПЗ продовжується до 50-60 років, після чого відбувається поступове згасання функції, внаслідок інволюції залозистих структур [3].

Морфогенетичні потенції епітелію ПЗ, які відображають його органоспецифічну детермінованість, з віком знижуються, в той час як потенції до росу і диференціювання зберігаються на всіх стадіях онтогенезу. Останні обумовлюють високу реактивність і пластичність епітелію передміхурової залози і під впливом місцевих і загальних факторів створюють сприятливий ґрунт для атипичних розростань епітелію, які спостерігаються в ПЗ [117].

Передміхурова залоза у людей старечого віку зазнає різноманітних морфологічних змін, які можуть бути зведені до наступних основних процесів, асоційованих із віком: атрофія, нодозна гіперплазія, рак.

Атрофічні зміни з'являються між п'ятим і сьомим десятиліттями і характеризуються зменшенням розмірів і ваги простати, збільшенням інтерстиційної тканини залози, стовщенням і гіалінізацією колагенових волокон, переважно навколо ацинусів, колагенізацією аргірофільної стромі і зменшенням кількості еластичних волокон, атрофією гладких м'язів. У склерозованих колагенових волокнах зростає кількість нейтральних мукополісахаридів. У стромі виявляються лімфоїдноклітинні інфільтрати. В атрофованих залозах відсутні епітеліальні складки і виступи. В їх просвітах виявляються шаруваті, місцями звапнені, простатичні тільця і ацидофільний секрет, який містить нейтральні і переважно нессульфатовані кислі мукополісахариди і ліпіди. При різкому ступені атрофії епітелій залоз зникає, і простатичні тільця виявляються вкрапленими безпосередньо в фіброзну тканину. Атрофічні зміни охоплюють усю ПЗ або мають фокальний характер [172].

Дуже часто в простатах людей похилого віку виявляються також залози зі світлим циліндричним епітелієм, який оцінюється як передатрофічний. Але іноді, в глибокій старості місцями зберігається високий циліндричний епітелій з гранульованою цитоплазмою і чіткими клітинними межами, який характерний для молодого віку [94].

Спостерігаються випадки, коли вага старечо зміненої ПЗ з вираженими атрофічними змінами виявляється збільшеною у зв'язку з наявністю в ній нодозної гіперплазії, яка зустрічається в 58,6% людей. З віком частота її збільшується, і у осіб старше 70 років досягає 77,2%. Найбільш часто відмічаються аденоматозна і аденофіброматозна форми нодозної гіперплазії [141].

Серед морфологічних змін старечої ПЗ особливе місце належить атиповим розростанням епітелію, які виявляються у 24,2% і оцінюються як

передракові. Вони звичайно розташовуються під капсулою залози, характеризуються малими розмірами вогнищ (діаметр 2-3 мм), дрібноацинарною будовою. Хаотично розташовані залозисті міхурці побудовані із невеликих незрілих мономорфних кубічних клітин. Ядра нерідко гіперхромні. Характерний інфільтративний ріст, але без прориву власних мембран залоз. Не відмічається клітинного поліморфізму, мітозів, деструкції оточуючих тканин, інвазії периневральних і периваскулярних лімфатичних просторів [169].

Істотне значення в механізмі інволюції простати належить сполучній тканині, тим реакціям і процесам у ній, які стають лімітуючими факторами для життєздатності інших тканин. У період інволюції органа в стромі відбуваються зміни тинкторіальних властивостей колагенових і еластичних волокон, відбувається фрагментація еластичних і заміна їх колагеновими волокнами. Також спостерігається зміна гістохімічних властивостей інтерстиційної речовини сполучної тканини судинної стінки, переважно глікозаміногліканів, а також волокнистих структур – еластичних та ретикулярних волокон [14].

1.3. Нейроендокринні механізми регуляції діяльності передміхурової залози

У передміхуровій залозі ріст та фізіологічне функціонування простатичних залоз є андоргензалежними процесами [54, 107]. Вираженість експресії рецепторів до андрогенів, у тому числі на клітинних елементах простати контролюється тестостероном та його метаболітами [158]. Рівень експресії рецепторів до тестостерону зменшується після кастрації та повертається до норми після замісної андрогенної терапії [157]. Показано, що кастрація статевозрілих щурів викликає апоптоз епітеліальних клітин у дистальних відділах часток простати, в той час як в проксимальних відділах вираженість апоптозу не змінюється [131].

Гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна вісь визначає роботу як репродуктивної системи, так і гомеостаз організму в цілому, при цьому кожен із її компонентів являється як об'єктом впливу, так і діючим фактором всієї системи. Продукція тестостерону контролюється гіпоталамо-гіпофізарно-гонадною системою [16]. Тестостерон регулює виділення гіпоталамусом рилізінг-гормону і секрецію гіпофізом лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів через негативний зворотній зв'язок між гіпоталамусом і гіпофізом. Гіпоталамо-гіпофізарна недостатність призводить до розвитку гіпогонадізму, гіперплазії ПЗ з інволюцією ацинусів і розростанням стромы.

Епітелій ацинусів та вивідних проток ПЗ в нормі експресує рецептори до андрогенів та естрогенів [203]. Андрогени не чинять прямої дії на ПЗ. Наприклад, андрогени не викликають мітогенний ефект у культурі клітин пухилини ПЗ. Показано, що на морфофункціональний стан ПЗ впливають поліпептидні фактори росту – TGF- α та EGF [136]. Експресія TGF- α виявлена в вентральній частці ПЗ у щурів [182]. Рівень експресії TGF- α залежить від вмісту андрогенів у сироватці крові [180].

Андрогени викликають гіпертрофію та посилюють секреторну функцію епітелію ацинусів простати, естрогени, навпаки, викликають трансформацію високих циліндричних секретуючих клітин у несекретуючий кубічний епітелій, тому при злоякісних пухлинах простати показано застосування естрогенів і кастрація, яка призводить до вираженої андрогенної недостатності [40].

Андрогени - основні гормони, які забезпечують експресію чоловічого генотипу при розвитку особин чоловічої статі в антенатальному і постнатальному онтогенезі [78]. У відповідності до численних досліджень в на сьогоднішній час основні етапи механізму дії андрогенів на клітину-мішень представлені наступним чином.

1. Проста трансмембранна дифузія андрогену (в основному тестостерону) в клітину, яка регулюється завдяки наявності позитивного градієнту концентрації [37].

2. Перетворення тестостерону під дією 5 α -редуктази в дигідротестостерон.

3. Взаємодія дигідротестостерону з рецептором андрогенів (РА), який знаходиться в цитоплазмі в складі мультибілкового комплексу. Складні внутрішньомолекулярні перетворення отримали назву «активації РА».

4. Транслокація активованої форми РА в ядро.

5. Зв'язування активованої форми РА з ядерним хроматином на певних ділянках ДНК – андрогенчутливих елементах.

6. Реалізація специфічної відповіді – зміни експресії певних генів та синтезу специфічних білків (ферментів, рецепторів і т.п.).

Крім описаного вище звичайного механізму дії андрогенів, передбачається, що в тканинах мішенях для андрогенів можуть мати місце і незвичайні неядерні (негеномні) ефекти [98]. Про неядерні ефекти андрогенів відомо менше, хоча вони можуть, наприклад, в ПЗ стимулювати метаболізм, посилювати не тільки проліферацію клітин і вироблення продуктів генів, але і поглинання субстратів, підтримувати відповідне іонне оточення у цитоплазмі, а також сприяти виходу метаболітів (цитрат) у позаклітинний простір [22].

Не всі клітини, які експресують рецептори до андрогенів реагують на їх вплив. Так, виявлено, що тканини м'язів та нирок щурів експресують рецептори до андрогенів, але не відповідають на андрогенний вплив гіперпластичними процесами і не піддаються регресії при відсутності андрогенів [138]. Значною мірою це може стосуватися злоякісних пухлин ПЗ [99].

До недавнього часу доступні публікації по нейроендокринній регуляції діяльності ПЗ були малочисельні у порівнянні з літературою присвяченою НЕ-клітинам в інших органах. Ця ситуація почала змінюватись, і в останні

роки число публікацій помітно збільшилося, проте дослідження простатичної нейроендокринної системи все ще знаходяться на самому початку [144]. НЕ-клітини уретро-простатичної ділянки були вперше описані К. Pretl у 1944 році [156], та пізніше (в 1969 році) віднесені А. Pearse до клітин «APUD»-системи [151].

В нормальній простатичній тканині НЕ-клітини, на додаток до базальних і секреторних епітеліоцитів, представляють третій, найменш чисельний тип епітеліальних клітин [168], і всі вони походять від плюрипотентних стовбурових клітин [74]. НЕ-клітини присутні у всіх ділянках простати ще при народженні, але вони швидко зникають з периферійних ділянок відразу після народження і потім знову з'являються там в період статевої зрілості [174]. Після статевої зрілості число нейроендокринних клітин збільшується до очевидно оптимального рівня, який зберігається у віці 24-54 роки [71]. НЕ-клітини мають тенденцію до зосередження в головних трубочках і в меншій кількості виявляються в ацинарній тканині. Морфологічно розрізняють два типи клітин. Перший – «відкритий» тип клітини, який характеризується відкритою, колбоподібною формою. Другий тип відрізняється недостатністю люмінарних розширень і тому називається «закритим» типом. Обидва типи клітин, але особливо закритий тип, складні по структурі, з непостійними дендрит-подібними відростками, які проходять між епітеліальними клітинами [115].

НЕ-клітини характеризуються присутністю в них щільних цитоплазматичних гранул. Ультраструктурні дослідження показали, що ці органели гетерогенні у розмірах і формі, що і послужило підставою для припущення про вірогідне існування великої кількості варіантів клітин [115]. Щільні секреторні гранули залучені до механізму зберігання і секреції гормонів.

Відносно гістогенезу НЕ-клітин існує безліч різноманітних гіпотез. Спочатку передбачалося, що НЕ-клітини, які є частиною розсіяної APUD-системи, походять від неврального гребеня ектодерми [170]. Однак,

результати досліджень HE-клітин кишківника і підшлункової залози суперечать цій концепції [163]. У цих органах нейроендокринні і епітеліальні клітини, як вважають, походять із спільного ендодермального плюрипотентного клітинного джерела. Наявність міжклітинних відносин між простатичними базальними клітинами і клітинами епітелію було описано декількома групами вчених [120]. Вважають, що усі три типи клітин простатичного епітелію (епітеліальні, базальні та HE-клітини), мають спільне ендодермальне походження. Використовуючи імуногістохімічні методи, Bonkhoff H. та співавтори (1994) описали клітини, які продукують разом із цитокератинами простатспецифічний антиген (ПСА), що відображає існування проміжних стадій диференціювання між базальними епітеліальними і секреторними типами клітини [35]. Крім того, в HE-клітинах була одночасно виявлена експресія хромограніну та базальних цитокератинів. Це дослідження демонструє високу ступінь пластичності фенотипу, яким володіють базальні клітини.

Модель стовбурової клітини, як визначено в роботі Bonkhoff H. та Remberger K. (1996), демонструє три можливих варіанта її існування в простатичному епітелії: 1) стовбурова клітина, яка є андроген-незалежною і андроген-нечутливою; 2) швидко проліферуюча клітина, андроген-незалежна, але андроген- (або естроген-) чутлива; 3) диференційовані, андроген-чутливі базальні та секреторні андроген-залежні клітини [114].

Дослідженнями Aumuller G. і співавт. (1999) було представлено перше свідчення про те, що простатичні HE-клітини мають нейрогенетичне походження [87]. Перипростатичні параганглії, які походять з неврального гребеню та експресують хромогранін А (ХГА), концентруються до кінця восьмого тижня ембріонального розвитку навколо уrogenітальної мезенхіми. Пізніше, парагангліальні клітини із неврального гребеню проходять мезенхіму, та в кінцевому рахунку, досягають уrogenітального епітелію. Внаслідок того, що нейроендокринні простатичні клітини нейрогенетичного походження, їх походження з недиференційованих базальних клітин мало

вірогідно, тим більше, що результати останніх дослідів показують, що нормальні НЕ-клітини повністю диференційовані в постмітотичні клітини. У дослідженнях Bang Y.J. (1994) диференціювання двох нейроендокринних ліній клітин раку простати (PC-3 та LnCaP) було викликано збільшенням рівня інтрацелюлярного cAMP [183]. На додаток до збільшеної експресії нейроендокринних маркерів, у відповідь на лікування, відмічалось зменшення епітеліальних маркерів, разом з G1 синхронізацією та припиненням росту. Імуногістохімічне дослідження Bonkhoff H. (1995) показало, що НЕ-клітини, які володіють хромогранін –А-імунореактивністю, послідовно відчують нестачу імунореактивності, пов'язану з швидким збільшенням MIB-1 антигена, що вказує на те, що ці клітини були зупинені в G0 стадії [75].

На сьогоднішній день, очевидно, що фенотипи і функції простатичних нейроендокринних клітин різноманітні [145]. Спочатку їх виявляли на підставі аргентафільних та аргірофільних властивостей [153], але з розвитком імуногістохімічних методів, було ідентифіковано безліч секреторних біоактивних продуктів. Найбільш переважаючий продукт нейроендокринних простатичних клітин – хромогранін А, член родини секреторних кислих білків, який виявляється в секреторних гранулах різноманітних ендокринних клітин та нейронів, наряду з іншими пептидами продукується і накопичується в секреторних гранулах НЕ-клітин.

Крім хромограніну А в НЕ-клітинах простати були виявлені хромогранін В і секретогранін II [121].

Іншим секреторним продуктом, який асоціюється з НЕ-клітинами простати є серотонін (5-НТ), похідний триптофана [126]. Серотонін представляє собою біогенний амін, який володіє різноманітними функціями, зв'язуючись з багатьма типами рецепторів [209]. З серотоніном пов'язана діяльність фактору росту [175]. Серотонін також може бути залучений у регулювання морфогенезу ПЗ [173], та, як було показано, регулює секрецію пептидних гормонів ендокринними клітинами [196].

Нейрон-специфічна енолаза (NSE) дуже часто експресується НЕ-клітинами простати, її вважають маркером нейроендокринної диференційовки. Цей фермент являє собою ізофермент гліколітичного ферменту енолази, складається з γ/γ гомодимерів з молекулярною вагою приблизно 46 кДа. Нейрон-специфічна енолаза також широко представлена в нейронах та їх відростках [150].

Додатково до хромограніну, серотоніну та нейрон-специфічної енолази, які експресуються в багатьох НЕ-клітинах, присутність великої кількості інших гормонів демонструвалася в різних підтипах нейроендокринних простатичних клітин. У багатьох НЕ-клітинах виявляється кальцитонін [155], та інші білки – похідні гену кальцитоніну – кальцитонін-гензв'язаний пептид (CGRP) і катакальцитонін. Подібна подвійна експресія також демонструвалася для С-клітин щитоподібної залози. Гастрин-релізінг пептид, гомологічний бомбезину, експресується в деяких НЕ-клітинах простати [188]. Також в ПЗ виявлені клітини, імунореактивні до соматостатину, α -людського хоріонічного гонадотропіну, гормоноподібного (TSH-подібного) пептиду [80], паратироїд-зв'язанному гормону (PTHrP) [124] та холецистокініну (ССК) [83]. TSH-подібний пептид був охарактеризований як прояв часткової гомології з β -ланцюгом TSH [199].

Ці результати свідчать про те, що в простаті є декілька популяцій НЕ-клітин, кожна з власним набором секреторних продуктів. Ці дані можуть мати дуже важливе значення для діагностики і терапії патології передміхурової залози.

У літературі широко представлені докази на користь того, що пропорція НЕ-клітин збільшується в ПЗ при карциномі. Встановлено, що андроген-депривація стимулює нейроендокринне диференціювання. Дані про походження НЕ-клітин при РПЗ суперечливі. Наприклад, відомо про існування ракових клітин, які мають характеристики як НЕ-клітин так і залозистих клітин. Більш того, певні людські лінії ракових клітин можуть набувати нейроендокринних рис при рості в середовищі без андрогенів та в

присутності цАМФ або цитокінів чи при трансплантації кастрованим тваринам зі слабким імунітетом. Отже, НЕ-клітини, які виявляються в аденокарциномі є трансформованими клітинами і відрізняються від нормальних НЕ-клітин. Залишається відкритим питання про те, чи впливають нормальні, немалігнізовані НЕ-клітини на канцерогенез у ПЗ під час тієї фази, коли відбувається нейроендокринне трансдиференціювання пухлинних клітин внаслідок андроген-депривації. Тому викликає підвищений інтерес аналіз розповсюдження в тканині простати типових НЕ-маркерів, а саме ХгА у пацієнтів, яким не була проведена антиандрогенна терапія.

Імуногістохімічні дослідження показали, що експресія ядерних РА присутня тільки в екзокринних клітинах, у той час як у пухлинних НЕ-клітинах відсутні ядерні РА. Ця специфічна для НЕ-клітин реакція чітко показує, що ця група клітин є андрогеннечутливою і рефрактерна до гормональної терапії [143]. Зазначені ознаки свідчать про важливість імуногістохімічної верифікації нейроендокринного фенотипу пухлин при виборі оптимальної тактики лікування раку передміхурової залози. Фенотипічні зміни роблять ракову клітину більш адаптованою до змін зовнішнього середовища, включаючи андрогеннезалежність, оскільки нейроендокринне диференціювання є андрогеннезалежним процесом. Зміна фенотипу пухлини в процесі її розвитку, що відображається в нестачі рецепторів до андрогенів у диференційованих НЕ-клітинах, грає важливу роль у перебігу захворювання [90, 96, 147].

Вимірювання вмісту ХгА в крові у пацієнтів з карциномою простати показало, що збільшення рівнів цих продуктів у сироватці крові корелювало з андрогеннезалежністю пухлини і поганим прогнозом. Крім того, нейроендокринне диференціювання карциноми простати не пригнічувалося андрогендепривацією. Відомі дані про те, що ХгА є інформативним маркером сироватки крові, особливо при прогресуванні захворювання. Виявлені високі рівні ХгА в сироватці крові у пацієнтів з РПЗ до застосування гормональної терапії та зниження показників після проведеного

лікування [191]. Показана суворо позитивна кореляція маркерів нейроендокринної диференціації в сироватці крові з наявністю віддалених метастазів. Діагностична і прогностична значимість визначення ХгА в крові розцінюється як висока, про що свідчить пряма кореляція між рівнем ХгА-позитивних клітин у пухлині і рівнем ХгА сироватки крові [186].

1.4. Вплив несприятливих екзогенних чинників на морфогенез передміхурової залози

Надзвичайно важливим фактором, що впливає на здоров'я населення та на соціально-економічний стан суспільства в цілому є екологічне становище навколишнього середовища. За останні десятиріччя воно значно погіршилося. Техногенний вплив став провідним екологічним чинником за значимістю та масштабом. Основними факторами, які вплинули на екологічну ситуацію в Україні були аварія на Чорнобильській АЕС, невміла меліорація земель, розвиток добувної та переробної промисловості при застарілих технологіях і пов'язана з цим надмірна урбанізація багатьох районів. Інтенсивне промислове використання природних ресурсів викликало істотні зміни біохімічних процесів в організмі. Значна частина важких металів, що забруднюють природне середовище, потрапляє в ґрунт, який є найважливішим біохімічним бар'єром та життєдайною сферою, котра найбільше відчуває негативні впливи, зумовлені різноманітною виробничою діяльністю людини, і акумулює продукти техногенезу. Низький рівень екологічної свідомості суспільства призвів до значної деградації довкілля України, надмірного забруднення поверхневих і підземних вод, повітря і земель, нагромадження у дуже великих кількостях шкідливих, у тому числі високотоксичних, відходів виробництва. Такі процеси тривали десятиліттями і призвели до різкого погіршення стану здоров'я людей, зменшення народжуваності та збільшення смертності, а це загрожує вимиранням і біологічно-генетичною деградацією народу України [56].

Нинішню екологічну ситуацію в Україні можна охарактеризувати як кризову, що формувалася протягом тривалого періоду через нехтування об'єктивними законами розвитку і відтворення природно-ресурсного комплексу держави. Винятковою особливістю екологічного стану України є те, що екологічно гострі локальні ситуації поглиблюються великими регіональними кризами. Чорнобильська катастрофа з її довготривалими медико-біологічними, економічними та соціальними наслідками спричинила в Україні ситуацію, яка наближається до рівня глобальної екологічної катастрофи [23].

Складною є екологічна ситуація і в Сумській області. Згідно даних, отриманих Новомосковською геологорозвідувальною експедицією (1991 рік) у ґрунті та поверхневих водах деяких районів області спостерігається підвищений вміст таких мікроелементів, як цинк, мідь, залізо, марганець, свинець та хром.

Високий рівень патології ПЗ у чоловіків, постійне зростання захворюваності на РПЗ викликають підвищений інтерес до пошуку можливих етіологічних факторів захворювань ПЗ. Численні дослідження показали залежність патології ПЗ від різноманітних екзогенних факторів.

Кадмій є встановленим канцерогеном для людини, його пов'язують з раком простати на основі епідеміологічних спостережень і досліджень на лабораторних тваринах. У гризунів з дорсолатеральною передміхуровою залозою, подібною до передміхурової залози людини, експозиція по кадмію з продуктами харчування призводить до появи залежних від дози, проліферативних змін у цій частині передміхурової залози, що нагадують передракові стани. У деяких дослідженнях було встановлено підвищення концентрації кадмію в тканинах ураженої раком передміхурової залози в порівнянні з нормальними тканинами простати. Дослідження *in vitro* також показують, що кадмій може викликати злякисне переродження здорових клітин передміхурової залози людини [79].

У ряді опублікованих робіт підтверджується причинно-наслідковий

зв'язок між експозицією пестицидів і раком простати. Наприклад, багато досліджень професійних захворювань вказують на підвищену захворюваність на рак простати і/або смертність серед фермерів і робітників, зайнятих у галузі застосування пестицидів. Особливий інтерес представляють дослідження робітників, які працюють з пестицидами, оскільки серед них спостерігається загальний позитивний ефект за рахунок більш здорового способу життя і скорочення захворюваності, пов'язаної з алкоголем і курінням. В одному дослідженні клітин раку простати людини *in vitro* було показано, що кілька хлорорганічних пестицидів, один піретроїд і один фунгіцид викликають проліферацію андроген-залежних ракових клітин [185].

У 4 тижневому експерименті на білих щурах-самцях, яких щоденно охолоджували (при температурі -15°C , на протязі 3 годин) виявлено, що після 4 тижнів адаптації до низьких температур в ПЗ відмічається посилення секреторної та проліферативної активності епітеліальних клітин, реакція стромы у вигляді інтерстиційного набряку. Через 8 тижнів після завершення адаптації розвиваються гіпертрофія та вогнищева гіперплазія залозистого епітелію простати, спостерігаються його дегенеративні зміни з масовою загибеллю епітеліоцитів, пригнічується проліферативний потенціал glanduloцитів, відмічається дифузний фіброз стромы залози [47].

Гіперандрогенемія, індукована введенням фармакологічного препарату тестостерону пролонгованої дії, викликає у щурів лінії Вістар підвищення секреторної активності обох часток ПЗ зі збільшенням об'ємної частки ацинусів, посиленням десквамації епітелію, а також зниженням числа тучних клітин зі збільшенням індексу їх дегрануляції. Тривала гіперандрогенемія чинить профібротичну дію, збільшуючи об'ємну долю клітинних елементів у внутрішньочасточковій стромі та вміст фіброblastів [58].

Ендоуретральне введення розчину капсаїцину статевозрілим щурам в експерименті викликало активацію процесів вільнорадикального окислення в тканині передміхурової залози одночасно з її пошкодженням у вигляді

вираженої лімфоцитарної інфільтрації стромі, тромбозу окремих судин, набряку [21].

У дослідженні проведеному на статевозрілих самцях-щурах, які отримували циклоферон або амізон було виявлено, що застосування індукторів синтезу інтерферону активує процеси апоптозу і гальмує проліферацію ацинарного епітелію в передміхуровій залозі щурів [41].

Інгаляційний вплив толуолу на організм статевонезрілих щурів призводить до зниження маси передміхурової залози та сім'яних пухирців, а також до зменшення лінійних розмірів органів [10].

В експерименті на щурах, які отримували 15% розчин етилового спирту було виявлено, що хронічна алкогольна інтоксикація викликає розширення просвіту кінцевих відділів простатичних залоз, накопичення і згущення секрету в них, виражені явища набряку стромі простати і збільшення площі гемокапілярів на 47,5%, а лімфокапілярів в 2 рази [60].

При вивченні біоптатів передміхурової залози чоловіків, які хворіють на вібраційну хворобу були виявлені виражені дистрофічно-атрофічні зміни простатичних залоз, їх редукція, особливо в периуретральній зоні ПЗ. Ці зміни корелювали із редукцією мікросудин та супроводжувались гіперплазією і гіпертрофією гладком'язових клітин, які формували потовщені м'язові тяжі в стромі органа. Важливим моментом у віброгенному ремоделюванні передміхурової залози є дифузний фіброз (колагеноз і гіпереластоз), який найбільш виражений в центральній зоні. Запальноклітинна інфільтрація тканини ПЗ при цьому була відсутня [30].

Гіпокінетичний стрес викликає в передміхуровій залозі щурів дисциркуляторні порушення в судинному руслі, які проявляються явищами еритроцитарного сладжу, геморагією і плазморагією, що викликає функціональні порушення і патологічну трансформацію ендотелію і епітелію секреторних відділів. У простатичних регіонах передміхурової залози під впливом гіпокінетичного стресу визначаються патологічні (лейкоцитарна інфільтрація, дезінтеграція клітин паренхіми і стромі, інтра-

та інтерцелюлярний набряк епітеліоцитів) та адаптивно-компенсаторні процеси (зміна форми ядра, посилення мікропіноцитозного транспорту, розширення цистерн ендоплазматичного ретикулюму), які відрізнялися за ступенем вираженості в тканинних регіонах різних часток простати щурів [25].

При гістологічному та імуногістохімічному аналізі тканини доброякісної гіперплазії передміхурової залози, видаленої у 90 хворих, що мешкали більше 20 років у забруднених радіонуклідами регіонах України були виявлена незначна лімфоцитарна інфільтрація та виразні склеротичні зміни строми органа та кровоносних судин з їх дилатацією, розвитком проліферативних диспластичних змін і фокальною атрофією багатьох ацинусів. Відзначалося вірогідне зростання експресії біомаркерів пошкодженої ДНК й оксидативного стресу – γ -H2AX та iNOS у стромі й базальних клітинах ацинусів. У результаті проведеного дослідження було встановлене зростання (у порівнянні з контрольною групою хворих) розповсюженості диспластичних змін у вигляді вогнищ проліферуючої запальної атрофії та базальноклітинної гіперплазії зі значними порушеннями процесів регуляції клітинного циклу, апоптозу й активацією процесів проліферації, що набувають значення передракових станів [59].

При патоморфологічному дослідженні біоптатів передміхурової залози чоловіків з хронічним простатитом, які працювали на підприємствах хімічного виробництва [53], виявлено, що в умовах дії факторів хімічного виробництва відбувається структурна реорганізація тканини передміхурової залози, яка характеризується вираженими дистрофічно-атрофічними змінами залозистого компоненту, редуцією судин мікроциркуляторного русла, дистрофічними змінами гладком'язових клітин, фіброзом сполучнотканинної строми без лімфоцитарної інфільтрації. Виявлялися вогнища простої атрофії залоз, формування дрібноацинарних структур, багаточисленні конкременти, ознаки перигляндулярного та периваскулярного склерозу.

У статевій системі експериментальних тварин (щури-самці), які зазнавали дії шкідливих факторів, перебуваючи на робочих місцях шахти „Нова”, виникли значні прямопропорційні терміну перебування зміни у сім’яниках та передміхуровій залозі, які проявляються значним накопиченням важких металів у тканині органів, порушенням мікроциркуляції, дезорганізацією гермінативного епітелію із зменшенням індексу сперматогенезу на 17-22%, зменшенням кількості гландулоцитів, проліферативно-дистрофічними змінами у передміхуровій залозі з процесами метаплазії [26].

Підсумовуючи дані відображені в розділі, можна зробити висновок, що захворювання передміхурової залози займають одне з важливих місць у структурі загальної захворюваності чоловічого населення. В етіології та патогенезі захворювань простати велике значення відводиться різноманітним екзогенним чинникам. В останні десятиліття на ріст рівня патології ПЗ чинять вплив фактори техногенного забруднення, які раніше майже не враховувались. Особливого значення набуває вплив несприятливих факторів навколишнього середовища у зв’язку з їх негативною дією на біологічні процеси в органах та тканинах організму та здатності викликати різноманітні патологічні процеси. На сьогоднішній день найбільш вивчено вплив на ПЗ низьких та високих температур, алкогольної інтоксикації, вібрації, гіпокінетичного стресу, механічної травми, різних гормонів, медикаментів та ксенобіотиків. Серед важких металів найбільш вивчений вплив на ПЗ кадмію та свинцю, але дані відносно комбінованого впливу СВМ на тканину простати в науковій літературі не зустрічаються. Також, не дивлячись на дослідження, які проводились, повного розуміння причин та механізмів розвитку патологічних змін ПЗ в умовах гіпермікроелементозу не має. До недавнього часу дослідження нейроендокринної системи передміхурової залози були малочисельні у порівнянні з літературою присвяченою НЕ-клітинам в інших органах. У зв’язку з розвитком імуноцитохімічних методик в останні роки число публікацій помітно збільшилося, проте дослідження

простатичної нейроендокринної системи все ще знаходяться на самому початку. Зміни морфогенезу НЕ-клітин ПЗ при впливі на організм екзогенних чинників представлені в одиничних публікаціях. Отже, вивчення морфогенезу ПЗ в умовах комбінованого впливу СВМ є актуальною науковою задачею, і тому стало предметом даного дослідження.

Матеріали розділу опубліковані у роботах:

1. Romaniuk, A. Prevalence of prostate cancer among the population of sumy region / A. Romaniuk, A. Shkroba // Georgian med news. - 2013. - Vol. 225, No. 12. - P. 12-16.

2. Шкрьоба, А. О. Аналіз захворюваності населення Сумської області на рак передміхурової залози / А. О. Шкрьоба, А. М. Романюк // Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів. Actual problems of fundamental and clinical medicine (in English) : матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, м. Суми, 10-12 квітня 2012 р. / Відп. за вип. Л.Н. Приступа. — Суми : СумДУ, 2012. — С. 34.

3. Вікові та клініко-морфологічні аспекти патології передміхурової залози у населення Сумської області / А. М. Романюк, Л. І. Карпенко, О. О. Іваній та ін. // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 10-12 квітня 2013 р. / Відп. за вип. М.В. Погорєлов. — Суми : СумДУ, 2013. — С. 76.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальне дослідження проведене на 144 лабораторних білих щурах-самцях трьох вікових серій: статевонезрілих, статевозрілих та старечих тваринах (1, 6 та 24 місяців від народження, з вихідною масою 50-55 г, 180-200 г та 260-280 г відповідно). Розподіл піддослідних тварин по серіях представлений у таблиці 2.1. Щури, як об'єкт морфологічного дослідження, були вибрані у зв'язку з подібністю будови і функціонального статусу їх ПЗ до людської. Віковий склад (статевонезрілі, статевозрілі та старечі) обумовлений необхідністю вивчення розвитку становлення морфофункціонального гомеостазу і диференціювання паренхіми ПЗ.

Під час експерименту при роботі з тваринами дотримувалися Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), правил, прийнятих Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин, яких використовували для експерименту і наукових завдань (Страсбург, 1986р), принципів Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000рр.), «Загальних етичних правил експериментів над тваринами», затверджених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes та закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006р.

Експеримент проводили в осінньо-зимовий період. Для дослідів відібрали мінімально припустиму для статистичної обробки і одержання достовірних результатів загальноприйнятну кількість тварин (8 у кожній групі) [1]. Щури перебували у приміщенні віварію при температурі повітря 20-25°C, вологості не більше 50%, світловому режимі день\ніч, знаходились на стандартному раціоні. Доступ до води був вільний. У ході експерименту спостерігали за динамікою маси тіла, станом шерсті і рухової активності

дослідних тварин кожні 10 днів. При щоденному спостереженні за загальним станом і поведінкою тварин відхилень не виявлено.

Для виведення морфофункціональної системи ПЗ з стану рівноваги експериментальні щури отримували комбінацію СВМ, яка моделювала стан мікроелементозу, характерного для північних районів Сумської області (підвищена кількість цинку, міді, заліза, марганцю, свинцю, хрому) [11, 51, 52].

Піддослідні тварини всіх вікових серій були поділені на групи в залежності від отримуваного набору ксенобіотиків. 1-шу групу становили контрольні щури, які отримували дистильовану воду. Тварини 2-ї групи отримували дистильовану воду з комбінацією СВМ: (цинку ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) - 5 мг/л, міді ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$) - 1 мг/л, заліза ($FeSO_4$) - 10 мг/л, марганцю ($MnSO_4 \cdot 5H_2O$) - 0,1 мг/л, свинцю ($Pb(NO_3)_2$) - 0,1 мг/л, хрому ($K_2Cr_2O_7$) - 0,1 мг/л).

Таблиця 2.1

Розподіл піддослідних тварин

| <i>Вік</i> | <i>Група</i> | <i>Кількість тварин в кожній серії за терміном виведення з експерименту</i> | | |
|-------------------|---------------------|--|---------|---------|
| | | 15 днів | 30 днів | 60 днів |
| Статевонезрілі | К | 8 | 8 | 8 |
| | М | 8 | 8 | 8 |
| Статевозрілі | К | 8 | 8 | 8 |
| | М | 8 | 8 | 8 |
| Старечі | К | 8 | 8 | 8 |
| | М | 8 | 8 | 8 |
| Всього | | 144 | | |

Примітки: К – контрольна група тварин

М – група тварин, яка отримувала комбінацію СВМ

Після закінчення відповідного терміну спостереження тварин виводили з експерименту згідно з «Методичними рекомендаціями з виведення тварин з експерименту» (1985). Для дослідження динаміки морфологічних змін тварини виводилися з експерименту на 15, 30 та 60 добу.

Морфофункціональний стан ПЗ вивчався за допомогою анатомічно-морфометричних, гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, функціональних, морфометричних, електронно-мікроскопічних і статистичних методів дослідження.

Анатомічний метод. Після закінчення експериментів тварин декапітували на тлі медикаментозного сну під ефірним наркозом, виділяли ПЗ, після чого зважували її на аналітичних вагах Axis AD-300 (Польща) з точністю до 1 мг. Органометрія ПЗ включала вимірювання довжини, ширини і товщини правої вентральної частки за допомогою штангенциркуля з точністю до 0,1 мм та вимірювання об'єму ПЗ за допомогою градуйованої пробірки – за об'ємом витісненої рідини.

Гістологічний, гістохімічний та імуногістохімічний методи. Для гістологічного дослідження ПЗ фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну або розчині Боуїна впродовж 24 годин. Результати заносилися у протоколи забору матеріалу. Проводка і виготовлення парафінових блоків здійснювалася за загальноприйнятою методикою [46]. На ротаційному мікротомі Shandon Finesse 325 Manual Rotary Microtome з ретракцією (США) із застосуванням разових низькопрофільних лез Shandon MX35 Premier+ з кутом заточки 35° виконували парафінові серійні зрізи товщиною 4-6мкм, які забарвлювалися гематоксилін-еозином. Для виявлення глікопротеїнів було використано PAS-реакцію з дофарбуванням гематоксиліном Карацці. Колагенові і еластичні волокна візуалізувалися за методом Ван-Гізона.

Для виявлення нейронендокринних клітин проводили імуногістохімічне дослідження з використанням кролячих моноклональних антитіл до хромограніну А. Продукти реакції виявляли за допомогою системи детекції UltraVision ONE Detection System HRP Polymer. В якості хромогену

використовували діамінобензидин. Зрізи дофарбовували гематоксиліном. Оцінку експресії виявляли за допомогою розрахунку площі експресії (відношення площі імунопозитивних клітин до загальної площі усіх клітин виражене в процентах).

Морфометричний метод. Виготовлені гістологічні препарати досліджували і фотографували за допомогою цифрової системи виводу зображення «SEO Scan Lab 2.3» (Україна). У середовищі комп'ютерної морфометричної програми «SEO Image Lab» (Україна) здійснювався аналіз зображення мікропрепарату, визначались середні значення морфометричних показників: висота простатичного епітелію, об'єм залозистого просвіту, об'єм сполучнотканинної стромы, об'єм м'язової стромы, об'єм епітелію.

Метод скануючої електронної мікроскопії. Парафінові зрізи тричі занурювали в ксилол, експозиція кожного разу складала 10 хвилин. Потім зрізи протягом 10 хвилин занурювали в абсолютний етанол, процедуру повторювали тричі. Після закінчення процедури зрізи промивали дистильованою водою, на 5 хвилин поміщали їх в гематоксилін та на 10 хвилин в 96% розчин етилового спирту. У кінці парафінові зрізи ретельно промивали дистильованою водою протягом 4-5 хвилин.

З метою найбільш якісного хімічного аналізу тканини ПЗ парафінові зрізи поміщалися на вуглецеві пластини, які попередньо полірувалися. Препарати переглядали під електронним мікроскопом PEMMA-100 У ВО «Електрон» (Україна) при прискорювальній напрузі 75 кВ. Вивчений матеріал документували у вигляді цифрових фотографій.

Хімічний аналіз тканини ПЗ проводили за допомогою скануючої електронної мікроскопії з рентгенівським спектральним мікроаналізом (SEMMA) на електронному мікроскопі PEMMA-100 У ВО «Електрон» (Україна).

Статистичні методи. Отримані дані обробляли статистично на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм MS «Excell». Всі кількісні показники подано у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє

значення показника, m – стандартна похибка середнього. Оцінка нормальності розподілу кількісних ознак проводилась з використанням критерію Колмогорова. При відповідності даних нормальному розподілу використовували t -критерій Стьюдента для пов'язаних і непов'язаних виборок, достатньою вважали ймовірність похибки менше 5% ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона. Сила кореляційного зв'язку (r) вважалася прямою сильною при $0,7 \leq r \leq 0,99$, середньою при $0,5 \leq r \leq 0,69$ та слабкою при $0,2 \leq r \leq 0,49$.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Особливості морфогенезу передміхурової залози щурів контрольних груп у різні вікові періоди

У групі інтактних тварин усіх вікових серій виявлено збільшення розмірно-вагових показників у порівнянні з кожним попереднім терміном спостереження. Для статевонезрілих тварин контрольної групи характерне більш інтенсивне зростання органометричних і масових показників упродовж всього терміну експерименту, що відповідає нормальному ходу онтогенезу (табл. Б. 1).

Передміхурова залоза статевонезрілих щурів має розгалужену альвеолярно-трубчасту структуру. Було виявлено, що окремі ацинуси та вивідні протоки простати статевонезрілих щурів відрізняються за своєю будовою та знаходяться на різних етапах формування (рис. 3.1).

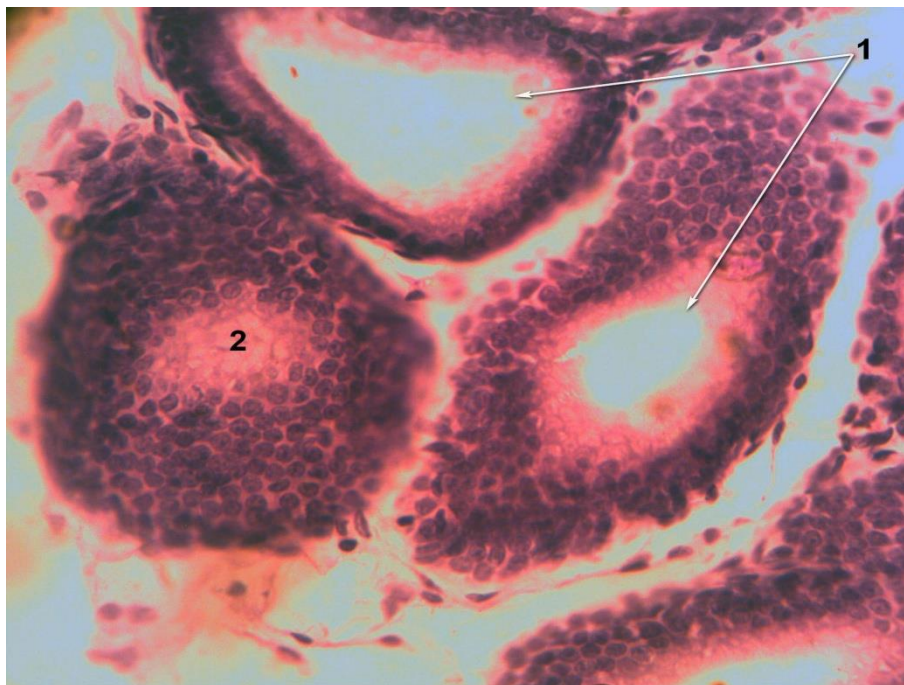


Рис. 3.1. Передміхурова залоза статевонезрілого щура контрольної групи, 30 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x400.

1 – ацинуси, які знаходяться на різних етапах формування; 2 – епітеліальна брунька, з якої в подальшому сформується новий ацинус.

Секреторні відділи залози вкриті простим однорядним призматичним епітелієм. Ядра епітеліоцитів мають переважно овальну форму та займають апікальну частину клітин. Вивідні протоки залози вкриті одним шаром низькопризматичного епітелією, який на окремих ділянках може переходити в кубічний. Між кубічними епітеліоцитами зустрічаються базальні клітини з овальними ядрами.

Базальна мембрана кінцевих відділів залози слабо виражена. У просвіті ацинусів та вивідних проток передміхурової залози статевонезрілих щурів можна спостерігати присутність секрету у вигляді гомогенних амілоїдних мас, що вказує на наявність функціональної активності залози на даному етапі онтогенезу (рис. 3.2).

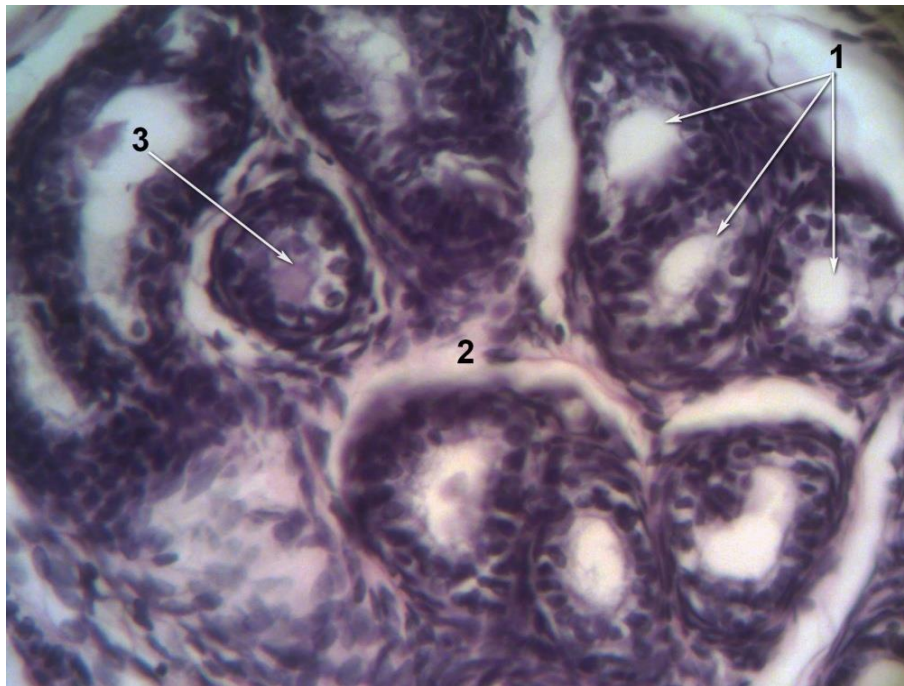


Рис. 3.2. Передміхурова залоза статевонезрілого щура контрольної групи, 15 доба дослідження. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x100. 1 – кінцеві секреторні відділи залози дрібних розмірів; 2 – строма, представлена пухкою сполучною тканиною з окремими пучками гладких м'язових волокон; 3 – секрет передміхурової залози у просвіті ацинусу.

У просвіті окремих ацинусів, у безпосередній близькості від апікальної частини клітин знаходяться сферичні клітини обмежені мембраною, що також містять аморфну та гранульовану речовину. Такі структури також

визначаються в просвітах ацинусів передміхурової залози статевозрілих щурів, і можуть бути інтерпретовані, як етап апокринного типу секреції. Зустрічаються окремі епітеліальні бруньки, які не мають просвітів, з них в процесі дозрівання формуються нові ацинуси.

В процесі онтогенезу відбувається зміна морфології статевонезрілих щурів контрольної групи. На 60-й день спостереження виявляється значний розвиток паренхіматозного компоненту ПЗ. Епітелій секреторних відділів змінює свою будову від кубічного до призматичного. З 15 по 60 день спостереження його висота зростає від $17,95 \pm 0,19$ мкм до $21,07 \pm 0,40$ мкм. Розміри ацинусів значно збільшуються, також зростає об'єм залозистого просвіту. Збільшується кількість ацинусів, у просвітах яких міститься секрет у вигляді гомогенних мас (рис. 3.3).

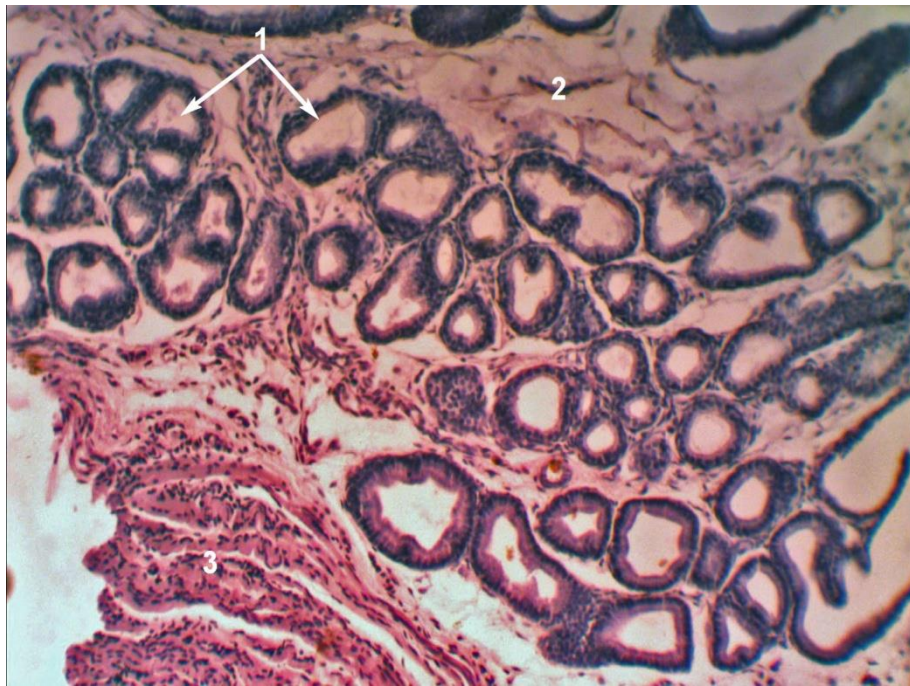


Рис. 3.3. Передміхурова залоза стетевонезрілого щура контрольної групи, 60 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін еозином. Збільшення $\times 40$.

1 – ацинуси заповнені слабо еозинофільним, гомогенним секретом; 2- строма утворена пухкою сполучною тканиною з невеликою кількістю клітинних елементів; 3 – м'язові волокна.

Строма передміхурової залози статевонезрілих щурів складається переважно з пухкої сполучної тканини, яка пронизана окремими пучками гладких м'язових волокон. Залозистий компонент простати переважає над стромальним. Серед судин мікроциркуляторного русла у тканині ПЗ статевонезрілих щурів ідентифікується невелика кількість артеріол та гемокапілярів.

На 60 добу спостереження в стромі переважає пухка сполучна тканина, але також збільшується кількість м'язових волокон. Сполучна тканина ущільнюється вздовж вивідних проток та формує тонкі прошарки навколо ацинусів (рис. 3.4).



Рис. 3.4. Передміхурова залоза статевонезрілого щура контрольної групи, 60 доба експерименту. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення x100. 1 – дрібні ацинуси з вираженою складчатістю стінки; 2 – тонкі прошарки пухкої сполучної тканини.

В процесі експерименту в тканині ПЗ статевонезрілих щурів контрольної групи спостерігалось поступове зростання активності PAS-реакції. На 60 добу спостереження проясніти більшості секреторних відділів

були заповнені PAS-позитивними секреторними продуктами (рис. 3.5). Люмінальні епітеліоцити також характеризувалися високим вмістом PAS-позитивних речовин, що говорить про високу функціональну активність залоз. Компоненти міжацинарної стромы слабо накопичують продукти PAS-реакції.



Рис. 3.5. Передміхурова залоза статевонезрілого щура контрольної групи, 60 доба експерименту. PAS-реакція. Збільшення $\times 100$. 1 – просвіти ацинусів заповнені PAS-позитивним секретом; 2 – міжацинарна строма майже не містить PAS-позитивні речовини; 3 – високий вміст PAS-позитивних речовин в цитоплазмі люмінальних епітеліоцитів.

На електронних сканограмах (рис. 3.6), отриманих при проведенні скануючої електронної мікроскопії (СЕМ), ПЗ статевонезрілих щурів групи контролю представлена переважно дрібними ацинусами, стінки ацинусів нормальної товщини, зі складчастою поверхнею, в просвітах візуалізуються продукти секреторної діяльності; основу міжацинарної стромы складають пухко розташовані колагенові, еластичні та ретикулярні волокна.

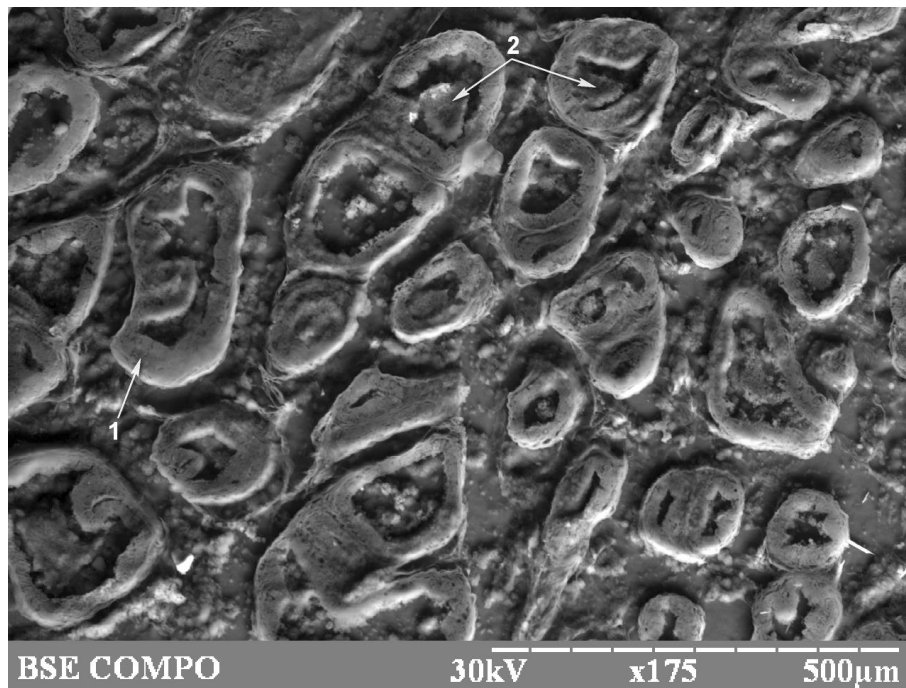


Рис. 3.6. Електронна сканограма передміхурової залози статевонезрілого щура, контроль, 60 доба спостереження. Збільшення $\times 175$. 1 – кінцевий секреторний відділ ПЗ, 2 – секрет у просвіті ацинусів.

Для визначення відносних часток вмісту хімічних елементів у тканині передміхурової залози щурів було проведено СЕММА. При дослідженні мікроелементного складу тканини ПЗ інтактних статевонезрілих щурів було встановлено, що рівень цинку достовірно зростає протягом експерименту і становить $4,57 \pm 0,05\%$, $4,72 \pm 0,07\%$ та $4,97 \pm 0,05\%$ на 15, 30 та 60 добу спостереження відповідно. Вміст заліза, міді, хрому, марганцю та свинцю на 15 добу спостереження визначався на рівні $4,99 \pm 0,06\%$, $2,93 \pm 0,03\%$, $0,46 \pm 0,03\%$, $1,05 \pm 0,04\%$ та $0,25 \pm 0,01\%$, на 30 добу – $4,94 \pm 0,05\%$, $3,14 \pm 0,04\%$, $0,49 \pm 0,03\%$, $1,18 \pm 0,04\%$ та $0,30 \pm 0,02\%$, після 60 діб – $5,08 \pm 0,08\%$, $3,05 \pm 0,05\%$, $0,55 \pm 0,03\%$, $1,21 \pm 0,04\%$ та $0,32 \pm 0,01\%$ відповідно.

Морфологія епітеліальних клітин передміхурової залози статевозрілих щурів, які вистилають ацинуси відрізняється залежно від частки. Ацинуси вентральних часток мають сильно змінену структуру, особливо в периферійній зоні, та менші за розмірами від ацинусів дорсолатеральних часток. Секрет у просвітах ацинусів блідий та еозинофільний.

Епітеліальні клітини, що вистилають вентральні ацинуси, мають базофільну цитоплазму та переважно стовпчастої форми (рис. 3.7); рідко між ними можуть знаходитися кубічні клітини з базальними ядрами. Висота епітеліальних клітин секреторних відділів коливається від $22,03 \pm 0,21$ мкм до $23,54 \pm 0,31$ мкм.



Рис. 3.7. Передміхурова залоза статевозрілого щура, контроль, 15 доба спостереження. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 360$. 1- секреторні відділи вистелені високим призматичним епітелієм з центрально розташованими ядрами; 2 – ацинарна секреція забарвлюється еозином.

Між базальною мембраною та стовпчастими клітинами спостерігається нерівномірний шар базальних клітин. Базальні клітини мають кубічну або сплюснену форму та яйцевидні ядра. Ацинуси латеральної частки мають більший розмір за вентральні та мають звивисту форму. Ацинарна секреція інтенсивно забарвлюється еозином (рис. 3.8). Епітеліальні клітини кубічної або стовпчастої форми з ядрами, які розташовані у центрі клітин.

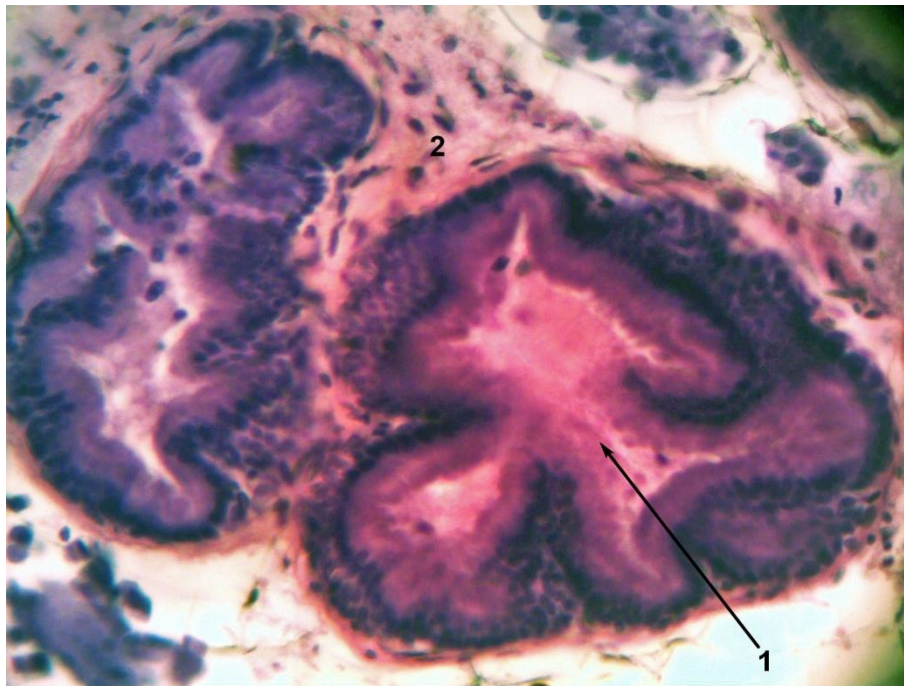


Рис. 3.8. Передміхурова залоза статевозрілого щура, контроль, 30 доба спостереження. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення x400. 1 – ацинарна секреція інтенсивно забарвлюється еозином; 2 – пухка сполучна тканина з фібробластами.

Вивідні протоки передміхурової залози статевозрілих щурів мають звивисту форму, їх стінка складається з фібромускулярної строми, утвореної сполучною тканиною та кількома шарами гладких м'язових волокон. Стінки проток оточені численними продовгуватими клітинами. Це в основному гладкі м'язові клітини, що утворюють міофіламенти. У простаті статевозрілих щурів гладкі м'язові волокна формують муфти, які безпосередньо оточують вивідні протоки ацинусів. Скорочення цих м'язових волокон забезпечує виділення секрету простати у простатичний відділ уретри.

Для дистальних проток характерний призматичний епітелій з апікальними ядрами та високою проліферативною активністю. Ці клітини мають більше ядерно-цитоплазматичне відношення ніж секреторні

епітеліальні клітини ацинусів. У просвіт вивідних проток виступають мікроворсинки (рис. 3.9).

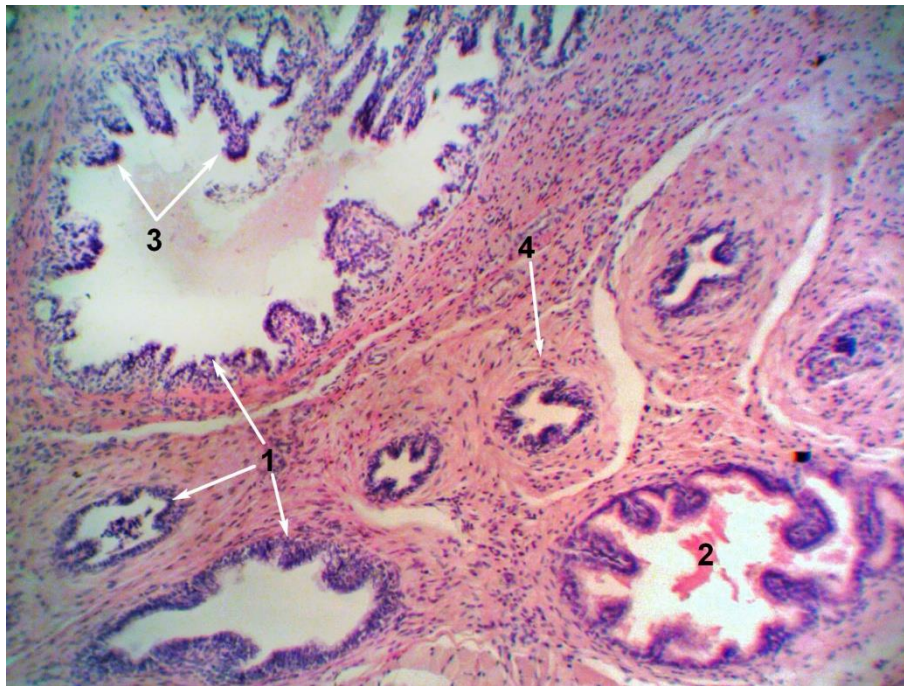


Рис. 3.9. Передміхурова залоза статевозрілого щура, контроль, 30 доба спостереження. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x100.

1 – вивідні протоки передміхурової залози різного порядку; 2 – секрет передміхурової залози у просвіті протоки; 3 – мікроворсинки, які виступають у просвіт протоки; 4 – фібромускулярна строма стінки протоки.

Стінка проток має поздовжні складки на більшій частині своєї довжини. Епітеліальні клітини вивідних проток інтермедіального відділу мають стовпчасту або кубічну форму, базальні ядра та апікальну цитоплазму. Епітеліальні клітини проксимальних проток мають кубічну форму, для них характерне явище апоптозу. Базальні клітини знаходяться між епітеліальними клітинами проток і лежать на базальній мембрані.

Висока функціональна активність ПЗ статевозрілих щурів групи контролю підтверджується наявністю в просвітах кінцевих секреторних відділів позитивних продуктів PAS-реакції (рис. 3.10). PAS-позитивні речовини виявляються також у цитоплазмі гландулоцитів. Посилення PAS-

реакції характерно і для базальних мембран у складі ацинарних структур залози.

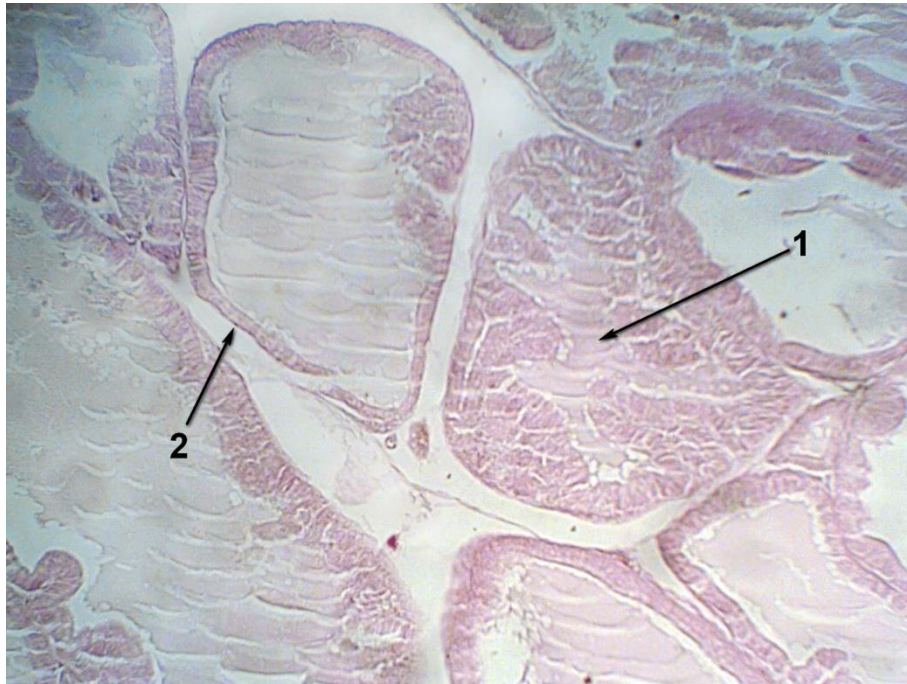


Рис. 3.10. Передміхурова залоза статевозрілого щура контрольної групи, 60 доба експерименту. PAS-реакція. Збільшення x100. 1 – PAS-позитивний секрет в просвіті ацинусу; 2 – посилена PAS-реакція в базальній мембрані секреторного відділу ПЗ.

Клітини ендотелію судин, які знаходяться між стінкою проток простати та шаром гладких м'язових клітин, мають безперервну базальну пластинку на своїй зовнішній поверхні.

Строма ПЗ статевозрілих щурів складається з рівномірно розподілених сполучнотканинних елементів та гладких міоцитів, великої кількості кровоносних мікросудин. Сполучнотканинні компоненти представлені колагеновими, еластичними та ретикулярними волокнами, які в основному розташовані навколо ацинусів (рис. 3.11). Порівняно з статевонезрілими щурами, в стромі ПЗ статевозрілих щурів спостерігається помірне збільшення клітинних елементів.

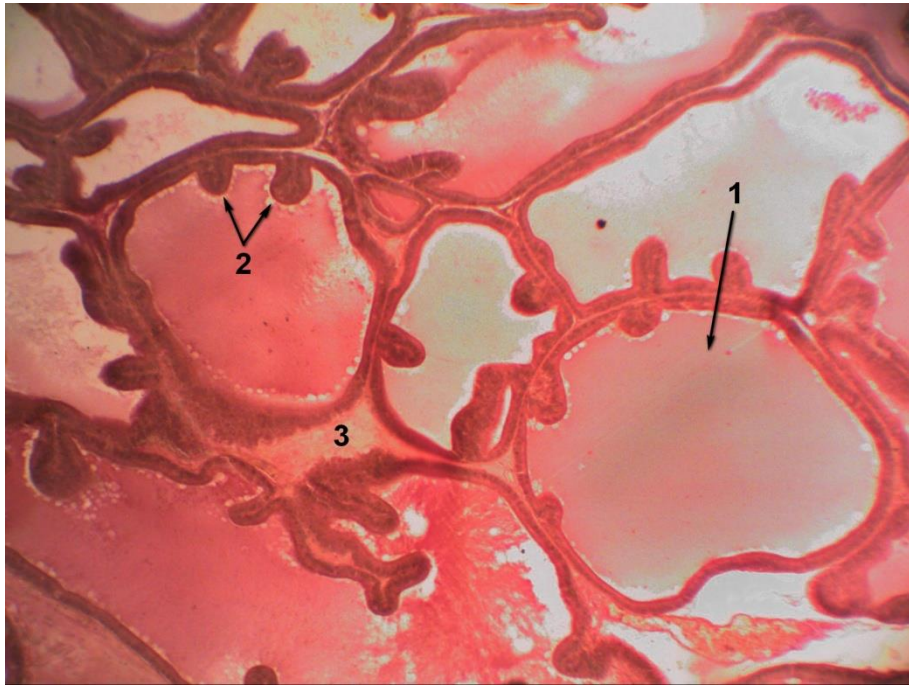


Рис. 3.11. Передміхурова залоза статевозрілого щура контрольної групи, 30 доба експерименту. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення x100. 1- ацинус заповнений гомогенним секретом, 2 – складки залозистого епітелію; 3 – пухка сполучна тканина міжацинарної строми.

На електронній сканограмі тканини передміхурової залози статевозрілих інтактних тварин (рис. 3.12) залозисті структури представлені високим призматичним епітелієм, їх площа збільшена за рахунок численних складок, які виступають у просвіт ацинусів. Строма залози представлена рівномірно розподіленими сполучнотканинними та м'язовими елементами, кровоносними судинами.

При визначенні хімічного складу ПЗ статевозрілих щурів контрольної групи методом СЕММА було встановлено, що вміст цинку, заліза, міді, хрому, марганцю та свинцю протягом спостереження коливався в незначних межах, без статистично достовірної різниці і становив на 15 добу – $5,71 \pm 0,08\%$, $6,04 \pm 0,07\%$, $0,48 \pm 0,02\%$, $0,58 \pm 0,04\%$, $1,56 \pm 0,03\%$ та $3,60 \pm 0,03\%$ відповідно, на 30 добу - $5,83 \pm 0,09\%$, $6,07 \pm 0,06\%$, $0,51 \pm 0,02\%$, $0,60 \pm 0,02\%$, $1,49 \pm 0,04\%$ та $3,47 \pm 0,05\%$, після 60 діб експерименту - $5,78 \pm 0,07\%$, $5,98 \pm 0,06\%$, $3,57 \pm 0,05\%$, $0,59 \pm 0,02\%$, $1,51 \pm 0,05\%$ та $0,55 \pm 0,03\%$.

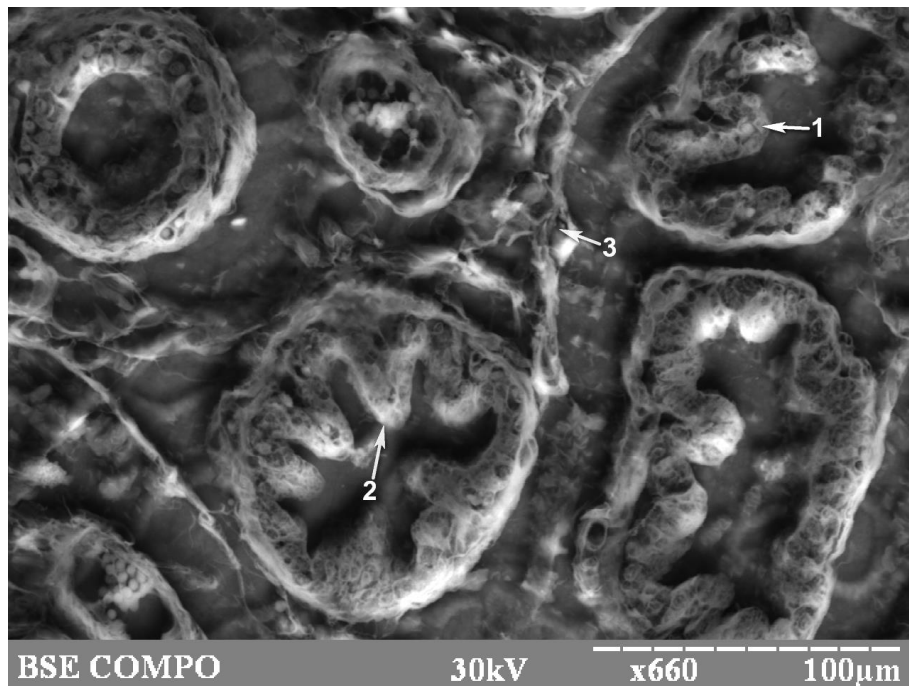


Рис. 3.12 Електронна сканограма передміхурової залози статевозрілого щура, контроль, 60 доба спостереження. Збільшення $\times 660$. 1 – високий призматичний епітелій; 2 – складки залозистого епітелію; 3 – стромальний компонент.

Таким чином, на протязі статевого дозрівання у ПЗ статевозрілих інтактних щурів упродовж досліджуваних термінів відбуваються наступні зміни: збільшуються лінійно-вагові параметри простати, зростає відносна частка паренхіматозної тканини, просвіти ацинусів розширюються, значно посилюється їх секреторна активність.

Для передміхурової залози щурів старечого віку характерна поява виражених дистрофічних та атрофічних змін. Секреторні відділи простати вистелені сплосченим кубічним або циліндричним епітелієм, в окремих залозах він повністю атрофований (рис. 3.13). Впродовж спостереження висота ацинарного епітелію ПЗ старечих щурів контрольної групи знижується від $20,95 \pm 0,25$ мкм до $19,49 \pm 0,27$ мкм. Просвіт залоз заповнений ацидофільним секретом. В поодиноких ацинарних структурах мають місце ознаки порушення відтоку секрету з їх кістозним розширенням та конденсацією секрету (рис. 3.14). У деяких ділянках залози виявляється виражена десквамація епітелію, просвіти залоз розширені, виповнені

десквамованими епітеліальними клітинами. В атрофованих залозах відсутні епітеліальні складки та виступи (3.15).



Рис. 3.13 Передміхурова залоза старечого щура, контроль, 30 доба спостереження. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x100. 1 – розширений, кістозно змінений ацинус зі сплосченим, атрофованим епітелієм; 2 – розширений просвіт ацинусу, заповнений ацидофільним, інтенсивно забарвленим секретом, епітеліальні складки та виступи відсутні. 3 – розростання сполучної тканини.

В окремих випадках залози побудовані за гіпопластичним типом – мають вигляд трубочок, які галузяться і покриті низьким кубічним епітелієм, що інтенсивно фарбується; залози оточені прошарками сполучної тканини з атрофованими гладкими м'язовими волокнами. Кінцеві секреторні відділи таких залоз не містять секрету, що вказує на зниження функціональної активності ПЗ старечих щурів.

Спостерігається значне розростання м'язових та сполучнотканинних елементів стромы залози (рис. 3.14). Сполучна тканина переважно представлена грубими колагеновими волокнами. У стромі виявляються лімфоїдноклітинні інфільтрати. Стінки капілярів, які оточують залози стоншені, їх діаметр значно зменшений.

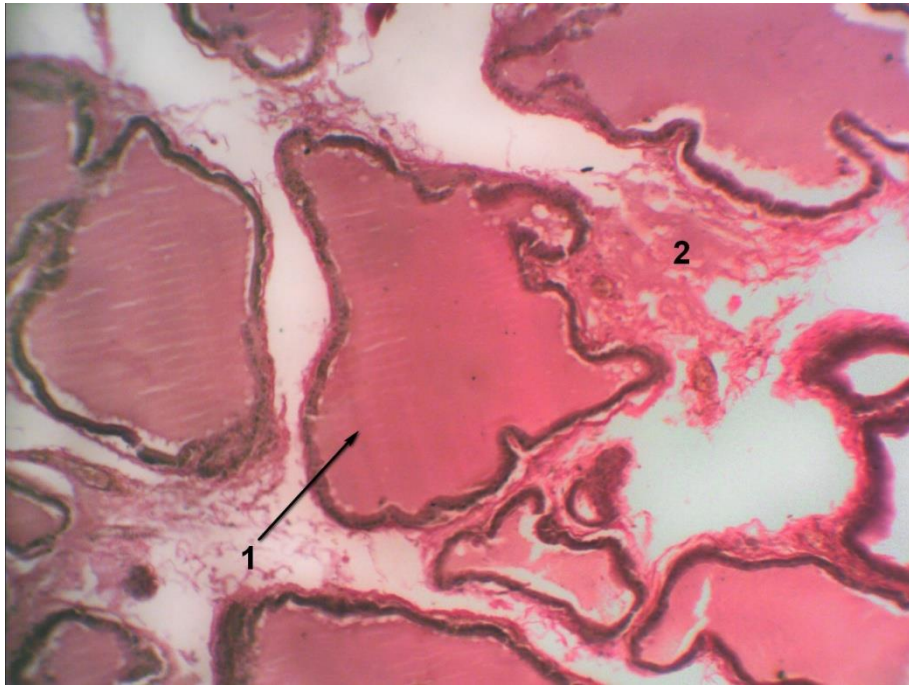


Рис. 3.14. Передміхурова залоза старечого щура контрольної групи, 15 доба спостереження. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення x100. 1 – ацинус неправильної форми з розширеним просвітом; 2 – дифузне розростання елементів сполучнотканинної строми.



Рис. 3.15. Передміхурова залоза старечого щура, контроль, 60 доба спостереження. Забарвлення гематоксилін-еозинном. Збільшення x100. 1 – просвіт ацинусу розширений, частково заповнений блідо-рожевим секретом. 2 – стоншений, атрофований епітелій.

В залозистих структурах ПЗ старечих щурів контрольної групи, у порівнянні з тваринами інших вікових серій, активність PAS-реакції дещо знижується. Просвіти кінцевих секреторних відділів заповнені слабо PAS-позитивними речовинами, в частині ацинусів PAS-позитивні секреторні продукти не ідентифікуються (рис. 3.16). PAS-позитивні речовини виявлялися також в гладких міоцитах та волокнах сполучної тканини стромального шару, який оточував кінцеві секреторні відділи та вивідні протоки простати.



Рис. 3.16. Передміхурова залоза старечого щура, контроль, 30 доба спостереження. PAS-реакція. Збільшення $\times 100$. 1 – просвіти ацинусів заповнені слабо PAS-позитивним секретом; 2 – відсутність PAS-позитивних речовин в просвіті ацинусу; 3 - високий вміст PAS-позитивних речовин в волокнистих структурах міжацинарної строми.

На електронних сканограмах (рис. 3.17) передміхурова залоза старечих щурів контрольної групи складається з великих, кістозно змінених залоз неправильної форми, з розширеними просвітами, стінки ацинусів стоншені, більшість ацинусів не заповнені секретом, сполучна тканина представлена

колагеновими волокнами, які переплітаються між собою та формують сітчасту структуру.

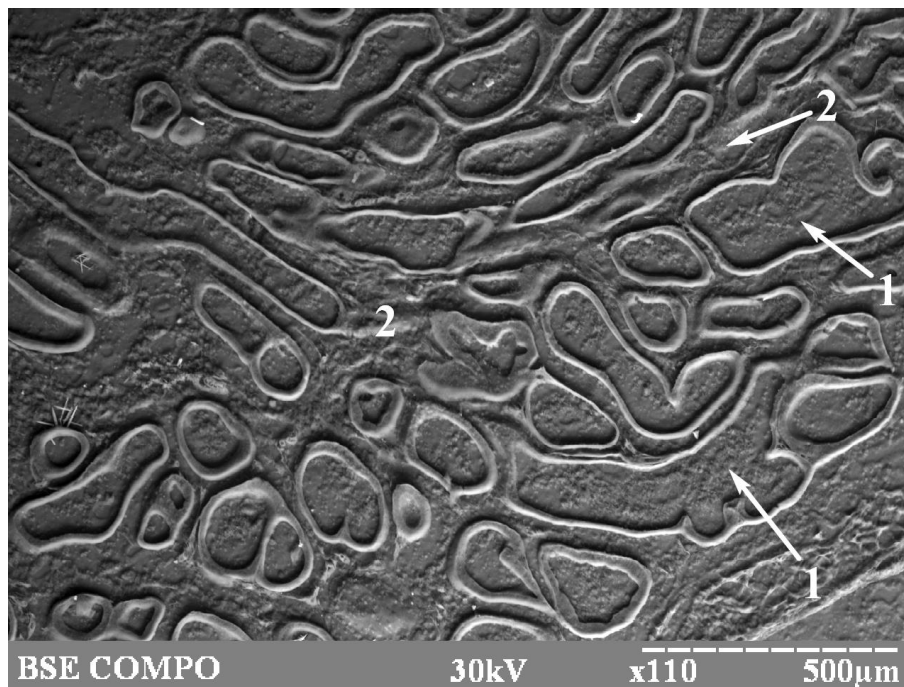


Рис. 3.17. Електронна сканограма передміхурової залози старечих щурів, контроль, 60 доба спостереження. Збільшення x110. 1 – збільшені, кістозно розширені простатичні залози зі стоншеною стінкою, 2 – розростання сполучної тканини.

При морфометричному дослідженні передміхурової залози щурів різних вікових серій було виявлено, що в процесі статевого дозрівання відбувається збільшення лінійно-вагових параметрів передміхурової залози, зростає відносна частка паренхіматозної тканини. При вивченні морфометричних параметрів простати старечих щурів відзначається збільшення відносного об'єму стромы (в основному за рахунок сполучнотканинного компоненту) та залозистого просвіту, відносний об'єм епітелію впродовж спостереження поступово зменшується (рис. 3.18).

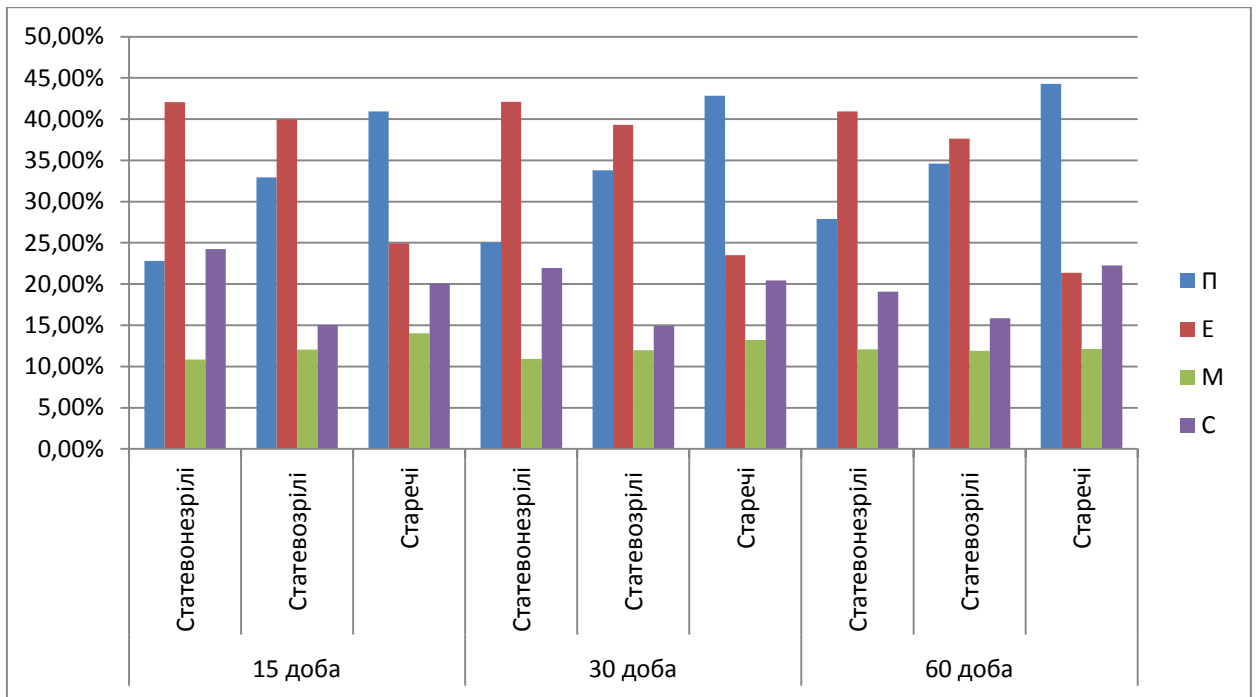


Рис. 3.18 Динаміка змін морфометричних параметрів ПЗ контрольних груп щурів упродовж спостереження.

П – залозистий просвіт, Е – епітелій, М – м'язова строма, С – сполучнотканинна строма.

Дослідження хімічного складу ПЗ старечих щурів групи контролю методом СЕММА показало, що на 15, 30 та 60 добу спостереження рівень цинку становив - $4,85 \pm 0,05\%$, $4,74 \pm 0,05\%$ та $4,51 \pm 0,07\%$ відповідно, рівень заліза - $5,96 \pm 0,06\%$, $6,03 \pm 0,08\%$ та $6,14 \pm 0,07\%$ відповідно, рівень міді - $3,81 \pm 0,04\%$, $3,87 \pm 0,06\%$ та $3,66 \pm 0,03\%$ відповідно, рівень хрому - $0,63 \pm 0,04\%$, $0,59 \pm 0,02\%$ та $0,63 \pm 0,02\%$ відповідно, рівень марганцю - $1,54 \pm 0,03\%$, $1,51 \pm 0,04\%$ та $1,48 \pm 0,06\%$ відповідно. Рівень свинцю збільшувався протягом спостереження і був в межах $0,71 \pm 0,02\%$, $0,78 \pm 0,02\%$ та $0,84 \pm 0,03\%$ на 15, 30 та 60 добу відповідно, що можна пояснити здатністю цього мікроелементу до кумуляції.

Ґрунтуючись на результатах морфологічного та хімічного дослідження ПЗ щурів контрольних серій можна зробити наступні висновки: - в процесі онтогенезу відбувається зміна структурно-функціональної організації тканини передміхурової залози щурів; - ПЗ статевонезрілих щурів має

певний рівень функціональної активності та може продукувати секрет; - ПЗ статевозрілих щурів характеризується наявністю розвинених ацинарних структур, рівномірно розподіленими сполучнотканинними та м'язовими компонентами строми та високою секреторною активністю; - для ПЗ щурів старечого віку характерна поява виражених дистрофічних та атрофічних змін; - у ПЗ старечих щурів відзначається зниження функціональної та секреторної активності епітелію; - онтогенез ПЗ супроводжується змінами гістологічної структури та морфометричних показників як паренхіматозних, так і стромальних елементів залози.

3.2 Особливості морфогенезу передміхурової залози статевонезрілих щурів в умовах впливу солей важких металів.

При дослідженні органометричних показників ПЗ статевонезрілих щурів, які знаходились під впливом солей важких металів спостерігалася тенденція до збільшення всіх лінійно-масових показників досліджуваного органа починаючи з 15 доби експерименту.

Маса ПЗ після 15 добового вживання СВМ збільшилася на 9,2% ($p < 0,05$) відносно контролю, на 30 добу – на 11,2% ($p < 0,01$), а після 60 діб спостереження – на 17,97% ($p < 0,01$). Об'єм правої вентральної частки ПЗ статевонезрілих щурів на 15 добу спостереження збільшився відносно контролю на 6,09% ($p < 0,05$), на 30 добу – на 7,17% ($p < 0,01$), на 60 добу об'єм був більшим на 13,82% ($p < 0,01$).

Лінійні розміри правої вентральної частки ПЗ на 15 добу дослідження збільшувалися наступним чином: довжина – на 6,36% ($p < 0,01$), ширина – на 9,05% ($p < 0,01$), товщина – на 7,33% ($p < 0,05$). На 30 добу експерименту зберігалася тенденція до подальшого збільшення лінійних розмірів вентральної частки ПЗ: довжина була більшою від контролю на 8,27% ($p < 0,01$), ширина – на 12,50% ($p < 0,01$), товщина - на 8,15% ($p < 0,05$). Після 60

діб спостереження довжина частки ПЗ була більшою від контролю на 20,47% ($p < 0,01$), ширина – на 15,48% ($p < 0,01$), товщина – на 15,61% ($p < 0,01$).

Органометричні показники ПЗ піддослідних тварин протягом експерименту достовірно перевищували контрольні значення (рис. 3.19). Це можна розцінювати як одну з ознак зміни морфофункціональної активності органа та свідчення негативного впливу досліджуваної комбінації СВМ. Для з'ясування та підтвердження нашої думки були виконані гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, морфометричні та електронномікроскопічні дослідження з наступним математичним та статистичним опрацюванням отриманих результатів.

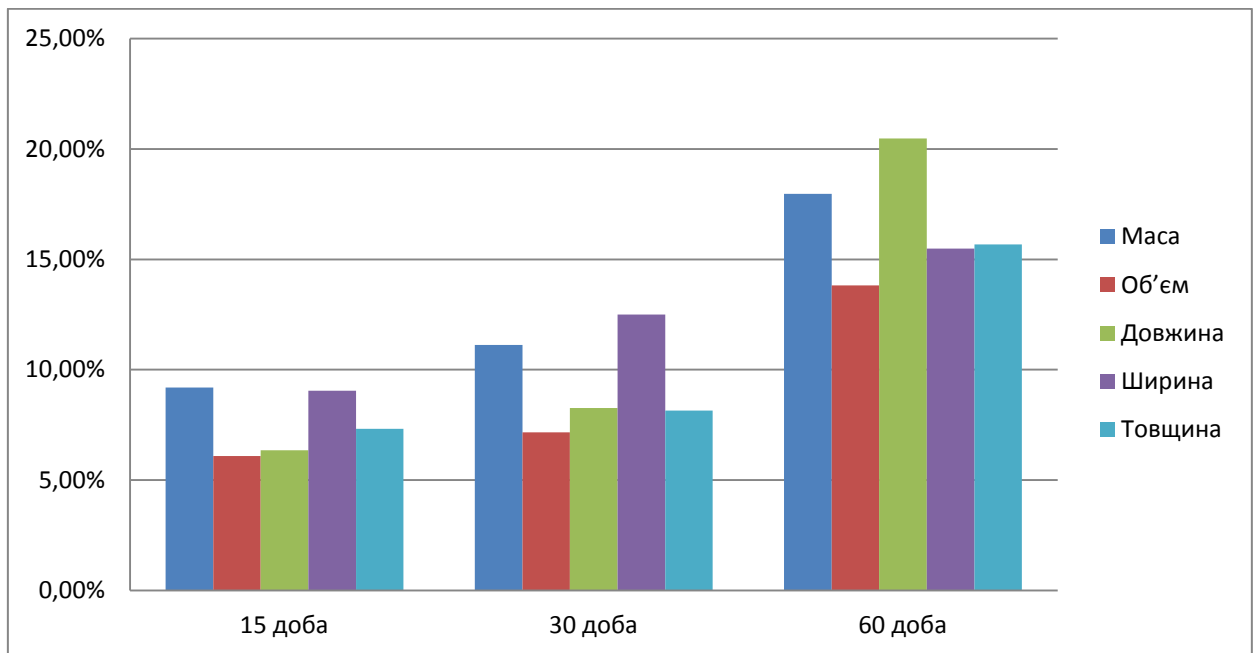


Рис. 3.19. Динаміка змін органометричних показників ПЗ статевонезрілих щурів, які знаходилися під впливом солей важких металів.

На 15 добу експерименту секреторні відділи та вивідні протоки ПЗ піддослідних статевонезрілих щурів зберігають загальний план будови. Ацинуси переважно невеликих розмірів, розділені між собою прошарками фібромускулярної стромы. В просвітах ацинусів та вивідних протоках в окремих ділянках залози виявляється блідо-рожевий (при забарвленні

гематоксилін-еозином), гомогенної консистенції секрет ПЗ у невеликій кількості. Кінцеві секреторні відділи вистелені однорядним, іноді дворядним призматичним епітелієм, на внутрішній поверхні наявні численні складки. Відмічаються явища вогнищевої десквамації залозистого епітелію.

В просвіті ацинусів ідентифікуються десквамовані епітеліальні клітини у кількості від декількох клітин до клітинних скупчень невеликих розмірів (рис. 3.20). Вогнищева десквамація епітелію свідчить про посилення процесів апоптозу в тканині ПЗ статевонезрілих щурів в умовах впливу солей важких металів.

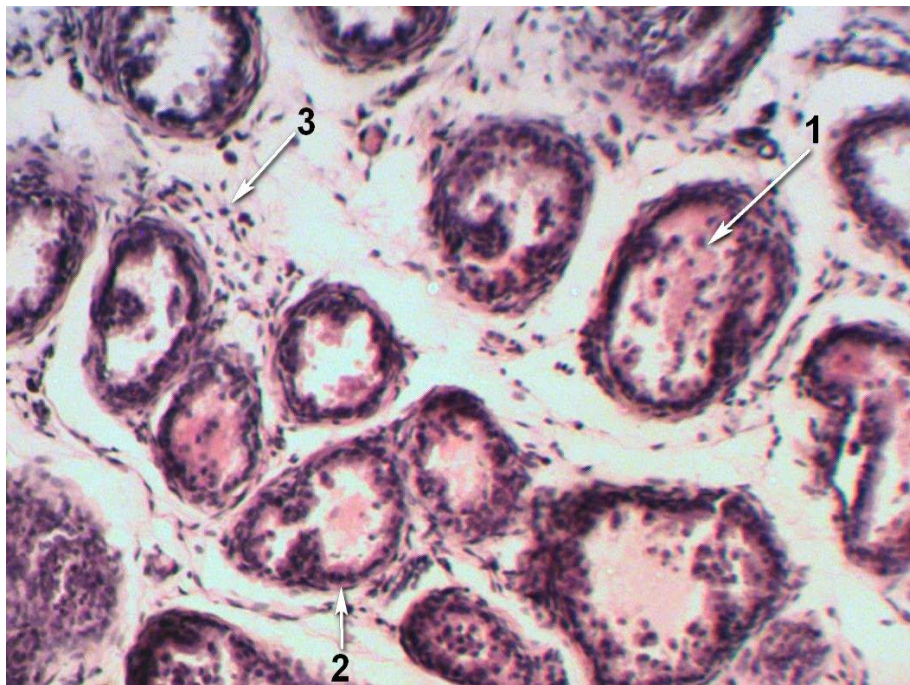


Рис. 3.20. Передміхурова залоза статевонезрілого щура, 15 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – клітини десквамованого епітелію, 2 – дистрофічні зміни ацинусів з ознаками нерівномірної секреції, 3 – лімфоцитарна та мезенхімальна інфільтрація строми.

Поряд з незміненими залозами спостерігаються ділянки з атрофічними і деструктивними змінами. Більшість ацинусів не містить секрету, в

екзокриноцитах таких ацинусів спостерігається вакуолізація та редукція цитоплазми, що вказує на зниження секреторної функції ПЗ.

В окремих ацинусах відмічалися ознаки базальноклітинної гіперплазії ацинарного епітелію, зрідка виявлялися ділянки з яскраво вираженою атрофією glandулоцитів, що свідчить про нестабільність епітеліального шару.

У стромі можна спостерігати помірний інтерстиційний набряк, який проявляється у розширенні прошарків міжацинальної сполучної тканини (рис. 3.21).



Рис. 3.21. Передміхурова залоза статевонезрілого щура, 15 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x100. 1- секреторні відділи ПЗ вкриті призматичним епітелієм, їх просвіти не містять секрету, 2 – фіброз сполучнотканинної строми, 3 – інтерстиційний набряк, розширення прошарків міжацинальної строми.

У сполучній тканині, яка розташована між секреторними відділами та вивідними протоками ПЗ, виявляються колагенові волокна. Їх також можна ідентифікувати навколо ацинусів. Між волокнами у великій кількості

знаходяться гладкі міоцити. Еластичні волокна представлені у меншій кількості.

У периферичних ділянках простати відмічалися вогнища фіброзу у сполучнотканинній стромі та дистрофічні зміни м'язових волокон. В окремих ділянках у тканині ПЗ спостерігається лімфоцитарна та мезенхімальна інфільтрація стромы (рис. 3.20). Вени, які розташовані у стромі ПЗ, мають ознаки повнокрів'я, стінки артеріол та капілярів не змінені, деструкція ендотелію та крововиливи у тканину простати відсутні.

Результати проведеної PAS-реакції підтверджують зниження секреторної активності ПЗ статевонезрілих щурів на 15 добу експерименту. У просвітах кінцевих секреторних відділів та вивідних проток виявляється в невеликій кількості слабо PAS-позитивні секреторні продукти (рис. 3.22).



Рис. 3.22. Передміхурова залоза статевонезрілого щура, 15 доба експерименту. PAS-реакція. Збільшення $\times 100$. 1 – залишки слабо PAS-позитивного секрету в просвіті ацинусу; 2 – розростання сполучної тканини, волокна якої мають високий вміст PAS-позитивних речовин.

Цитоплазма секреторних епітеліоцитів навпаки характеризується високим вмістом PAS-позитивних речовин, що вказує на зворотність негативних змін на даному етапі експерименту та наявність резервів для відновлення секреторної діяльності. Також виявляється розростання волокон сполучнотканинної строми, які характеризуються високим вмістом PAS-позитивних речовин.

Таким чином, на 15 добу експерименту спостерігаються ознаки первинної реакції тканини ПЗ на вплив мікроелементозу: посилення процесів апоптозу у вигляді вогнищевої десквамації ацинарного епітелію, зниження секреторної функції, інтерстиційного набряку строми з вогнищевим фіброзом, локальною лімфоцитарною та мезенхімально-клітинною інфільтрацією, дистрофічними змінами м'язових волокон, венозного повнокров'я.

На 30 добу експерименту в тканині ПЗ статевонезрілих щурів виявляється збільшення розмірів кінцевих секреторних відділів. Ацинуси варіюють за величиною, та в цілому характеризуються більшими розмірами, порівняно з 15 добою експерименту. Епітелій, що вистилає секреторні відділи – призматичний, характеризується дистрофічними змінами та різною висотою, що в певній мірі обумовлено нерівномірно вираженою секрецією glandулоцитів. На одних ділянках екзокриноцити зберігають призматичну форму, на інших стають кубічними. Просвіти більшості ацинусів заповнені оксифільним секретом, що свідчить про певне відновлення секреторної функції порівняно з 15 добою експерименту (рис. 3.23). В епітеліальному шарі виявляються базальні клітини з мономорфними округлими ядрами з рівномірно розподіленим хроматином.



Рис. 3.23. Передміхурова залоза статевонезрілого щура, 30 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 360$. 1 – кінцеві секреторні відділи ПЗ вкриті низькопризматичним епітелієм, зі згладженим рельєфом та розширеним просвітом, який заповнений залишками оксифільного секрету. 2 – помірна лімфоцитарна та мезенхімальна інфільтрація строми, фіброз.

Просвіти багатьох ацинусів виповнені дифузно розташованими десквамованими епітеліальними клітинами (рис. 3.24). Звертають на себе увагу вогнища дрібноацинарної атрофії залоз, які оточені стромою з яскраво вираженими фіброзними розростаннями. Стінка таких ацинусів складається з шару сплосчених базальних клітин та люмінального епітелію з зменшеною оксифільною цитоплазмою та пікнотичними ядрами. Мезенхімальна клітинна інфільтрація на цих ділянках, як правило, відсутня.

Строма представлена пучками колагенових та еластичних волокон, на окремих ділянках ПЗ виявляється перигландулярне розростання потовщених пучків колагенових волокон (рис. 3.24). Виявляється мезенхімальна та лімфоцитарна інфільтрація строми, але кількість клітин гематогенної природи, що інфільтрують строму ПЗ зменшується порівняно з 15 добою

експерименту. Стінки мікросудин були дещо потовщені, їх просвіти збільшені, капіляри повнокровні. Вenuли зберігають типову будову, їх просвіти як правило були порожні. В периваскулярних зонах виявляються одиничні тучні клітини.

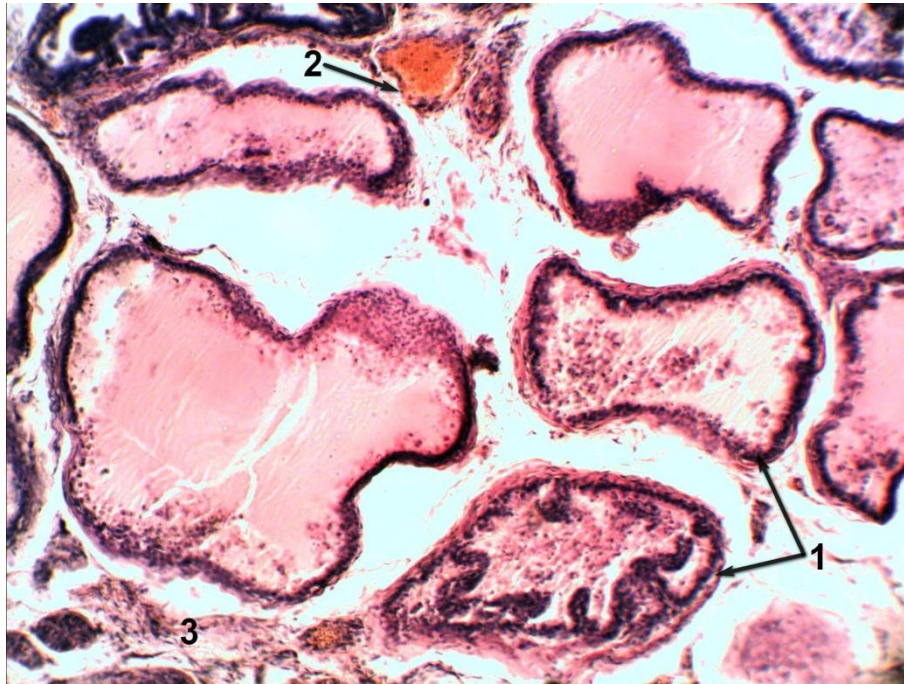


Рис. 3.24. Передміхурова залоза статевонезрілого щура, 30 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – дистрофічні зміни та десквамація епітелію простатичних залоз, 2 – повнокровний гемокапіляр, 3 – периацинарний фіброз.

Отже, на 30 день експерименту виявляються ознаки зменшення виразності впливу СВМ на тканину ПЗ статевонезрілих щурів: підвищується секреторна активність ацинусів, знижується виразність запально-клітинної інфільтрації строми та дисциркуляторних змін, що можна пояснити консолідацією адаптаційно-компенсаторних реакцій на даному терміні спостереження. У той же час посилюється десквамація ацинарного епітелію, зростає кількість склерозованої строми. Спостерігається поліморфізм

структурних змін ПЗ, який відображається в одночасній наявності в залозі вогнищ фіброзу і атрофії ацинарних структур та ділянок з відносно збереженою паренхімою і свідчить про мультифокальний характер ураження ПЗ в умовах мікроелементозу.

Після 60 діб впливу СВМ залозистий компонент ПЗ статевонезрілих щурів представлений ацинусами різних розмірів, епітелій таких ацинусів, як правило, низькопризматичний, з гіперхромними, продовгуватими ядрами та вузькою цитоплазмою, залозистий просвіт розширений, кількість базальних клітин у стінці ацинусів зменшується, базальна мембрана потовщується. В центральних відділах ПЗ зменшена кількість залоз. Епітелій деяких залоз однорядний кубічний, з нерівномірно забарвленою цитоплазмою, каріопікнотичними ядрами.

Зростає кількість залоз з ділянками атрофії епітеліального шару, відсутністю продуктів секреції у вивідних протоках. Відмічається згладжування рельєфу кінцевих секреторних відділів, зниження секреторної активності. Зростають процеси десквамації епітелію, просвіти багатьох ацинусів заповнені великою кількістю десквамованих гландулоцитів, які формують клітинні конгломерати (рис. 3.25).

Строма ПЗ представлена пучками гладких міоцитів, оточених колагеновими волокнами, зустрічаються ділянки розростання еластичних волокон. В більшості препаратів відмічалися склеротичні зміни строми різного ступеня вираженості, від дрібновогнищцевого склерозу до дифузного розростання потовщених пучків колагенових волокон (рис. 3.26, 3.27). Виявляється значна мезенхімальна та запально-клітинна інфільтрація строми. Також звертають на себе увагу дистрофічні зміни гладком'язових клітин строми. В ділянках значної колагенізації тканини ПЗ гладкі м'язові волокна підлягали стоншенню.

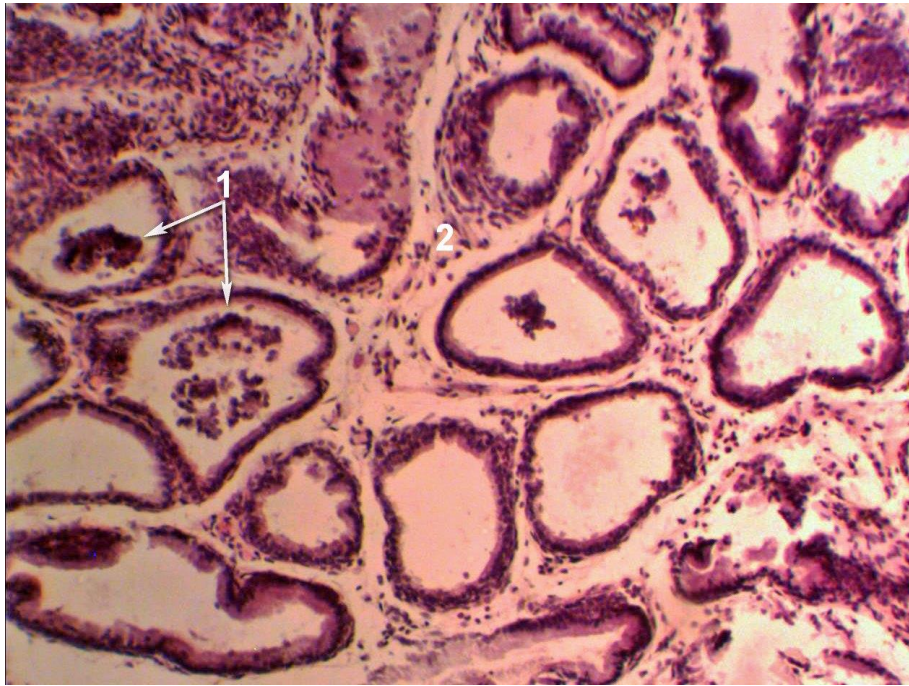


Рис. 3.25. Передміхурова залоза статевонезрілого щура, 60 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – десквамовані гландулоцити в просвіті ацинусів. 2 – склероз, лімфоцитарна інфільтрація строми.

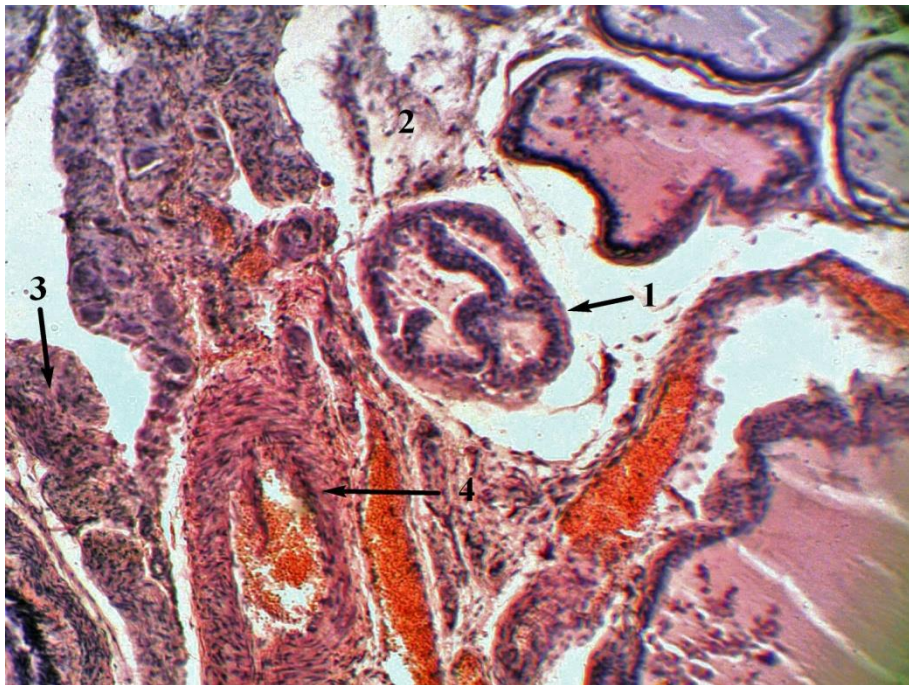


Рис. 3.26. Передміхурова залоза статевонезрілого щура, 60 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – ацинус, 2 – набряк міжацинарної строми, 3 – дифузний фіброз строми, 4 – потовщення стінки артеріоли.

Зростає кількість змінених гемокапілярів порівняно з попередніми термінами дослідження. Спостерігається зміна будови стінок артеріол у вигляді їх потовщення з дегенеративними та проліферативними змінами ендотелію, гіалінозом. Іноді зустрічаються капіляри з аневризмоподібними мальформаціями. В периваскулярних зонах спостерігається розростання колагенових фібрил (рис. 3.27).



Рис. 3.27. Передміхурова залоза статевонезрілого щура, 60 доба експерименту. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення $\times 100$. 1 – ацинус зі згладженим рельєфом, відсутністю секрету у просвіті; 2 – дифузний фіброз та еластоз міжацинарної сполучної тканини.

Таким чином на 60 день впливу СВМ на ПЗ виявляються виразні ознаки негативних морфофункціональних змін у вигляді зниження секреторної і проліферативної активності, дистрофічно-атрофічних трансформацій ацинарного епітелію, розширення просвітів кінцевих секреторних відділів, посиленої десквамації залозистого епітелію, фіброзу та мезенхімально-клітинної інфільтрації строми, дистрофічних змін гладких м'язів і редукції та склерозу судин мікроциркулярного русла.

Результати скануючої електронної мікроскопії морфологічних структур ПЗ статевонезрілих щурів (рис. 3.28) показують яскраво виражені атрофічні зміни залозистого компоненту простати, зниження його секреторної активності. При оглядовій сканограмі більшість залоз мають округлу форму, з тонкими, атрофічними стінками, їх просвіти розширені, не заповнені секреторними продуктами. В просвітах частини залоз виявляються залишки густого, застійного секрету. Зустрічаються поодинокі залози вкриті призматичним епітелієм, з яскраво вираженими епітеліально-стромальними виростами.

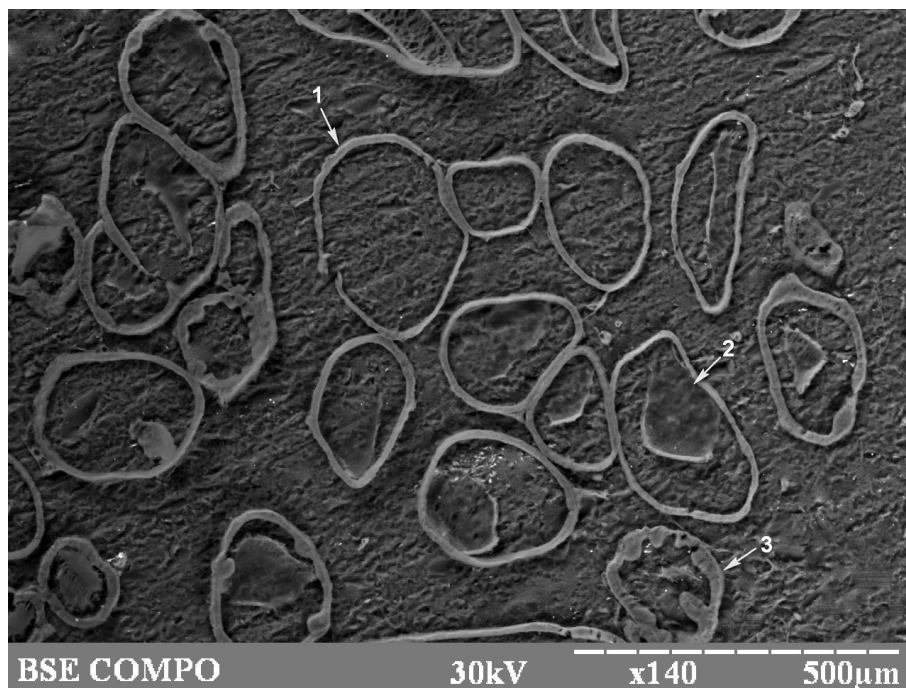


Рис. 3.28. Електронна сканограма передміхурової залози статевонезрілого щура, 60 доба експерименту. Збільшення x140. 1 – розширений кінцевий секреторний відділ ПЗ зі стоншеною, атрофічною стінкою, 2 – залишки секрету у просвіті залози, 3 – ацинус зі збереженим рельєфом, високим епітелієм.

Результати, які були отримані після проведення морфометричного дослідження відображають негативні структурні зміни в ПЗ в умовах впливу СВМ. Об'єм залозистого просвіту секреторних відділів ПЗ, у порівнянні з

інтактною групою тварин, після 15 діб експерименту збільшується на 14,96% ($p < 0,01$), після 30 доби – на 16,22% ($p < 0,01$), після 60 доби – на 20,74% ($p < 0,01$) (рис. 3.29).

Досліджуючи динаміку зміни об'єму епітелію відмічається тенденція до зменшення цього показника. На 15 добу експерименту об'єм епітелію зменшується на 8,03% ($p < 0,01$) в порівнянні з контролем, на 30 добу – 8,52% ($p < 0,01$). Після 60 діб експерименту відхилення складало 11,90% ($p < 0,01$).

Зі збільшенням тривалості експерименту зростає об'єм стромального компоненту. Так, після 15 діб впливу комбінації СВМ об'єм м'язової строми в порівнянні з контролем зростає на 6,17% ($p < 0,01$), на 30 добу дослідження цей показник збільшився на 7,34% ($p < 0,01$), а після 60 діб збільшення експериментальних даних над контролем складала 8,97% ($p < 0,01$). Об'єм сполучнотканинної строми на 15 добу спостереження збільшується на 3,91% ($p < 0,01$) відносно контрольних даних, на 30 добу збільшення складає 6,89% ($p < 0,01$), після 60 діб експерименту відхилення експериментальних даних від контролю в сторону зростання становить 13,17% ($p < 0,01$).

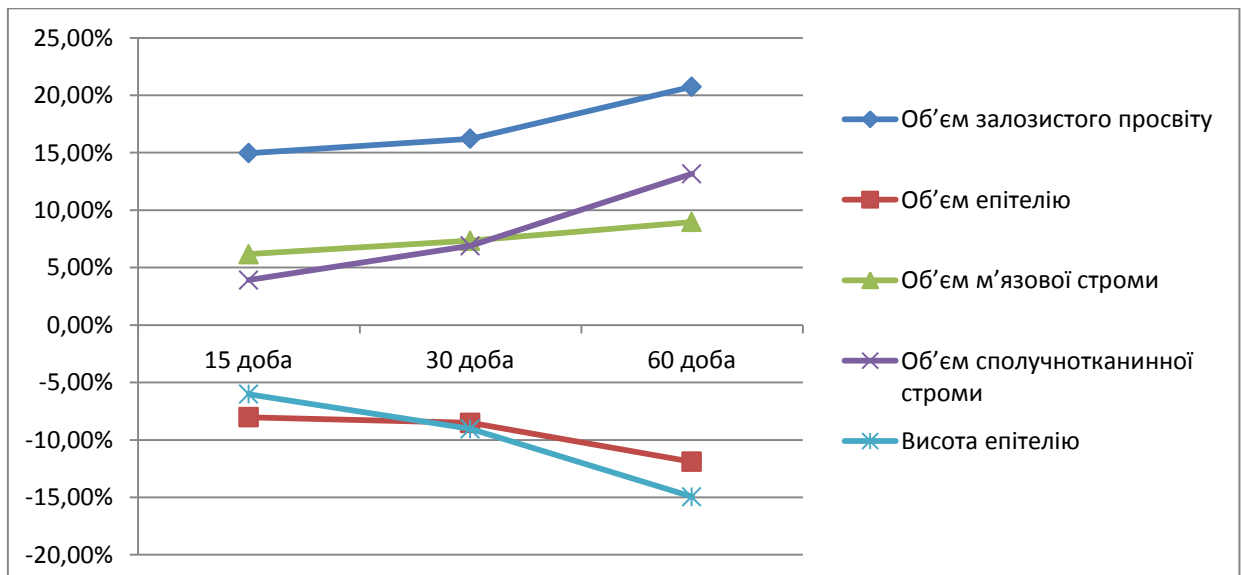


Рис. 3.29. Динаміка змін морфометричних показників тканини ПЗ статевонезрілих щурів в умовах впливу комбінації СВМ.

Одночасно виявлено, що висота епітелію залоз зменшується з при збільшенні тривалості експерименту. На 15 день дослідження зменшення висоти залозистого епітелію склало 6,02% ($p < 0,01$), на 30 добу спостереження негативна різниця між експериментальними даними і контролем склала 9,04% ($p < 0,01$). Після 60 днів експерименту відхилення результатів дослідження від показників інтактних тварин найбільш виразне і складає 14,95%.

В умовах впливу досліджуваної комбінації СВМ на статевонезрілих щурів відбувається зміна хімічного складу тканини передміхурової залози (рис. 3.30).

При дослідженні хімічного складу тканини ПЗ методом СЕММА на 15 добу експерименту відмічається збільшення вмісту заліза, міді, хрому, марганцю та свинцю у порівнянні з контролем на 21,84% ($p < 0,01$), 29,35% ($p < 0,01$), 141,30% ($p < 0,01$), 55,24% ($p < 0,01$) та 884,00% ($p < 0,01$) відповідно.

На 30 добу дослідження спостерігається тенденція до подальшого накопичення вищезазначених мікроелементів у тканині ПЗ статевонезрілих щурів. У порівнянні з контролем рівень заліза підвищується на 24,15% ($p < 0,01$), міді – на 42,99% ($p < 0,01$), хрому – на 202,40 % ($p < 0,01$), марганцю – на 64,41% та свинцю – на 983,33% ($p < 0,01$).

Після 60 діб експерименту відносний вміст заліза, міді, хрому, марганцю та свинцю в тканині ПЗ набуває найбільших значень і у порівнянні з контрольною групою тварин збільшується на 53,74% ($p < 0,01$), 68,52% ($p < 0,01$), 290,91% ($p < 0,01$), 96,69% ($p < 0,01$) та 1228,13% ($p < 0,01$) відповідно.

На відміну від інших досліджуваних мікроелементів рівень цинку у тканині залози знижується протягом усіх термінів спостереження. На 15 добу експерименту у порівнянні з контролем відносний вміст цинку знизився на 15,32% ($p < 0,01$), на 30 добу – на 24,15% ($p < 0,01$) та після 60 діб – на 33,20% ($p < 0,01$).

Таким чином, при надходженні в організм статевонезрілих щурів надлишкових концентрацій досліджуваних СВМ відбувається підвищення

вмісту заліза, міді, хрому, марганцю та свинцю в тканині ПЗ та зниження рівня цинку в ній, що можна пояснити антагоністичними взаємодіями між собою вказаних мікроелементів.

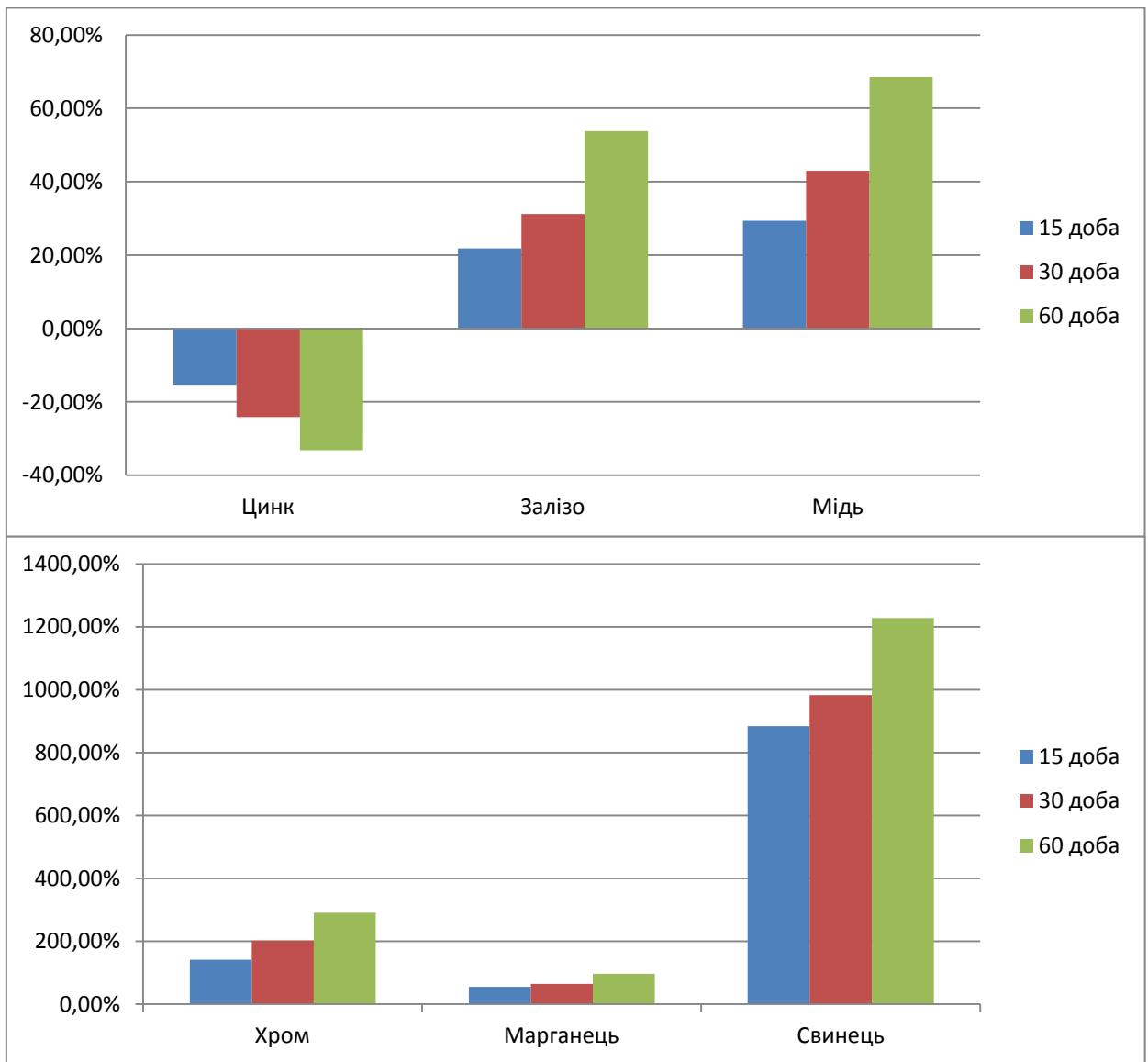


Рис. 3.30 Динаміка змін хімічного складу ПЗ статевонезрілих щурів в умовах впливу комбінації СВМ.

Отже, вживання СВМ статевонезрілими щурами зумовлює розвиток у ПЗ значних морфологічних та функціональних трансформацій, які посилюються із збільшенням терміну експерименту. На нашу думку такі негативні зміни у досліджуваному органі зумовлені значним депонуванням окремих мікроелементів у тканині залози.

3.3. Морфофункціональні особливості передміхурової залози статевозрілих щурів в умовах впливу солей важких металів.

При дослідженні органометричних показників ПЗ статевозрілих щурів спостерігається тенденція до збільшення всіх лінійно-масових показників залежно від терміну експерименту (рис. 3.31).

Так, маса ПЗ на 15 добу спостереження збільшилася на 6,81% ($p < 0,01$) відносно контролю, на 30 добу – на 7,57% ($p < 0,01$), а після 60 діб спостереження на 10,86% ($p < 0,01$). Лінійні розміри правої вентральної частки ПЗ впродовж експерименту змінювалися наступним чином: на 15 добу спостереження довжина частки збільшилася відносно контролю на 4,02% ($p < 0,01$), ширина – на 5,87% ($p < 0,01$), товщина – на 5,35% ($p < 0,01$). На 30 добу експерименту довжина вентральної частки відносно контрольної групи збільшилася на 6,28% ($p < 0,05$), ширина – на 6,25% ($p < 0,01$), товщина - на 5,59%.

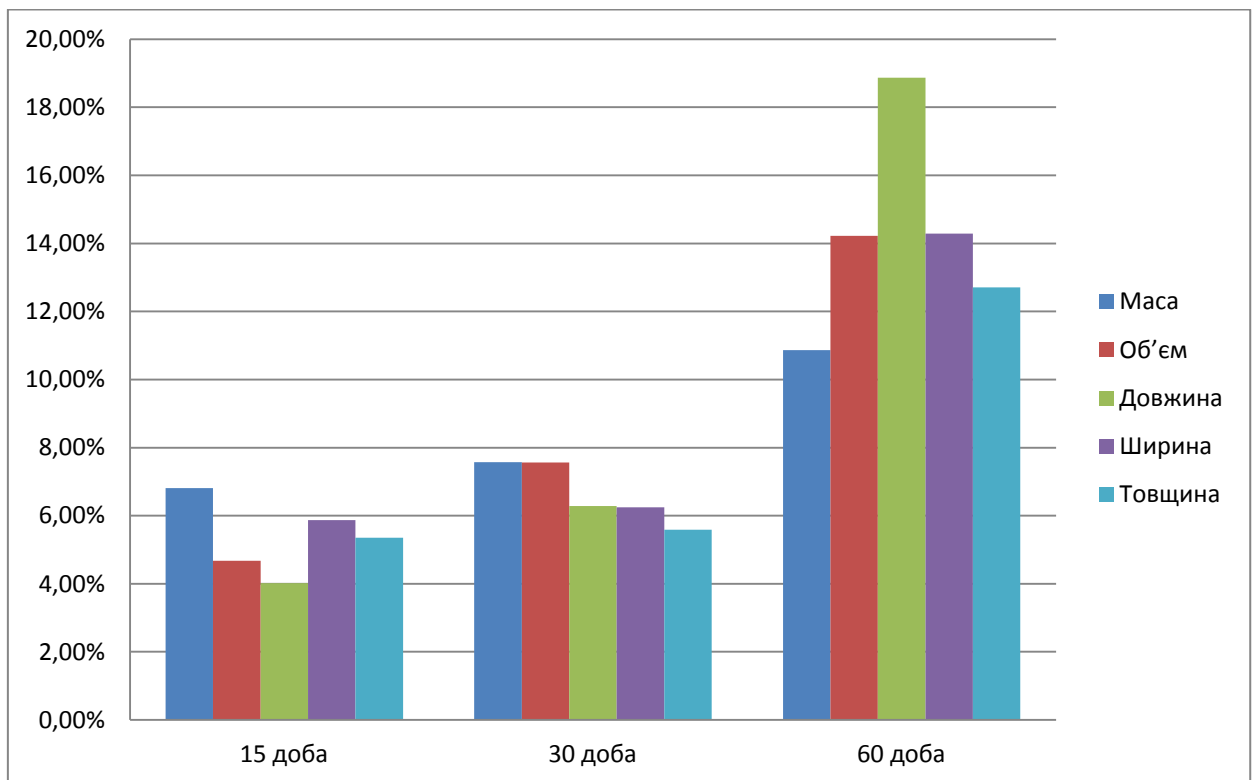


Рис. 3.31. Динаміка змін органометричних показників ПЗ статевозрілих щурів в умовах впливу СВМ.

Після 60 діб експерименту показники довжини, ширини та товщини правої вентральної частки ПЗ збільшуються на 18,87% ($p < 0,01$), 14,29% ($p < 0,01$) та 12,71% ($p < 0,01$) відповідно. Об'єм правої вентральної частки ПЗ піддослідних тварин також збільшується разом з лінійними розмірами впродовж усіх термінів спостереження. Наприклад, на 15 добу об'єм залози переважає контрольні значення на 4,68% ($p < 0,01$), на 30 добу – на 7,56% ($p < 0,05$), після 60 діб – на 14,22% ($p < 0,01$).

Таким чином, дані отримані у процесі дослідження органометричних показників ПЗ статевозрілих щурів можуть бути однією з ознак негативних змін морфофункціональної активності залози, а також свідчити про несприятливий вплив досліджуваної комбінації СВМ безпосередньо на ПЗ.

На гістологічних зрізах тканини ПЗ статевозрілих щурів після 15 діб експерименту залозистий компонент представлений ацинусами різних розмірів, переважно неправильної форми (рис. 3.32), просвіти ацинусів були розширені, частково заповнені еозинофільним, гомогенним секретом.

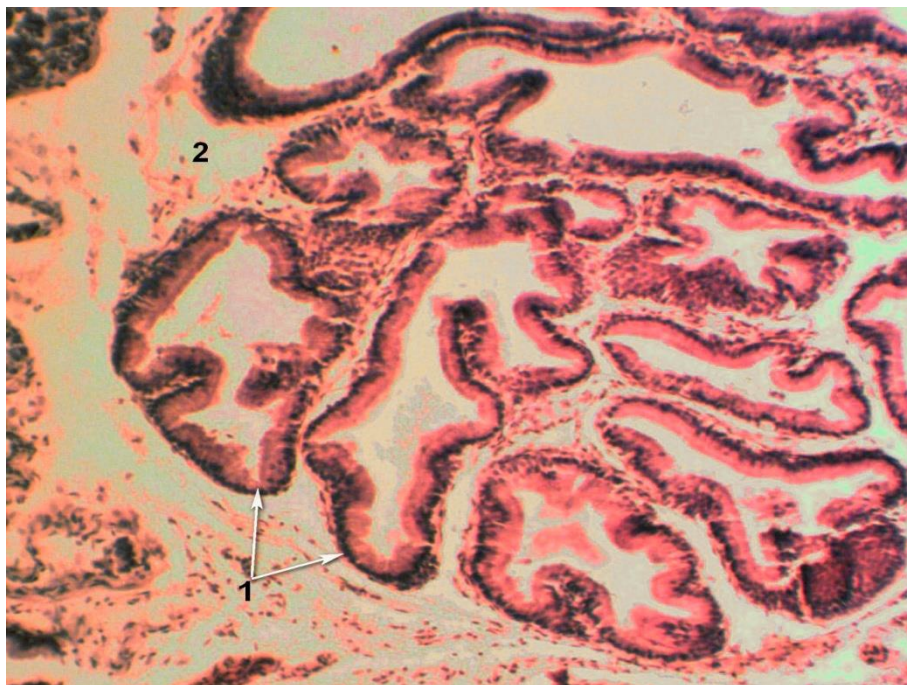


Рис. 3.32 Передміхурова залоза статевозрілого щура, 15 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – ацинуси неправильної форми, з розширеним просвітом, 2 – набрякла сполучна тканина з поодинокими фібробластиами.

Епітелій більшості ацинусів призматичний, з чіткими межами цитоплазми та ядер, цитоплазма еозинофільна, гранулярна. У просвітах ацинусів виявляються клітини десквамованого епітелію (рис. 3.33). В частині кінцевих залозистих відділів ПЗ епітелій розташовується пухко, межі клітин нечіткі. Для окремих ацинусів характерні виражені дистрофічні зміни епітеліальних клітин, їх десквамація, відсутність секреторних продуктів у просвітах.

Вивідні протоки покриті одношаровим кубічним епітелієм, їх просвіти заповнені еозинофільним секретом, в якому дифузно розташовані клітини десквамованого епітелію. Протоки оточені фібромускулярною стромою з рівномірно розподіленими еластичними та потовщеними колагеновими волокнами, строма помірно інфільтрована макрофагами та лімфоцитами.

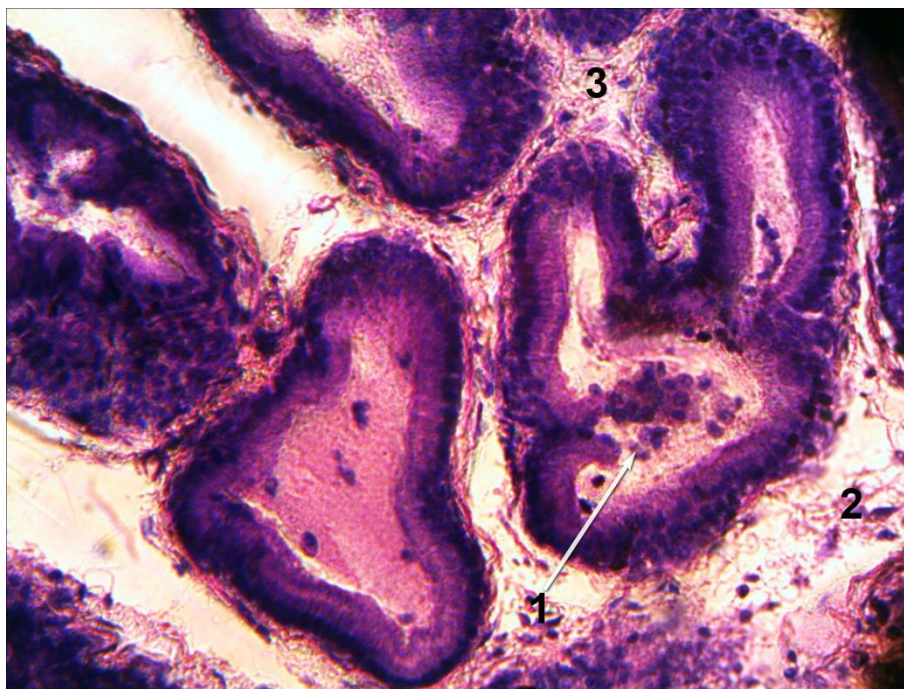


Рис. 3.33. Передміхурова залоза статевозрілого щура, 15 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x200. 1 – клітини десквамованого епітелію у просвіті ацинусу, 2 – набряк, помірна мезенхімальна та лімфоцитарна інфільтрація стромы, 3 – міжацинарний склероз.

Строма ПЗ вогнищево склерозована, представлена пучками сполучної тканини з великою кількістю колагенових волокон. Відмічається слабо та

помірно виражена дифузно-вогнищева інфільтрація строми макрофагами, лімфоцитами, гістіоцитами та тучними клітинами (рис. 3.33). Прошарки міжацинарної строми розширені, що вказує на наявність інтерстиційного набряку (рис. 3.32).

Виявляються гемокапіляри з явищами стазу, повнокрів'я. По ходу судин мікрогемодинамічного русла відмічаються не численні периваскулярні лімфоїдні інфільтрати.

Таким чином, після 15-добового впливу комбінації солей важких металів на організм тварин у ПЗ спостерігаються ознаки первинного ураження у вигляді дистрофічних змін епітелію, його десквамації у просвіт залоз, зниження секреторної активності, помірної мезенхімальної та лімфоцитарної інфільтрації, фіброзу строми, інтерстиційного набряку та порушення мікроциркуляції. У той же час, у ділянках ПЗ зі збереженою архітектонікою морфофункціональна активність залишається високою.

На 30 добу дослідження кінцеві секреторні відділи ПЗ розширені, заповнені секретом (рис. 3.34), в їх просвітах виявляються злуцені клітини ацинарного епітелію та невелика кількість лімфоїдних клітин. Залози покриті призматичним епітелієм зі світлою цитоплазмою та апікально розташованими ядрами, висота епітелію знижується порівняно з 15 добою експерименту.

В окремих ацинусах спостерігаються ознаки апокринового типу секреції, пікноз ядер епітеліоцитів, десквамація епітелію (рис. 3.35). Ацинуси з нормальним та дистрофічним епітелієм нерідко розташовані строкато в тканині ПЗ. На деяких ділянках ПЗ виявлялися ацинуси з наявністю великої кількості епітеліально-стромальних виростів (рис. 3.35).

Стінки вивідних проток дещо потовщені за рахунок розвитку колагенових волокон при явищах інтратубулярного склерозу. Просвіти вивідних проток заповнені інтенсивно забарвленим еозинофільним секретом з великою кількістю десквамованих glanduloцитів. У багатьох ділянках залози є прояви перитубулярного фіброзу.

Виявляється помірний інтерстиційний набряк, нерівномірний змішанноклітинний інфільтрат строми, представлений нейтрофільними гранулоцитами та лімфоцитами, проте ці зміни виражені слабше порівняно з 15 добою експерименту. Спостерігається дифузно-вогнищевий фіброз строми, збільшення кількості колагенових волокон (рис. 3.34). Одночасно зі змінами волокнистих структур відбувається пошкодження м'язових волокон у вигляді дистрофічних змін гладком'язових клітин (вакуолізація цитоплазми, пікноз ядер).

Капіляри та венули розширені, повнокровні, з явищами агрегації еритроцитів (рис. 3.34).

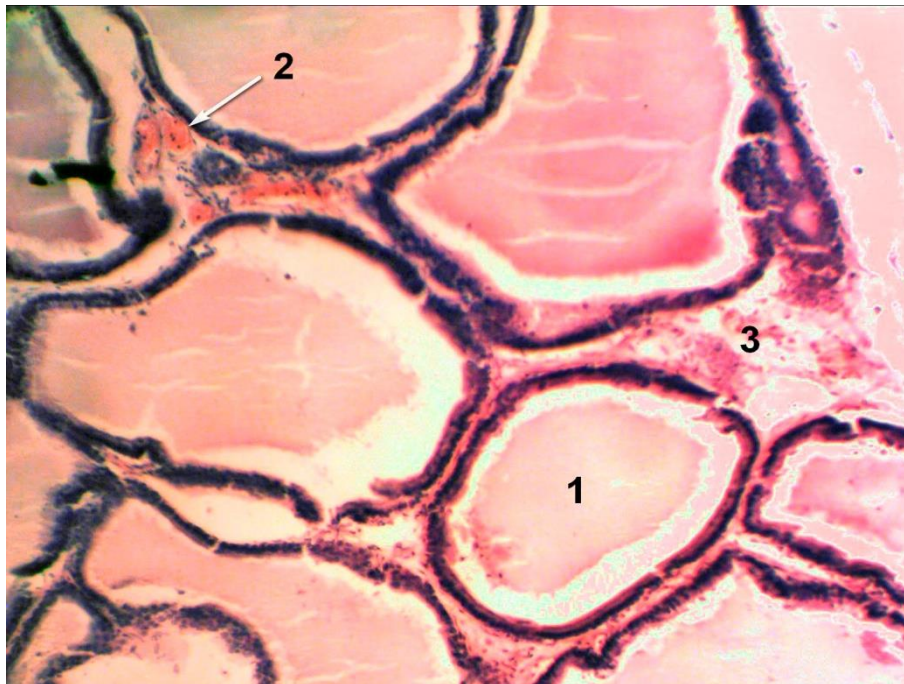


Рис. 3.34. Передміхурова залоза статевозрілого щура, 30 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x200. 1 – розширений просвіт залози, покритий низькопризматичним епітелієм, заповнений еозинофільним секретом, 2 – повнокровні кровоносні судини, 3 – дифузно-вогнищевий фіброз та набряк периацинарної строми.

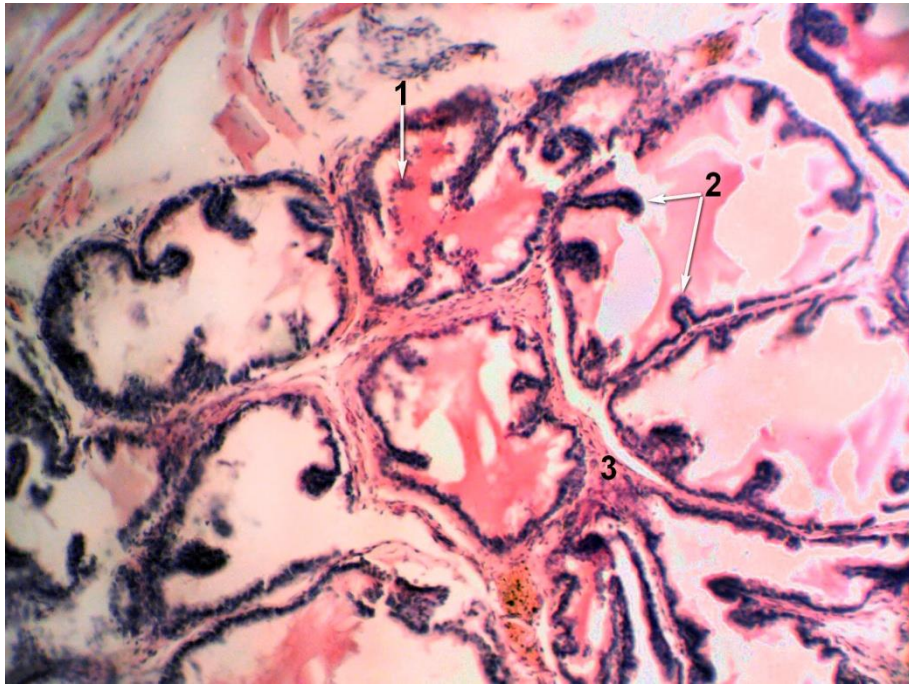


Рис. 3.35. Передміхурова залоза статевозрілого щура, 30 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – десквамований епітелій, 2 – епітеліально-стромальні вирости, 3 – склероз міжацинарної строми.

Таким чином, на 30 добу експерименту в ПЗ секреторна активність частково відновлюється, зростає кількість ацинусів з ознаками активної секреторної діяльності, зменшується вираженість інтерстиційного набряку. В той же час посилюються процеси десквамації залозистого епітелію, збільшується кількість грубоволокнистої міжацинарної строми, наростають судинні порушення.

Після 60 днів експерименту просвіти більшості ацинусів ПЗ статевозрілих щурів розширені, не містять секрету, що свідчить про низьку морфологічну активність залоз простати (рис. 3.36).

Морфологія епітелію залоз відрізняється від нормальної, спостерігається пікноз та лізис багатьох епітеліоцитів, їх вакуолізація, з'являються ознаки апоптозу клітин. Такі зміни вказують на гіпоплазію та атрофію залозистого епітелію. Секрет залоз інтенсивно забарвлюється еозином, що свідчить про збільшення його в'язкості та застій в ацинусах.

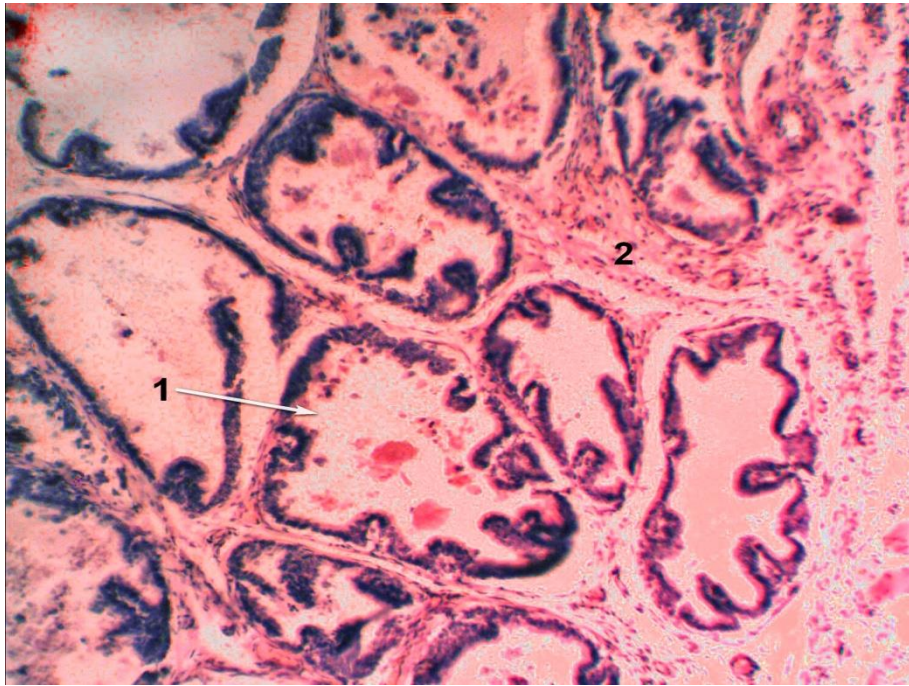


Рис. 3.3.6. Передміхурова залоза статевозрілого щура, 60 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – ацинус з дистрофічними змінами епітеліоцитів, просвіт заповнений десквамованими клітинами та конденсованим секретом, 2 – грубоволокниста строма з мезенхімальною реакцією та змішанноклітинною інфільтрацією.

Епітелій багатьох ацинусів сплющений, низькопризматичний, з великою кількістю епітеліально-стромальних виростів, межі клітин нечіткі (рис. 3.37). Значно зростає кількість ацинусів покритих низьким, атрофічним епітелієм, зі згладженим рельєфом та відсутністю продуктів секреції у просвіті.

У багатьох ділянках спостерігається периацинарна реактивна мезенхімальна та лімфоїдна інфільтрація, яка руйнуючи базальну пластинку, поширюється на епітеліальний шар. У просвітах ацинусів знаходяться видозмінені епітеліоцити з пікноморфними ядрами. В окремих ацинусах спостерігалася метаплазія епітелію в перехідній, його проліферація з формуванням сосочкових і кріброзних утворень.



Рис. 3.37. Передміхурова залоза статевозрілого щура, 60 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – просвіт ацинусу розширений, не містить секрету, 2 – атрофічний, низькопризматичний епітелій, 3 – епітеліально-стромальний виріст.

Кінцеві відділи вивідних проток розширені, з явищами стазу секрету, в їх просвіті зустрічаються клітини десквамованого епітелію та клітини гематогенної природи, серед яких ідентифікуються нейтрофільні та еозинофільні лейкоцити. Відбувається зміна мерокринового типу секреції гландулоцитів на апокриновий, про що свідчить зростання індексу апоптозу.

У багатьох відділах передміхурової залози піддослідних тварин була виявлена виражена дифузно-вогнищева лімфоцитарна інфільтрація строми з явищами фіброзу, розростанням сполучнотканинного компоненту. В інтерстиції збільшується товщина прошарків сполучної тканини (рис. 3.36). Зростає кількість грубоволокнистої строми і дегенеративних структур, з'являються ділянки зі стромальним набряком (рис. 3.38).



Рис. 3.38. Передміхурова залоза статевозрілого щура, 60 доба експерименту. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення $\times 100$. 1 – сплющений залозистий епітелій, 2 – набряк строми, 3 – розростання сполучнотканинного компоненту, 4 – венозний застій.

Гемокапіляри розширені, в них виявляється венозний застій, набряк периваскулярної строми, потовщення стінки, дистрофічні зміни ендотелію (рис. 3.38). Спостерігаються осередки порушення цілісності судин. Виявляється тромбоз окремих судин.

При проведенні PAS-реакції велика кількість ацинусів не містила PAS-позитивні речовини або визначалися залишки слабо PAS-позитивного секрету (рис. 3.39). Активність PAS-реакції була знижена і в цитоплазмі люмінальних епітеліоцитів. Згідно літературних даних глікоген в простатичному епітелії не виявляється [5], тому зменшення вмісту PAS-позитивних речовин вказує на зниження вмісту нейтральних глікопротеїнів в цитоплазмі секреторного епітелію простатичних залоз. Периацинарно виявляється розростання волокон сполучнотканинної строми з помірним вмістом PAS-позитивних речовин.

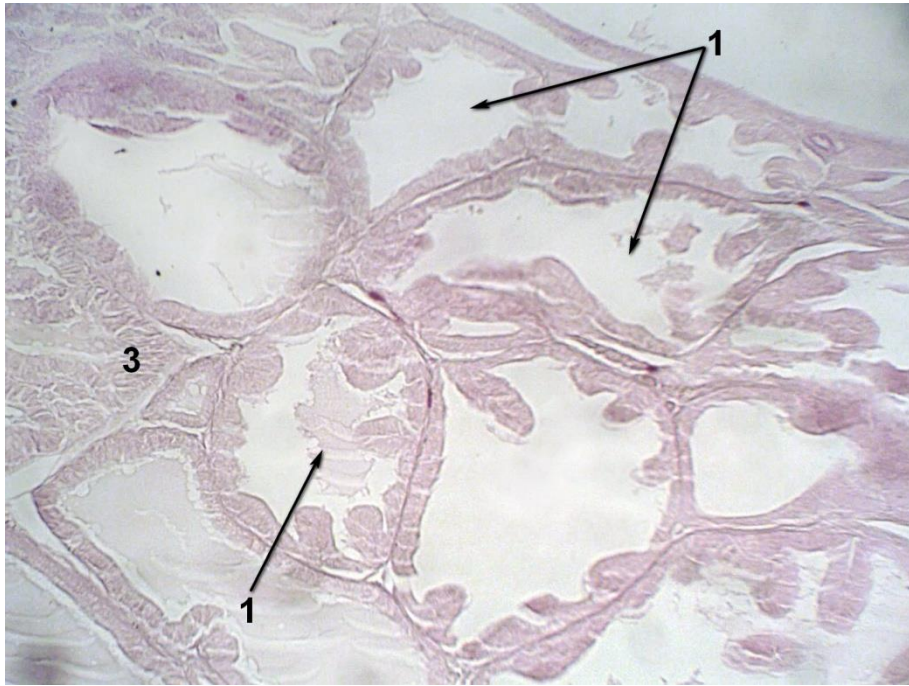


Рис. 3.39. Передміхурова залоза статевозрілого щура, 60 доба експерименту. PAS-реакція. Збільшення $\times 100$. 1 – відсутність PAS-позитивних речовин в просвітах ацинусів; 2 – залишки слабо PAS-позитивного секрету; 3 – периацінарні волокнисті структури з помірним вмістом PAS-позитивних речовин.

При проведенні скануючої електронної мікроскопії передміхурової залози статевозрілих щурів групи експерименту було виявлено, що епітелій секреторних відділів сплющений, їх просвіт значно розширений, складки епітелію відсутні (рис. 3.40). Сполучна тканина між ацинусами представлена густою мережею хаотично розташованих колагенових та еластичних пучків та волокон. Архітектоніка передміхурової залози порушена.

Отже, після 60 днів дослідження відмічаються виражені ознаки морфофункціональних змін у вигляді зниження секреторної активності ПЗ, дистрофічних та атрофічних змін залозистого епітелію, активації апокринового типу секреції, вираженої десквамації гландулоцитів, інтерстиціального набряку та фіброзу, порушення мікроциркуляції. Такі зміни засвідчують зрив фізіологічних компенсаторних та адаптаційних процесів у передміхуровій залозі при тривалому впливі СВМ на організм.

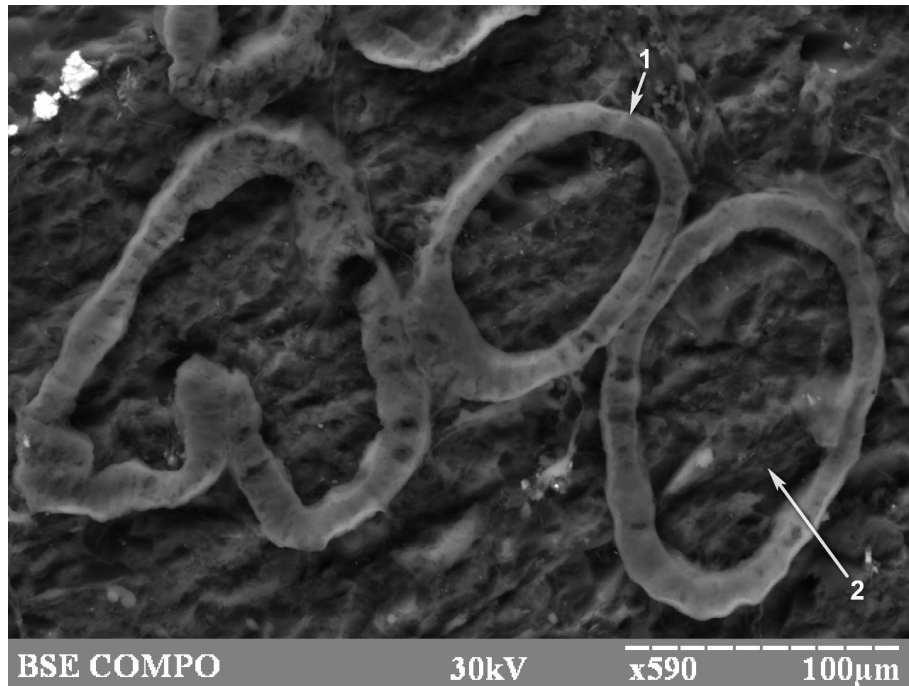


Рис. 3.40 Електронна сканограма передміхурової залози статевозрілого щура, 60 доба експерименту. Збільшення x590. 1 – сплющений епітелій, 2 – ацинус зі згладженим рельєфом, розширеним просвітом.

Структурні зміни ПЗ статевозрілих щурів в умовах впливу СВМ найбільш показово підтверджуються за допомогою морфометричного дослідження тканин органа (рис. 3.41).

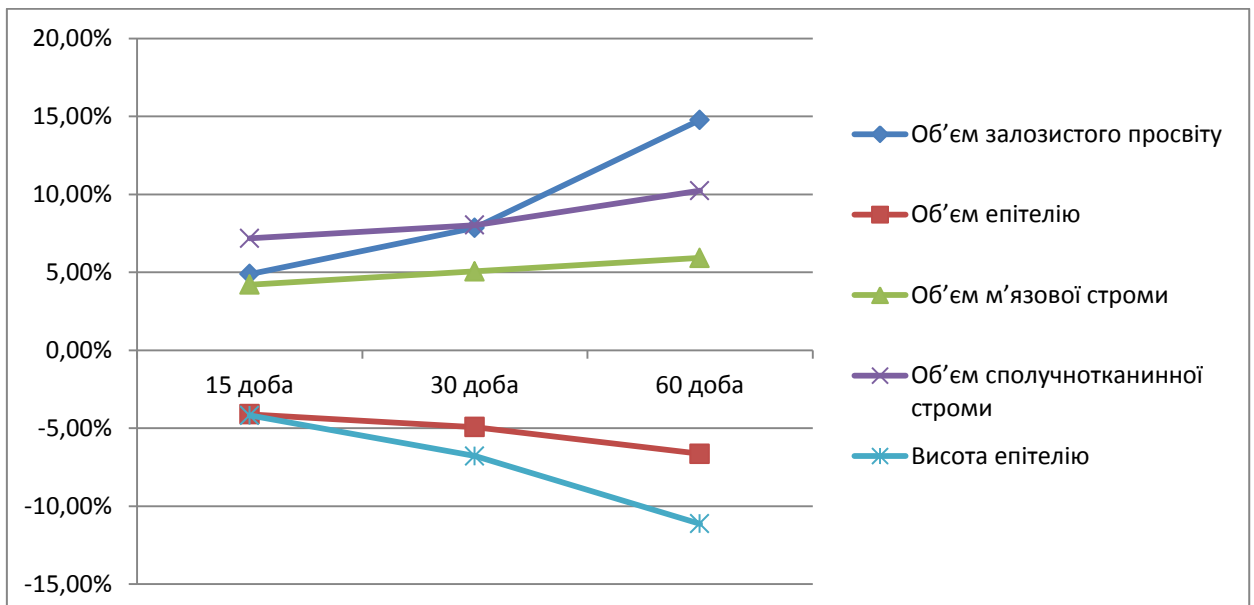


Рис. 3.41. Динаміка змін морфометричних показників тканини ПЗ статевозрілих щурів в умовах впливу комбінації СВМ.

Об'єм залозистого просвіту у порівнянні з інтактною групою тварин після 14 діб експерименту збільшується на 4,88% ($p < 0,05$), після 30 діб – на 7,85% ($p < 0,01$), а після 60 діб спостереження збільшення склало 14,77% ($p < 0,01$).

Дослідження динаміки зміни об'єму залозистого епітелію ПЗ показали тенденцію до зменшення цього показника протягом усіх термінів спостереження. На 15 добу експерименту об'єм епітелію зменшується на 4,11% ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем, на 30 добу – на 4,93% ($p < 0,01$), після 60 діб дослідження відхилення склало 6,65% ($p < 0,01$).

Знижується також висота епітелію із збільшенням тривалості експерименту. Так, на 15 день дослідження зменшення висоти залозистого епітелію склало 4,18% ($p < 0,01$), на 30 день спостереження різниця між показниками у експериментальних тварин і контролем склала 6,79% ($p < 0,01$). Після 60 діб експерименту відхилення від контролю склало 11,13% ($p < 0,01$).

При збільшенні тривалості експерименту зростає об'єм м'язової та сполучнотканинної строми. Так, на 15 добу дослідження об'єми м'язової та сполучнотканинної строми зростають відносно контрольних величин на 4,21% ($p < 0,01$) та 7,17% ($p < 0,01$) відповідно, на 30 добу – на 5,06% ($p < 0,01$) та 8,02% ($p < 0,01$), через 60 діб – на 5,92% ($p < 0,01$) та 10,23% ($p < 0,01$).

Визначення мікроелементного складу тканини ПЗ статевозрілих щурів за допомогою СЕММА після 15 діб експерименту показало підвищення вмісту заліза, міді, хрому, марганцю та свинцю відносно контрольних значень відповідно на 18,87% ($p < 0,01$), 29,17% ($p < 0,01$), 118,97% ($p < 0,01$), 24,36% ($p < 0,01$), 516,67% ($p < 0,01$) та зниження вмісту цинку на 8,58% ($p < 0,01$) (рис. 3.42).

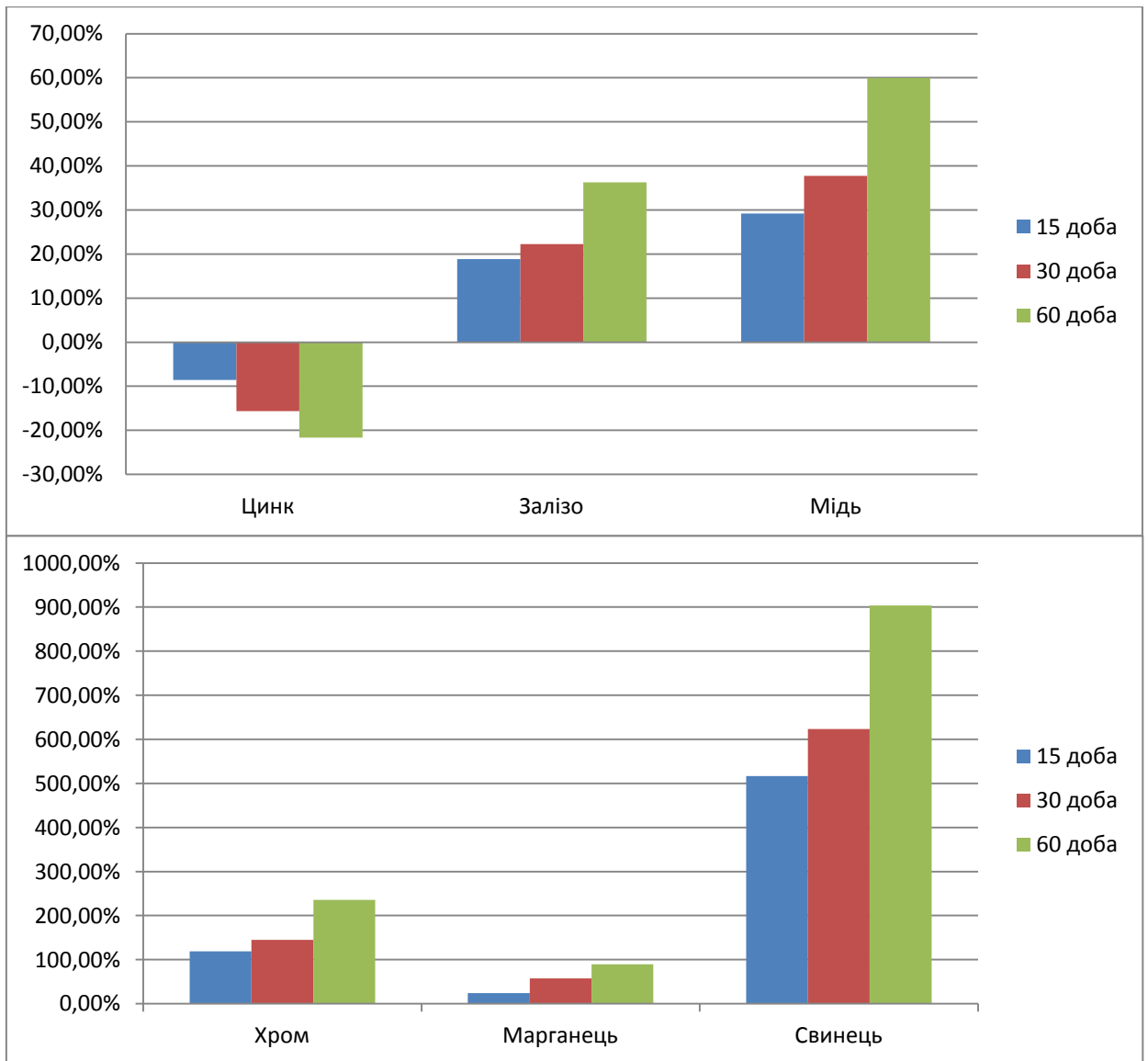


Рис. 3.42. Динаміка змін мікроелементного складу ПЗ статевозрілих щурів в умовах модельованого мікроелементозу за допомогою надмірного вживання СВМ.

Після 30 діб експерименту у тканині ПЗ статевозрілих щурів виявлено подальше накопичення мікроелементів (крім цинку) у порівнянні з контрольною групою: заліза – на 15,61% ($p < 0,01$), міді – на 37,75% ($p < 0,01$), хрому - на 145,00% ($p < 0,01$), марганцю – на 57,72% ($p < 0,01$) та свинцю – на 623,52% ($p < 0,01$). Рівень цинку після 30 діб дослідження виявився на 15,61% ($p < 0,01$) нижче відповідних значень у інтактних щурів.

На 60 добу спостереження була зафіксована подальша тенденція до підвищення рівнів досліджуваних мікроелементів за виключенням цинку.

Вміст заліза зріс на 21,63% ($p < 0,01$) у порівнянні з контролем, міді – на 59,94% ($p < 0,01$), хрому – на 235,59% ($p < 0,01$), марганцю – на 89,40% ($p < 0,01$), свинцю – на 903,64% ($p < 0,01$). Показник цинку знизився у порівнянні з контролем на 21,63% ($p < 0,01$).

Таким чином, в умовах впливу комбінації СВМ на організм статевозрілих щурів в ПЗ відбуваються зміни, які за даними морфологічного дослідження характеризуються зниженням секреторної активності епітелію простатичних залоз, пошкодженням стінки судин мікроциркуляторного русла, активізацією дистрофічних, атрофічних та дегенеративних процесів у паренхімі і клітинною інфільтрацією з формуванням фіброзу в стромальних структурах. Негативний вплив СВМ викликає зміну співвідношення стромально-паренхіматозного компоненту та збільшення лінійно-вагових показників передміхурової залози, що свідчить про зміну морфофункціональної активності органа. Морфологічні зміни тканини ПЗ мали свої особливості залежно від терміну спостереження, найбільш виражені зміни морфогенезу, морфометричних та органометричних показників відбувалися на 60 добу експерименту.

3.4. Особливості морфогенезу передміхурової залози старечих щурів в умовах впливу солей важких металів.

При дослідженні органометричних показників ПЗ піддослідних щурів спостерігається тенденція до збільшення всіх лінійно-масових показників залежно від терміну експерименту (рис. 3.4.1).

Так, маса ПЗ на 15 добу дослідження збільшилася на 5,07% ($p < 0,01$) відносно контролю, на 30 добу – на 9,14% ($p < 0,01$), а після 60 діб експерименту – на 19,07% ($p < 0,01$).

Лінійні розміри правої вентральної частки впродовж експерименту змінювалися наступним чином: на 15 добу спостереження довжина частки відносно контрольної групи збільшилася на 6,82% ($p < 0,01$), ширина – на

7,48% ($p < 0,01$), товщина – на 6,01% ($p < 0,01$). Після 30 діб спостереження показники довжини, ширини та товщини правої вентральної частки збільшилися на 7,82% ($p < 0,01$), 8,67% ($p < 0,01$) та 10,88% ($p < 0,01$) відносно контрольної групи відповідно. Вивчення лінійних розмірів на 60 добу експерименту показало подальшу тенденцію до їх збільшення відносно контролю: довжини - на 16,68% ($p < 0,01$), ширини – на 20,25% ($p < 0,01$), товщини – на 17,21% ($p < 0,01$).

Об'єм частки ПЗ у старечих щурів перевищує контрольні значення: через 15 діб спостереження на 4,98% ($p < 0,05$), через 30 діб – на 10,45% ($p < 0,01$), на 60 добу об'єм був більшим на 17,65% ($p < 0,01$) (рис. 3.43).

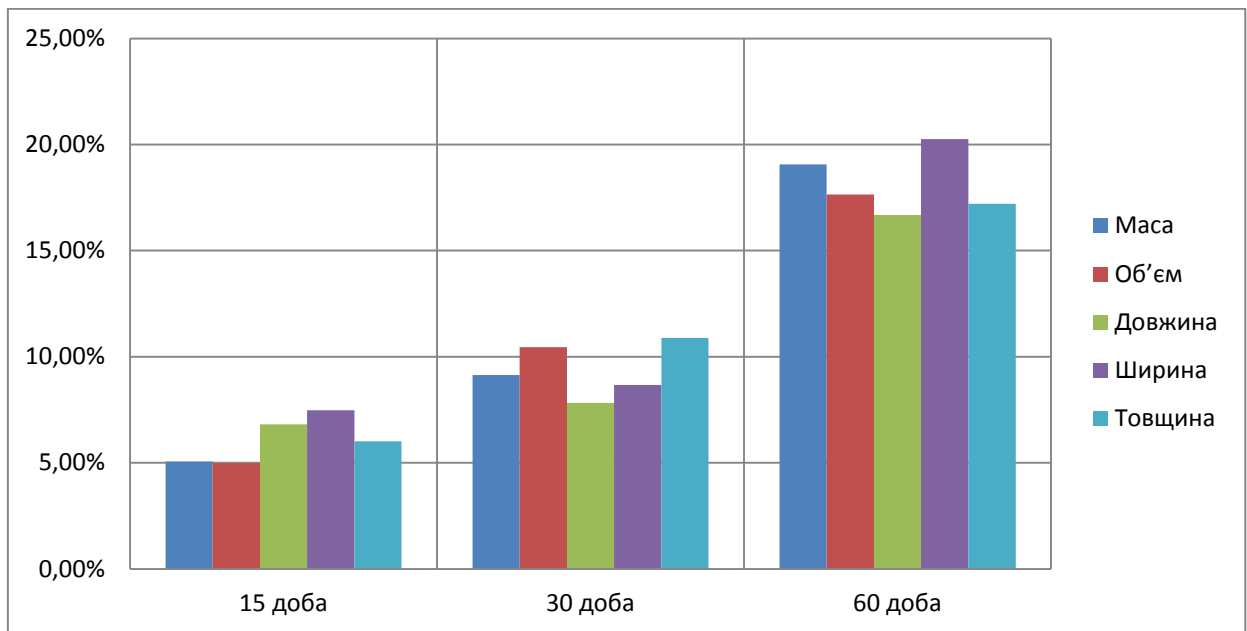


Рис. 3.43 Динаміка змін органометричних показників ПЗ старечих щурів в умовах мікроелементозу.

Результати органометрії ПЗ, які були отримані під час експериментального дослідження, перевищували контрольні значення, що можна розцінити як ознаку зміни морфофункціональної активності органа внаслідок негативного впливу на організм досліджуваної комбінації СВМ.

При мікроскопічному дослідженні ПЗ піддослідних старечих щурів на 15 добу експерименту виявлено, що орган представлений великими залозами,

які вистелені низькопризматичним епітелієм (рис. 3.44), та розділені прошарками аморфної сполучнотканниної речовини, яка місцями інфільтрована змішанноклітинними елементами та набрякла. Просвіти більшості залоз розширені, не заповнені секретом, іноді в просвітах містяться гомогенні маси блідо-рожевого кольору (при забарвленні гематоксилін-еозином) (рис. 3.45).

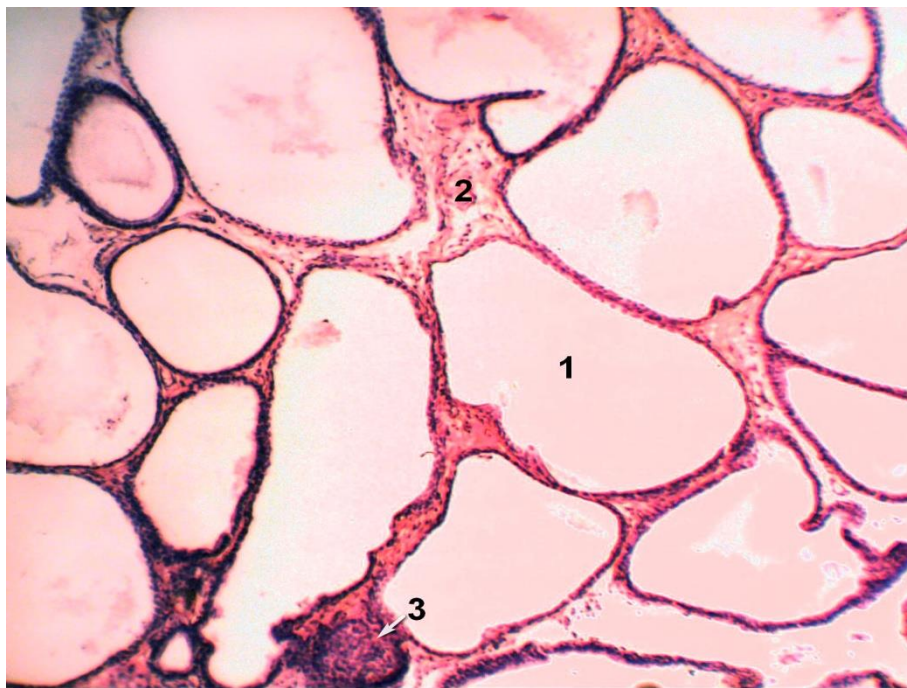


Рис. 3.44. Передміхурова залоза старечого щура, 15 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – ацинус вкритий низькопризматичним епітелієм, з розширеним просвітом, відсутністю секреторної активності; 2 – фіброз міжацинарної строми; 3 – лімфоцитарна інфільтрація строми.

Співвідношення морфофункціональних типів гландулоцитів змінюється у сторону збільшення числа низькопризматичних та кубічних інволютивних клітин. Така зміна співвідношення клітинних елементів в сторону збільшення малоактивних у функціональному відношенні форм свідчить про зниження функціональної активності гландулоцитів. Для більшості ацинусів характерна згладженість рельєфу, відсутність

епітеліальних складок. Просвіти таких залоз містять дифузно розташовані клітини десквамованого епітелію (рис. 3.45).

Спостерігається зменшення просвітів частини вивідних проток ПЗ, дистрофічні зміни тубулярного епітелію, його десквамація. Стінки проток потовщені, виявляється помірно виражений перитубулярний фіброз.

Виявляється збільшення площі фіброзно-м'язової строми ПЗ з переважанням грубих колагенових волокон. Склеротичні зміни строми мають вогнищево-дифузний характер та призводять до периацінарного склерозу. На окремих ділянках виявляється лімфоцитарна інфільтрація строми, розшарування волокон сполучної тканини, її набряк (рис. 3.44).

Розростання сполучної тканини супроводжується значними змінами судинної системи органа. Відмічається потовщення стінки артерій і артеріол, повнокрів'я всіх судин, особливо венул та мікроциркуляторного русла (рис. 3.45).

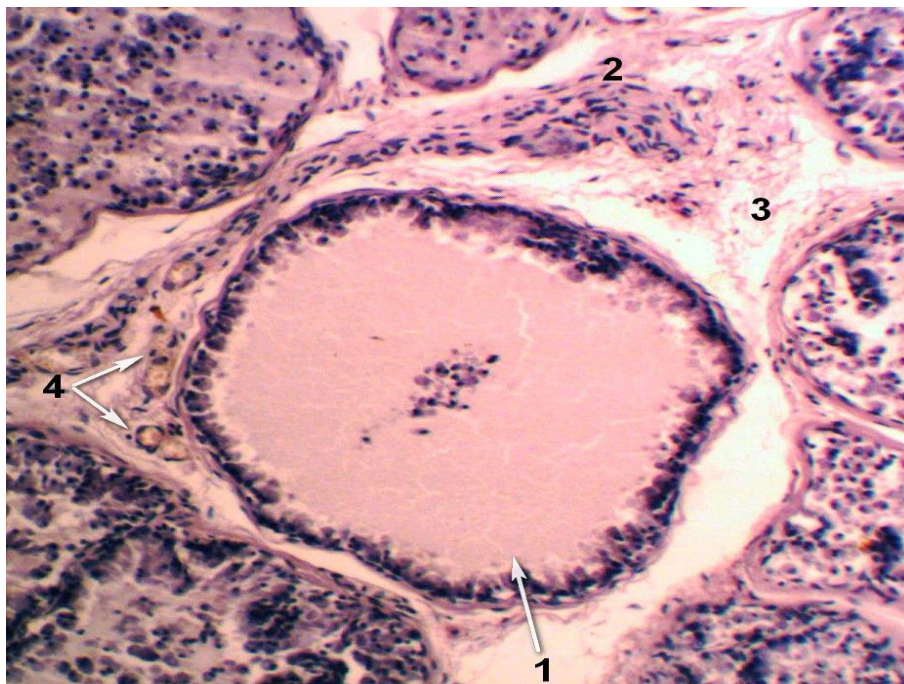


Рис. 3.45. Передміхурова залоза старечого щура, 15 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x100. 1 – просвіт ацинусу заповнений блідо-рожевим гомогенним секретом та клітинами десквамованого епітелію; 2 – грубоволокнистий фіброз; 3 – набряк строми; 4 – судини с потовщеними стінками.

Отже, на 15 добу експерименту відбувається зниження секреторної активності ПЗ, збільшується кількість грубоволокнистої стромы, наростають судинні порушення.

На 30 добу дослідження в залозистих клітинах ПЗ старечих щурів відбувається перехід від мерокринового до апокринового типу секреції, коли в порожнину ацинусів від апікальної поверхні гландулоцитів разом з секретом відділяється частина цитоплазми – утворюються покриті клітинною мембраною везикули, а на базальній мембрані залишаються кубічні та сплюснені епітеліоцити. В просвітах залоз виявляється застійний, інтенсивно забарвлений еозином секрет (рис. 3.46), злуцнені епітеліальні клітини, нечисленні макрофаги, скупчення клітинних елементів. Частина залоз помірно кістозно розширена, вони розділені між собою тонкими фіброзними, нерідко гіалінізованими прошарками, які іноді містять пучки гладких м'язових волокон.



Рис. 3.46. Передміхурова залоза старечого щура, 30 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – інтенсивно забарвлений, застійний секрет; 2 – сплюснений атрофічний епітелій ацинусів; 3 – периацинарний фіброз та помірна лімфоцитарна інфільтрація стромы

Стінки вивідних проток ПЗ потовщені за рахунок склеротичних змін. Гладкі м'язові волокна стінки проток мають дистрофічні зміни, виявляється перитубулярний набряк. У багатьох вивідних протоках залози прослідковується стійка тенденція до десквамації епітелію з накопиченням епітеліоцитів у просвітах.

Строма представлена у вигляді волокнистої тканини, багатой на клітинні елементи. Потовщені колагенові волокна і окремі еластичні та ретикулярні волокна розташовуються периацинарно і формують пучки. Зустрічаються ділянки з розширеними міжацинарними проміжками, ознаками набряку міжацинарної стромы, помірною лімфоцитарною інфільтрацією.

Збільшується число повнокровних мікросудин з розширеними просвітами, вираженим периваскулярним набряком, який іноді супроводжується діapedезними крововиливами (рис. 3.47).

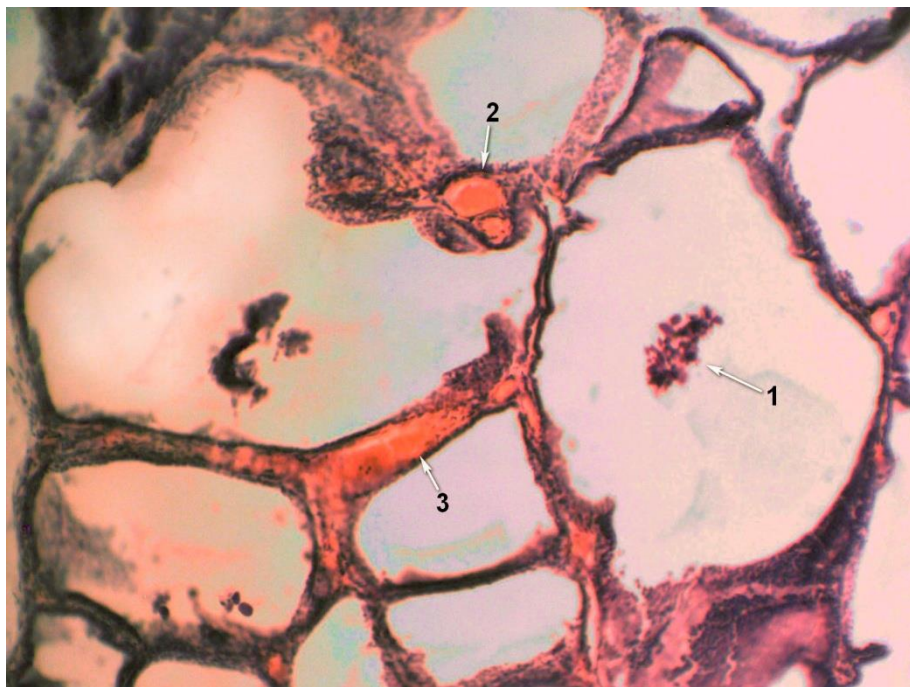


Рис. 3.47. Передміхурова залоза старечого щура, 30 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – конгломерат з десквамованих клітин ацинарного епітелію; 2 – повнокровні судини; 3 – діapedезний крововилив в міжацинарну строму;

Таким чином, на 30 добу експерименту посилюються процеси склерозу міжацинарної стромы, десквамації епітелію, наростають судинні розлади. Але, наряду з цими змінами спостерігається часткове відновлення секреторної функції окремих простатичних залоз.

Після 60 діб впливу комбінації СВМ ПЗ старечих щурів побудована з щільно розташованих, розлогих залоз неправильної форми, які утворюють багаточисленні крипти та сосочкові вирости (рис. 3.48).



Рис. 3.48. Передміхурова залоза старечого щура, 60 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – масивна десквамація ацинарного епітелію; 2 – сосочкові вирости; 3 – повнокров'я судин; 4 – пошкодження судинної стінки з виходом формених елементів у перивазальний простір.

Ацинуси вкриті одним шаром клітин низького призматичного, кубічного або плоского епітелію, в ділянці сосочків кількість шарів збільшується. Цитоплазма епітеліальних клітин світла, злегка зерниста, в апікальних відділах виявляються жирові включення, ядра гіперхромні, округлої форми, часто з ознаками каріопікнозу, розташовуються переважно в

базальних відділах клітин. У порожнині ацинусів знаходяться десквамовані клітини з конденсованим і фрагментованим ядром, що є типовою ознакою апоптозу (рис. 3.48). Зустрічаються ацинуси вкриті низьким атрофічним епітелієм, які мають вигляд трубочок. Просвіти більшості ацинусів розширені, не містять продуктів секреції.

Стінки вивідних проток ПЗ потовщені за рахунок розвитку колагенових волокон з явищами перитубулярного та інтратубулярного склерозу. Епітеліальні клітини простатичних проток зазнають дистрофічних змін і злущуються, іноді пласти злущеного тубулярного епітелію повністю закривають просвіт протоки.

Міжацинарна строма багата на продовгуваті клітини типу фібробластів, які утворюють хаотично розташовані пучки і кільцеподібні структури. Навколо кінцевих секреторних відділів ПЗ нерідко зустрічаються проліферати міоепітеліальних клітин, які утворюють подушкоподібні випинання. Відмічаються дистрофічні та запальні процеси, набряк, системна дезорганізація інтерстиційної тканини, концентричне розростання колагенових і еластичних фібрил з формуванням внутрішньочасточкового фіброзу (рис. 3.49). На окремих ділянках спостерігається масивна інфільтрація строми лімфоїдними клітинами з дистрофічними змінами гладких м'язових волокон.

Виявляється інтенсивне кровонаповнення капілярних судин з порушенням реологічних властивостей крові, що проявляється у вигляді капілярно- і венулостазів на тлі внутрішньосудинної агрегації еритроцитів. Відбувається підвищення проникності судинної стінки, пошкодження ендотеліального шару, що підтверджується розвитком набряку, плазматичного просякання та виходом формених елементів крові в перивазальну тканину (рис. 3.48).

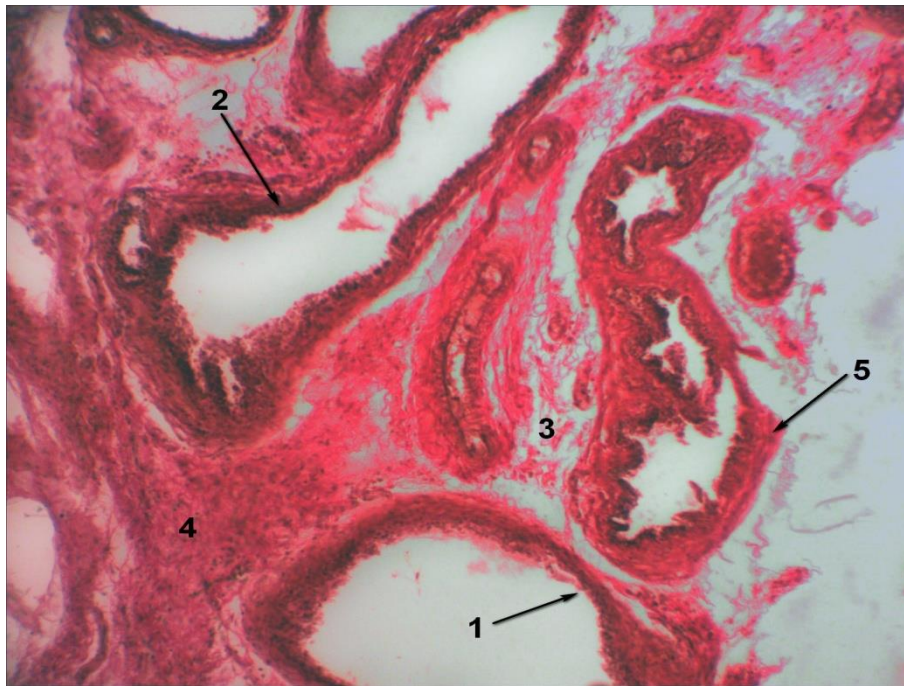


Рис. 3.49. Передміхурова залоза старечого щура, 60 доба експерименту. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення $\times 100$. 1 – низький, атрофічний епітелій ацинусів з відсутністю секреторної діяльності; 2 – кістозно змінений кінцевий секреторний відділ ПЗ; 3- набряк міжацинарної стромы; 4 – розростання сполучної тканини з ознаками дезорганізації; 5 – перитубулярний фіброз.

Після 60 діб впливу СВМ у тканині ПЗ старечих щурів різко знижується активність PAS-реакції. В просвітах залоз виявляються у невеликій кількості слабо PAS-позитивні секреторні продукти (рис. 3.50). Зниження PAS-позитивних властивостей гландулярного епітелію та ацинарного секрету вказує на порушення синтетичної активності люмінальних епітеліоцитів внаслідок тривалого впливу СВМ. Сполучна тканина, локалізована між кінцевими секреторними відділами та вивідними протоками відрізнялася високим вмістом PAS-позитивних речовин.

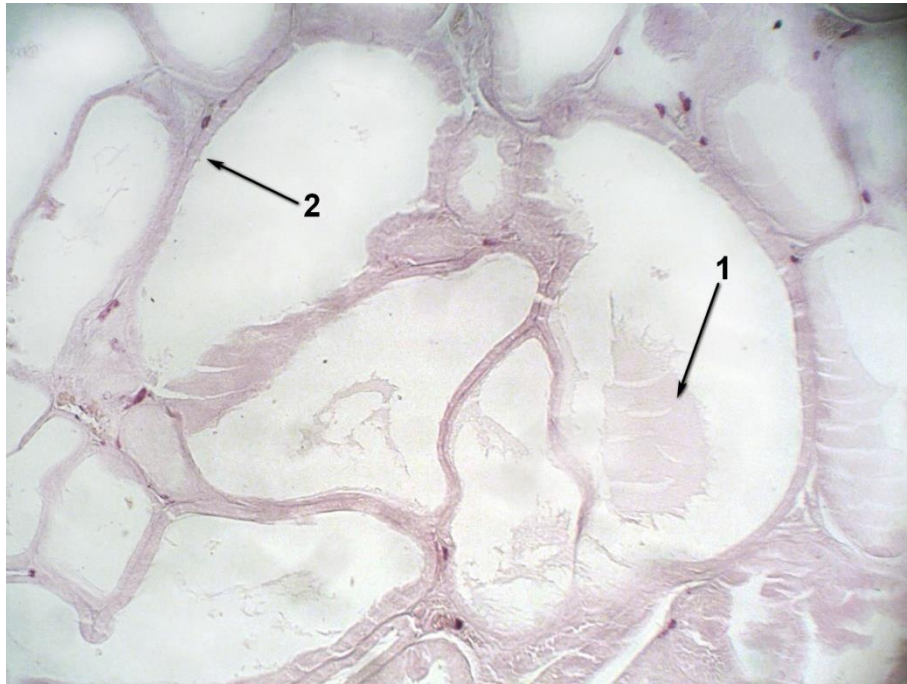


Рис. 3.50. Передміхурова залоза старечого щура, 60 доба експерименту. PAS-реакція. Збільшення $\times 100$. 1 – незначна кількість слабо PAS-позитивного секрету в просвіті ацинусу; 2 – атрофічна ацинарна стінка зі зниженими PAS-позитивними властивостями епітелію.

За результатами скануючої електронної мікроскопії в умовах впливу комбінації СВМ у ПЗ старечих щурів виявляються виражені атрофічні та дистрофічні зміни кінцевих секреторних відділів у вигляді стоншення епітеліального шару, зниження секреторної активності, розширення просвіту ацинусів, стоншення міжацинарних проміжків, значного розростання сполучної тканини, з переважанням потовщених колагенових волокон, які розташовані хаотично (рис. 3.51).

Структурні зміни ПЗ старечих щурів в умовах впливу комбінації СВМ найбільш показово відображаються у даних морфометричного дослідження тканин органа.

Об'єм залозистого просвіту, у порівнянні з контрольною групою тварин, після 15 діб експерименту збільшується на 19,91% ($p < 0,01$), після 30 доби – на 20,72% ($p < 0,01$), після 60 діб дослідження відхилення даних від контролю склало 27,81% ($p < 0,01$) (рис. 3.52).

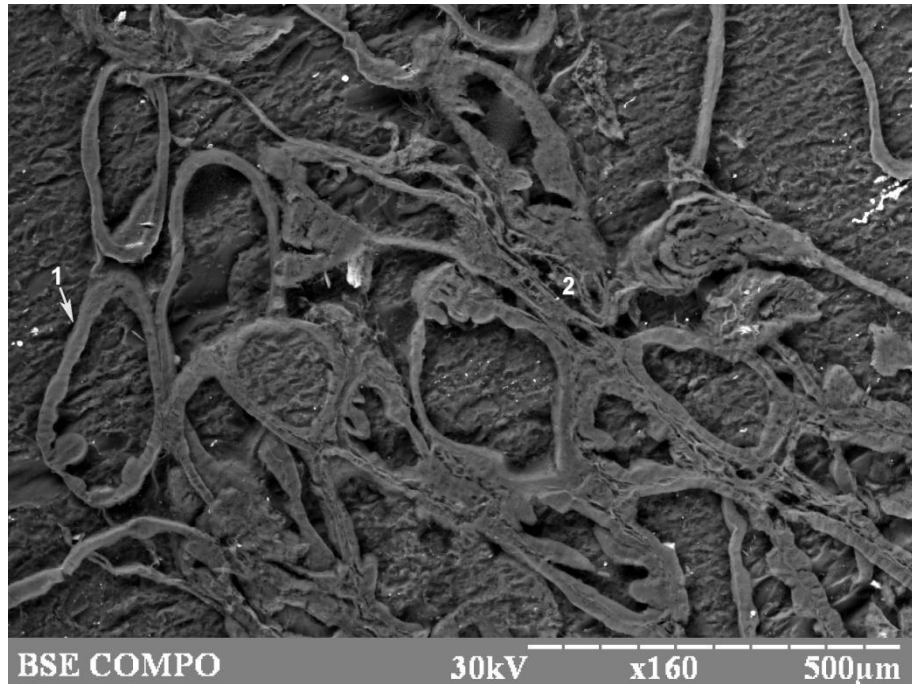


Рис. 3.51 Електронна сканограма передміхурової залози старечого щура, 60 доба експерименту. Збільшення x160. 1 – атрофічні зміни ацинарної стінки, 2 – розростання грубоволокнистої сполучної тканини.

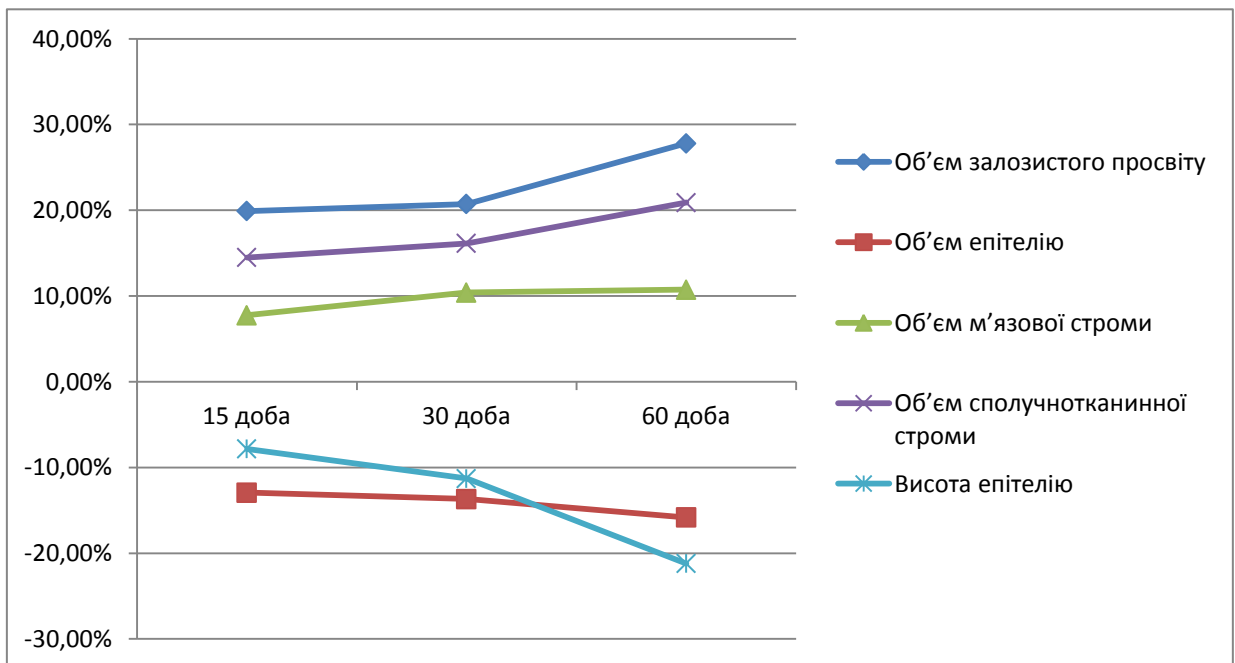


Рис. 3.52. Динаміка змін морфометричних показників тканини ПЗ старечих щурів в умовах впливу СВМ у порівнянні з контрольною групою.

При дослідженні динаміки зміни об'єму залозистого епітелію спостерігається тенденція до зниження цього показника. На 15 добу експерименту об'єм епітелію зменшується порівняно з контрольними даними на 12,93% ($p < 0,01$), на 30 добу – на 13,68% ($p < 0,01$), через 60 діб дослідження – на 15,82% ($p < 0,01$).

При збільшенні тривалості експерименту зростає об'єм стромального компоненту ПЗ старечих щурів. Так, об'єм м'язової строми після 15 діб експерименту збільшується на 7,76% ($p < 0,05$) відносно контролю, після 30 діб – на 10,41% ($p < 0,01$), після 60 діб перевага складає 10,74% ($p < 0,05$). Об'єм сполучнотканинної строми через 15 діб впливу комбінації СВМ, у порівнянні з інтактними тваринами, збільшився на 14,49% ($p < 0,01$), через 30 діб – на 16,14% ($p < 0,01$), а за 60 діб перевага експериментальних даних над контролем склала 20,89% ($p < 0,01$).

Висота епітеліоцитів зменшується протягом усього терміну експерименту. На 15 добу дослідження висота залозистого епітелію, у порівнянні з контролем була меншою на 7,83% ($p < 0,01$), після 30 діб – на 11,29% ($p < 0,01$), через 60 діб експерименту різниця склала 21,19% ($p < 0,01$).

Проведення хімічного аналізу тканини ПЗ методом СЕММА дозволило встановити, що у старечих щурів спостерігаються значні темпи накопичення досліджуваних мікроелементів (за виключенням цинку) (рис. 3.53).

На 15 добу спостереження у порівнянні з показниками інтактних тварин рівень заліза підвищувався на 38,76% ($p < 0,01$), міді – на 49,34% ($p < 0,01$), хрому – на 261,90% ($p < 0,01$), марганцю – на 55,19% ($p < 0,01$), свинцю – на 878,87% ($p < 0,01$).

Після 30 діб впливу СВМ рівні вищезазначених мікроелементів продовжували зростати. Вміст заліза, міді, хрому, марганцю та свинцю відносно контролю збільшився на 54,39% ($p < 0,01$), 60,21% ($p < 0,01$), 386,44% ($p < 0,01$), 80,79% ($p < 0,01$) та 1130,77% ($p < 0,01$) відповідно.

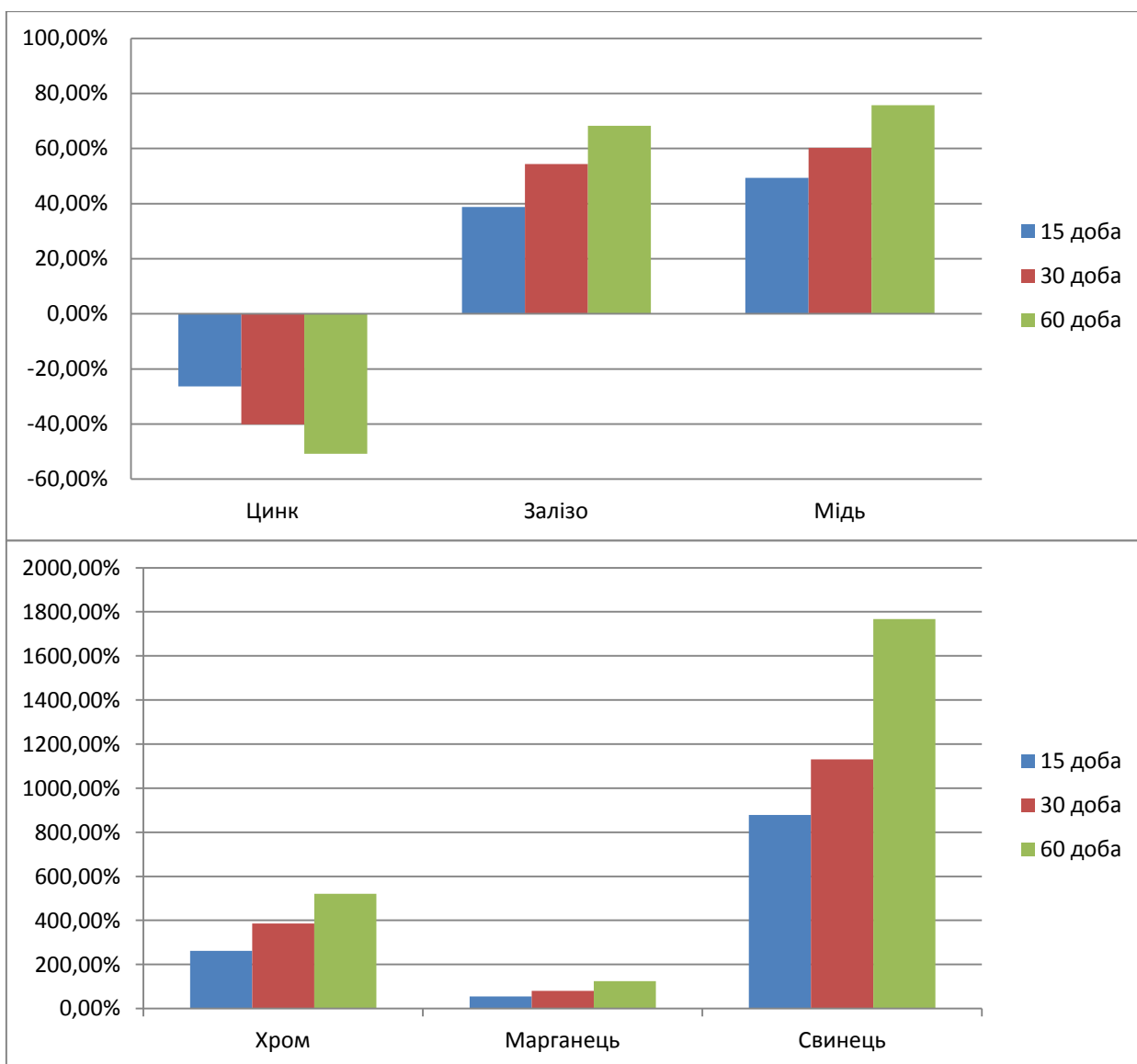


Рис. 3.53. Динаміка змін мікроелементного складу ПЗ старечих щурів в умовах впливу СВМ.

По закінченню експерименту, на 60 добу, вміст заліза відносно контролю збільшився на 68,24% ($p < 0,01$), вміст міді зріс на 75,68% ($p < 0,01$), марганцю – на 124,32% ($p < 0,01$), рівень хрому та свинцю збільшився більш ніж у п'ять (520,63% ($p < 0,01$)) та сімнадцять (1766,67% ($p < 0,01$)) разів відповідно.

На відміну від інших мікроелементів, рівень цинку у тканині ПЗ старечих щурів має тенденцію до зниження: на 15 добу дослідження вміст цинку у порівнянні з контролем знижувався на 26,39% ($p < 0,01$), на 30 добу – на 40,08% ($p < 0,01$), після 60 діб – на 50,78% ($p < 0,01$).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що до структурних особливостей перебудови тканини ПЗ старечих щурів, які отримували СВМ відносяться дистрофічно-атрофічні зміни залозистих компонентів, значна колагенізація строми з явищами перигляндулярного та периваскулярного склерозу, змішанноклітинної інфільтрації строми, пошкодження ендотеліального шару судин мікроциркуляторного русла. Вказані зміни підтверджуються даними органометричного, морфометричного та електронномікроскопічного дослідження. У цілому, в умовах модельованого мікроелементозу в тканині ПЗ старечих щурів упродовж усіх термінів спостереження переважають виражені дегенеративно-клітинні зміни залозистого епітелію і стромальних елементів, що на нашу думку обумовлено впливом на організм досліджуваної комбінації СВМ.

3.5. Особливості морфогенезу нейроендокринних клітин передміхурової залози статевонезрілих, статевозрілих та старечих щурів в умовах впливу солей важких металів.

Морфологічна структура нейроендокринних клітин передміхурової залози щурів імунореактивних до хромограніну А подібна до структур, які описуються при дослідженнях НЕ-клітин людської ПЗ.

Нейроендокринні клітини передміхурової залози контрольних щурів представлені двома типами клітин – відкритим та закритим. Обидва типи клітин мають цитоплазматичні дендритоподібні відростки, які контактують з клітинами залозистого епітелію та іншими НЕ-клітинами. Ці мікроросинки можуть досягати ацинарних просвітів та виконувати роль рецепторів, таким чином беручи участь у регуляції простатичної секреції. Розповсюдженість НЕ-клітин між епітеліальними клітинами ПЗ щурів забезпечує паракринну та аутокринну регуляцію діяльності залози.

У НЕ-клітинах ПЗ щурів виявлені багаточисленні нейросекреторні гранули які містять хромогранін А, серотонін, мелатонін, кальцитонін,

синаптофізин, гістамін, соматостатин, холецистокінін, проадреномедулін та бомбезин [142]. Молекули вказаних речовин можуть регулювати процеси росту, диференціації простати, впливати на гомеостаз простатичної тканини через паракринні, аутокринні, екзокринні, ендокринні та нейрокринні механізми. Ці факти показують надзвичайну важливість нейроендокринної системи передміхурової залози щурів для її нормального розвитку та функціонування.

Таким чином, схожість структурної та функціональної морфології нейроендокринної системи ПЗ щурів та людини дозволяють використовувати дані, отримані в процесі експерименту для подальшого аналізу.

Нейроендокринні клітини імунореактивні до хромограніну А виявлені нами в тканині ПЗ інтактних щурів усіх вікових серій. Вони найчастіше мали округлу, грушоподібну форму, рідше визначалися клітини циліндричної або трикутної форми. ХгА-позитивне фарбування виявлялося в цитоплазмі та клітинній стінці HE-клітин.

У ПЗ статевонезрілих щурів контрольної групи був виявлений найнижчий рівень експресії ХгА, площа експресії на 15 добу дослідження становила $3,78 \pm 0,05\%$. HE-клітини були розташовані поодинокі та виявлялися в незначній кількості в епітелії вивідних проток периуретральної зони ПЗ та в складі кінцевих секреторних відділів простати (рис. 3.54). Невелика кількість HE-клітин свідчить про низький вплив місцевих гормонів на регуляцію діяльності залози на даному етапі онтогенезу.

На 30 та 60 добу спостереження площа експресії ХгА поступово зростає і становить $4,21 \pm 0,07\%$ та $4,87 \pm 0,05\%$ відповідно. HE-клітини виявлялися в рівній кількості в багат шаровому та одношаровому епітелії вивідних проток базальних відділів ПЗ, у незначній кількості – у складі кінцевих секреторних відділів. На 60 добу спостереження HE-клітини почали виявлятися в периферичних ділянках ПЗ. Збільшення площі експресії ХгА у статевонезрілих щурів на протязі спостереження можливо пов'язано з необхідністю додаткової локальної регуляції у зв'язку з активізацією

процесів росту та диференціації залози в процесі статевого дозрівання, посиленням секреторної активності.

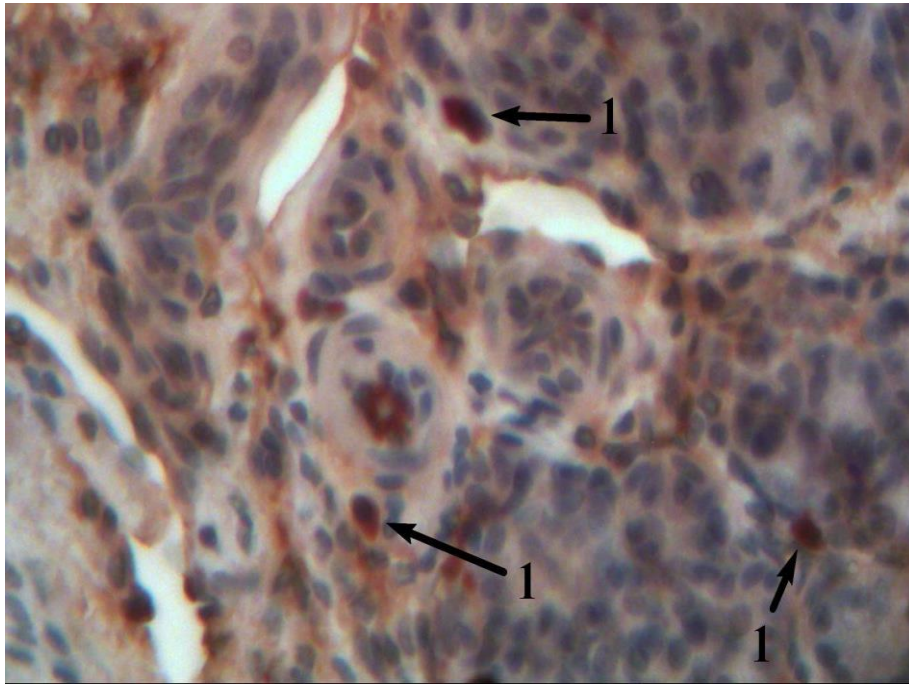


Рис. 3.54. Імуногістохімічне дослідження експресії ХгА у передміхуровій залозі статевонезрілого щура. Контроль, 15 доба спостереження. Візуалізація діамінобензидином. Збільшення $\times 400$. 1 – позитивна реакція.

У ПЗ статевозрілих щурів контрольної групи НЕ-клітини розташовані рівномірно по всій залозі. Порівняно з статевонезрілими щурами збільшується число ендокринних клітин у міжацинарному епітелії та в складі кінцевих секреторних відділів залози (рис. 3.55), що може бути пов'язане з посиленням секреторної функції ПЗ у репродуктивному віці. Площа експресії ХгА майже не змінювалася на протязі всього терміну спостереження і склала $5,54 \pm 0,03\%$, $5,62 \pm 0,04\%$, $5,47 \pm 0,07\%$ на 15, 30 та 60 добу експерименту відповідно. Це свідчить про сталість механізмів локальної та системної регуляції діяльності ПЗ на тлі стабілізації рівня андрогенів в організмі.

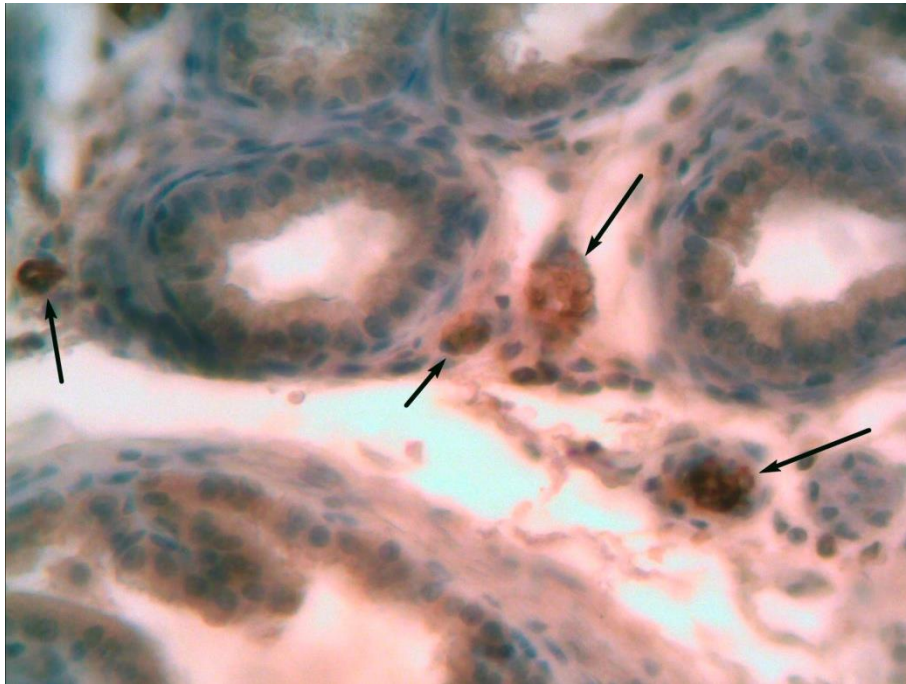


Рис. 3.55. Імуногістохімічне дослідження експресії ХгА у передміхуровій залозі статевозрілого щура. Контроль, 15 доба спостереження. Візуалізація діамінобензидином. Збільшення x360. Стрілками позначена позитивна реакція з цитоплазмою ендокриноцитів.

При проведенні гістохімічного дослідження (PAS-реакція) у тканині ПЗ щурів усіх вікових серій були виявлені клітини трикутної, округлої та веретеноподібної форми, які знаходилися в міжацинарному просторі, навколо кровоносних судин і в базальному шарі ацинарної стінки та активно накопичували PAS-позитивні речовини у вигляді гранул (рис. 3.56). Хромгранінсекретуючі НЕ-клітини ПЗ які визначалися під час імуногістохімічного дослідження за своєю формою та локалізацією повністю відповідали клітинам, виявленим у результаті PAS-реакції. Тому можна зробити висновок, що при проведенні PAS-реакції в тканині ПЗ ідентифікуються НЕ-клітини, які мають високу концентрацію PAS-позитивних речовин у вигляді гранул, що вказує на високу концентрацію глікопротеїдів та синтетичну активність даних клітин.

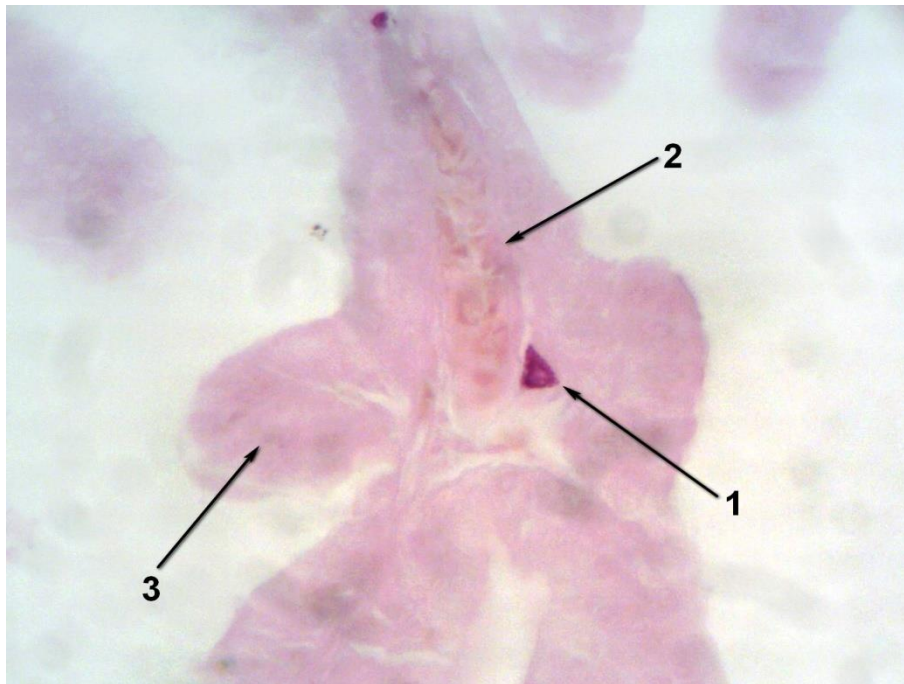


Рис. 3.56. Передміхурова залоза статевозрілого щура контрольної групи, 30 доба експерименту. PAS-реакція. Збільшення $\times 400$. 1 – нейроендокринна клітина трикутної форми; 2 – кровоносна судина; 3 – ацинарна стінка.

В тканині ПЗ старечих щурів реєструється збільшення кількості ХгА-позитивних НЕ-клітин. Клітини розташовуються дифузно або у вигляді скупчень з 3-4 клітин (рис. 3.57). Найбільша кількість ендокриноцитів знаходилася в периуретральних відділах ПЗ.

Площа експресії ХгА була більшою у порівнянні з статевозрілими тваринами та зростала на протязі усього терміну спостереження. На 15, 30 та 60 добу спостереження площа експресії ХгА становила $6,13 \pm 0,07\%$, $6,43 \pm 0,03\%$ та $6,99 \pm 0,06\%$ відповідно.

На 30 та 60 добу спостереження відбувається збільшення кількості НЕ-клітин в одношаровому епітелії вивідних проток та навколоацинарному епітелії. Цитоплазма ендокриноцитів інтенсивно забарвлюється діамінобензидином.

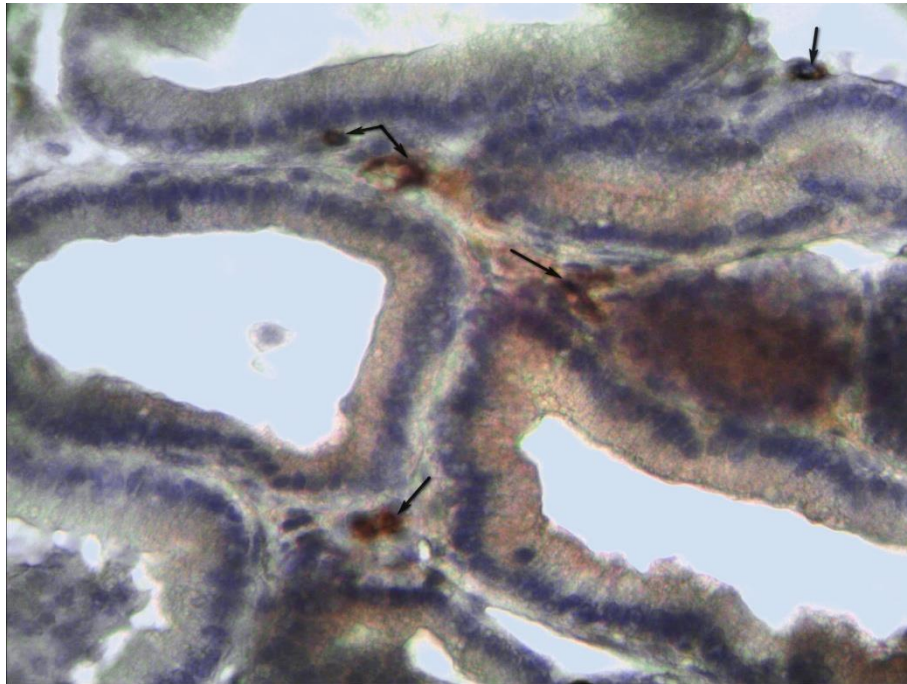


Рис. 3.57. Імуногістохімічне дослідження експресії ХгА у передміхуровій залозі старечого щура. Контроль, 15 доба спостереження. Візуалізація діамінобензидином. Збільшення $\times 400$. Стрілками позначена позитивна реакція з цитоплазмою ендокриноцитів.

Збільшення експресії ХгА в тканині ПЗ старечих щурів може бути свідченням зростання ролі паракринних регуляторів внаслідок активізації інволютивних змін у залозі на тлі зниження рівня андрогенів в організмі щурів.

У результаті проведеного імуногістохімічного дослідження експресії ХгА в ПЗ статевонезрілих щурів на 15 добу впливу СВМ виявляються НЕ-клітини округлої форми з помірною позитивною реакцією в цитоплазмі. Ендокриноцити локалізуються в периуретральній зоні ПЗ, де вони знаходяться в міжацинарній стромі навколо епітеліальних бруньок (рис. 3.58, 3.59).

Площа експресії ХгА збільшувалася у порівнянні з показниками контрольної групи тварин на 9,26% і становила $3,78 \pm 0,05\%$ ($p < 0,01$).

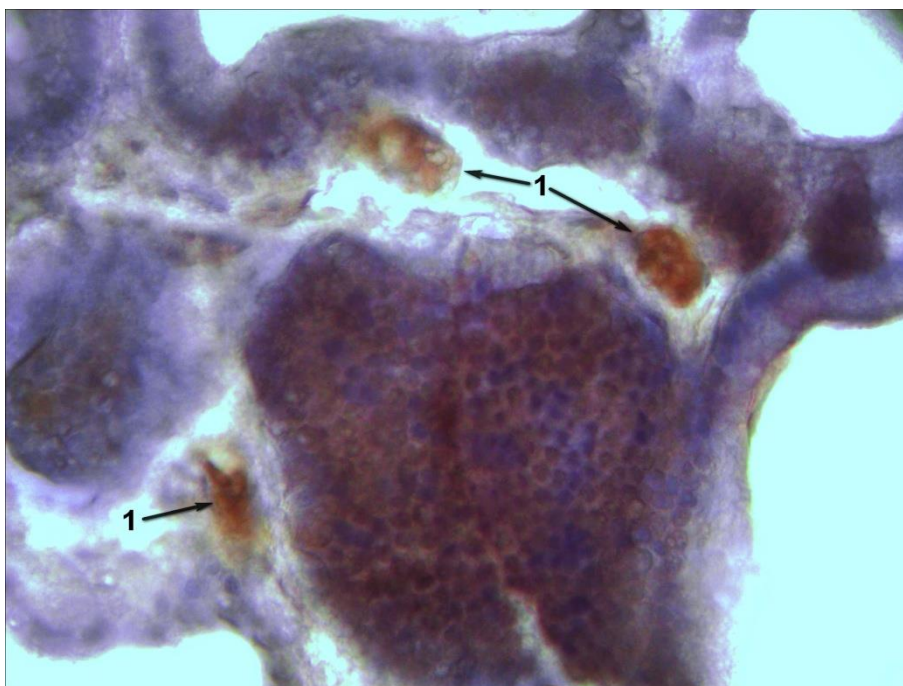


Рис. 3.58. Імуногістохімічне дослідження експресії ХГА у передміхуровій залозі статевонезрілого щура. 15 доба впливу СВМ. Візуалізація діамінобензидином. Збільшення х400. 1 – HE-клітини, які знаходяться навколо проліферуючого залозистого епітелію.



Рис. 3.59. Передміхурова залоза статевонезрілого щура, 15 доба експерименту. PAS-реакція. Збільшення х400. 1 – округлі HE-клітини з накопиченням в цитоплазмі PAS-позитивних речовин у вигляді гранул; 2 – просвіт ацинусу.

Нейроендокринне диференціювання в ПЗ статевонезрілих щурів на 30 добу впливу мікроелементозу проявляється у вигляді ізольованих острівків, які експресують ХгА (рис. 3.60). Характерна цитоплазматична реакція, яка характеризується нерівномірним, дифузним фарбуванням цитоплазми. Хромогранінпозитивні НЕ-клітини в основному розташовані перитубулярно та периацинарно, спостерігається збільшення їх популяції в периферичних відділах залози, у субкапсулярній зоні, де вони розташовуються поодинокі, у невеликій кількості.

Площа експресії ХгА складає $4,79 \pm 0,06$ ($p < 0,01$), що на 13,78% більше за показники групи контролю.

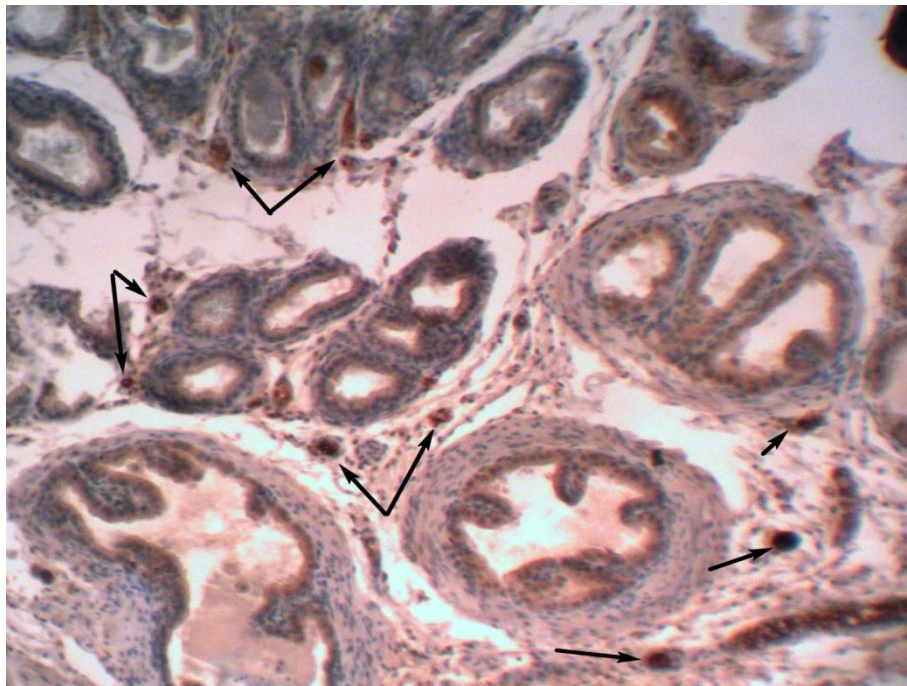


Рис. 3.60. Імуногістохімічне дослідження експресії ХгА у передміхуровій залозі статевонезрілого щура. 30 доба впливу СВМ. Візуалізація діамінобензидином. Збільшення $\times 300$. Стрілками показана позитивна реакція в цитоплазмі НЕ-клітин.

Популяція хромогранін-секретуючих НЕ-клітин у ПЗ статевонезрілих щурів після 60 діб впливу комбінації СВМ збільшується у порівнянні з контрольною групою тварин та попередніми термінами спостереження. НЕ-клітини розташовуються у вигляді груп навколо крупних вивідних проток ПЗ

та в периацинарному просторі. Серед ендокриноцитів переважають великі грушоподібні клітини з помірно забарвленою цитоплазмою та центрально розташованими ядрами (рис. 3.61). У меншій кількості зустрічаються невеликі округлі клітини, які інтенсивно забарвлені діаміобензидином. Найбільша популяція НЕ-клітин виявляється в дорсальних частках ПЗ та периуретральній зоні.

Площа експресії ХгА досягає найбільших значень у порівнянні з попередніми термінами експерименту і складає $5,91 \pm 0,06$ ($p < 0,01$), що на 21,36% більше за показники контрольної групи тварин.

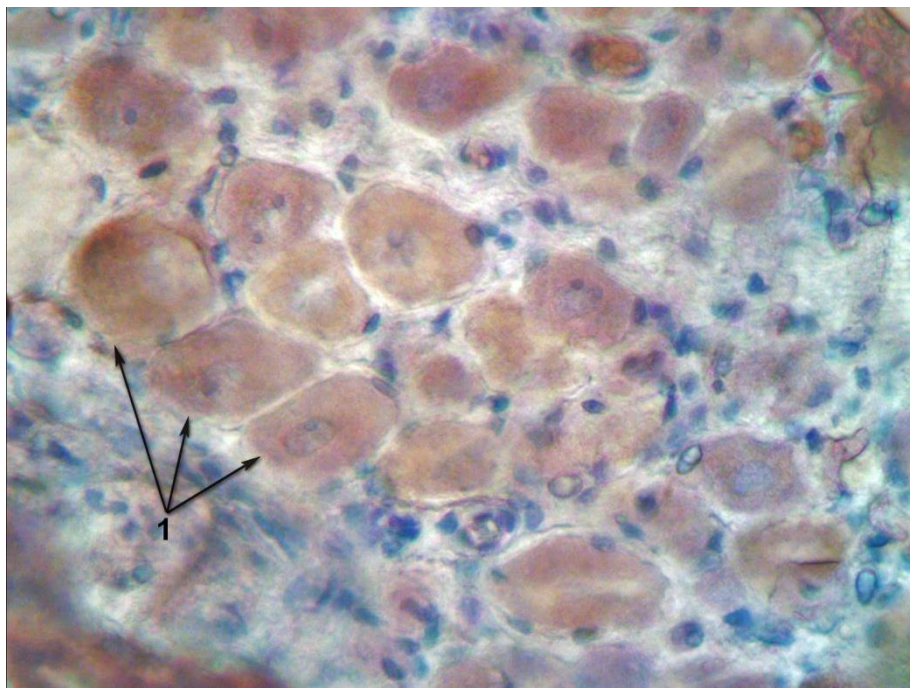


Рис. 3.61. Імуногістохімічне дослідження експресії ХгА у передміхуровій залозі статевонезрілого щура. 60 доба впливу СВМ. Візуалізація діаміобензидином. Збільшення $\times 400$. 1 – великі грушовидні НЕ-клітини з позитивною реакцією в цитоплазмі.

На 15 добу впливу комбінації СВМ спостерігалася дифузна експресія ХгА в тканині ПЗ статевозрілих щурів у вигляді гранулярного фарбування цитоплазми. НЕ-клітини мали округлу форму та, головним чином, знаходилися між базальною мембраною та клітинами секреторного епітелію (рис. 3.62, 3.63). У невеликій кількості хромогранінсекретуючі НЕ-клітини виявлялися навколо вивідних проток та в міжацинарній стромі.

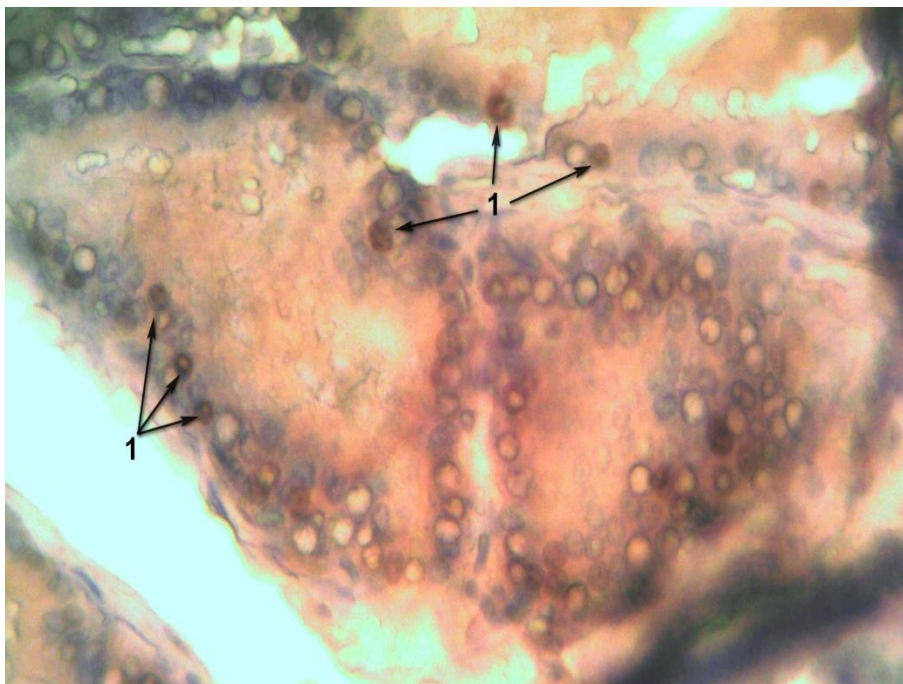


Рис. 3.62. Імуногістохімічне дослідження експресії ХгА у передміхуровій залозі статевозрілого щура. 15 доба впливу СВМ. Візуалізація діамінобензидином. Збільшення $\times 360$. 1 – Округлі HE-клітини розташовані між секреторними епітеліоцитами ацинусів.

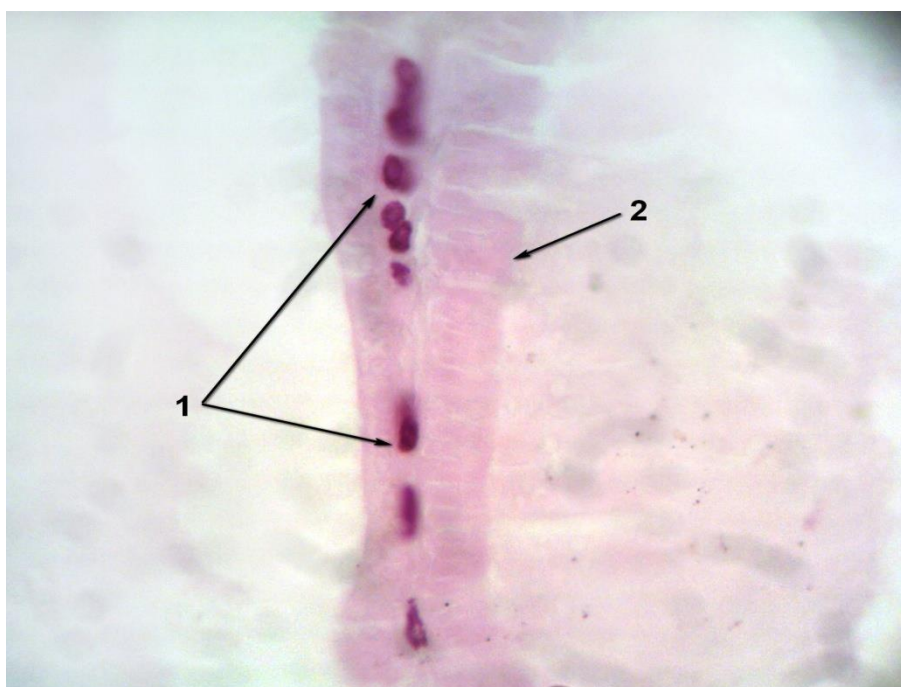


Рис. 3.63 Передміхурова залоза статевозрілого щура, 15 доба експерименту. PAS-реакція. Збільшення $\times 400$. 1 – HE-клітини розташовані на базальній пластинці стінки ацинусу; 2 – люмінальний епітелій.

Площа експресії ХгА в ПЗ статевозрілих щурів на 15 добу експерименту була більшою у порівнянні з групою інтактних тварин і становила $5,87 \pm 0,05$ ($p < 0,01$)

У тканині ПЗ статевозрілих щурів на 30 добу експерименту в НЕ-клітинах була виявлена інтенсивна цитоплазматична реакція, яка характеризувалася дифузним фарбуванням цитоплазми або відкладенням гранул у вигляді грубих плям. Найбільша кількість НЕ-клітин знаходилася навколо крупних вивідних проток та ацинусів. Периацинарні НЕ-клітини були розташовані ізольовано або формували невеликі кластери (рис. 3.64). Спостерігалася поява популяції хромогранінсекретуючих НЕ-клітин у субкапсулярній зоні простати.

Площа експресії ХгА в тканині ПЗ статевозрілих щурів на 30 добу експерименту становить $6,15 \pm 0,05\%$ ($p < 0,01$), що на 9,43% більше у порівнянні з контролем.

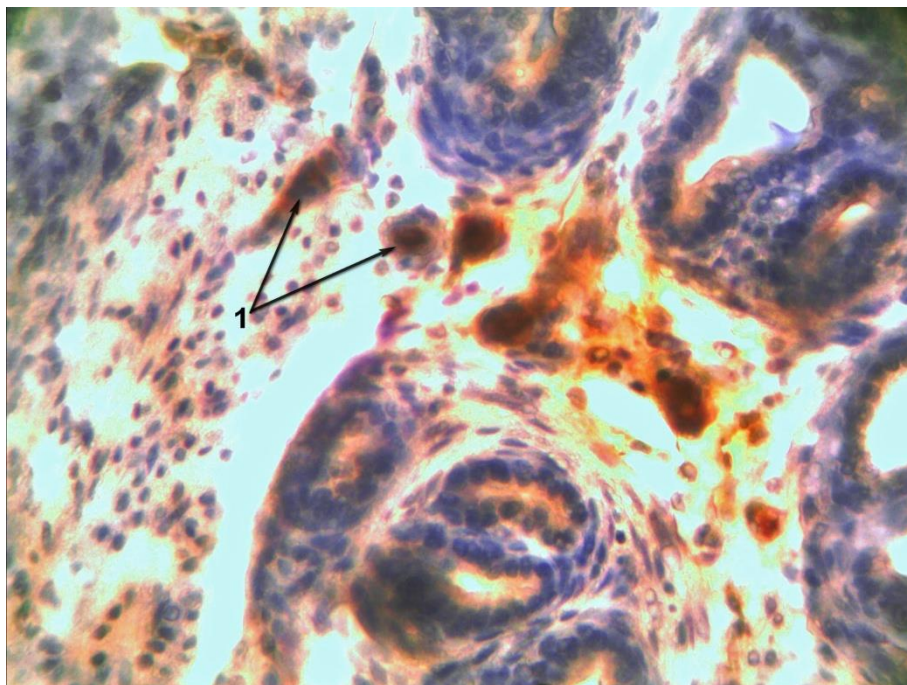


Рис. 3.64. Імуногістохімічне дослідження експресії ХгА у передміхуровій залозі статевозрілого щура. 30 доба впливу СВМ. Візуалізація діамінобензидином. Збільшення $\times 400$. 1 – НЕ-клітини з інтенсивно забарвленими цитоплазмою та клітинною стінкою.

Через 60 діб впливу СВМ імуногістохімічна реакція на ХгА носила гранулярний тип з великим накопиченням ферменту в центральній частині НЕ-клітин. Кількість клітин значно зростає у порівнянні з попередніми термінами спостереження, вони утворюють дифузні скупчення, які знаходяться навколо кінцевих секреторних відділів та вивідних проток (рис. 3.65).

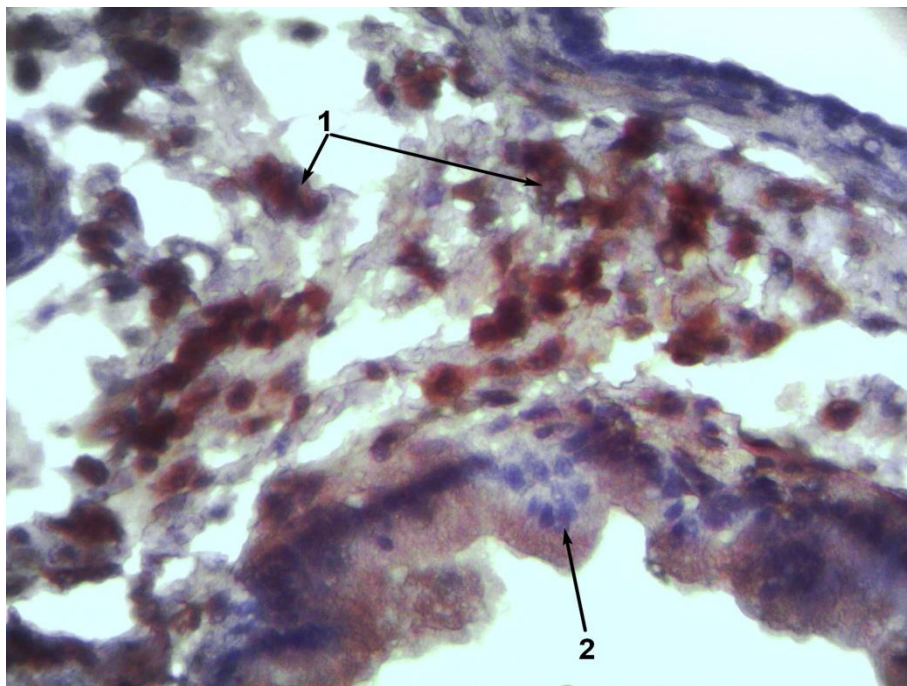


Рис. 3.65. Імуногістохімічне дослідження експресії ХгА у передміхуровій залозі статевозрілого щура. 60 доба впливу СВМ. Візуалізація діамінобензидином. Збільшення $\times 400$. 1 – чисельні НЕ-клітини з позитивною реакцією в цитоплазмі та клітинній стінці; 2 – ацинарний епітелій.

Частина НЕ-клітин була розташована між базальними клітинами ацинусів або в тісному контакті з кровоносними судинами. Така локалізація НЕ-клітин показує, що вони можуть виконувати роль посередників у стромально-паренхіматозних взаємодіях в умовах впливу на залозу несприятливих чинників.

Після 60 діб дослідження площа експресії ХгА збільшується на 15,36% порівняно з групою інтактних тварин і становить $6,31 \pm 0,07\%$ ($p < 0,01$)

На 15 добу впливу СВМ НЕ-клітини з позитивною реакцією на ХгА в ПЗ старечих щурів були локалізовані у вигляді невеликих вузлів, які розташовувалися поряд з базальними клітинами простатичних залоз та в міжацинарному просторі (рис. 3.66). Імуногістохімічна реакція в НЕ-клітинах мала цитоплазматичний характер з дифузним рівномірним фарбуванням по всій клітині. Хромогранінсекретуючі апудоцити майже не зустрічалися серед субкапсулярних периферичних проток та ацинусів, розташовуючись переважно в центральних відділах ПЗ.

Площа експресії ХгА збільшувалася на 11,58% у порівнянні з контрольними тваринами, і становила $6,84 \pm 0,07\%$ ($p < 0,01$).

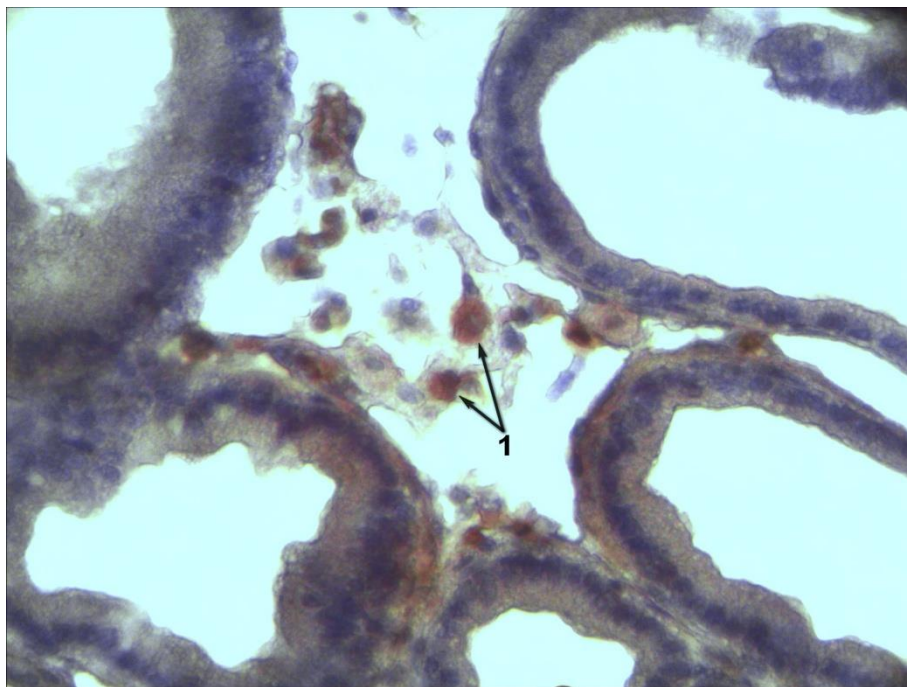


Рис. 3.66. Імуногістохімічне дослідження експресії ХгА у передміхуровій залозі старечого щура. 15 доба впливу СВМ. Візуалізація діамінобензидином. Збільшення $\times 360$. 1 – позитивна реакція в цитоплазмі НЕ-клітин.

При імуногістохімічному дослідженні тканини ПЗ старечих щурів після 30 діб впливу мікроелементозу реакція носила цитоплазматичний характер різного ступеню інтенсивності – зустрічалися великі грушовидні НЕ-клітини з помірно забарвленою цитоплазмою та округлі клітини з інтенсивно забарвленими гранулами (рис. 3.67). НЕ-клітини розташовувалися у вигляді скупчень периацинарно та перитубулярно. Спостерігалось збільшення популяції НЕ-клітин у периферичних, субкапсулярних зонах дорсальних часток ПЗ.

Площа експресії ХгА збільшувалася у порівнянні з попереднім терміном спостереження і складала $7,61 \pm 0,07\%$.

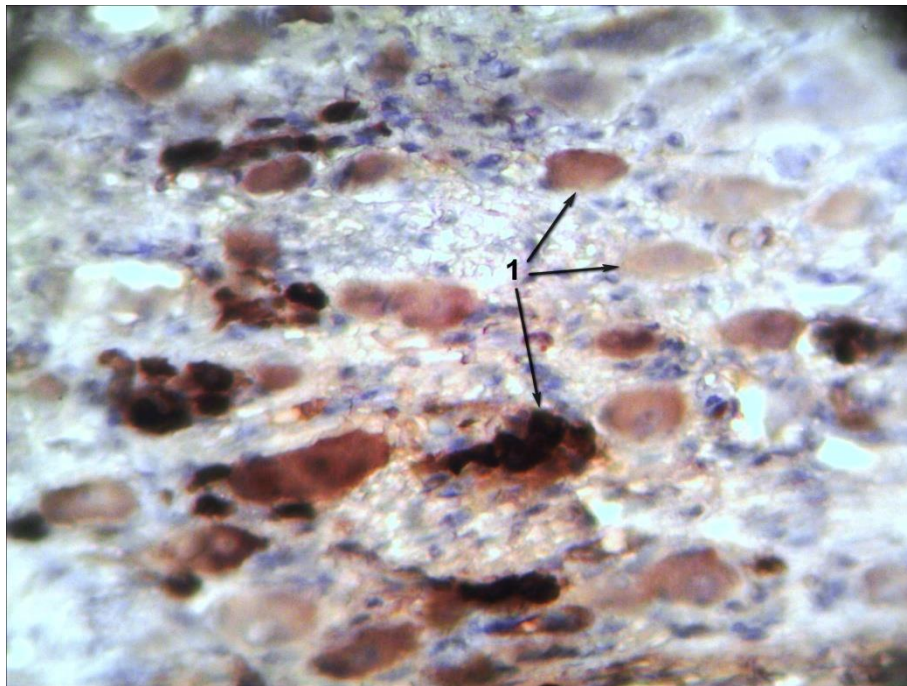


Рис. 3.67. Імуногістохімічне дослідження експресії ХгА у передміхуровій залозі старечого щура. 30 доба впливу СВМ. Візуалізація діамінобензидином. Збільшення $\times 400$. 1 – НЕ-клітини з різною інтенсивністю забарвлення цитоплазми.

Площа експресії ХгА в ПЗ старечих щурів після 60 діб впливу комбінації СВМ досягає найбільших значень у порівнянні з попередніми

термінами експерименту та серед показників тварин інших вікових серій і складає $8,81 \pm 0,09\%$ ($p < 0,01$), що на 26,04% більше від контролю.

При імуногістохімічному дослідженні виявлялися HE-клітини із значним накопиченням ферменту в цитоплазмі. Вони інтенсивно забарвлюються діамінобензидином. HE-клітини утворювали великі, ХГА-секретуючі острівці неправильної форми, які розташовувалися в периуретральних ділянках залози (рис. 3.68)

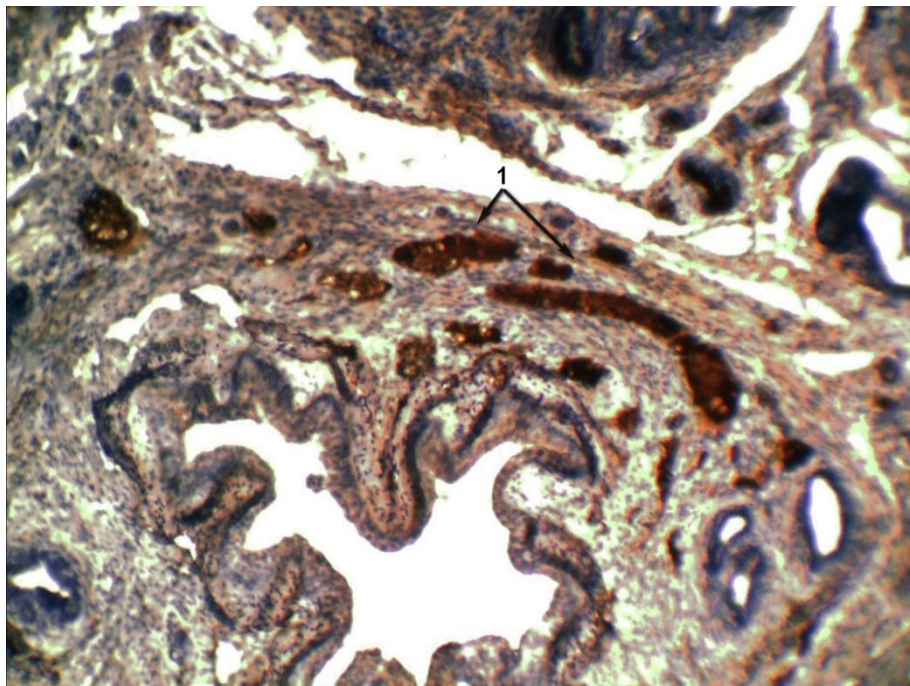


Рис. 3.68. Імуногістохімічне дослідження експресії ХГА у передміхуровій залозі старечого щура. 60 доба впливу СВМ. Візуалізація діамінобензидином. Збільшення $\times 100$. 1 – скупчення HE-клітин з інтенсивною позитивною реакцією.

У субкапсулярній зоні та вентральних частках ПЗ нейроендокринні клітини розташовувалися поодинокі та у вигляді невеликих скупчень навколо кінцевих секреторних відділів. Також звертає на себе увагу значне накопичення HE-клітин округлої форми навколо кровоносних судин (рис. 3.69).



Рис. 3.69. Передміхурова залоза старечого щура, 60 доба експерименту. PAS-реакція. Збільшення $\times 400$. 1 – скупчення HE-клітин, з гранулярним накопиченням PAS-позитивних речовин у цитоплазмі; 2 – кровоносна судина.

Площа експресії ХгА в ПЗ тварин усіх вікових серій збільшувалася на протязі експерименту і була достовірно вище, у порівнянні з контрольною групою (рис. 3.70).

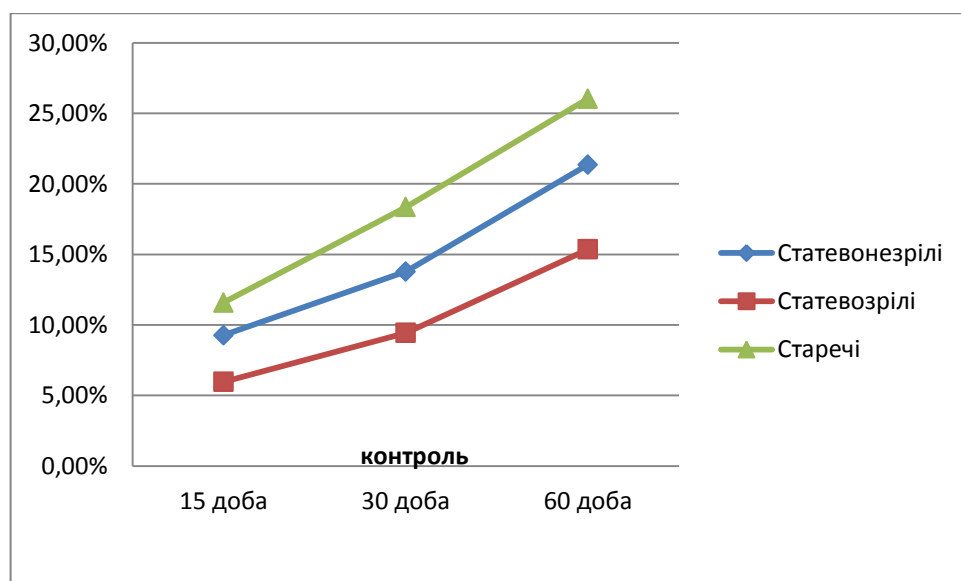


Рис. 3.70 Динаміка зміни площі експресії хромограніну А в тканині ПЗ щурів в умовах впливу СВМ у порівнянні з контролем.

Таким чином, у результаті проведеного імуногістохімічного дослідження виявлено, що під впливом комбінації СВМ відбувається збільшення популяції хромогранінсекретуючих НЕ-клітин у тканині ПЗ піддослідних щурів.

Проведене дослідження підтверджує захисну, адаптаційно-компенсаторну сутність перебудови нейроендокриної системи ПЗ щурів в умовах впливу СВМ.

Матеріали розділу опубліковані у роботах:

1. Романюк А.М. Морфологічні зміни у статевих органах (сім'яники, передміхурова залоза) в умовах впливу на організм солей важких металів / А.М. Романюк, С.В. Сауляк, Ю.В. Москаленко, О.К. Романюк, А.О. Шкрюба // Таврический медико-биологический вестник, - 2013.-Т.16, No 1, ч.1 . – С.210-211.

2. Романюк А.М., Шкрюба А.О. Морфогенез передміхурової залози щурів у віковому аспекті // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, No 2. – С. 79-81.

3. Романюк А. М. Морфофункціональні зміни передміхурової залози в умовах впливу солей важких металів у віковому аспекті / А.М. Романюк, А.О. Шкрюба. // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, No 4. – С. 52-56.

4. Шкрюба А.О. Вплив солей важких металів на морфогенез нейроендокринних клітин передміхурової залози / А. О. Шкрюба. // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень – 2015. – 3(1). – С. 57-62.

5. Романюк, А.М. Вікові особливості морфогенезу передміхурової залози щурів [Текст] / А.М. Романюк, А.О. Шкрюба // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 10-12

квітня 2013 р. / Відп. за вип. М.В. Погорелов. — Суми : СумДУ, 2013. — С. 31.

6. Романюк А.Н., Шкрёба А.А., Карпенко Л.И. Морфологические изменения в предстательной железе под влиянием солей тяжелых металлов/ А.Н. Романюк, А.А. Шкрёба, Л.И. Карпенко // Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время: сборник научных трудов Всероссийской конференции, посвященной 155-летию кафедры патологической анатомии ВМедА им. С.М. Кирова, 18 апреля 2014 года, Санкт-Петербург. - СПб.: ВМедА, 2014. – С. 198-199.

7. Шкрёба А.О. Морфологічні особливості передміхурової залози щурів старечого віку // Актуальні питання сучасної медицини: збірник тез XI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, 17-18 квітня 2014 р. – Х.:ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2014. – С. 106-107.

8. Шкрёба А. О. Особливості морфогенезу передміхурової залози за умов впливу солей важких металів / А. О. Шкрёба, А. М. Романюк. // Матеріали XV конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Чернівці, 2014). - Українські медичні вісті. – 2014. – Том 11 (1-4). – С. 423–424.

9. Шкрёба А.О. Вікові аспекти морфогенезу нейроендокринних клітин передміхурової залози за умов впливу солей важких металів / А.О. Шкрёба // Морфологічні дослідження – виклики сучасності: збірник тез доповідей науково-практичної конференції, м. Суми, 23–24 квітня 2015 року. – Суми : Сумський державний університет, 2015 – С. 56-57.

10. Шкрёба А.О. Особливості морфогенезу нейроендокринних клітин передміхурової залози за умов впливу солей важких металів / А.О. Шкрёба // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 23-24 квітня 2015 р.— Суми : СумДУ, 2015. — С. 222.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати, отримані під час проведеного дослідження, дозволяють стверджувати, що внаслідок надлишкового споживання солей важких металів у передміхуровій залозі експериментальних щурів виникають зміни на всіх рівнях її організації, які мають свої особливості залежно від віку тварини, тривалості впливу мікроелементозу.

У групі інтактних тварин усіх вікових серій виявлено збільшення розмірно-вагових показників у порівнянні з кожним попереднім терміном спостереження. Для статевонезрілих тварин контрольної групи характерне більш інтенсивне зростання органометричних і масових показників упродовж визначених термінів спостереження, що відповідає нормальному ходу онтогенезу. Так, маса ПЗ статевонезрілих щурів зростала з 15 до 60 доби спостереження з $19,45 \pm 0,44$ мг до $180,77 \pm 2,53$ мг. Об'єм правої вентральної частки ПЗ впродовж експерименту зростав з $5,91 \pm 0,12$ мм³ на 15 добу спостереження до $51,23 \pm 0,63$ мм³ після 60 діб дослідження. Динаміка зміни органометричних показників статевозрілих щурів контрольної групи була значно нижчою у порівнянні зі статевонезрілими тваринами. На 15 добу спостереження маса ПЗ складала $397,10 \pm 4,21$ мг на 15 добу спостереження, $421,24 \pm 4,23$ мг – на 30 добу і $471,74 \pm 6,01$ мг на момент закінчення спостереження. Об'єм ПЗ інтактних статевозрілих щурів коливався в межах $109,08 \pm 2,38$ мм³ на 15 добу до $126,48 \pm 2,15$ мм³ після 60 діб дослідження. Маса та об'єм ПЗ старечих щурів також зростали протягом експерименту, що пов'язано переважно з розвитком склеротичних змін стромального та м'язового компонентів залози. На 15 добу спостереження маса ПЗ старечих щурів контрольної групи становила $887,09 \pm 9,98$ мг, об'єм – $209,67 \pm 2,01$ мм³, на 60 добу маса ПЗ збільшувалася до $1061,81 \pm 22,34$ мг, а об'єм – до $241,79 \pm 5,70$ мм³.

У процесі онтогенезу відбувається зміна гістологічної будови ПЗ статевонезрілих щурів контрольної групи. Передміхурова залоза

статевонезрілих щурів має розгалуджену альвеолярно-трубчасту структуру, окремі ацинуси та вивідні протоки залози відрізняються за своєю будовою і знаходяться на різних етапах формування. У просвітах ацинусів та вивідних протоках на 15 добу спостереження були виявлені секреторні продукти у вигляді гомогенних амілоїдних мас, що вказує на функціональну активність залози вже на даному етапі онтогенезу. Для тканини ПЗ інтактних статевонезрілих щурів характерна наявність епітеліальних бруньок, з яких у подальшому формуються нові ацинарні структури. Судинно-стромальний компонент залози представлений пухкою сполучною тканиною з помірною кількістю кровоносних судин. Протягом дослідження відбувається збільшення розміру ацинусів, зростання об'єму залозистого просвіту. На 60-й день спостереження в ПЗ статевонезрілих щурів виявляється значний розвиток паренхіматозного епітеліального компоненту. Об'єм епітелію після 60 діб дослідження збільшується на 100,63% ($p < 0,01$) у порівнянні з 15 добою. Епітелій секреторних відділів змінює свою будову від кубічного до призматичного. З 15 по 60 день спостереження його висота зростає від $17,95 \pm 0,19$ мкм до $21,07 \pm 0,40$ мкм.

Протягом експерименту морфометричні показники ПЗ статевозрілих щурів контрольної групи коливаються у незначних межах, виражених змін морфології залози не виявлено. Залозисті структури представлені ацинусами вкритими високим призматичним епітелієм, їх площа збільшена за рахунок численних складок, які виступають у просвіт ацинусів. У просвітах більшості ацинусів виявляється інтенсивно забарвлений секрет, що вказує на активну секреторну діяльність залози статевозрілих щурів. Строма залози представлена рівномірно розподіленими сполучнотканинними та м'язовими елементами, кровоносними судинами. Висота епітеліальних клітин секреторних відділів ПЗ статевозрілих інтактних щурів коливається від $22,03 \pm 0,21$ мкм до $23,54 \pm 0,31$ мкм.

При вивченні морфометричних параметрів простати старечих щурів відзначається збільшення відносного об'єму стромы (в основному за рахунок

сполучнотканинного компоненту) та залозистого просвіту, відносний об'єм епітелію на протязі експерименту поступово зменшується. Залозистий компонент залози представлений кістозно розширеними, великими ацинусами вкритими низькопризматичним епітелієм. Кінцеві секреторні відділи багатьох залоз не містять секрету, що вказує на зниження функціональної активності ПЗ старечих щурів. Протягом терміну експерименту висота ацинарного епітелію ПЗ старечих щурів контрольної групи знижується від $20,95 \pm 0,25$ мкм до $19,49 \pm 0,27$ мкм.

Таким чином, в результаті дослідження тканини ПЗ інтактних щурів трьох вікових серій виявлено, що в процесі онтогенезу відбувається зміна структурно-функціональної організації залози, онтогенез ПЗ супроводжується змінами гістологічної структури та морфометричних показників як паренхіматозних, так і стромальних елементів залози. Виявлені морфологічні зміни співвідносяться з результатами досліджень передміхурової залози щурів у постнатальному онтогенезі [63, 135, 140, 179].

При дослідженні органометричних параметрів ПЗ щурів, які отримували СВМ виявлено тенденцію до збільшення усіх лінійно-масових показників досліджуваного органа залежно від терміну експерименту (рис. 4.1).

Найбільш виражений вплив мікроелементозу на лінійно масові показники ПЗ тварин усіх вікових серій спостерігався у пізні терміни експерименту. Після 60 діб дослідження маса ПЗ статевонезрілих щурів перевищувала контрольні значення на 17,97% ($p < 0,01$), статевозрілих – на 10,86% ($p < 0,01$), старечих – на 19,07% ($p < 0,01$). Найбільше відхилення об'єму ПЗ від показників інтактних тварин спостерігається у старечих щурів. При цьому на 15 добу експерименту об'єм ПЗ збільшився на 4,98% ($p < 0,05$), на 30 добу – на 10,45% ($p < 0,01$), через 60 діб – на 17,95% ($p < 0,01$). Показники об'єму ПЗ у статевонезрілих та статевозрілих щурів на 60 добу експерименту були більшими від контрольних значень на 13,82% ($p < 0,01$) та 14,22% ($p < 0,01$) відповідно.

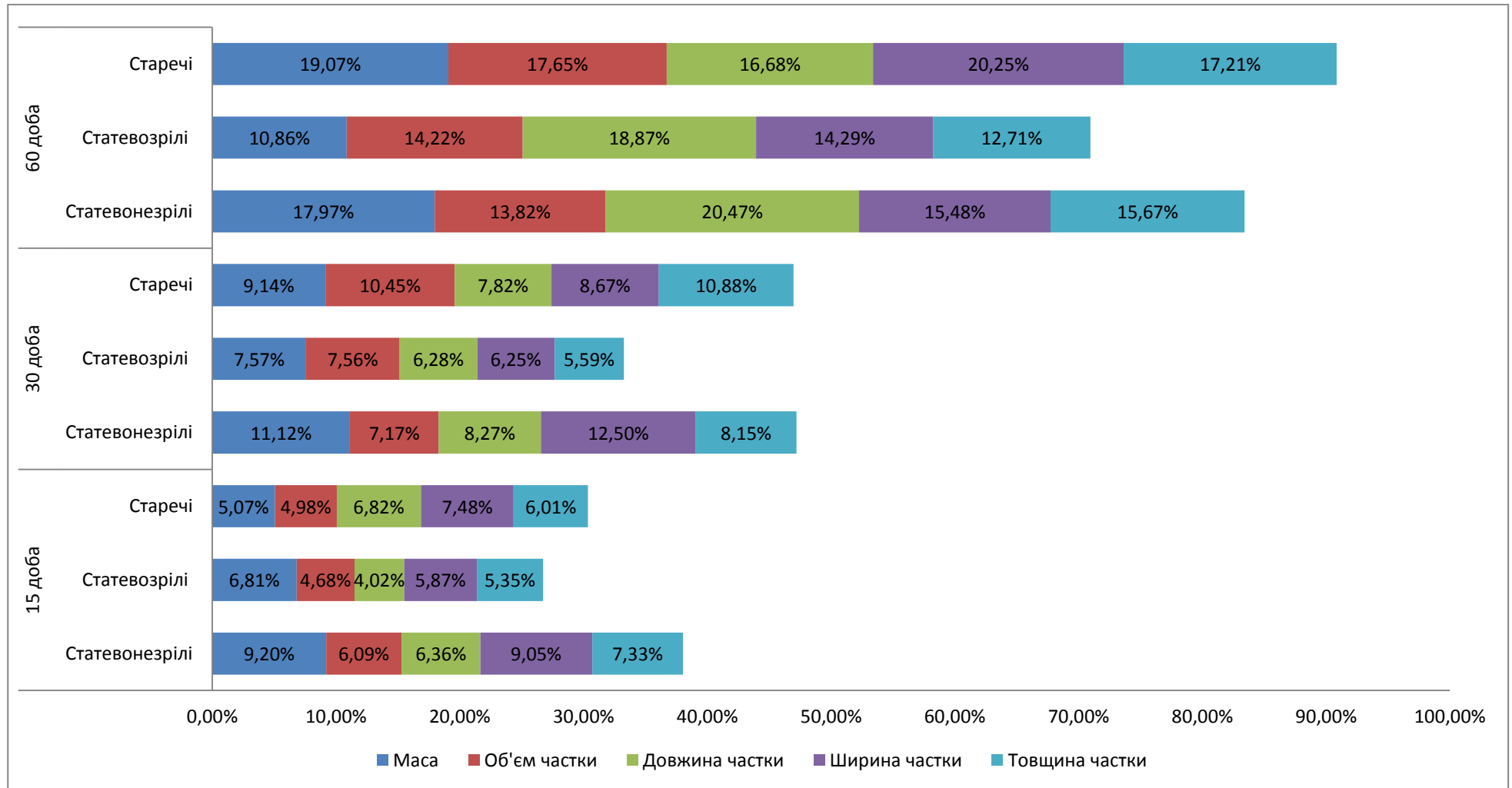


Рис. 4.1 Динаміка змін органометричних показників ПЗ щурів трьох вікових серій в умовах впливу СВМ.

Після 60 діб спостереження довжина частки ПЗ статевонезрілих щурів була більшою від контролю на 20,47% ($p < 0,01$), ширина – на 15,48% ($p < 0,01$), товщина – на 15,61% ($p < 0,01$). У статевозрілих щурів зміни лінійних розмірів правої вентральної частки ПЗ були найменшими. Так, по закінченню експерименту показники довжини, ширини та товщини правої вентральної частки ПЗ збільшуються на 18,87% ($p < 0,01$), 14,29% ($p < 0,01$) та 12,71% ($p < 0,01$) відповідно. Найбільші відхилення органометричних показників від контрольних значень виявлялися в серії старечих щурів: на 60 добу експерименту спостерігалось збільшення довжини правої вентральної частки ПЗ відносно контролю - на 16,68% ($p < 0,01$), її ширини – на 20,25% ($p < 0,01$), а товщини – на 17,21% ($p < 0,01$).

Збільшення органометричних і масових показників ПЗ було виявлено у піддослідних щурів при індукуванні окиснювального стресу різного генезу [139, 140]. Це можна пояснити підвищенням активності 5α -редуктази в умовах окиснювального стресу, що призводить до посиленої стромальної проліферації [63]. Крім того, розростання і фіброз сполучної тканини, яка утворює строму внутрішніх органів є універсальною адаптаційною реакцією на вплив несприятливих факторів середовища [48].

Таким чином, дані отримані у процесі дослідження органометричних показників можуть бути однією з ознак зміни морфофункціональної активності ПЗ, а також свідчити про негативний вплив досліджуваної комбінації СВМ.

Гістологічне та гістохімічне дослідження найбільш повно відображає морфофункціональні зміни ПЗ в умовах впливу СВМ.

У гострий період виникнення гіпермікроелементозного стану (15 доба спостереження) ідентифікуються виразні зміни морфології тканини ПЗ щурів усіх вікових серій.

На 15 добу експерименту секреторні відділи та вивідні протоки ПЗ статевонезрілих щурів зберігали загальний план будови. Ацинуси переважно невеликих розмірів, розділені між собою прошарками фібромускулярної

строми. Кінцеві секреторні відділи вистелені однорядним, іноді дворядним призматичним епітелієм, на внутрішній поверхні мають численні складки. Відмічалися явища вогнищевої десквамації залозистого епітелію, яка свідчить про посилення процесів апоптозу в тканині ПЗ статевонезрілих щурів в умовах впливу солей важких металів. Більшість ацинусів не містить секрету, в екзокриноцитах таких ацинусів спостерігається вакуолізація та редукція цитоплазми, що вказує на зниження секреторної функції ПЗ. У стромі відмічався помірний інтерстиційний набряк, явища вогнищового фіброзу, дистрофічні зміни м'язових волокон. Вени, розташовані у стромі ПЗ, мають ознаки повнокров'я, стінки артеріол та капілярів не змінені, деструкція ендотелію та крововиливи у тканину простати відсутні.

На гістологічних зрізах тканини ПЗ статевозрілих щурів після 15 діб експерименту залозистий компонент був представлений ацинусами різних розмірів, переважно неправильної форми, просвіти ацинусів були розширені, частково заповнені еозинофільним, гомогенним секретом, дифузно розташованими десквамованими епітеліоцитами. Відмічалася слабо та помірно виражена дифузно-вогнищева інфільтрація строми макрофагами та лімфоцитами, гістіоцитами та тучними клітинами, строма була склерозована, набрякла. Виявлялися гемокапіляри з явищами стазу, повнокров'я.

При мікроскопічному дослідженні ПЗ старечих щурів на 15 добу експерименту представлена великим залозами, вкритими низькопризматичним епітелієм, розділеними прошарками аморфної сполучнотканниної речовини, які місцями були розширені. Просвіти більшості залоз були розширені, не заповнені секретом, іноді в просвітах містилися гомогенні маси блідо-рожевого кольору (при забарвленні гематоксилін-еозином). Співвідношення морфофункціональних типів glanduloцитів змінювалося в сторону збільшення числа низькопризматичних та кубічних інволютивних клітин. Така зміна співвідношення клітинних елементів у сторону збільшення малоактивних у функціональному відношенні форм може розцінюватись як зниження функціональної

активності гландулоцитів. Склеротичні зміни строми мали вогнищеводифузний характер та призводили до периацинарного склерозу. На окремих ділянках виявлялася мезенхімальна та лімфоцитарна інфільтрація строми, розшарування волокон сполучної тканини, їх набряк. Розростання сполучної тканини супроводжувалося значними змінами судинної системи органа. Відмічалось потовщення стінки артерій і артеріол, повнокров'я всіх судин, особливо венул і вен.

Таким чином, на 15 добу експерименту у статевонезрілих, статевозрілих та старечих щурів спостерігаються ознаки первинної реакції тканини ПЗ на вплив мікроелементозу: посилення процесів апоптозу у вигляді вогнищевої десквамації ацинарного епітелію, зниження секреторної функції, інтерстиційного набряку строми з вогнищевим фіброзом, локальною мезенхімальною та лімфоцитарною інфільтрацією, повнокров'ям судин. Більш виражені порушення морфогенезу ПЗ виявлені в серії статевонезрілих та старечих тварин.

Після 30 діб відбувається консолідація компенсаторних та пристосувальних реакцій, що підтверджують дані органометричного та морфометричного дослідження тканини ПЗ щурів.

На 30 добу експерименту в тканині ПЗ статевонезрілих щурів виявлялося збільшення розмірів кінцевих секреторних відділів. Ацинуси варіюють за величиною, та, в цілому, характеризуються більшими розмірами, порівняно з 15 добою експерименту. Епітелій, що вистилає секреторні відділи – призматичний, характеризується дистрофічними змінами та різною висотою, що в певній мірі обумовлено нерівномірно вираженою секрецією гландулоцитів. На одних ділянках екзокриноцити зберігають призматичну форму, на інших стають кубічними. Просвіти більшості ацинусів заповнені оксифільним секретом, що свідчить про певне відновлення секреторної функції порівняно з 15 добою експерименту. Строма представлена пучками потовщених колагенових та еластичних волокон. Венули зберігали типову будову, їх просвіти як правило були порожні.

Кінцеві секреторні відділи ПЗ статевозрілих щурів на 30 добу дослідження були розширені, заповнені густим секретом. В їх просвітах ідентифікувалися дифузно розташовані десквамовані гландулоцити. Ацинуси з нормальним та дистрофічним епітелієм нерідко були розташовані строкато в тканині ПЗ. Просвіти вивідних проток були заповнені інтенсивно забарвленим еозинофільним секретом з великою кількістю десквамованих гландулоцитів. Вираженість інтерстиціального набряку зменшувалася порівняно з попереднім терміном спостереження. В той же час посилювалися процеси десквамації залозистого епітелію, збільшувалася кількість грубоволокнистої міжацинарної строми, наростали судинні порушення у вигляді повнокров'я капілярів та венул, внутрішньосудинної агрегації тромбоцитів.

У просвітах залоз ПЗ старечих щурів на 30 добу експерименту виявляється застійний, інтенсивно забарвлений еозином секрет, злуцнені епітеліальні клітини, макрофаги, скупчення лейкоцитів. Частина залоз помірно кістозно розширена, вони розділені між собою тонкими фіброзними, нерідко гіалінізованими прошарками, які іноді містять пучки гладких м'язових волокон. Стінки вивідних проток ПЗ були потовщені, у багатьох вивідних протоках залози прослідковувалася стійка тенденція до десквамації епітелію з накопиченням епітеліоцитів у просвітах. Потовщені колагенові волокна і окремі еластичні та ретикулярні волокна строми розташовувалися периацинарно і формували пучки. Збільшувалося число повнокровних мікросудин з розширеними просвітами, вираженим периваскулярним набряком, який іноді супроводжувався діapedезними крововиливами

Отже, на 30 добу експерименту зберігаються ознаки вираженого впливу СВМ на тканину ПЗ щурів усіх вікових серій: компенсаторно та реактивно підвищується секреторна активність ацинусів, знижується виразність мезенхімально-клітинної інфільтрації строми та дисциркуляторних змін. У той же час посилюється десквамація ацинарного епітелію, зростає кількість склерозованої строми. Спостерігається

поліморфізм структурних змін ПЗ, який відображається в одночасній наявності в залозі вогнищ фіброзу і атрофії ацинарних структур та ділянок з відносно збереженою паренхімою і свідчить про мультифокальний характер ураження ПЗ в умовах мікроелементозу.

Після 60 діб експерименту в тканині ПЗ статевонезрілих, статевозрілих та старечих щурів спостерігаються ознаки зриву компенсаторно-адаптивних механізмів. Згідно результатів органометричного, морфометричного, гістологічного, гістохімічного, електронно-мікроскопічного та імуногістохімічного дослідження саме в цей термін виявляється найбільший негативний ефект досліджуваних СВМ.

На 60 добу впливу СВМ у тканині ПЗ статевонезрілих щурів зростає кількість залоз з ділянками атрофії епітеліального шару, відсутністю продуктів секреції у вивідних протоках. Відмічається згладжування рельєфу кінцевих секреторних відділів, зниження їх секреторної активності. Зростають процеси десквамації епітелію, просвіти багатьох ацинусів заповнені великою кількістю десквамованих гландулоцитів, які формують клітинні конгломерати. У більшості препаратів відмічалися склеротичні зміни строми різного ступеня виразності: від дрібновогнищцевого склерозу до дифузного розростання потовщених пучків колагенових волокон. У ділянках значної колагенізації тканини ПЗ гладкі м'язові волокна підлягали стоншенню. Кількість ушкоджених гемокапілярів порівняно з попередніми термінами дослідження зростала. Спостерігалася перебудова стінок артеріол у вигляді їх потовщення з дегенеративними та проліферативними змінами ендотелію, гіалінозом строми.

Після 60 діб експерименту просвіти більшості ацинусів ПЗ статевозрілих щурів були розширені, не містили секрету, що свідчить про низьку морфофункціональну активність залоз простати. Морфологія епітелію відрізняється від нормальної, спостерігається пікноз та лізис багатьох епітеліоцитів, їх вакуолізація, та ознаки апоптозу. Такі зміни вказують на гіпоплазію та атрофію залозистого епітелію. Секрет залоз інтенсивно

забарвлюється еозином, що свідчить про збільшення його в'язкості та застій в ацинусах. Зростає кількість грубоволокнистої стромы з дегенеративними змінами, з'являються ділянки зі стромальним набряком. Гемокапіляри розширені, в них виявляється венозний застій, набряк периваскулярної стромы, потовщення стінки, дистрофічні зміни ендотелію.

Після 60 діб впливу комбінації СВМ ПЗ старечих щурів побудована з щільно розташованих, розлогих залоз неправильної форми, які утворюють багаточисленні крипти та сосочкові вирости. Ацинуси вкриті одним шаром клітин низького призматичного, кубічного або зплющеного епітелію. Просвіти більшості ацинусів розширені, не містять продуктів секреції. Відмічалися дистрофічні та запальні процеси, системна дезорганізація інтерстиціальної тканини. Відбувалося підвищення проникності судинної стінки, пошкодження ендотеліального шару, що підтверджується розвитком набряку, плазматичного просякання та виходом формених елементів крові в перивазальну тканину.

Таким чином на 60 день впливу СВМ у ПЗ щурів усіх вікових серій виявляються виразні ознаки морфофункціональних змін у вигляді зниження секреторної і проліферативної активності залози, дистрофічних та атрофічних змін ацинарного епітелію, розширення просвітів кінцевих секреторних відділів, посиленої десквамації залозистого епітелію, поширеного фіброзу та запально-клітинної інфільтрації стромы, дистрофічних змін гладких міоцитів, пошкодження та редукції судин мікроциркуляторного русла.

Комплекс виявлених нами змін співпадає з даними досліджень тканини ПЗ при дії на організм шкідливих факторів, які забруднюють навколишнє середовище [26, 53, 59]. В цих дослідженнях було виявлено домінування в тканині ПЗ дистрофічно-дегенеративних змін, які виникають в основних клітинних популяціях залозистого епітелію та сполучнотканинних утворень, повнокрів'я, редукцію судин мікроциркуляторного русла, прогресуючий фіброз стромы з феноменами перигландулярного, перитубулярного та

перивазального склерозу, наявність вираженої змішанно-клітинної інфільтрації стромы. Подібність гістологічних змін ПЗ, які виникають внаслідок впливу на організм комбінації СВМ та негативних екологічних факторів, вказує на спільні патогенетичні механізми ураження органа.

Дані морфометричного дослідження органа підтверджують структурні зміни ПЗ щурів в умовах впливу комбінації СВМ (рис. 4.2).

Усі морфометричні параметри тканини ПЗ піддослідних щурів суттєво відрізняються від показників інтактних тварин вже з перших термінів спостереження (15 доби). На 30 добу експерименту спостерігається зниження темпів прогресування основних показників. Після закінчення експерименту, на 60 добу, виявлено найбільші негативні відхилення морфометричних показників ПЗ у порівнянні з контролем.

Серед морфометричних параметрів статевонезрілих щурів найбільше відрізнялись від контролю об'єм залозистого просвіту та висота епітелію. Так, об'єм залозистого просвіту секреторних відділів ПЗ статевонезрілих щурів, у порівнянні з інтактною групою тварин, після 15 діб експерименту збільшувався на 14,96% ($p < 0,01$), після 30 доби – на 16,22% ($p < 0,01$), після 60 доби – на 20,74% ($p < 0,01$).

На 15 день дослідження зменшення висоти залозистого епітелію ПЗ статевонезрілих щурів склало 6,02% ($p < 0,01$), на 30 добу спостереження різниця між експериментальними даними і контролем склала 9,04% ($p < 0,01$). Після 60 днів експерименту відхилення цього показника від інтактних тварин найбільш виразне і складає 14,95%. Встановлено, що всі морфометричні параметри тканини ПЗ статевонезрілих щурів мають більше відхилення від контролю, ніж показники у статевозрілих щурів. Це можна пояснити незрілістю компенсаторно-адаптаційних механізмів у статевонезрілих щурів.

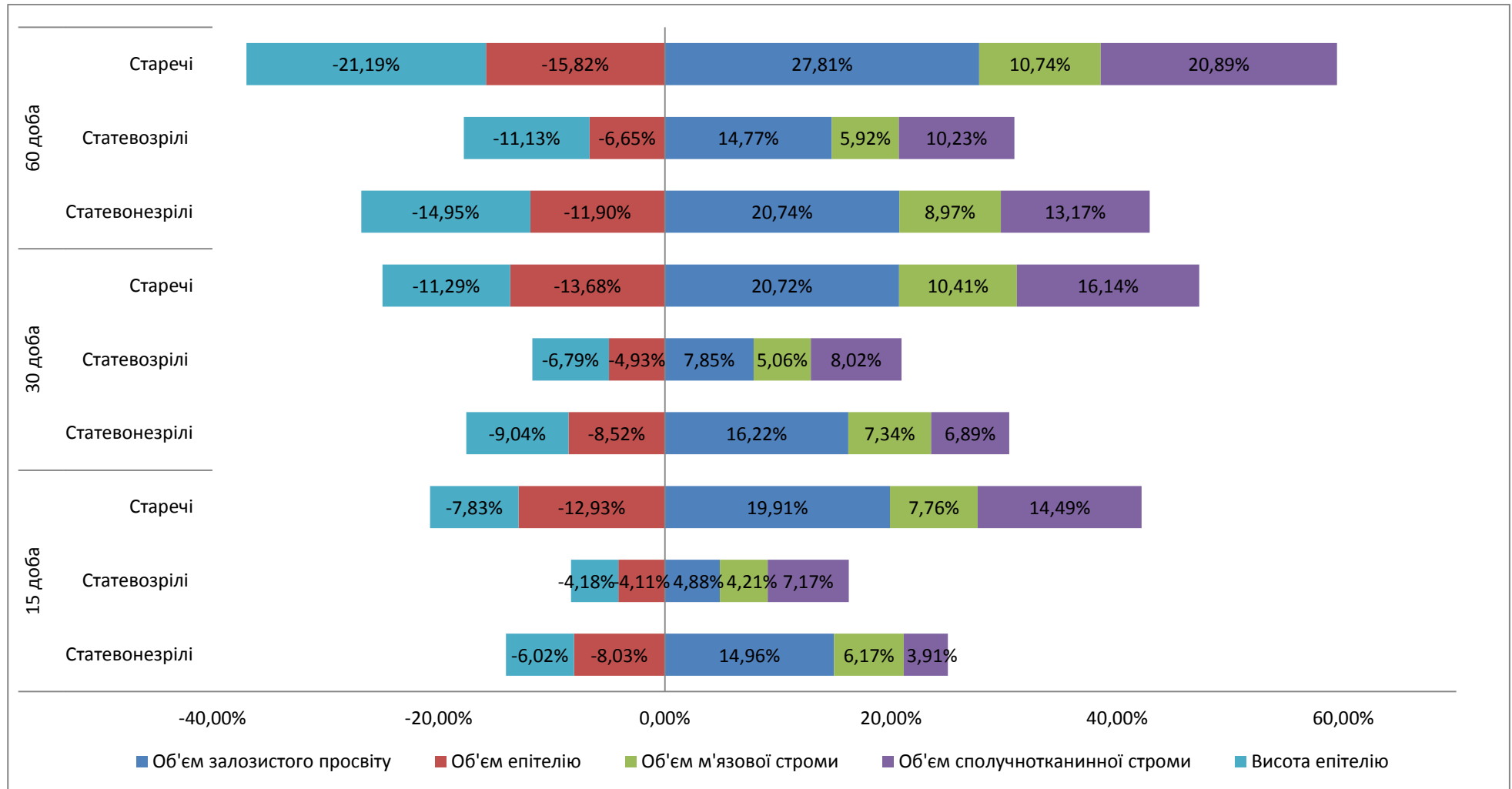


Рис. 4.2. Динаміка змін морфометричних показників ПЗ щурів трьох вікових серій в умовах впливу СВМ.

Морфометричні показники ПЗ статевозрілих щурів найменш відрізняються від контрольних значень порівняно з статевонезрілими та старечими щурами. Це відображає стійкість системних механізмів підтримки гомеостазу у статевозрілих щурів. На 60 добу спостереження об'єм залозистого просвіту у порівнянні з групою інтактних тварин збільшується на 14,77% ($p<0,01$), об'єм м'язової і сполучнотканнинної строми також зростає і перевищує контрольні значення на 5,92% ($p<0,01$) та 10,23% ($p<0,01$) відповідно. Об'єм епітелію після 60 діб впливу СВМ знижується на 6,65% ($p<0,01$) Висота простатичного епітелію знижується протягом усього експерименту, найбільше відхилення від контрольних даних зафіксовано на 60 добу експерименту – 11,13% ($p<0,01$).

У результаті морфометричного дослідження тканини ПЗ старечих щурів виявлені найбільші відхилення показників від контрольних даних. Це пояснюється зниженням компенсаторно-адаптаційних механізмів внаслідок інволютивних змін у залозі на тлі порушення ендокринного статусу старечих щурів, що проявляється падінням рівня циркулюючих андрогенів і зростанням естрогенізації організму [33]. Найбільше відхилення від показників інтактних тварин мають наступні морфометричні параметри: об'єм залозистого просвіту, об'єм сполучнотканнинної строми та висота простатичного епітелію. Об'єм залозистого просвіту, у порівнянні з контрольною групою тварин, після 15 діб експерименту збільшується на 19,91% ($p<0,01$), після 30 доби – на 20,72% ($p<0,01$), після 60 діб дослідження відхилення даних від контролю склало 27,81% ($p<0,01$). Об'єм сполучнотканнинної строми за 15 діб впливу комбінації СВМ, у порівнянні з інтактними тваринами, збільшився на 14,49% ($p<0,01$), через 30 діб – на 16,14% ($p<0,01$), а за 60 діб перевага експериментальних даних над контролем склала 20,89% ($p<0,01$). Висота залозистого епітелію на 15 добу дослідження, у порівнянні з контролем, була меншою на 7,83% ($p<0,01$),

після 30 діб – на 11,29% ($p < 0,01$), через 60 діб експерименту різниця склала 21,19% ($p < 0,01$).

При кореляційному аналізі за методом Пірсона даних отриманих під час органометричного, морфометричного дослідження та хімічного аналізу тканини ПЗ було встановлено, що найбільша сила кореляційних зв'язків між досліджуваними ознаками спостерігалася на 15 та 60 добу експерименту. Так, при порівнянні висоти епітелію та рівня свинцю в тканині ПЗ статевонезрілих щурів на 60 добу впливу СВМ спостерігалася сильна негативна кореляція ($r = -0,86$). Також, в серії статевонезрілих щурів було виявлено кореляційний зв'язок між рівнем заліза та об'ємом сполучнотканинної строми на 15 добу дослідження ($r = 0,81$), рівнем заліза та об'ємом залозистого просвіту на 60 добу дослідження ($r = 0,47$).

В серії статевозрілих щурів найбільш тісні кореляційні зв'язки були виявлені між рівнем заліза та об'ємом сполучнотканинної строми ($r = 0,76$), рівнем міді та об'ємом сполучнотканинної строми ($r = 0,61$) рівнем марганцю та висотою епітелію ($r = -0,64$) на 60 добу експерименту.

В серії старечих щурів було відмічено наявність сильного негативного кореляційного зв'язку між рівнем міді та об'ємом епітелію ($r = -0,81$) та помірного негативного кореляційного зв'язку між рівнем міді та висотою епітелію ($r = -0,51$) на 60 добу впливу СВМ.

Дослідження хімічного складу тканини ПЗ щурів, які отримували СВМ, показало підвищення рівнів заліза, міді, хрому, марганцю, свинцю та зниження рівня цинку у тварин усіх вікових серій (рис. 4.3).

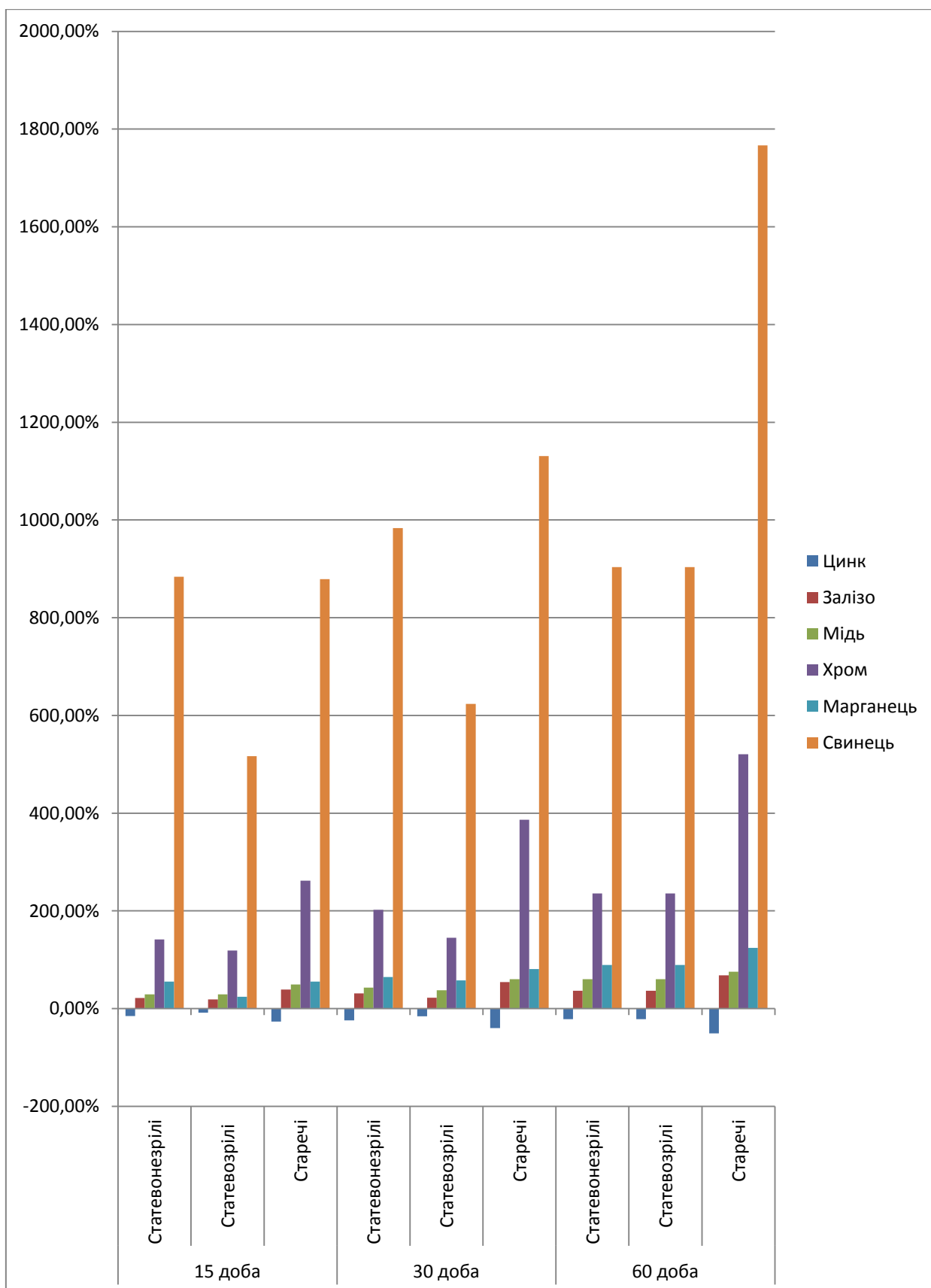


Рис. 4.3. Динаміка змін мікроелементного стану ПЗ щурів в умовах мікроелементозу відносно контролю.

У статевонезрілих щурів з перших термінів спостереження спостерігається інтенсивне накопичення хімічних елементів в тканині ПЗ. Так, вміст заліза на 15 добу експерименту зріс на 21,84% ($p < 0,01$), на 30 добу збільшення склало 31,17% ($p < 0,01$). Вміст міді на 15 добу зріс на 29,35% ($p < 0,01$), на 30 добу – на 42,99%. Зростання вмісту марганцю на 15 та 30 добу склало 55,24% ($p < 0,01$) та 64,41% ($p < 0,01$) відповідно. Найбільше зростання продемонстрували хром та свинець, що можна пояснити їх високою здатністю до кумуляції в тканині органа. Після 15 діб експерименту вміст хрому та свинцю в тканині ПЗ статевонезрілих щурів зріс на 141,30% ($p < 0,01$) та 884,00% ($p < 0,01$) відповідно. На 30 добу відбулося зростання вмісту хрому більш, ніж в два рази – на 202,04% ($p < 0,01$), свинцю більш, ніж у дев'ять разів – на 983,33% ($p < 0,01$). Після 60 діб експерименту відносний вміст заліза, міді, хрому, марганцю та свинцю в тканині ПЗ статевонезрілих щурів набув найбільших значень і у порівнянні з контрольною групою тварин збільшився на 53,74% ($p < 0,01$), 68,52% ($p < 0,01$), 290,91% ($p < 0,01$), 96,69% ($p < 0,01$) та 1228,13% ($p < 0,01$) відповідно. На відміну від інших досліджуваних мікроелементів рівень цинку у тканині ПЗ статевонезрілих щурів знижується протягом усього терміну спостереження. На 15 добу спостереження у порівнянні з контролем відносний вміст цинку знизився на 15,32% ($p < 0,01$), на 30 добу – на 24,15% ($p < 0,01$) та після 60 діб – на 33,20% ($p < 0,01$). Зниження вмісту цинку в тканині ПЗ на тлі зростання рівнів заліза, міді, хрому, марганцю та свинцю пояснюється антагоністичними взаємодіями вказаних мікроелементів між собою [2, 7, 50].

У статевозрілих щурів інтенсивність накопичення досліджуваних мікроелементів була нижчою у порівнянні зі статевонезрілими тваринами. На 15, 30 та 60 добу експерименту вміст заліза зріс на 18,87% ($p < 0,01$), 22,24% ($p < 0,01$) та 36,29% ($p < 0,01$) відповідно, міді – на 29,17% ($p < 0,01$), 37,75% ($p < 0,01$) та 59,94% ($p < 0,01$), хрому – на 118,97% ($p < 0,01$), 145,00% ($p < 0,01$) та 235,59 % ($p < 0,01$), марганцю – на 24,36% ($p < 0,01$), 57,72% ($p < 0,01$) та 89,40% ($p < 0,01$), свинцю – на 516,67% ($p < 0,01$), 623,53 ($p < 0,01$) та 903,64% ($p < 0,01$) у

порівнянні з результатами відповідного терміну спостереження контрольної групи. Незважаючи на надлишкове надходження цинку в організм щурів, його рівень на відміну від інших мікроелементів знижувався протягом усього терміну експерименту: на 8,58% ($p < 0,01$) – після 15 доби дослідження, на 15,61% ($p < 0,01$) - після 30 доби, на 21,63% ($p < 0,01$) після 60 діб.

Проведення хімічного аналізу тканини ПЗ дозволило встановити, що у щурів старечого віку спостерігаються найбільші темпи накопичення досліджуваних мікроелементів (за виключенням цинку). Так, по закінченню експерименту, на 60 добу, вміст заліза в тканині ПЗ відносно контролю збільшився на 68,24% ($p < 0,01$), вміст міді зріс на 75,68% ($p < 0,01$), марганцю – на 124,32% ($p < 0,01$), рівень хрому та свинцю збільшився більш ніж у п'ять (520,63% ($p < 0,01$)) та сімнадцять (1766,67% ($p < 0,01$)) разів відповідно. Показники зниження рівня цинку відносно контролю в тканині ПЗ старечих щурів досягають найбільших значень порівняно з іншими віковими серіями. На 15 добу дослідження вміст цинку у порівнянні з контролем знижувався на 26,39% ($p < 0,01$), на 30 добу – на 40,08% ($p < 0,01$), після 60 діб – на 50,78% ($p < 0,01$).

Особливості зміни хімічного складу ПЗ в процесі експерименту пояснюються синергічними та антагоністичними взаємодіями досліджуваних важких металів між собою на різних рівнях – всмоктування в шлунково-кишковому тракті, транспортних білків, тканинному та клітинному рівнях [123].

Зниження рівня цинку в тканині ПЗ протягом експерименту пояснюється тим, що залізо, мідь та марганець погіршують всмоктування цинку з шлунково-кишкового тракту, вступають в конкурентні віносини з ним при взаємодії з багатьма ферментами. Згідно літературним даним свинець також здатний витіснити цинк з організму [106].

Цинк є важливим есенціальним мікроелементом, він входить до складу багатьох білкових структур, ферментів, факторів транскрипції, забезпечує синтез стероїдних гормонів [67], секреторну діяльність тканин [211], геномну

стабільність [192], є фактором антиоксидантного захисту та внутрішньоклітинної сигналізації [148]. Так як цинк залучений у процеси функціонування багатьох ферментних систем, він необхідний для нормального перебігу таких різноманітних процесів як ріст і розвиток, імунна відповідь, заживлення ран, неврологічні функції, розмноження. Концентрація цинку в ПЗ найвища серед усіх м'яких тканин організму, тому підтримка гомеостазу цинку в простаті є більш важливою у порівнянні з іншими органами. Епітеліальні клітини ПЗ характеризуються високим рівнем аеробного гліколізу, активною секрецією цитрату [92], тому цинк може бути необхідним для підтримки цих процесів за рахунок зниження активності мітохондріальної аконітази та інгібування термінального окислення через ланцюги переносу електронів [184]. Крім того, було виявлено, що при виникненні злоякісних новоутворень ПЗ рівень цинку в ній знижується на 75-90% [93]. Таким чином, вчені дійшли висновку, що підтримка високого вмісту цинку має важливе значення для нормального функціонування ПЗ, і втрата здатності накопичувати високі рівні цинку може сприяти виникненню злоякісних новоутворень простати [118, 160, 210]. Виконання бар'єрної функції ПЗ забезпечується цинк-пептидним комплексом, що міститься в секреті залози [164]. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що виражена антибактеріальна активність ПЗ у великій мірі обумовлена наявністю в ній вільного цинку [100]. Таким чином, зниження рівня цинку в умовах впливу комбінації СВМ призводить до порушення цинк-залежних механізмів гомеостазу в ПЗ і поглиблює морфологічні зміни, які виникають в органі за умов гіпермікроелементозу.

При проведенні імуногістохімічного дослідження нейроендокринні клітини імунореактивні до хромограніну А виявлялися в тканині ПЗ інтактних щурів усіх вікових серій.

На 15 добу спостереження в тканині ПЗ статевонезрілих щурів НЕ-клітини виявлялися у невеликій кількості, вони переважно розташовувалися поодинокі в периуретральній зоні залози. Площа експресії ХгА становила

3,78±0,05%. Незначна кількість HE-клітин у ПЗ статевонезрілих щурів свідчить про незначну участь місцевої нейроендокринної регуляції в життєдіяльності органа. Відсутність необхідності в паракринних регуляторах пояснюється високим рівнем циркулюючих андрогенів, яка забезпечується неонатальною генерацією тестикулярних гландулоцитів та «інфантильним викидом» тестостерону [15]. На 30 та 60 добу спостереження площа експресії ХГА в тканині ПЗ інтактних статевонезрілих поступово зростає і становить 4,21±0,07% та 4,87±0,05% відповідно. Кількість HE-клітин зростає, вони з'являються в периферичних ділянках залози. Збільшення числа ХГА-позитивних HE-клітин пов'язано з необхідністю додаткової локальної регуляції у зв'язку з активізацією процесів росту та диференціації залози в процесі статевого дозрівання, посиленням секреторної активності.

Площа експресії ХГА в тканині ПЗ статевозрілих щурів контрольної групи майже не змінювалася на протязі всього терміну спостереження і складала 5,54±0,03%, 5,62±0,04%, 5,47±0,07% на 15, 30 та 60 добу спостереження відповідно. Це пояснюється сталістю механізмів локальної та системної регуляції діяльності ПЗ на тлі стабілізації рівня андрогенів в організмі.

Площа експресії ХГА у простаті старечих щурів групи контролю була більшою у порівнянні з статевозрілими тваринами та зростала на протязі усіх термінів спостереження. На 15, 30 та 60 добу спостереження площа експресії ХГА становила 6,13±0,07%, 6,43±0,03% та 6,99±0,06% відповідно. Збільшення експресії ХГА в тканині ПЗ старечих щурів пояснюється зростанням ролі паракринних регуляторів у результаті інволютивних змін залози на тлі зниження рівня циркулюючих андрогенів в організмі щурів.

Кореляційний аналіз за методом Пірсона показав наявність в серії статевонезрілих щурів сильного негативного кореляційного зв'язку між площею експресії ХГА та об'ємом м'язової стромы ($r = -0,78$) на 15 добу впливу СВМ та помірного негативного кореляційного зв'язку між площею експресії ХГА та об'ємом епітелію ($r = -0,57$), площею експресії ХГА та

об'ємом сполучнотканинної строми ($r = -0,57$) на 30 добу впливу СВМ. В серії статевозрілих щурів найбільш тісний кореляційний зв'язок виявлявся між площею експресії ХгА та об'ємом м'язової строми ($r = -0,77$), між площею експресії ХгА та висотою епітелію ($r = 0,80$) на 30 добу експерименту. У старечих щурів була виявлена помірна пряма кореляція площі експресії ХгА з висотою епітелію на 15 добу дослідження ($r = 0,69$) та сильна пряма кореляція ХгА з об'ємом сполучнотканинної строми після 30 діб впливу СВМ ($r = 0,82$).

У результаті проведеного імуногістохімічного дослідження виявлено, що під впливом комбінації солей важких металів відбувається збільшення популяції хромогранінсекретуючих нейроендокринних клітин у тканині ПЗ піддослідних щурів. Площа експресії хромограніну А в тканині простати тварин усіх вікових серій збільшувалася на протязі експерименту і була достовірно вище, у порівнянні з контрольною групою. Так, площа експресії ХгА статевонезрілих щурів, які отримували СВМ на 15, 30 та 60 добу експерименту у порівнянні з контролем збільшувалася на 9,26% ($p < 0,01$), 13,78% ($p < 0,01$) та 21,36% ($p < 0,01$) відповідно. У статевозрілих щурів динаміка зростання площі експресії ХгА була найнижчою серед усіх вікових серій: на 15 добу дослідження вона була більшою за показники контрольних тварин на 5,96% ($p < 0,01$), на 30 добу – на 9,43% ($p < 0,01$), після 60 діб спостереження – на 15,36% ($p < 0,01$). Для ПЗ старечих щурів були характерні найбільші темпи зростання площі експресії ХгА – у порівнянні з інтактними тваринами на 15 добу експерименту вона зростала на 11,58% ($p < 0,01$), на 30 добу – на 18,35% ($p < 0,01$), а на 60 добу – на 26,04% ($p < 0,01$).

При проведенні гістохімічного дослідження (PAS-реакція) у тканині ПЗ щурів усіх вікових серій нами були виявлені клітини трикутної, округлої та веретеноподібної форми, які знаходилися в міжацинарному просторі, навколо кровоносних судин і в базальному шарі ацинарної стінки та активно накопичували PAS-позитивні речовини у вигляді гранул. Ці клітини за своєю формою та локалізацією повністю відповідали хромогранінсекретуючим НЕ-

клітинам. Тому можна зробити висновок, що при проведенні PAS-реакції в тканині ПЗ ідентифікуються HE-клітини, які мають високу концентрацію PAS-позитивних речовин у вигляді гранул, що вказує на високу концентрацію глікопротеїдів та синтетичну активність даних клітин.

За сучасними уявленнями, регуляція функцій передміхурової залози представляє собою складний процес, в якому пептидергічна регуляція має велике значення. До регуляторів функцій ПЗ відносять широкий спектр фізіологічно активних гормонів і медіаторів, які продукуються клітинами дифузної нейроендокринної системи.

Хромогранін А – це гідрофільний, кислий протеїн, який складається з 431-445 амінокислотних залишків і має молекулярну масу 49 кДа. Ген, який кодує ХгА у людини знаходиться в 14 хромосомі [181]. Внутрішні рецептори до глюкози плазми крові, кальцію, кисню та інших важливих для метаболізму факторів пов'язані з дифузною нейроендокринною системою і регулюються через механізми накопичення та вивільнення хромограніну та продуктів його процесингу [115]. У результаті процесингу хромограніну А на більш дрібні молекули утворюються біологічно активні пептиди, такі як вазостатин, панкреастатин, катестатин та серпініни. Розуміння біологічної ролі продуктів процесингу ХгА почало зростати в останні роки [187]. Але, функція ХгА до цього часу чітко не встановлена [119]. Вважають, що ХгА можливо володіє екстрацелюлярним біологічним ефектом та діє як аутокринний і паракринний регуляторний фактор у секреторних процесах. Доведена роль панкреастатину і вазостатину як регуляторів гомеостазу глюкози та кальцію крові [127]. Панкреастатин також активує глікогеноліз і пригнічує ліпогенез. Інший продукт ХгА – катестатин грає важливу роль у регуляції тону судин периферичних судин [82, 133]. Доведено, що ХгА та його продукти можуть стимулювати синтез оксиду азоту та простагландинів, інгібувати секрецію катехоламінів тим самим викликаючи вазодилатацію, що може відігравати роль у патогенезі захворювань ПЗ [187]. У дослідженнях окремих авторів було виявлено, що одною з ланок патогенезу судинних

порушень при різних патологічних станах є дегрануляція HE-клітин з послідуочим виходом в міжклітинний простір біологічно активних пептидів [43, 162].

У HE-клітинах, які експресують ХгА, виявляється слабка експресія маркерів – Ki-67 та MIB-1, що асоціюються з проліферацією. Це вказує на постмітотичну природу HE-клітин, які є остаточно диференційованою клітинною популяцією в передміхуровій залозі [84]. Крім того, в HE-клітинах простати відсутні ядерні адренорецептори, що відображає факт нечутливості HE-клітин до андрогенів. Таким чином, біологічні функції HE-клітин, які здійснюються через ендокринні та паракринні механізми, очевидно, регулюються андрогеннезалежними механізмами [111, 146].

Панкреастатин, який представляє собою частину білка попередника ХгА, як було показано, інгібує як глюкозозалежне вироблення інсуліну з острівкових клітин підшлункової залози [166], так і регуляцію секреторних білків із певних клітин [122]. Більш того, вважається, що ХгА залучений у процеси укладки пептидів в секреторні гранули [204]. І, нарешті, ХгА може модулювати процесінг пептидних гормонів, так як він є двухосовною кислотою, можливо, він виступає в ролі конкурентного субстрату для протеолітичних ферментів [86].

Таким чином, функція HE-клітин у простаті до кінця не з'ясована. Проте, через їх гетерогенну морфологію і різноманіття продуктів секреції, ці клітини, вірогідно, мають багато функцій. За аналогією з тим, що відомо відносно HE-клітин у дихальній, гастроінтестинальній системах і в підшлунковій залозі [197], HE-клітини необхідні для росту і диференціювання, а також для регулювання гомеостазу секреторних процесів у зрілій передміхуровій залозі.

Під впливом несприятливих факторів, зокрема дії на організм СВМ відбувається порушення регуляторних механізмів у ПЗ, що спричиняє збільшення кількості HE-клітин, підвищення продукції ХгА. Активація

нейроендокринної регуляції в тканині ПЗ спочатку призводить до певного відновлення гомеостазу – на 30 добу експерименту спостерігається часткове відновлення секреторної функції ПЗ, знижується активність процесів десквамації епітелію. В пізні терміни дослідження (60 доба) відбувається формування патологічно замкнутого процесу, що проявляється порушенням мікроциркуляції внаслідок вазодилатації та стазу крові в судинах ПЗ, які виникають у результаті впливу біологічно активних пептидів НЕ-клітин. Порушення мікроциркуляції призводить до гіпоксії в тканині ПЗ, яка поглиблює патологічні зміни викликані впливом СВМ, а порушення гомеостазу ПЗ в свою чергу стимулює утворення нових НЕ-клітин. Таким чином, регуляторні пептиди і біогенні аміни НЕ-клітин можуть виконувати роль регуляторів нормального функціонування залози. З іншої сторони, ці речовини в тій чи іншій мірі приймають участь у патогенезі морфофункціональних порушень у ПЗ, які виникають під впливом СВМ (рис. 4.4).

Отже, аналіз даних літератури та результати проведеного дослідження свідчить про те, що саме клітини дифузної нейроендокринної системи відіграють важливу роль в механізмі адаптації та розвитку дисфункцій ПЗ, які виникають в умовах впливу комбінації СВМ. Секреція НЕ-клітинами вазоактивних з'єднань та їх локальне накопичення в тканині ПЗ призводить до мікроциркуляторних порушень, гіпоксії, розвитку метаболічного ацидозу та інших порушень обмінних процесів у різних клітинах, у тому числі – регуляторах гомеостазу. Кінцевим результатом таких змін є дезорганізація

нейрогуморального регулювання функціональних параметрів ПЗ та судинної системи і формування патологічного кола, яке посилює первинні порушення.

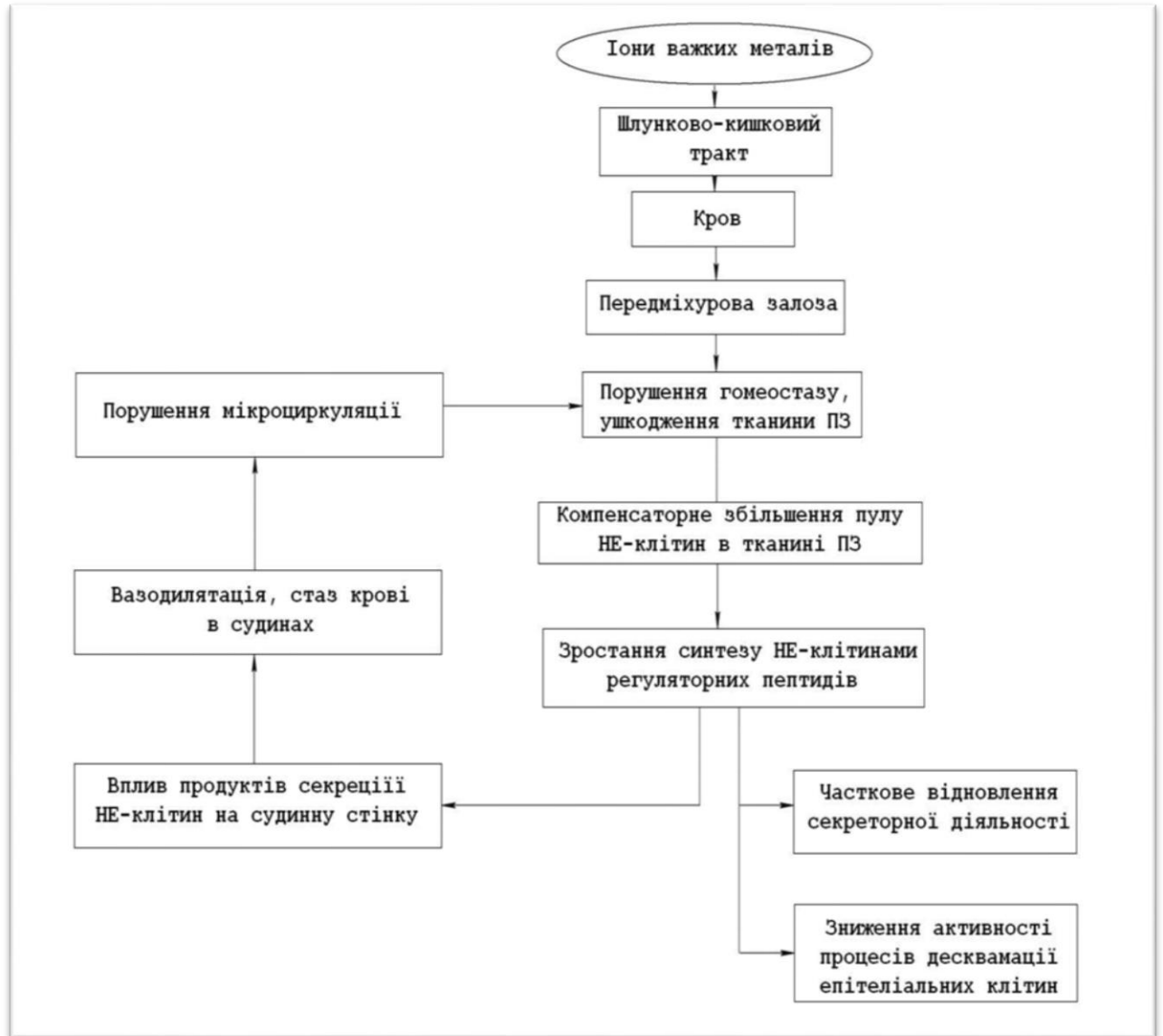


Рис. 4.4. Схема ролі нейроендокринної системи в порушенні морфогенезу ПЗ в умовах впливу СВМ.

Таким чином, результати проведеного дослідження показують, що вплив комбінації СВМ на організм викликає структурні зміни на всіх рівнях організації ПЗ з порушенням локальної нейроендокринної регуляції.

Матеріали розділу опубліковані у роботах:

1. Романюк А.М. Морфологічні зміни у статевих органах (сім'яники, передміхурова залоза) в умовах впливу на організм солей важких металів / А.М. Романюк, С.В. Сауляк, Ю.В. Москаленко, О.К. Романюк, А.О. Шкрюба // Таврический медико-биологический вестник, - 2013.-Т.16, No 1, ч.1 . – С.210-211.
2. Романюк А.М., Шкрюба А.О. Морфогенез передміхурової залози щурів у віковому аспекті // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, No 2. – С. 79-81.
3. Романюк А. М. Морфофункціональні зміни передміхурової залози в умовах впливу солей важких металів у віковому аспекті / А.М. Романюк, А.О. Шкрюба. // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, No 4. – С. 52-56.
4. Шкрюба А.О. Вплив солей важких металів на морфогенез нейроендокринних клітин передміхурової залози / А. О. Шкрюба. // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2015. – 3(1). – С. 57-62.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальну наукову задачу – встановлені морфофункціональні особливості будови передміхурової залози щурів різних вікових серій в умовах впливу солей важких металів. Під час дослідження були виявлені загальні залежності морфофункціональних перетворень і специфічні особливості морфогенезу передміхурової залози в умовах гіпермікроелементозу.

1. У статевонезрілих щурів контрольної групи спостерігаються швидкі темпи зростання лінійно-вагових показників передміхурової залози, диференціації паренхіми і стромы, активізації секреторної діяльності. Передміхурова залоза статевозрілих інтактних щурів характеризується стабільністю морфофункціональних показників. У передміхуровій залозі старечих щурів контрольної групи виявлялися виразні інволютивні зміни у вигляді атрофічних та дистрофічних змін епітелію, розростання сполучної тканини, зниження секреторної активності епітелію.

2. Передміхурова залоза щурів усіх вікових серій під впливом солей важких металів зазнає виразних змін на всіх рівнях її структурної організації. Відбувається збільшення органометричних показників передміхурової залози у щурів усіх вікових серій. Найбільш виразні зміни органометричних параметрів виявлені у старечих тварин, коли після 60 діб впливу солей важких металів довжина правої вентральної частки передміхурової залози збільшувалася на 16,68% ($p<0,01$), ширина - на 20,25% ($p<0,01$), товщина – на 17,21% ($p<0,01$). Маса залози у статевонезрілих, статевозрілих та старечих експериментальних тварин достовірно зростала відносно контролю на 9,2% ($p<0,05$), 6,81% ($p<0,01$) та 5,07% ($p<0,01$) після 15 діб експерименту, на 11,12% ($p<0,01$), 7,57% ($p<0,01$) та 9,14% ($p<0,01$) після 30 діб, на 17,97% ($p<0,01$), 10,86% ($p<0,01$) та 19,07% ($p<0,01$) після 60 діб впливу солей важких металів відповідно.. Характер і ступінь виразності змін залежить як від тривалості впливу комбінації солей важких металів так і від віку тварин.

3. Модельований мікроелементоз викликав достовірні відхилення морфометричних показників простати від контрольних значень. Так, об'єм сполучнотканинної строми в тканині передміхурової залози статевонезрілих статевозрілих і старечих щурів за 15 діб впливу комбінації солей важких металів, у порівнянні з інтактними тваринами, збільшився на 3,91% ($p < 0,01$), 7,17% ($p < 0,01$) та 14,49% ($p < 0,01$) відповідно, через 30 діб – на 6,89% ($p < 0,01$), 8,02% ($p < 0,01$) та 16,14% ($p < 0,01$) відповідно, а за 60 діб зростання експериментальних даних над контролем склала 13,17% ($p < 0,01$), 10,23% ($p < 0,01$) та 20,89% ($p < 0,01$) відповідно. Висота епітелію простатичних залоз у період з 15 по 60 добу експерименту знижувалася у порівнянні з контрольними параметрами на 6,02-14,95% ($p < 0,01$) у статевозрілих щурів, на 4,18-11,13% ($p < 0,01$) у статевозрілих щурів та на 7,83-21,19% ($p < 0,01$) у старечих тварин.

4. Максимальні морфологічні зміни у передміхуровій залозі спостерігалися на 60 добу експерименту у тварин усіх вікових серій. Найменше змінювалися показники статевозрілих щурів, що відображає зрілість компенсаторно-приспосувальних механізмів і стійкість морфологічної системи передміхурової залози. Найбільше відхилення морфометричних параметрів було зареєстровано у старечих тварин, що пояснюється зниженням адаптаційних властивостей залози внаслідок інволютивних змін.

5. Під впливом досліджуваної комбінації солей важких металів змінюється мікроелементний склад тканини передміхурової залози, що відображається на морфофункціональному стані органа. За умов надлишкового надходження в організм солей міді, заліза, марганцю, цинку, хрому та свинцю відбувається зниження вмісту цинку при накопиченні інших досліджуваних мікроелементів. Найбільше накопичується марганець, хром та свинець (у статевонезрілих на 55,24-96,69% ($p < 0,01$), 141,30-290,91% ($p < 0,01$), 884,00-1228,13% ($p < 0,01$) відповідно, у статевозрілих на 24,36-89,40% ($p < 0,01$), 118,97-235,59% ($p < 0,01$), 516,67-903,64% ($p < 0,01$) відповідно, у старечих на 55,19-124,32% ($p < 0,01$), 261,90-520,63% ($p < 0,01$), 878,87-1766,67% ($p < 0,01$)).

відповідно, у порівнянні з показниками контрольних груп тварин. Найбільш виразні зміни хімічного складу тканини передміхурової залози були виявлені на 60 добу експерименту, що підтверджує кумулятивність досліджуваних важких металів.

б. В умовах гіпермікроелементозного стану відбувається збільшення популяції нейроендокринних клітин у тканині передміхурової залози піддослідних щурів усіх вікових серій. На 60 добу експерименту площа експресії хромограніну А у статевонезрілих, статевозрілих і старечих щурів була більшою на 21,36% ($p < 0,01$), 15,36% ($p < 0,01$) та 26,04% ($p < 0,01$) відповідно, у порівнянні з інтактними тваринами. Встановлено корелятивний зв'язок між інтенсивністю експресії хромограніну А та глибиною морфологічних змін у передміхуровій залозі, що свідчить про важливу роль дифузної нейроендокринної системи та основних сигнальних молекул в локальній регуляції гомеостазу передміхурової залози та патогенезі ураження простати в умовах впливу солей важким металів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Результати проведеного експериментального дослідження мають суттєве значення для нормальної та патологічної анатомії, оскільки розширюють наявні знання щодо впливу солей важких металів на передміхурову залозу. Отримані дані представляють собою нові знання, які розкривають особливості перебудов структурних компонентів передміхурової залози в умовах гіпермікроелементозу.
2. Матеріали дисертації доповнюють відповідні розділи навчального матеріалу на кафедрах анатомії людини, гістології, ендокринології, патологічної анатомії, терапії, а також можуть використовуватися у науковій роботі цих кафедр.
3. Розуміння особливостей уражуючого впливу солей важких металів на передміхурову залозу створює теоретичну основу для пошуку і розробки адекватних методів корекції даного стану.
4. Динаміка рівня експресії хромограніну А може слугувати важливим показником ураження тканини передміхурової залози в умовах впливу солей важких металів. Імуногістохімічне дослідження можна використовувати як додатковий об'єктивний діагностичний метод для визначення ступеня ураження передміхурової залози за умов впливу на організм солей важких металів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – Москва: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Авцын А. П. Микроэлементозы человека / А. П. Авцын. – Москва: Медицина, 1991. – 496 с.
3. Агмазов Д. А. К вопросу о возрастных особенностях строения предстательной железы человека в молодом и старческом возрасте / Д. А. Агмазов – Целиноград, 1968. – С. 294–296.
4. Андрейчиков А. В. Сравнительная гистотопографическая характеристика центральной и переходной зон предстательной железы / А. В. Андрейчиков, Н. С. Горбунов, М. А. Фирсов. // Фундаментальные исследования. – 2004. – №1. – С. 98–99.
5. Бадлуев Э. Б. Строение и некоторые гистохимические показатели предстательной железы кролика / Э. Б. Бадлуев. // Морфология. – 2000. – №3. – С. 17.
6. Белковые маркеры спермоплазмы в лабораторной диагностике бесплодия при заболеваниях мужской репродуктивной системы / Н. А. Липатова, С. С. Раков, В. Г. Морозова, В. В. Евдокимов. // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – №2. – С. 15–16.
7. Боев В. М. Микроэлементы и доказательная медицина / В. М. Боев. – Москва: Медицина, 2005. – 208 с.
8. Бречка Н. М. Вплив препаратів з анаболічною дією на статеву систему самців щурів / Н. М. Бречка, О. М. Демченко // Проблеми ендокринної патології. – 2004. – № 3. – С. 90-98.
9. Великородний В. І. Зміни в гемомікроциркуляторному руслі передміхурової залози при її травматичному ушкодженні / В. І. Великородний // Зб. наукових праць III-го Національного конгресу АГЕТ України “Актуальні питання морфології”. – 2002. – Тернопіль: Укрмедкнига. – С. 49 - 50.

10. Волошина І. С. Вплив тіотриазоліну на морфометричні показники передміхурової залози та сім'яних пухирців статевонезрілих щурів після інгаляційної дії на організм толуолу / І. С. Волошина. // Український морфологічний альманах. – 2012. – №1. – С. 122–124.
11. Гінч О. В. Радіаційна обстановка на Сумщині / О.В. Гінч, Ю. В. Кук // Стан природного середовища та проблеми його охорони на Сумщині. – Суми, 1999. – С. 44 -52.
12. Глыбочко П. В. Морфологические маркеры биологического возраста предстательной железы / П. В. Глыбочко, Ю. Д. Алексеев, В. М. Попков // Морфологическая диагностика возрастных изменений мужских половых желез / – Саратов: Издательство СГМУ, 2007. – С. 27–48.
13. Глыбочко П. В. Нейроэндокринные аспекты онкогенеза в предстательной железе / П. В. Глыбочко, В. М. Попков. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – №1. – С. 164–170.
14. Гресь А. А. Морфологические особенности строения предстательной железы / А. А. Гресь, В. И. Вошула. // Здоровоохранение. – 1998. – №10. – С. 46–47.
15. Гриффин Д. Физиология эндокринной системы. Пер. с англ. / Д. Гриффин, С. Охеда. – Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2008. – 496 с.
16. Дедов И. И. Эндокринология / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. Ф. Фадеев. – Москва: ГЭОТАР-медицина, 2007. – 432 с.
17. Действие хелатирующих агентов на предстательную железу у крыс / [Ю. В. Ещенко, В. Д. Бовт, В. В. Новицкий та ін.]. // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – №3. – С. 65–67.
18. Державна служба статистики України - <http://www.ukrstat.gov.ua/>.
19. Зилов А. В. Возрастной гипогонадизм, особенности диагностики, клиники и лечения / А. В. Зилов, И. М. Шейлор, А. А. Гусова. // Фарматека. – 2007. – №11. – С. 30–37.
20. Комплексное исследование эякулята в диагностике заболеваний мужской репродуктивной системы / С. С.Раков, Н. Г. Ракова, Н. А.

- Липатова, В. В. Евдокимов. // Андрология и генитальная хирургия. – 2006. – №1. – С. 43–48.
21. Кутлуев М. М. Значение свободно-радикального окисления в патогенезе простатита / М. М. Кутлуев, Р. Р. Фархутдинов, Д. С. Громенко. // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – №3. – С. 109–111.
22. Кушлинский Н. Е. Метаболизм и механизм действия андрогенов / Н. Е. Кушлинский, В. Г. Дегтярь. – Москва: Издательство РАМН, 2005. – 182 с.
23. Ланських Є. В. Система екологічного моніторингу–основа екологічної безпеки держави / Є. В. Ланських, Н. М. Корнелюк. // Вісник ЧДТУ. – 2007. – №3. – С. 20–22.
24. Лугин И. А. Влияние иммобилизационного стресса на состояние тканевых регионов предстательной железы у молодых и зрелых крыс / И. А. Лугин, Б. В. Троценко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2006. – Т. 10 – № 2. – С. 348.
25. Лугин И. А. Влияние иммобилизационного стресса на состояние тканевых регионов предстательной железы у молодых и зрелых крыс / И. А. Лугин, Б. В. Троценко. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2006. – №2. – С. 348–351.
26. Люлько О. В. Вплив радіаційних факторів шахти „Нова” на вміст свинцю в крові і шерсті щурів та морфологічні зміни в нирках та сім’яниках експериментальних тварин / О. В. Люлько, В. П. Стусь, С. В. Берестенко. // Урологія. – 2003. – №4. – С. 59–65.
27. Максимов В. А. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы / В. А. Максимов. // Урология. – 2009. – №14. – С. 40.
28. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х. М. Марков. // Кардиология. – 2005. – №12. – С. 62–72.
29. Морфология экспериментального простатита, вызванного введением динитробензолсульфоуксусной кислоты / И. С.Цветков, В. А. Мхитаров, Е. В.

- Андреева, Е. В. Макарова. // Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии. – 2008. – С. 169–170.
30. Неймарк А. И. Патоморфологические изменения предстательной железы при вибрационной болезни / А. И. Неймарк, В. А. Ананьев, Н. А. Абдуллаев. // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – №6. – С. 145–150.
31. Николаев В. В. Биохимические исследования спермоплазмы при мужском бесплодии / В. В. Николаев, В. А. Строев, А. Ф. Астраханцев. // Урология и нефрология. – 1993. – №3. – С. 33–36.
32. Оптимизация диагностики воспалительных заболеваний предстательной железы на основе междисциплинарного подхода / И. А. Тюзиков, Е. А. Греков, С. Ю. Калинин, А. Г. Мартов. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – №1. – С. 51.
33. Особенности уровня половых стероидов в мозге и плазме крови у самцов и самок старых крыс в процессе формирования и угасания условного рефлекса / В. А. Сашков, Н. Б. Сельверова, Т. И. Джандарова, Е. А. Гырдымова. // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – №2. – С. 26–30.
34. Оцінка ушкоджуючої дії хронічного радіоактивного опромінення в малих дозах на репродуктивну функцію самців щурів в залежності від його потужності / Н. О. Карпенко, Л. В. Тарасенко, М. Ю. Алесіна, В. В. Деревець. // Проблеми ендокринної патології. – 2005. – №1. – С. 72 – 77.
35. Пастухова В.А. Особливості будови передміхурової залози щурів різного віку / В. А. Пастухова // Тавр. мед.-биол. вестн. - 2010. - 13, № 1. - С. 154-156.
36. Пауков В. С. Железы внутренней секреции при пьянстве и алкоголизме / В. С. Пауков, Ю. А. Ерохин // Архив патологии. – 2001. – № 3. – С. 21–26.
37. Переверзев А. С. Рак простаты / А. С. Переверзев, М. И. Коган. – Харьков: Факт, 2004. – 231 с.

38. Переверзев А. С. Симптомы нижних мочевых путей / А. С. Переверзев, В. А. Казлюк. – Харьков: Факт, 2009. – 431 с.
39. Петько И. А. Морфометрическая оценка железистых структур разных долек простаты в первый период зрелого возраста / И. А. Петько. // Весенние анатомические чтения: материалы науч. конф., посвящ. памяти доцента Н. Г. Назимовой. – 2014. – С. 100.
40. Печерский А. В. Частичный возрастной андрогенный дефицит: Учебное пособие / А. В. Печерский. – Санкт-Петербург: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 48 с.
41. Полякова Л. І. Зміни проліферації й апоптозу в передміхуровій залозі шурів під впливом блокатора андрогенних рецепторів флутаміду й індукторів інтерферону / Л. І. Полякова. // Патологія. – 2010. – №2. – С. 63–68.
42. Профилактическая нейроиммуноэндокринология / С. С. Коновалов, А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев, И. М. Кветной. – Санкт-Петербург: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008. – 346 с.
43. Райхлин Н. Т. АПУД-система: морфофункциональные основы участия регуляторных пептидов и биогенных аминов в физиологических и патологических процессах / Н. Т. Райхлин, И. М. Кветной, П. Д. Яковлева. // Регуляторные пептиды и биогенные амины: Радиобиологические и онкорadiологические аспекты: Сб. научных трудов. – 1992. – С. 6–28.
44. Роль хромогранина А в диагностике рака предстательной железы / [А. В. Сивков, Н. Г. Кешишев, Г. Д. Ефремов та ін.]. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – №3. – С. 68–70.
45. Романюк А. М. Морфогенез передміхурової залози шурів у віковому аспекті / А. М. Романюк, А. О. Шкрьоба. // Український морфологічний альманах. – 2014. – №2. – С. 79–81.
46. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов, Л. В. Лысенко. – Москва: Медицина, 1996. – 542 с.

47. Саяпина И. Ю. Долевая специфика ультраструктурной организации простаты крыс в норме и при остром холодовом стрессе / И. Ю. Саяпина, С. С. Целуйко. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – №2. – С. 108–113.
48. Саяпина И. Ю. Ремоделирование простаты крыс при адаптации к низким температурам и в отдаленные сроки после адаптации / И. Ю. Саяпина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 104.
49. Синельников Р. Д. "Атлас анатомии человека" в 4-х томах (изд. 7-е, испр. и доп.). Том 2-й. / Р. Д. Синельников, Я. Р. Синельников, А. Я. Синельников. – Москва: Новая волна, 2007. – 248 с.
50. Скальный А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. – Москва: ОНИКС 21 век, 2004. – 254 с.
51. Стан навколишнього природного середовища в Сумській області у 2008 році : доповідь. – Суми: ПКП «ЕлладаS», 2009. – 84 с.
52. Статистичний збірник «Довкілля України» за 2007 рік / Державний комітет статистики України; за ред. Ю. М. Остапчука. – Київ, 2008. – 216 с.
53. Структурная реорганизация предстательной железы при хроническом абактериальном простатите у работников химического производства / [Л. М. Непомнящих, Г. А. Лапий, А. В. Киптилов та ін.]. // Фундаментальные исследования. – 2014. – №7. – С. 133–137.
54. Тиктинский О. Л. Андрология / О. Л. Тиктинский, В. В. Михайличенко. – Санкт-Петербург: Медиа Пресс, 1999. – 464 с.
55. Усович А. К. Микрососудисто-железисто-мышечные комплексы простаты человека в онтогенезе / А. К. Усович. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – №4. – С. 27–33.
56. Хвесик М. А. Екологічна криза в Україні: соціально-економічні наслідки та шляхи їх подолання / М. А. Хвесик, А. В. Степаненко. // Економіка України. – 2014. – №1. – С. 74–86.

57. Хинман Ф. Оперативная урология: атлас: пер. с англ./под ред //ЮГ Аляева, ВА Григоряна. М.: Геотар-Мед. – 2001 – 1192 с.
58. Цветков И. С. Иммуноморфологические особенности хронического экспериментального аутоиммунного простатита при гиперандрогемии / И. С. Цветков, О. В. Макарова, В. А. Мхитаров. // Медицинская иммунология. – 2011. – №4. – С. 341–342.
59. Чекалова А. О. Хронічний атиповий проліферативний простатит, що розвивається під впливом довгострокової дії малих доз іонізуючого опромінення після аварії на ЧАЕС / А. О. Чекалова, В. М. Благодаров, А. М. Романенко, Пірко Харконен // Патологія . - 2010. - Т. 7, № 2. - С. 59-62.
60. Юров М. А. Простата и лимфатические узды при венозном застое, алкогольной интоксикации и фитокоррекции / М. А. Юров, В. В. Асташов, О. В. Казаков. // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – №4. – С. 89–94.
61. A dot-blot-immunoassay for semen identification using a polyclonal antibody against semenogelin, a powerful seminal marker / [I. Sato, M. Yoshiike, T. Yamasaki та ін.]. // Forensic science international. – 2001. – №1. – С. 27–34.
62. Acid phosphatases / [H. Bull, P. G. Murray, D. Thomas та ін.]. // Molecular Pathology. – 2002. – №2. – С. 65.
63. Age-dependent and lobe-specific spontaneous hyperplasia in the brown Norway rat prostate / [P. P. Banerjee, S. Banerjee, J. M. Lai та ін.]. // Biology of reproduction. – 1998. – №5. – С. 1163–1170.
64. Aktuelle morphologische und funktionelle Aspekte der Prostata / [G. Aumüller, H. W. Goebel, M. Bacher та ін.]. // Verh Dtsch Ges Pathol. – 1993. – №77. – С. 1–18.
65. Alexander F. E. The rise in prostate cancer: myth or reality? / F. E. Alexander, P. Boyle // Epidemiology of Prostate Disease / F. E. Alexander, P. Boyle. – Berlin: Springer, 1995. – (Springer Berlin Heidelberg). – С. 192–201.

66. Anatomy and histology of the lower urinary tract / W. Pradidarcheep, C. Wallner, N. F. Dabhoiwala, W. H. Lamers // *Urinary Tract* / – Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2011. – C. 117–148.
67. Auld D. S. The ins and outs of biological zinc sites / D. S. Auld. // *Biometals*. – 2009. – №1. – C. 141–148.
68. Aumuller G. Functional morphology of the prostate / G. Aumuller. // *Urology*. – 1989. – №6. – C. 306–310.
69. Bacterial prostatitis / [F. M. Wagenlehner, A. Pilatz, T. Bschiepfer та ін.]. // *World journal of urology*. – 2013. – №4. – C. 711–716.
70. Balk S. P. Biology of prostate-specific antigen / S. P. Balk, Y. J. Ko, G. J. Bubley. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – №2. – C. 383–391.
71. Battaglia S. Age-related distribution of endocrine cells in the human prostate: a quantitative study / S. Battaglia, A. M. Casali, A. R. Botticelli. // *Virchows Archiv*. – 1994. – №2. – C. 165–168.
72. Bene M. C. Immunoglobulin-producing cells in human prostate / M. C. Bene, A. Studer, G. Faure. // *The Prostate*. – 1988. – №2. – C. 113–117.
73. Billis A. Prostatic atrophy: clinicopathological significance / A. Billis. // *International braz j urol*. – 2010. – №4. – C. 401–409.
74. Bonkhoff H. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model / H. Bonkhoff, K. Remberger. // *The Prostate*. – 1996. – №2. – C. 98–106.
75. Bonkhoff H. Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells / H. Bonkhoff, U. Stein, K. Remberger. // *Human pathology*. – 1995. – №2. – C. 167–170.
76. Bonkhoff H. The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate / H. Bonkhoff, U. Stein, K. Remberger. // *The Prostate*. – 1994. – №3. – C. 114–118.
77. Bosch J. L. Parameters of prostate volume and shape in a community-based population of men 55 to 74 years old / J. L. Bosch. // *Epidemiological and pathophysiological aspects of benign prostatic hyperplasia*. – 1994. – C. 33.

78. Brinkmann A. O. Molecular basis of androgen insensitivity / A. O. Brinkmann. // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2001. – №1. – С. 105–109.
79. Cadmium-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells / [W. E. Achanzar, B. A. Diwan, J. Liu та ін.]. // *Cancer Research*. – 2001. – №61. – С. 455 – 458.
80. Calcitonin and calcitonin gene-related peptide in the human prostate gland / [P. A. Abrahamsson, N. Dizeyi, P. Alm та ін.]. // *The Prostate*. – 2000. – №3. – С. 181–186.
81. Cancer statistics, 2014 / S.Rebecca, M. Jiemin, Z. Zhaohui, J. Ahmedin. // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2014. – №1. – С. 9–29.
82. Catecholamine Release–Inhibitory Peptide Catestatin (Chromogranin A352–372) Naturally Occurring Amino Acid Variant Gly364Ser Causes Profound Changes in Human Autonomic Activity and Alters Risk for Hypertension / [F. Rao, G. Wen, J. R. Gayen та ін.]. // *Circulation*. – 2007. – №17. – С. 2271–2281.
83. CCK-containing paraneurons in human adenomatous prostate / [A. Cecio, T. Cocca, M. T. Masotti та ін.]. // *Bioscience reports*. – 1993. – №5. – С. 251–258.
84. Cell differentiation lineage in the prostate / [Y. Wang, S. W. Hayward, M. Cao та ін.]. // *Differentiation*. – 2001. – №4. – С. 270–279.
85. Characterization of subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications in the diagnosis and treatment of male infertility / [M. Ollero, E. Gil-Guzman, M. C. Lopez та ін.]. // *Human Reproduction*. – 2001. – №9. – С. 1912–1921.
86. Chromogranins A and B and secretogranin II: evolutionary and functional aspects / [M. Montero-Hadjadje, S. Vaingankar, S. Elias та ін.]. // *Acta physiologica*. – 2008. – №2. – С. 309–324.
87. Comparison of the zones of the human prostate with the seminal vesicle: morphology, immunohistochemistry, and cell kinetics / [I. Laczkó, D. L. Hudson, A. Freeman та ін.]. // *The prostate*. – 2005. – №3. – С. 260–266.

88. Corona G. et al. Age-Related Changes in General and Sexual Health in Middle-Aged and Older Men: Results from the European Male Ageing Study (EMAS) / [G. Corona, D. M. Lee, G. Forti та ін.]. // *The journal of sexual medicine*. – 2010. – №4. – С. 1362–1380.
89. Correlation between histopathological form and the degree of neuroendocrine differentiations in prostate cancer / [E. V. Bocan, S. I. Sarb, O. Mederle та ін.]. // *Rom J Morphol Embryol*. – 2011. – №4. – С. 1215–1218.
90. Correlation of three immunohistochemically detected markers of neuroendocrine differentiation with clinical predictors of disease progression in prostate cancer / [M. H. Ather, F. Abbas, N. Faruqui та ін.]. // *BMC urology*. – 2008. – №1. – С. 21.
91. Costello A. J. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves / A. J. Costello, M. Brooks, O. J. Cole. // *BJU international*. – 2004. – №7. – С. 1071–1076.
92. Costello L. C. Mitochondrial function, zinc, and intermediary metabolism relationships in normal prostate and prostate cancer / L. C. Costello, R. B. Franklin, P. Feng. // *Mitochondrion*. – 2005. – №3. – С. 143–153.
93. Costello L. C. The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots / L. C. Costello, R. B. Franklin. // *Molecular cancer*. – 2006. – №1. – С. 17.
94. De Marzo A. M. Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis / A. M. De Marzo, Y. Nakai, W. G. Nelson. // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. – 2007. – №5. – С. 398–400.
95. Determination of the site of metabolism of total, free, and complexed prostate-specific antigen / [S. Kilic, S. Yalcinkaya, E. Guntekin та ін.]. // *Urology*. – 1998. – №3. – С. 470–473.
96. Distribution of high chromogranin A serum levels in patients with nonmetastatic and metastatic prostate adenocarcinoma / [A. Sciarra, F. Di Silverio, A. M. Autran та ін.]. // *Urologia internationalis*. – 2008. – №2. – С. 147–151.

97. Duncan M. W. Proteomics of semen and its constituents / M. W. Duncan, H. S. Thompson. // *PROTEOMICS-Clinical Applications*. – 2007. – №8. – С. 861–875.
98. Effects of hormones on the prostate in adult and aging men and animals / [F. Sinowatz, W. Amselgruber, J. Plendl та ін.]. // *Microscopy research and technique*. – 1995. – №4. – С. 282–292.
99. Elo J. P. Molecular genetics of prostate cancer / J. P. Elo, T. Visakorpi. // *Annals of medicine*. – 2001. – №2. – С. 130–141.
100. Expression of antimicrobial defensins in the male reproductive tract of rats, mice, and humans / [E. Com, F. Bourgeon, B. Evrard та ін.]. // *Biology of reproduction*. – 2003. – №1. – С. 95–104.
101. Fraser L. R. Role of fertilization promoting peptide (FPP) in modulating mammalian sperm function / L. R. Fraser. // *Front Biosci*. – 1998. – №3. – С. 1187–91.
102. Free and complexed prostate-specific antigen (PSA): in vitro stability, epitope map, and development of immunofluorometric assays for specific and sensitive detection of free PSA and PSA-alpha 1-antichymotrypsin complex / [K. Pettersson, T. Piironen, M. Seppälä та ін.]. // *Clinical chemistry*. – 1995. – №10. – С. 1480–1488.
103. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / [M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol та ін.]. // *The international journal of biochemistry & cell biology*. – 2007. – №1. – С. 44–84.
104. Functional anatomy of the prostate: implications for treatment planning / [P. W. McLaughlin, S. Troyer, S. Berri та ін.]. // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2005. – №2. – С. 479–491.
105. Getzenberg R. H. Tissue specificity of the hormonal response in sex accessory tissues is associated with nuclear matrix protein patterns / R. H. Getzenberg, D. S. Coffey. // *Molecular Endocrinology*. – 1990. – №9. – С. 1336–1342.

106. Goyer R. A. Toxic and essential metal interactions / R. A. Goyer. // Annual review of nutrition. – 1997. – №1. – С. 37–50.
107. Griffiths K. The regulation of prostatic growth / K. Griffiths // Molecular Biology of Prostate Cancer – Berlin: de Gruyter, 1998. – С. 9.
108. Growth factors as mediators of androgen action during the development of the male urogenital tract / [G. R. Cunha, B. Foster, A. Thomson та ін.]. // World journal of urology. – 1995. – №5. – С. 264–276.
109. GSSAB Investigators' Group: Sexual problems among women and men aged 40–80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors / [E. O. Laumann, A. Nicolosi, D. B. Glasser та ін.]. // Int J Impot Res. – 2005. – Т. 17. – №1. – С. 39–57.
110. Guess H. A. Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer / H. A. Guess. // Epidemiologic reviews. – 2013. – Т. 23. – №1. – С. 152–158.
111. Hansson J. Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate / J. Hansson, P. A. Abrahamsson. // Annals of oncology. – 2001. – №2. – С. S145–S152.
112. Hayward S. W. Approaches to modeling stromal-epithelial interactions / S. W. Hayward. // The Journal of urology. – 2002. – №3. – С. 1165–1172.
113. Hayward S. W. Normal development and carcinogenesis of the prostate / S. W. Hayward, G. R. Cunha, R. Dahiya. // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1996. – №1. – С. 50–62.
114. Hayward S. W. The prostate: development and physiology / S. W. Hayward, G. R. Cunha. // Radiologic Clinics of North America. – 2000. – №1. – С. 1–14.
115. Helle K. B. The granin family of uniquely acidic proteins of the diffuse neuroendocrine system: comparative and functional aspects / K. B. Helle. // Biological Reviews. – 2004. – №4. – С. 769–794.
116. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development / P. C. Marker, A. A. Donjacour, R. Dahiya, G. R. Cunha. // Developmental biology. – 2003. – №2. – С. 165–174.

117. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development / P. C. Marker, A. A. Donjacour, R. Dahiya, G. R. Cunha. // *Developmental biology*. – 2003. – №2. – С. 165–174.
118. Huang L. Decreased intracellular zinc in human tumorigenic prostate epithelial cells: a possible role in prostate cancer progression / L. Huang, C. P. Kirschke, Y. Zhang. // *Cancer cell international*. – 2006. – №1. – С. 10.
119. Huttner W. B. The granin-(chromogranin/secretogranin) family / W. B. Huttner, H. H. Gerdes, P. Rosa. // *Trends in biochemical sciences*. – 1991. – №16. – С. 27–30.
120. Immunocytochemical comparison of cultured normal epithelial prostatic cells with prostatic tissue sections / [O. Cussenot, P. Berthon, B. Cochand-Priollet та ін.]. // *Experimental cell research*. – 1994. – №1. – С. 83–92.
121. Immunohistochemical localization of chromogranins A and B and secretogranin II in normal, hyperplastic and neoplastic prostate / [K. W. Schmid, B. Helpap, M. Tötsch та ін.]. // *Histopathology*. – 1994. – №3. – С. 233–239.
122. Inhibition of parathyroid hormone secretion by amino-terminal chromogranin peptides / J. Russell, P. Gee, S. M. Liu, R. H. Angeletti. // *Endocrinology*. – 1994. – №1. – С. 337–342.
123. Interactions between toxic (As, Cd, Hg and Pb) and nutritional essential (Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Se, Zn) elements in the tissues of cattle from NW Spain / [M. L. Alonso, F. P. Montaña, M. Miranda та ін.]. // *BioMetals*. – 2004. – №4. – С. 389–397.
124. Iwamura M. Parathyroid hormone-related protein is expressed by prostatic neuroendocrine cells / M. Iwamura, P. A. di Sant'agnese, G. Wu. // *Urology*. – 1994. – №5. – С. 667–674.
125. Kasper S. Exploring the origins of the normal prostate and prostate cancer stem cell / S. Kasper. // *Stem cell reviews*. – 2008. – №3. – С. 193–201.
126. Killam A. L. Role of α 1-adrenoceptors and 5-HT 2 receptors in serotonin-induced contraction of rat prostate: autoradiographical and functional studies /

- A. L. Killam, S. W. Watts, M. L. Cohen. // *European journal of pharmacology*. – 1995. – №1. – C. 7–14.
127. Koeslag J. H. The chromogranins and the counter-regulatory hormones: do they make homeostatic sense? / J. H. Koeslag, P. T. Saunders, J. A. Wessels. // *The Journal of physiology*. – 1999. – №3. – C. 643–649.
128. Kumar V. L. Prostate gland: structure, functions and regulation / V. L. Kumar, P. K. Majumder. // *International urology and nephrology*. – 1995. – №3. – C. 231–243.
129. Kumon H. Detection of a local prostatic immune response to bacterial prostatitis / H. Kumon. // *Infection*. – 1992. – №3. – C. S236–S238.
130. Lipsky B. A. Prostatitis and urinary tract infection in men: what's new; what's true? / B. A. Lipsky. // *The American journal of medicine*. – 1999. – №3. – C. 327–334.
131. Lobe-specific apoptotic cell death in rat prostate after androgen ablation by castration / [P. P. Banerjee, S. Banerjee, K. I. Tilly та ін.]. // *Endocrinology*. – 1995. – №10. – C. 4368–4376.
132. Lopez A. D. et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data / [A. D. Lopez, C. D. Mathers, M. Ezzati та ін.]. // *The Lancet*. – 2006. – №9524. – C. 1747–1757.
133. Mahapatra N. R. Catestatin is a novel endogenous peptide that regulates cardiac function and blood pressure / N. R. Mahapatra. // *Cardiovascular research*. – 2008. – №80. – C. 330–338.
134. Malm J. Biochemistry of prostate specific antigen, PSA / J. Malm, H. Lilja. // *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. – 1995. – №221. – C. 15–22.
135. Martikainen P. A morphometric analysis of rat ventral prostate in organ culture / P. Martikainen, J. Suominen. // *The Anatomical Record*. – 1983. – №2. – C. 279–288.
136. Massague J. Membrane-anchored growth factors / J. Massague, A. Pandiella. // *Annual review of biochemistry*. – 1993. – №1. – C. 515–541.

137. McNeal J. E. The zonal anatomy of the prostate / J. E. McNeal. // *The Prostate*. – 1981. – №1. – С. 35–49.
138. Mora G. R. Ligand dependent and independent activation of the androgen receptor / G. R. Mora, D. J. Tindall. // *Prostate Cancer*. – 2001. – С. 219–239.
139. Morphological changes and oxidative stress in rat prostate exposed to a non-carcinogenic dose of cadmium / [S. M. Alvarez, N. N. Gómez, L. Scardapane та ін.]. // *Toxicology letters*. – 2004. – №3. – С. 365–376.
140. Mukerjee B. Morphometric study of rat prostate in normal and under stressed condition / B. Mukerjee, T. Rajan. // *J Anat*. – 2004. – №2. – С. 29–34.
141. Natural history of benign prostatic hyperplasia and risk of prostatectomy: The Baltimore Longitudinal Study of Aging / H. M. Arrighi, E. J. Metter, H. A. Guess, J. L. Fozzard. // *Urology*. – 1991. – №1. – С. 4–8.
142. Neuroendocrine Cells and Peptidergic Innervation in Human and Rat Prostate / [L. Santamaría, I. Ingelmo, L. Alonso та ін.]. – Berlin: Springer Science & Business Media, 2007. – 80 с.
143. Neuroendocrine cells in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate / M. A. Noordzij, G. J. van Steenbrugge, T. H. van der Kwast, F. H. Schröder. // *Urological research*. – 1995. – №6. – С. 333–341.
144. Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? / [A. Sciarra, G. Mariotti, V. Gentile та ін.]. // *BJU international*. – 2003. – №5. – С. 438–445.
145. Neuropeptide receptor status in human tumor cell lines / [T. Petit, K. K. Davidson, R. A. Lawrence та ін.]. // *Anti-cancer drugs*. – 2001. – №2. – С. 133–136.
146. New perspective in the management of neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma / [A. Sciarra, A. Cardi, C. Dattilo та ін.]. // *International journal of clinical practice*. – 2006. – №4. – С. 462–470.
147. New perspective in the management of neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma / [A. Sciarra, A. Cardi, C. Dattilo та ін.]. // *International journal of clinical practice*. – 2006. – №4. – С. 462–470.

148. Oteiza P. I. Zinc, oxidant-triggered cell signaling, and human health / P. I. Oteiza, G. G. Mackenzie. // *Molecular aspects of medicine*. – 2005. – №4. – С. 245–255.
149. Owen D. H. A review of the physical and chemical properties of human semen and the formulation of a semen simulant / D. H. Owen, D. F. Katz. // *Journal of andrology*. – 2005. – №4. – С. 459–469.
150. Pancholi V. Multifunctional α -enolase: its role in diseases / V. Pancholi. // *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. – 2001. – №7. – С. 902–920.
151. Pearse A. G. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept / A. G. Pearse. // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. – 1969. – №5. – С. 303–313.
152. Phospholipid composition of human sperm and seminal plasma in relation to sperm fertility / [N. M. Gulaya, V. M. Margitich, N. M. Govseeva та ил.]. // *Systems Biology in Reproductive Medicine*. – 2001. – №3. – С. 169–175.
153. Picazo M. L. Formas especiales de carcinoma de próstata / M. L. Picazo. // *Patología*. – 1996. – №2. – С. 153–157.
154. Poiani A. Complexity of seminal fluid: a review / A. Poiani. // *Behavioral Ecology and Sociobiology*. – 2006. – №3. – С. 289–310.
155. Presence of calcitonin-like immunoreactivity (iCT) in human prostate gland: Evidence for iCT secretion by cultured prostate cells / [G. V. Shah, M. J. Noble, M. Austenfeld та ил.]. // *The Prostate*. – 1992. – №2. – С. 87–97.
156. Pretl K. Zur frage der endokrinie der menschlichen vorsteherdruse / K. Pretl. // *Virchows Arch (Pathol Anat)*. – 1944. – T. 392. – С. 392–404.
157. Prins G. S. Androgen Receptor Localization in Different Cell Types of the Adult Rat Prostate / G. S. Prins, L. Birch, G. L. Greene. // *Endocrinology*. – 1991. – №6. – С. 3187–3199.
158. Prins G. S. Immunocytochemical analysis of androgen receptor along the ducts of the separate rat prostate lobes after androgen withdrawal and

- replacement / G. S. Prins, L. Birch. // *Endocrinology*. – 1993. – №1. – C. 169–178.
159. Proliferative activity and branching morphogenesis in the human prostate: A closer look at pre-and postnatal prostate growth / [Y. Xue, G. Sonke, C. Schoots та ін.]. // *The Prostate*. – 2001. – №2. – C. 132–139.
160. Prostate cancer in African American men is associated with downregulation of zinc transporters / [I. Rishi, H. Baidouri, J. A. Abbasi та ін.]. // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. – 2003. – №3. – C. 253–260.
161. Prostate epithelial cell fate / [R. J. Matusik, R. J. Jin, Q. Sun та ін.]. // *Differentiation*. – 2008. – №6. – C. 682–698.
162. Raikhlin N. T. The APUD system (diffuse endocrine system) in normal and pathological states / N. T. Raikhlin, I. M. Kvetnoy. // *Sov. Sci. Rev. F. Physiol. Gen. Biol.*. – 1994. – №8. – C. 1–44.
163. Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate / H. Bonkhoff, N. Wernert, G. Dhom, K. Remberger. // *The Prostate*. – 1991. – №2. – C. 91–98.
164. Relative immunosuppressive activity of human seminal prostaglandins / [G. Skibinski, R. W. Kelly, C. M. Harrison та ін.]. // *Journal of reproductive immunology*. – 1992. – №2. – C. 185–195.
165. Role of p63 and basal cells in the prostate / T. Kurita, R. T. Medina, A. A. Mills, A. A. Cunha. // *Development*. – 2004. – №20. – C. 4955–4964.
166. Rosa P. The granin protein family: markers for neuroendocrine cells and tools for the diagnosis of neuroendocrine tumors / P. Rosa, H. H. Gerdes. // *Journal of endocrinological investigation*. – 1994. – №3. – C. 207–225.
167. Salamon S. Storage of ram semen / S. Salamon, W. M. Maxwell. // *Animal Reproduction Science*. – 2000. – №1. – C. 77–111.
168. Sant'Agnes D. Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review of morphologic aspects / D. Sant'Agnes, P. Anthony. // *Urology*. – 1998. – №5. – C. 121–124.

169. Schlesinger C. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice / C. Schlesinger, D. G. Bostwick, K. A. Iczkowski. // *The American journal of surgical pathology*. – 2005. – №9. – C. 1201–1207.
170. Schonhoff S. E. Minireview: Development and differentiation of gut endocrine cells / S. E. Schonhoff, M. Giel-Moloney, A. B. Leiter. // *Endocrinology*. – 2004. – №6. – C. 2639–2644.
171. Sciavolino P. J. Molecular biology of prostate development and prostate cancer / P. J. Sciavolino, C. Abate-Shen. // *Annals of medicine*. – 1998. – №4. – C. 357–368.
172. Semiquantitative morphology of human prostatic development and regional distribution of prostatic neuroendocrine cells / [G. Aumüller, M. Leonhardt, H. Renneberg та ін.]. // *The Prostate*. – 2001. – №2. – C. 108–115.
173. Serotonin and morphogenesis / D. L. Shuey, T. W. Sadler, H. Tamir, J. M. Lauder. // *Anatomy and embryology*. – 1993. – №1. – C. 75–85.
174. Serotonin-, somatostatin- and chromogranin A-containing cells of the urethro-prostatic complex in the sheep. An immunocytochemical and immunofluorescent study / A. Vittoria, E. La Mura, T. Cocca, A. Cecio. // *Journal of anatomy*. – 1990. – №171. – C. 169.
175. Seuwen K. Serotonin as a growth factor / K. Seuwen, J. Pouyssegur. // *Biochemical pharmacology*. – 1990. – №6. – C. 985–990.
176. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants / H. Sies. // *Experimental physiology*. – 1997. – №2. – C. 291–295.
177. Singh J. Stereological evaluation of mouse prostate development / J. Singh, Q. Zhu, D. J. Handelsman. // *Journal of andrology*. – 1999. – №2. – C. 251–258.
178. Stromal and acinar components of the transition zone in normal and hyperplastic human prostate / M. A. Chagas, M. A. Babinski, W. S. Costa, F. J. Sampaio. // *BJU international*. – 2002. – №7. – C. 699–702.

179. Stromal development in the ventral prostate, anterior prostate and seminal vesicle of the rat / [S. W. Hayward, P. C. Haughney, L. S. Baskin та ін.]. // *Cells Tissues Organs*. – 1996. – №2. – С. 94–103.
180. Stromal-epithelial interactions in early neoplasia / A. Y.Liu, L. E. Pascal, R. Z. Vêncio, E. F. Vêncio. // *Cancer Biomarkers*. – 2011. – №1. – С. 141–155.
181. Taupenot L. The chromogranin–secretogranin family / L. Taupenot, K. L. Harper, D. T. O'Connor. // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – №12. – С. 1134–1149.
182. Taylor T. B. Transforming growth factor-alpha and its receptor are expressed in the epithelium of the rat prostate gland / T. B. Taylor, J. S. Ramsdell. // *Endocrinology*. – 1993. – №3. – С. 1306–1311.
183. Terminal neuroendocrine differentiation of human prostate carcinoma cells in response to increased intracellular cyclic AMP / [Y. J. Bang, F. Pirnia, W. G. Fang та ін.]. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1994. – №12. – С. 5330–5334.
184. Terminal oxidation and the effects of zinc in prostate versus liver mitochondria / [L. C. Costello, Z. Guan, B. Kukoyi та ін.]. // *Mitochondrion*. – 2004. – №4. – С. 331–338.
185. Tessier D. M. Increased ErbB-2 tyrosine kinase activity, MAPK phosphorylation, and cell proliferation in the prostate cancer cell line LNCaP following treatment by select pesticides / D. M. Tessier, F. Matsumura. // *Toxicological Sciences*. – 2001. – №1. – С. 38–43.
186. The chromogranin-A (CgA) in prostate cancer / [S. Ranno, M. Motta, E. Rampello та ін.]. // *Archives of gerontology and geriatrics*. – 2006. – №1. – С. 117–126.
187. The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties / K. B.Helle, A. Corti, M. H. Metz-Boutigue, B. Tota. // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2007. – №22. – С. 2863–2886.

188. The human gastrin-releasing peptide receptor gene structure, its tissue expression and promoter / D.Xiao, J. Wang, L. L. Hampton, H. C. Weber. // *Gene*. – 2001. – №1. – С. 95–103.
189. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men / [W. Y. Wong, G. Flik, P. M. Groenen та ін.]. // *Reproductive toxicology*. – 2001. – №2. – С. 131–136.
190. The inferior hypogastric plexus (pelvic plexus): its importance in neural preservations techniques / [B. Mauroy, X. Demondion, A. Drizenko та ін.]. // *Surgical and Radiologic Anatomy*. – 2003. – №1. – С. 6–15.
191. The neuroendocrine phenotype in prostate cancer: basic and clinical aspects / [A. Mosca, A. Berruti, L. Russo та ін.]. // *Journal of endocrinological investigation*. – 2004. – №11. – С. 141–145.
192. The role of zinc in genomic stability / R.Sharif, P. Thomas, P. Zalewski, M. Fenech. // *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. – 2012. – №1. – С. 111–121.
193. Thorpe A. Benign prostatic hyperplasia / A. Thorpe, D. Neal. // *The Lancet*. – 2003. – №9366. – С. 1359–1367.
194. Timms B. G. Ductal budding and branching patterns in the developing prostate / B. G. Timms, T. J. Mohs, L. J. Didio. // *The Journal of urology*. – 1994. – №5. – С. 1427–1432.
195. Timms B. G. Prostate development: a historical perspective / B. G. Timms. // *Differentiation*. – 2008. – №6. – С. 565–577.
196. Tinajero J. C. Regulation of corticotropin-releasing factor secretion from Leydig cells by serotonin / J. C. Tinajero, A. Fabbri, M. L. Dufau. // *Endocrinology*. – 1992. – №4. – С. 1780–1788.
197. Toni R. The neuroendocrine system: organization and homeostatic role / R. Toni. // *Journal of endocrinological investigation*. – 2003. – №6. – С. 35–47.
198. Valko M. Metals, toxicity and oxidative stress / M. Valko, H. Morris, M. T. Cronin. // *Current medicinal chemistry*. – 2005. – №10. – С. 1161–1208.

199. Vashchenko N. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: implications for new treatment modalities / N. Vashchenko, P. A. Abrahamsson. // *European urology*. – 2005. – №2. – С. 147–155.
200. Ventura S. Cholinergic innervation and function in the prostate gland / S. Ventura, J. N. Pennefather, F. Mitchelson. // *Pharmacology & therapeutics*. – 2002. – №1. – С. 93–112.
201. Ventura S. Cholinergic innervation and function in the prostate gland / S. Ventura, J. N. Pennefather, F. Mitchelson. // *Pharmacology & therapeutics*. – 2002. – №1. – С. 93–112.
202. Vilamaior P. S. Postnatal growth of the ventral prostate in Wistar rats: a stereological and morphometrical study / P. S. Vilamaior, S. R. Taboga, H. F. Carvalho. // *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. – 2006. – №8. – С. 885–892.
203. Wilson C. M. A and B forms of the androgen receptor are expressed in a variety of human tissues / C. M. Wilson, M. J. McPhaul. // *Molecular and cellular endocrinology*. – 1996. – №1. – С. 51–57.
204. Winkler H. The chromogranins A and B: the first 25 years and future perspectives / H. Winkler, R. Fischer-Colbrie. // *Neuroscience*. – 1992. – №3. – С. 497–528.
205. World Health Organization. The world health report 2004—Changing history [Электронный ресурс] / World Health Organization. – 2012. – Режим доступа до ресурсу: http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf.
206. Xia T. Fetal prostate growth and development / T. Xia, W. R. Blackburn, W. A. Gardner. // *Fetal & Pediatric Pathology*. – 1990. – №4. – С. 527–537.
207. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / [T. Vos, A. D. Flaxman, M. Naghavi та ін.]. // *The Lancet*. – 2013. – Т. 380. – №. 9859. – С. 2163-2196.

208. Zaichick V. Y. Zinc concentration in human prostatic fluid: normal, chronic prostatitis, adenoma and cancer / V. Y. Zaichick, T. V. Sviridova, S. V. Zaichick. // *International urology and nephrology*. – 1996. – №5. – С. 687–694.
209. Zifa E. 5-Hydroxytryptamine receptors / E. Zifa, G. Fillion. // *Pharmacological reviews*. – 1992. – №3. – С. 401–458.
210. Zinc and Metallothionein Levels and Expression of Zinc Transporters in Androgen-Independent Subline of LNCaP Cells / [K. Iguchi, T. Otsuka, S. Usui та ін.]. // *Journal of andrology*. – 2004. – №1. – С. 154–161.
211. Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate, and mammary gland / S. L. Kelleher, N. H. McCormick, V. Velasquez, V. Lopez. // *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. – 2011. – №2. – С. 101–111.
212. Zinc, magnesium and calcium in human seminal fluid: relations to other semen parameters and fertility / [M. B. Sørensen, I. A. Bergdahl, N. H. Hjøllund та ін.]. // *Molecular human reproduction*. – 1999. – №4. – С. 331–337.

Додаток А

Таблиця А. 1

Оцінка нормальності розподілу кількісних ознак при органометричному дослідженні ПЗ статевонезрілих щурів з використанням критерію Колмогорова

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|----------------|----------|------------------------------|-----------|-----------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Маса ПЗ | контроль | 0,192837* | 0,209420* | 0,251103* |
| | М | 0,165179* | 0,303518* | 0,245378* |
| Об'єм частки | контроль | 0,197973* | 0,149625* | 0,232238* |
| | М | 0,246146* | 0,245995* | 0,187648* |
| Довжина частки | контроль | 0,161218* | 0,126375* | 0,184939* |
| | М | 0,106806* | 0,244511* | 0,167278* |
| Ширина частки | контроль | 0,189863* | 0,166166* | 0,148170* |
| | М | 0,117683* | 0,134371* | 0,214040* |
| Товщина частки | контроль | 0,179276* | 0,165172* | 0,201459* |
| | М | 0,129836* | 0,214609* | 0,169641* |

Примітка. * - гіпотеза про нормальність не відхиляється

Таблиця А. 2

Оцінка нормальності розподілу кількісних ознак при органомеричному дослідженні ПЗ статевозрілих щурів з використанням критерію Колмогорова

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|----------------|----------|------------------------------|-----------|-----------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Маса ПЗ | контроль | 0,186791* | 0,160877* | 0,283306* |
| | М | 0,132838* | 0,272589* | 0,147949* |
| Об'єм частки | контроль | 0,182826* | 0,307368* | 0,112279* |
| | М | 0,193165* | 0,195059* | 0,147516* |
| Довжина частки | контроль | 0,205545* | 0,224136* | 0,225957* |
| | М | 0,128363* | 0,175131* | 0,190964* |
| Ширина частки | контроль | 0,130803* | 0,168237* | 0,156451* |
| | М | 0,191536* | 0,179080* | 0,265844* |
| Товщина частки | контроль | 0,209887* | 0,194805* | 0,183661* |
| | М | 0,150659* | 0,162619* | 0,175820* |

Примітка. * - гіпотеза про нормальність не відхиляється

Таблиця А. 3

Оцінка нормальності розподілу кількісних ознак при органометричному дослідженні ПЗ старечих щурів з використанням критерію Колмогорова

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|----------------|----------|------------------------------|-----------|-----------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Маса ПЗ | контроль | 0,268394* | 0,266658* | 0,169952* |
| | М | 0,242172* | 0,197974* | 0,209830* |
| Об'єм частки | контроль | 0,206351* | 0,163462* | 0,237055* |
| | М | 0,200419* | 0,112539 | 0,225675* |
| Довжина частки | контроль | 0,172819* | 0,164148* | 0,194093* |
| | М | 0,245857* | 0,188207* | 0,184453* |
| Ширина частки | контроль | 0,207786* | 0,142051* | 0,112075 |
| | М | 0,211095* | 0,160598* | 0,206631* |
| Товщина частки | контроль | 0,164340* | 0,158464* | 0,223139* |
| | М | 0,173526* | 0,150957* | 0,163009* |

Примітка. * - гіпотеза про нормальність не відхиляється

Таблиця А. 4

Оцінка нормальності розподілу кількісних ознак при морфометричному дослідженні ПЗ статевонезрілих щурів з використанням критерію Колмогорова

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|--------------------------------|----------|------------------------------|-----------|-----------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Об'єм залозистого просвіту | контроль | 0,252180* | 0,218326* | 0,146973* |
| | М | 0,199684* | 0,167135* | 0,194153* |
| Об'єм епітелію | контроль | 0,160459* | 0,214615* | 0,237830* |
| | М | 0,141432* | 0,267289* | 0,144659* |
| Об'єм м'язової строми | контроль | 0,166261* | 0,177462* | 0,204740* |
| | М | 0,181002* | 0,192388* | 0,214545* |
| Об'єм сполучнотканинної строми | контроль | 0,260760* | 0,271514* | 0,167172* |
| | М | 0,173962* | 0,245343* | 0,221192* |
| Висота епітелію | контроль | 0,241907* | 0,190113* | 0,156082* |
| | М | 0,180301* | 0,131491* | 0,132362* |

Примітка. * - гіпотеза про нормальність не відхиляється

Таблиця А. 5

Оцінка нормальності розподілу кількісних ознак при морфометричному дослідженні ПЗ статевозрілих щурів з використанням критерію Колмогорова

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|--------------------------------|----------|------------------------------|-----------|-----------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Об'єм залозистого просвіту | контроль | 0,294924* | 0,205447* | 0,183499* |
| | М | 0,219911* | 0,187256* | 0,212699* |
| Об'єм епітелію | контроль | 0,209429* | 0,259728* | 0,292932* |
| | М | 0,220531* | 0,162284* | 0,204353* |
| Об'єм м'язової строми | контроль | 0,181725* | 0,211478* | 0,168681* |
| | М | 0,187094* | 0,196928* | 0,159183* |
| Об'єм сполучнотканинної строми | контроль | 0,129216* | 0,139291* | 0,173427* |
| | М | 0,277925* | 0,163980* | 0,222285* |
| Висота епітелію | контроль | 0,216363* | 0,176823* | 0,312328* |
| | М | 0,188483* | 0,140207* | 0,241110* |

Примітка. * - гіпотеза про нормальність не відхиляється

Таблиця А. 6

Оцінка нормальності розподілу кількісних ознак при морфометричному дослідженні ПЗ старечих щурів з використанням критерію Колмогорова

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|--------------------------------|----------|------------------------------|-----------|-----------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Об'єм залозистого просвіту | контроль | 0,127982* | 0,157101* | 0,142436* |
| | М | 0,146947* | 0,197528* | 0,166937* |
| Об'єм епітелію | контроль | 0,152871* | 0,212974* | 0,179887* |
| | М | 0,179242* | 0,209604* | 0,147770* |
| Об'єм м'язової строми | контроль | 0,210472* | 0,176654* | 0,251961* |
| | М | 0,258557* | 0,232036* | 0,254009* |
| Об'єм сполучнотканинної строми | контроль | 0,152761* | 0,180053* | 0,130764* |
| | М | 0,193618* | 0,169114* | 0,207781* |
| Висота епітелію | контроль | 0,158010* | 0,223981* | 0,259386* |
| | М | 0,218405* | 0,242845* | 0,263717* |

Примітка. * - гіпотеза про нормальність не відхиляється

Таблиця А. 7

Оцінка нормальності розподілу кількісних ознак при дослідженні хімічного складу ПЗ статевонезрілих щурів з використанням критерію Колмогорова

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|-----------|----------|------------------------------|-----------|-----------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Цинк | контроль | 0,208150* | 0,154271* | 0,195827* |
| | М | 0,230062* | 0,240379* | 0,205056* |
| Залізо | контроль | 0,223355* | 0,184623* | 0,188373* |
| | М | 0,170012* | 0,144114* | 0,287677* |
| Мідь | контроль | 0,144637* | 0,228068* | 0,206526* |
| | М | 0,154660* | 0,141706* | 0,167004* |
| Хром | контроль | 0,150333* | 0,243347* | 0,130936* |
| | М | 0,182945* | 0,176249* | 0,157917* |
| Марганець | контроль | 0,145637* | 0,183560* | 0,204367* |
| | М | 0,225598* | 0,241539* | 0,125* |
| Свинець | контроль | 0,143137* | 0,172639* | 0,110974 |
| | М | 0,187338* | 0,162747* | 0,296938* |

Примітка. * - гіпотеза про нормальність не відхиляється

Оцінка нормальності розподілу кількісних ознак при дослідженні хімічного складу ПЗ статевозрілих щурів з використанням критерію Колмогорова

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|-----------|----------|------------------------------|-----------|-----------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Цинк | контроль | 0,143836* | 0,155452* | 0,191653* |
| | М | 0,273449* | 0,179143* | 0,247114* |
| Залізо | контроль | 0,234922* | 0,163428* | 0,135652* |
| | М | 0,147473* | 0,173210* | 0,191432* |
| Мідь | контроль | 0,125798* | 0,158204* | 0,231686* |
| | М | 0,133840* | 0,213042* | 0,202149* |
| Хром | контроль | 0,257738* | 0,144312* | 0,156175* |
| | М | 0,182391* | 0,199924* | 0,150048* |
| Марганець | контроль | 0,174398* | 0,169782* | 0,150009* |
| | М | 0,265982* | 0,160783* | 0,183726* |
| Свинець | контроль | 0,174553* | 0,147869* | 0,155779* |
| | М | 0,177802* | 0,172822* | 0,194590* |

Примітка. * - гіпотеза про нормальність не відхиляється

Таблиця А. 9

Оцінка нормальності розподілу кількісних ознак при дослідженні хімічного складу ПЗ старечих щурів з використанням критерію Колмогорова

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|-----------|----------|------------------------------|-----------|-----------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Цинк | контроль | 0,227091* | 0,262133* | 0,215263* |
| | М | 0,265308* | 0,158935* | 0,214668* |
| Залізо | контроль | 0,186422* | 0,158875* | 0,236943* |
| | М | 0,167212* | 0,182774* | 0,166875* |
| Мідь | контроль | 0,195661* | 0,147073* | 0,134442* |
| | М | 0,127954* | 0,143250* | 0,219075* |
| Хром | контроль | 0,222328* | 0,170654* | 0,112477 |
| | М | 0,214953* | 0,240976* | 0,228475* |
| Марганець | контроль | 0,183170* | 0,190717* | 0,201115* |
| | М | 0,157186* | 0,151675* | 0,212601* |
| Свинець | контроль | 0,148309* | 0,151991* | 0,210998* |
| | М | 0,252965* | 0,203444* | 0,184717* |

Примітка. * - гіпотеза про нормальність не відхиляється

Таблиця А. 10

Оцінка нормальності розподілу кількісних ознак при дослідженні площі експресії хромограніну А в тканині ПЗ щурів з використанням критерію Колмогорова

| Вікова серія | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|----------------|----------|------------------------------|-----------|-----------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Статевонезрілі | контроль | 0,213474* | 0,165628* | 0,196708* |
| | М | 0,231262* | 0,169789* | 0,149840* |
| Статевозрілі | контроль | 0,162173* | 0,168916* | 0,231323* |
| | М | 0,201292* | 0,200419* | 0,168015* |
| Старечі | контроль | 0,186551* | 0,238577* | 0,130645* |
| | М | 0,190278* | 0,137269* | 0,213330* |

Примітка. * - гіпотеза про нормальність не відхиляється

Таблиця Б. 1

Результати органоетричного дослідження ПЗ статевонезрілих щурів в умовах впливу солей важких металів ($M \pm m$)

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|-------------------------------|----------|------------------------------|-------------|--------------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Маса ПЗ, мг | контроль | 19,45±0,44 | 50,65±0,85 | 180,77±2,53 |
| | М | 21,24±0,61** | 56,28±0,66* | 213,25±4,84* |
| Об'єм частки, мм ³ | контроль | 5,91±0,12 | 13,80±0,20 | 51,23±0,63 |
| | М | 6,27±0,09** | 14,79±0,13* | 58,31±0,98* |
| Довжина частки, мм | контроль | 2,99±0,04 | 3,75±0,04 | 4,69±0,10 |
| | М | 3,18±0,03* | 4,06±0,06* | 5,65±0,10* |
| Ширина частки, мм | контроль | 1,99±0,02 | 2,32±0,05 | 3,1±0,06 |
| | М | 2,17±0,04* | 2,61±0,05* | 3,58±0,05* |
| Товщина частки, мм | контроль | 1,50±0,02 | 1,84±0,04 | 2,69±0,06 |
| | М | 1,61±0,02* | 1,99±0,02* | 3,11±0,05* |

Примітка. Достовірно при порівнянні з контролем: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

Таблиця Б. 2

Результати морфометричного дослідження тканини ПЗ статевонезрілих щурів в умовах впливу солей важких металів ($M \pm m$)

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|---|----------|------------------------------|-------------------|-------------------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Об'єм залозистого просвіту, мм^3 | Контроль | 18,78 \pm 0,29 | 27,75 \pm 0,25 | 47,35 \pm 0,57 |
| | М | 21,59 \pm 0,31* | 32,25 \pm 0,22* | 57,17 \pm 0,75* |
| Об'єм епітелію, мм^3 | Контроль | 34,63 \pm 0,33 | 46,71 \pm 0,63 | 69,48 \pm 1,08 |
| | М | 31,85 \pm 0,45* | 42,73 \pm 0,69* | 61,21 \pm 0,86* |
| Об'єм м'язової строми, мм^3 | Контроль | 8,92 \pm 0,06 | 12,12 \pm 0,09 | 20,52 \pm 0,14 |
| | М | 9,47 \pm 0,07* | 13,01 \pm 0,15* | 22,36 \pm 0,28* |
| Об'єм сполучнотканинної строми, мм^3 | Контроль | 19,97 \pm 0,15 | 24,37 \pm 0,37 | 32,34 \pm 0,47 |
| | М | 20,75 \pm 0,18* | 26,05 \pm 0,40* | 36,6 \pm 0,53* |
| Висота епітелію, мкм | Контроль | 17,95 \pm 0,19 | 19,02 \pm 0,26 | 21,07 \pm 0,40 |
| | М | 16,87 \pm 0,22* | 17,30 \pm 0,25* | 17,92 \pm 0,24* |

Примітка. Достовірно при порівнянні з контролем: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

Таблиця Б.3

Результати хімічного дослідження тканини ПЗ статевонезрілих щурів в умовах впливу солей важких металів ($M \pm m$)

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|--------------|----------|------------------------------|------------|------------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Цинк, % | Контроль | 4,57±0,05 | 4,72±0,07 | 4,97±0,05 |
| | М | 3,87±0,07* | 3,58±0,07* | 3,32±0,04* |
| Залізо, % | Контроль | 4,99±0,06 | 4,94±0,05 | 5,08±0,08 |
| | М | 6,08±0,11* | 6,48±0,07* | 7,81±0,07* |
| Мідь, % | Контроль | 2,93±0,03 | 3,14±0,04 | 3,05±0,05 |
| | М | 3,79±0,05* | 4,49±0,05* | 5,14±0,07* |
| Хром, % | Контроль | 0,46±0,03 | 0,49±0,03 | 0,55±0,03 |
| | М | 1,11±0,05* | 1,48±0,04* | 2,15±0,05 |
| Марганець, % | Контроль | 1,05±0,04 | 1,18±0,04 | 1,21±0,04 |
| | М | 1,63±0,05* | 1,94±0,06* | 2,38±0,06 |
| Свинець, % | Контроль | 0,25±0,01 | 0,30±0,02 | 0,32±0,01 |
| | М | 2,46±0,03* | 3,25±0,06* | 4,25±0,07* |

Примітка. Достовірно при порівнянні з контролем: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

Додаток В

Таблиця В. 1

Результати органомеричного дослідження ПЗ статевозрілих щурів в умовах впливу солей важких металів ($M \pm m$)

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|-------------------------------|----------|------------------------------|---------------|--------------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Маса ПЗ, мг | контроль | 397,1±4,21 | 421,24±4,23 | 471,74±6,01 |
| | М | 424,14±4,93* | 453,13±4,78* | 522,99±8,41* |
| Об'єм частки, мм ³ | контроль | 109,08±2,38 | 115,88±3,07 | 126,48±2,15 |
| | М | 114,18±1,72 | 124,64±1,93** | 144,47±3,69* |
| Довжина частки, мм | контроль | 5,97±0,04 | 6,53±0,06 | 7,95±0,11 |
| | М | 6,21±0,03* | 6,94±0,08* | 9,45±0,11* |
| Ширина частки, мм | контроль | 3,92±0,03 | 4,32±0,04 | 5,18±0,11 |
| | М | 4,15±0,04* | 4,59±0,03* | 5,92±0,14* |
| Товщина частки, мм | контроль | 2,99±0,02 | 3,22±0,03 | 4,09±0,09 |
| | М | 3,15±0,03* | 3,4±0,03* | 4,61±0,1* |

Примітка. Достовірно при порівнянні з контролем: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

Результати морфометричного дослідження тканини ПЗ статевозрілих щурів в умовах впливу солей важких металів ($M \pm m$)

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|---|----------|------------------------------|--------------------|--------------------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Об'єм залозистого просвіту, мм^3 | Контроль | 158,05 \pm 2,72 | 166,45 \pm 2,19 | 177,91 \pm 2,81 |
| | М | 165,77 \pm 1,53** | 179,52 \pm 3,69* | 204,19 \pm 4,64* |
| Об'єм епітелію, мм^3 | Контроль | 191,66 \pm 2,79 | 193,47 \pm 1,15 | 193,44 \pm 2,08 |
| | М | 183,78 \pm 1,41** | 183,94 \pm 1,74* | 180,57 \pm 1,88* |
| Об'єм м'язової строми, мм^3 | Контроль | 57,76 \pm 0,53 | 58,88 \pm 0,48 | 61,14 \pm 0,35 |
| | М | 60,19 \pm 0,43* | 61,86 \pm 0,49* | 64,76 \pm 0,77* |
| Об'єм сполучнотканинної строми, мм^3 | Контроль | 72,26 \pm 0,43 | 73,48 \pm 0,47 | 81,42 \pm 0,85 |
| | М | 77,44 \pm 0,71* | 79,37 \pm 0,33* | 89,75 \pm 0,97* |
| Висота епітелію, мкм | Контроль | 22,03 \pm 0,21 | 22,52 \pm 0,35 | 23,54 \pm 0,32 |
| | М | 21,11 \pm 0,19* | 20,99 \pm 0,24* | 20,92 \pm 0,44* |

Примітка. Достовірно при порівнянні з контролем: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

Таблиця В.3

Результати хімічного дослідження тканини ПЗ статевозрілих щурів в умовах впливу солей важких металів ($M \pm m$)

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|--------------|----------|------------------------------|------------|------------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Цинк, % | Контроль | 5,71±0,08 | 5,83±0,09 | 5,78±0,07 |
| | М | 5,22±0,08* | 4,92±0,05* | 4,53±0,04* |
| Залізо, % | Контроль | 6,04±0,07 | 6,07±0,06 | 5,98±0,06 |
| | М | 7,18±0,05* | 7,42±0,06* | 8,15±0,10* |
| Мідь, % | Контроль | 3,60±0,03 | 3,47 ±0,05 | 3,57±0,05 |
| | М | 4,65±0,05* | 4,78±0,03* | 5,71±0,06* |
| Хром, % | Контроль | 0,58±0,04 | 0,60±0,02 | 0,59±0,02 |
| | М | 1,27±0,04* | 1,47±0,03* | 1,98±0,04* |
| Марганець, % | Контроль | 1,56±0,03 | 1,49±0,04 | 1,51±0,05 |
| | М | 1,94±0,07* | 2,35±0,07* | 2,86±0,05* |
| Свинець, % | Контроль | 0,48±0,02 | 0,51±0,02 | 0,55±0,03 |
| | М | 2,96±0,05* | 3,69±0,04* | 5,52±0,09* |

Примітка. Достовірно при порівнянні з контролем: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

Додаток Г

Таблиця Г. 1

Результати органоетричного дослідження ПЗ старечих шурів в умовах впливу солей важких металів ($M \pm m$)

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|-------------------------------|----------|------------------------------|----------------|---------------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Маса ПЗ, мг | контроль | 887,09±9,98 | 943,21±15,26 | 1061,81±22,34 |
| | М | 932,07±6,38* | 1029,41±12,38* | 1264,27±21,3* |
| Об'єм частки, мм ³ | контроль | 209,67±2,01 | 224,95±3,67 | 241,79±5,7 |
| | М | 220,11±2,06** | 248,45±4,08* | 284,47±6,88* |
| Довжина частки, мм | контроль | 9,97±0,06 | 10,49±0,11 | 11,51±0,11 |
| | М | 10,65±0,06* | 11,31±0,12* | 13,43±0,13* |
| Ширина частки, мм | контроль | 6,95±0,06 | 7,5±0,11 | 8,1±0,16 |
| | М | 7,47±0,07* | 8,15±0,07* | 9,74±0,12* |
| Товщина частки, мм | контроль | 4,99±0,04 | 5,33±0,06 | 5,81±0,09 |
| | М | 5,29±0,05* | 5,91±0,07* | 6,81±0,07* |

Примітка. Достовірно при порівнянні з контролем: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

Таблиця Г. 2

Результати морфометричного дослідження тканини ПЗ старечих щурів в умовах впливу солей важких металів ($M \pm m$)

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|---|----------|------------------------------|--------------------|---------------------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Об'єм залозистого просвіту, мм^3 | Контроль | 323,48 \pm 3,75 | 357,89 \pm 3,11 | 404,91 \pm 8,53 |
| | М | 387,89 \pm 5,06* | 432,04 \pm 7,19* | 517,53 \pm 9,02* |
| Об'єм епітелію, мм^3 | Контроль | 196,96 \pm 3,19 | 196,41 \pm 5,19 | 195,48 \pm 5,73 |
| | М | 171,5 \pm 4,28* | 169,55 \pm 4,71* | 164,55 \pm 6,36* |
| Об'єм м'язової стромы, мм^3 | Контроль | 110,83 \pm 2,26 | 110,27 \pm 3,05 | 110,77 \pm 3,17 |
| | М | 119,43 \pm 2,47** | 121,75 \pm 2,35* | 122,67 \pm 3,33** |
| Об'єм сполучнотканинної стромы, мм^3 | Контроль | 158,71 \pm 2,59 | 170,51 \pm 2,44 | 203,54 \pm 5,55 |
| | М | 181,70 \pm 4,36* | 198,03 \pm 3,58* | 246,05 \pm 6,79* |
| Висота епітелію, мкм | Контроль | 20,95 \pm 0,25 | 20,45 \pm 0,26 | 19,49 \pm 0,27 |
| | М | 19,31 \pm 0,18* | 18,14 \pm 0,27* | 15,36 \pm 0,18* |

Примітка. Достовірно при порівнянні з контролем: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

Таблиця Г.3

Результати хімічного дослідження тканини ПЗ старечих щурів в умовах впливу солей важких металів ($M \pm m$)

| Показник | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|--------------|----------|------------------------------|------------|-------------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Цинк, % | Контроль | 4,85±0,05 | 4,74±0,05 | 4,51±0,07 |
| | М | 3,57±0,04* | 2,84±0,03* | 2,22±0,04* |
| Залізо, % | Контроль | 5,96±0,06 | 6,03±0,08 | 6,14±0,07 |
| | М | 8,27±0,09* | 9,31±0,11* | 10,33±0,08* |
| Мідь, % | Контроль | 3,81±0,04 | 3,87±0,06 | 3,66±0,03 |
| | М | 5,69±0,06* | 6,20±0,10* | 6,43±0,11* |
| Хром, % | Контроль | 0,63±0,04 | 0,59±0,02 | 0,63±0,02 |
| | М | 2,28±0,05* | 2,87±0,06* | 3,91±0,08* |
| Марганець, % | Контроль | 1,54±0,03 | 1,51±0,04 | 1,48±0,06 |
| | М | 2,39±0,06* | 2,73±0,05* | 3,32±0,07* |
| Свинець, % | Контроль | 0,71±0,02 | 0,78±0,02 | 0,84±0,03 |
| | М | 6,95±0,06* | 9,60±0,09* | 14,84±0,18* |

Примітка. Достовірно при порівнянні з контролем: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

Додаток Д

Таблиця Д.1

Площа експресії хромограніну А (%) в умовах впливу солей важких металів
($M \pm m$)

| Вікова серія | Група | Тривалість експерименту, дні | | |
|----------------|----------|------------------------------|------------|------------|
| | | 15 | 30 | 60 |
| Статевонезрілі | Контроль | 3,78±0,05 | 4,21±0,07 | 4,87±0,05 |
| | М | 4,13±0,05* | 4,79±0,06* | 5,91±0,06* |
| Статевозрілі | Контроль | 5,54±0,03 | 5,62±0,04 | 5,47±0,07 |
| | М | 5,87±0,05* | 6,15±0,05* | 6,31±0,07* |
| Старечі | Контроль | 6,13±0,07 | 6,43±0,03 | 6,99±0,06 |
| | М | 6,84±0,07* | 7,61±0,07* | 8,81±0,09* |

Примітка. Достовірно при порівнянні з контролем: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$