

УДК 616.1/.7-018-092.9:577.128
КП
№ держреєстрації 0109U001388
Інв. №

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
(СумДУ)

40007, м. Суми-7, вул. Римського-Корсакова, 2
тел. (0542) 33-00-24

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
д.ф.-м.н., професор
_____ А.М. Чорноус

2010.12.27

З В І Т
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ

**«Морфофункціональні зміни внутрішніх органів та скелета
під впливом несприятливих ендо- та екзогенних чинників і шляхи їх корекції»**

(заключний)

Начальник НДЧ
к.т.н., доцент

В.А. Осіпов

Керівник НДР
д.м.н., професор

А.М. Романюк

2010.12.24

Рукопис закінчений 24 грудня 2010р.
Результати роботи розглянуті науковою радою СумДУ, протокол №4 від 25.11.2010

СПИСОК ВИКОНАВЦІВ

Керівник роботи доктор мед. наук, проф.	А.М.Романюк (Реферат, вступ, розділ 1)
МНС	Т.О.Бондаренко (розділ 1)
МНС	С.В.Чирва (розділ 1)
інженер 3 категорії	О.В.Гордієнко (розділ 2)
інженер 3 категорії	Т.М.Токар (розділ 2)
лаборант	Г.М.Кругляк (розділ 3)
лаборант	М.С.Линдін (розділ 3)
лаборант	М.В.Купина (розділ 3)
лаборант	Я.О.Лата (розділ 3)
лаборант	Ю.М.Холод (розділ 3)
канд. мед. наук, лікар- хірург	О.В.Кравець (розділ 1)
лікар- хірург	В.В.Кравець (розділ 1)
канд. мед. наук, доцент	М.В. Погорелов (розділ 2)
канд. мед. наук, лікар-анестезіолог	К.А. Романюк (розділ 2)

пошукач	Н.Б.Гринцова (розділ 3)
лікар-стоматолог	Ю.В.Лахтін (розділ 4)
аспірант	Є.В.Кузенко (розділ 4)
лікар-інтерн	Ю.В. Сміянов (розділ 4)
лікар-інтерн	І.А. Снегір'ова (розділ 4)
канд. мед. наук, асист.	О.С. Погорєлова (розділ 5)
канд. мед. наук, лікар-уролог	А. Д.Волкогон (розділ 5)
канд. мед. наук, асист.	Р.А.Москаленко (розділ 6)
канд. мед. наук, асист.	І.В. Болотна (розділ 7)
аспірант	О.О.Приходько (розділ 8)
канд. мед. наук, асист.	Кореньков О.В. (розділ 9)
доктор біол. наук, доцент	В.І. Бумейстер (розділ 10)
лікар-інтерн	С.Д. Бончев (розділ 10)
аспірант	С.В. Сауляк (розділ 11)
лікар-онколог	Ю.В. Москаленко (розділ 11)

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 122с., 5 рис., 91 джерело.

Об'єкт дослідження: білі безпородні щурі самці; регенерат кісткової тканини у щурів в умовах експериментально модельованих несприятливих факторів; зміни щитоподібної залози, підшлункової залози, тонкої кишки, печінки, головного мозку, зубів, яєчок, міокарда, кісток скелета, легень та інших органів.

Мета роботи: встановити закономірності морфофункціональних перетворень у внутрішніх органах та кістках скелету та розробити шляхи корекції цих змін за умов впливу на організм несприятливих ендогенних та екзогенних чинників.

Методи дослідження: гістологічний, ультрамікроскопічний, цитологічний, біохімічний, морфометричний, математичний, статистичний аналіз.

Результати досліджень: При проведенні дослідження розкриті нові експериментальні дані про негативні порушення структури підшлункової залози, тонкої кишки, головного мозку, щитоподібної залози під впливом змодельованих мікроелементозів Сумщини. Дослідження загального зневоднення на репаративний остеогенез показало уповільнення процесу резорбції посттравматичної гематоми і формування грануляційної тканини, зменшується кількість секретуючих фібробластів, що веде до затримки розвитку фіброретикулярної тканини, порушення процесів мінералізації регенерату в бік підвищення вологості кістки та зменшення мінерального компоненту. Одночасно змінюється вміст макро- та мікроелементів, які приймають участь в остеогенезі. Результати аналізу хімічного складу кісток скелету тварин, які зазнали несприятливого впливу, показують суттєві порушення мінерального обміну у кістці, що зумовлює порушення її мікроскопічної будови.

МІКРОЕЛЕМЕНТОЗИ, СОЛІ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ, МОРФОЛОГІЯ, РЕГЕНЕРАТ, КІСТКИ СКЕЛЕТА, ОСТЕОГЕНЕЗ, ПОРУШЕННЯ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО БАЛАНСУ, ПІДШЛУНКОВА ЗАЛОЗА, ТОНКА КИШКА, ГОЛОВНИЙ МОЗОК, МІОКАРД

ЗМІСТ

	Вступ.....	6
1	Структурні зміни в підшлунковій залозі залоз щурів за дії солей важких металів.....	8
2	Морфофункціональні зміни у кістках скелета щурів за дії солей важких металів.....	16
3	Структурні зміни в корі головного мозку щурів за дії солей важких металів.....	24
4	Структурні зміни в зубах за дії солей важких металів.....	27
5	Структурно-метаболичні зміни міокарда щурів за умов техногенних мікроелементозів Шосткинського району.....	29
6	Морфофункціональні зміни щитоподібної залози в умовах мікроелементозу.....	41
7	Структурні переторення печінки тварин в умовах гіпергідратаційних порушень водно-солевого обміну організму.....	51
8	Морфофункціональні зміни крові в умовах техногенних мікроелементозів.....	69
9	Репаративний остеогенез в умовах техногенних мікроелементозів.....	78
10	Морфофункціональні зміни регенерату кістки в умовах порушення водно-електролітного балансу.....	85
11	Морфофункціональні особливості сім'яників щурів в умовах мікроелементозу.....	102
	Висновки.....	111
	Перелік посилань.....	113

ВСТУП

У наш час все більшого значення набуває дія несприятливих екологічних факторів на здоров'я людини. У різних сферах своєї життєдіяльності людина контактує зі значною кількістю хімічних речовин, які впливаючи на організм тривалий час в малих дозах і концентраціях, можуть кумулюватися в тканинах та здійснювати пошкоджуючу дію.

Важкі метали є основними забруднювачами навколишнього середовища, які здійснюють несприятливий вплив на населення. Результати гігієнічних та клінічних спостережень свідчать про те, що сполуки важких металів можуть викликати зміни функцій метаболізму і структури ряду органів і систем, підвищуючи тим самим рівень захворюваності.

Питання про оцінку комбінованої дії металів актуальне, тому велике значення має взаємозв'язок між сполуками металів у біосередовищах та їх токсичністю.

Особливості змін внутрішніх органів при дії на організм несприятливих факторів (у тому числі і важких металів), а також порушень водно-електролітного балансу вивчено недостатньо. За даними дослідників окремі органи є чутливими до різноманітних чинників зовнішнього та внутрішнього середовища, які можуть викликати зміни будови та функціонування організму в цілому.

Впливу важких металів та порушень водно-електролітного балансу на структуру та функцію різних органів присвячені поодинокі дослідження, які, в основному, характеризують дію окремих металів.

Літературні дані стосовно впливу несприятливих факторів на морфологію та функціональні зміни органів часом суперечливі. Також не знайдено інформації щодо можливості регенерації тканин після впливу солей важких металів та порушень водно-електролітного балансу, а також можливості медикаментозної корекції патологічних змін.

В Україні і світі за останні роки збільшилась кількість захворювань різних органів, причини розвитку яких залишаються до кінця не розкритими. Особливу занепокоєність викликає збільшення захворюваності у осіб працездатного віку.

Перебуваючи в умовах сучасного екологічного оточення, організм додатково зазнає впливу різноманітних екоантропогенних факторів. Причому в більшості регіонів їх кількість постійно зростає.

У окремих районах Сумської області відмічено збільшення у воді рівню солей марганцю, міді, заліза, цинку, хрому та свинцю. Їх вміст значно перевищує ГДК, що має несприятливий вплив на здоров'я населення даних районів.

Наукових досліджень присвячених вивченню впливу на організм та окремі органи комбінацій солей важких металів, порушень водно-електролітного балансу та порівняння їх дії у літературі не знайдено, тому дослідження змін різних органах під впливом різних комбінацій солей важких металів, порушень водно-електролітного балансу та можливостей їх регенерації є актуальною науковою проблемою.

Вивчення морфофункціональних змін та репаративних процесів у різних органах, регенераті кістки та скелеті в умовах впливу несприятливих чинників дозволить розробити оптимальні заходи щодо їх профілактики та лікування.

1 СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА ДІЇ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Порівнюючи морфологічні зміни в усіх трьох серіях, потрібно відмітити, що вони носили подібний характер та наростали зі строком експерименту.

Так, відносна маса у I та II групі усіх серій зростала (у I групі серії M1 на 3,7% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 5,5% ($p \geq 0,05$), серії M3 – 7,3% ($p \leq 0,05$); у II групі серії M1 на 4,3% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 6,8% ($p \leq 0,05$), серії M3 – 8,6% ($p \leq 0,05$)), у III-й групі – у серії M1 відносна маса була більше контролю на 2,5% ($p \geq 0,05$), у серії M2 знижувалась відносно контролю на 1,9% ($p \geq 0,05$), серії M3 – на 3,1% ($p \geq 0,05$). Така ж направленість змін спостерігалась і при дослідженні об'єму підшлункової залози. У I та II групі об'єм органа зростав (у I групі серії M1 на 5,0% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 6,7% ($p \geq 0,05$), серії M3 – 8,3% ($p \leq 0,05$); у II групі серії M1 на 6,5% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 8,1% ($p \leq 0,05$), серії M3 – 9,7% ($p \leq 0,05$)), у III-й групі - у серії M1 більше контролю на 3,2% ($p \geq 0,05$), у серії M2, у порівнянні з контролем, знижувався на 4,8% ($p \geq 0,05$), серії M3 – на 6,3% ($p \geq 0,05$).

Отримані дані можна пояснити набряком органа (I та II група) у результаті наростання морфологічних змін, які з часом призводять до атрофії органа (група III).

Гістологічно у групі I усіх серій часточкова будова органа зберігалась. Спостерігався помірний набряк міжчасточкової сполучної тканини, розширення, повнокрів'я кровоносних судин, периваскулярні мікрогеморагії. На окремих ділянках відмічались структурні зміни різного ступеня виразності. Зміни ядер характеризувались, в основному, зменшенням площі, гіперхромністю. У результаті набряку клітин середня площа екзокринного панкреатоцита збільшувалась у серії M1 на 5,1% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 6,2% ($p \geq 0,05$), серії M3 – 6,8% ($p \leq 0,05$), площа ацинуса на – 7,1% ($p \leq 0,05$), 8,1% ($p \leq 0,05$) та 9,2% ($p \leq 0,05$), площа ядра зменшилась відповідно на 4,2% ($p \geq 0,05$), 5,1% ($p \geq 0,05$) та 5,6% ($p \geq 0,05$).

У групі II усіх серій відмічено наростання морфологічних змін. Структурно орган зберігав свою часточкову будову. У судинах стаз, склерозування стінок, навкруг судин розростання сполучної тканини. Спостерігалось значне набрякання клітин ацинусів з вираженими ознаками морфологічної трансформації. У ділянках деструкції клітини зливались, уворюючи суцільну масу. Площа панкреатоцита збільшувалась у серії M1 на 5,6% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 6,7% ($p \leq 0,05$), серії M3 – 7,0% ($p \leq 0,05$), площа ацинуса на – 7,9% ($p \leq 0,05$), 9,0% ($p \leq 0,05$) та 9,4% ($p \leq 0,05$). Площа ядра продовжувала зменшуватись: у серії M1 на 5,1% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 7,5% ($p \geq 0,05$), серії M3 – 9,0% ($p \leq 0,05$).

При подальшому навантаженні організму солями важких металів (група III) спостерігалось значне поглиблення морфологічних змін у паренхімі та стромі. Наростання змін кровоносних судин та вивідних проток залози проявлялось значним потовщенням їх стінок внаслідок інтенсивної лімфогістіоцитарної інфільтрації, набряку, розростання сполучної тканини. У кровоносних капілярах стаз елементів крові Часто спостерігались крововиливи у міжчасточковій тканині. На фоні виразного набряку міжчасточкової тканини відмічались явища атрофії у вигляді зменшення розмірів ацинусів та ацинозних клітин, дисконтакція ацинусів, виражені вогнища некрозу панкреатоцитів, розростання сполучної тканини. У вогнищах некрозу цитоплазма ацинозних клітин оксифільна, ядра різко пікнотичні. Площа панкреатоцита у серії M1, у результаті атрофічних процесів, зменшувалась у порівнянні з групою II, але була більше контролю на 2,4% ($p \geq 0,05$), у серії M2 - менше контролю на 3,2% ($p \geq 0,05$), серії M3 – на 4,8% ($p \geq 0,05$), площа панкреатичного ацинуса у серії M1 більше контролю на 3,5% ($p \geq 0,05$), у серіях M2 та M3 зменшувалась на 2,7% ($p \geq 0,05$) та 4,4% ($p \geq 0,05$). Площа ядра значно зменшувалась за рахунок пікнозу. Зменшення склало у серії M1 – 8,5% ($p \leq 0,05$), серії M2 – 9,8% ($p \leq 0,05$), серії M3 – 13,0% ($p \leq 0,05$). Даний процес свідчить про пригнічення процесів внутрішньоклітинного синтезу. Достовірна різниця з контролем у пізні терміни спостереження підтверджує наростання морфологічних змін з терміном експерименту.

Порівнюючи кількісні зміни екзокринної частини залози, можна відмітити, що за умови три-валого впливу солей важких металів в усіх групах з часом збільшується кількість морфологічно змінених клітин. Наростаюче зменшення кількості панкреатоцитів у полі зору свідчить як про їх загибель, так і про зниження відновних можливостей органа. Так, у I групі об'єм ушкоджених панкреатоцитів у полі зору склав: у серії M1 – 13,4%, серії M2 – 15,5%, серії M3 – 18,5%, у II групі об'єм ушкоджених панкреатоцитів збільшився у серії M1 на 18,8%, серії M2 – 20,9%, серії M3 – 25,3%, у III групі об'єм ушкоджених панкреатоцитів становив: у серії M1 – 25,0%, серії M2 – 28,9%, серії M3 – 37,2%.

Кількість панкреатоцитів у полі зору зменшилась у I групі серії M1 на 3,2% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 3,8% ($p \geq 0,05$), серії M3 – 4,9% ($p \geq 0,05$), у II групі кількість панкреатоцитів зменшилась у серії M1 на 5,0% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 5,1% ($p \geq 0,05$), серії M3 – 7,7% ($p \leq 0,05$), у III групі відповідно – на 7,4% ($p \leq 0,05$), 8,2% ($p \leq 0,05$) та 10,2% ($p \leq 0,05$).

Окремо потрібно зауважити, що, не дивлячись на наростання ознак деструкції та некрозу, у тканині підшлункової залози спостерігались ознаки компенсаторно-приспосувальних реакцій (гіпертрофія ядер і ядерць панкреатоцитів, гіперплазія ендотелію судин, збільшення кількості двоядерних панкреатоцитів), які найбільше були виражені у I групі усіх серій та поступово знижувались, маючи найменші прояви у III групі. Кількісно це проявлялось наступними показниками: кількість двоядерних панкреатоцитів у полі зору у I групі збільшувалась в серії M1 на 39,2% ($p \leq 0,05$), серії M2 – 36,1% ($p \leq 0,05$), серії M3 – 27,8% ($p \leq 0,05$), у II групі кількість двоядерних панкреатоцитів була більша, у порівнянні з контролем, у серії M1 на 11,9% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 7,4% ($p \geq 0,05$), серії M3 – зменшилась на 8,4% ($p \geq 0,05$), у III групі знижена відповідно – на 22,1% ($p \leq 0,05$), 45,9% ($p \leq 0,05$) та 57,1% ($p \leq 0,05$).

Безумовно, все це свідчить про те, що з кожним місяцем захисна реакція на пошкодження зменшується. Але слід відмітити, що здатність до регенерації підшлункова залоза тварин не втратила до кінця експерименту.

При дослідженні ендокринного апарату у I групі усіх серій більшість панкреатичних острівців виразних змін не зазнавали. Окремі острівці виділялись збільшеним розміром, набряком строми та клітин, стазом у мікроциркуляторному руслі, точковими крововиливами. Площа острівця збільшилась у серії M1 на 6,8% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 7,6% ($p \geq 0,05$), серії M3 – 8,8% ($p \geq 0,05$). Кількість β -клітин в острівці зменшувалось у серії M1 на 4,3% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 4,7% ($p \geq 0,05$), серії M3 – 5,8% ($p \geq 0,05$), α -клітин відповідно на – 1,8% ($p \geq 0,05$), 2,4% ($p \geq 0,05$), 3,6 % ($p \geq 0,05$). Співвідношення β/α у всіх серіях даної групи склало 4,9:1, що було близьким до норми. Про активні компенсаторні процеси свідчить гіпертрофія острівцевих клітин та їх ядер, поява серед ацинозної паренхіми малих острівців, які складаються з 5-10 клітин. Як бачимо, вплив металів у I групі не призводить до різкого зростання різниці з контролем.

Значні зміни виявлялись у острівцевому апараті підшлункової залози у групі II усіх серій. Наявні набряклі острівці великих розмірів, неправильної форми, з різко гіперемійованими кровоносними судинами. Відмічаються крововиливи у товщу острівців. Площа острівця збільшувалась у серії M1 на 8,4% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 10,2% ($p \leq 0,05$), серії M3 – 14,9% ($p \leq 0,05$). У острівцях значна кількість клітин з морфологічними змінами різного ступеню виразності, аж до некрозу. В окремих острівцях майже всі клітинні елементи зазнавали різкої дегенерації. Деструктивно-некротичні зміни були більш виразні у β -клітинах. Відмічається зменшення їх кількості у серії M1 на 7,9% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 8,8% ($p \geq 0,05$), серії M3 – 14,3% ($p \leq 0,05$). Кількість α -клітин теж зменшується, відповідно на 4,0% ($p \geq 0,05$) у серії M1, 4,6% ($p \geq 0,05$) у серії M2 та 6,9% ($p \geq 0,05$) у серії M3. Співвідношення β/α зміщується у бік α -клітин: 4,7:1 у серії M1 та M2 та 4,5:1 у серії M3, що вказує не тільки на переважну загибель β -клітин, але й на більшу стійкість α -клітин до впливу досліджуваних металів.

Найбільших змін ендокринна частина підшлункової залози зазнавала в усіх серіях у III групі експерименту. Острівці набували неправильної форми, без чітких меж зливались з навколишніми клітинами. Середня площа острівця зменшилась у серії M1 на 4,1% ($p \geq 0,05$), серії M2 – 5,7% ($p \geq 0,05$), серії M3 – 8,7% ($p \geq 0,05$). У

ендокринних клітинах спостерігали різкі морфологічні зміни у вигляді атрофії клітин, наявні ділянки клітинних некрозів, крововиливів. Кількість клітин в острівцях різко знижена. Кількість β -клітин в острівці зменшувалась у серії M1 на 13,0% ($p \leq 0,05$), серії M2 – 17,3% ($p \leq 0,05$), серії M3 – 21,9% ($p \leq 0,05$), α -клітин на – 7,3% ($p \geq 0,05$), 8,6% ($p \geq 0,05$), 10,7% ($p \geq 0,05$). Співвідношення β/α у серії M1 - 4,6:1, серії M2 – 4,4:1, серії M3 – 4,3:1, що свідчить про переважну загибель β -клітин.

Проведене електронно-мікроскопічне дослідження ультраструктурної організації клітин підшлункової залози серії M3 показало, що в умовах прийому важких металів протягом 1 місяця розвиваються перші ознаки морфологічних змін на рівні внутрішньоклітинних мембран панкреатоцитів ацинуса, а також ендокринних клітин острівцевої тканини. Найбільш суттєвими морфологічними проявами є: набряк мітохондрій із зменшенням числа крист, помірна вакуолізація цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, просвітлення матриксу ядра, конденсація хроматина.

Виявлені зміни цитоплазматичних органел, зазвичай, характерні для напружених обмінних внутрішньоклітинних процесів. Розвиток морфологічної трансформації у клітинах підшлункової залози супроводжувався наростанням кількості первинних і появою вторинних лізосом. Поряд з цим, в ультраструктурній організації гранулярної ендоплазматичної сітки, спостерігалась гіперплазія мембран та збільшення числа зв'язаних з ними рибосом, що вказувало на включення резервних механізмів внутрішньоклітинної регенерації у відповідь на вплив несприятливих факторів зовнішнього середовища. На це також вказувало і збільшення кількості вільних рибосом у цитоплазмі екзокринних панкреатоцитів.

Разом з тим, спостерігалася тенденція до посилення активності катаболічних внутрішньоклітинних процесів, про що свідчить гіпертрофія пластинчатого цитоплазматичного комплексу Гольджі з наявністю в області його локалізації великої кількості лізосом, гранул зимогену, вторинних лізосом і включень ліпідів.

Все це, разом взяте, дозволяє констатувати, що на рівні мембран та органел в екзокринних панкреатоцитах паралельно протікають два процеси: синтетичний і

катаболічний. Переважання активності синтетичного процесу над катаболічним зі збільшенням строків прийому солей важких металів прогресивно знижується.

Після двох місяців експерименту субмікроскопічні зміни органел клітин ацинуса наростали, носили адаптаційно-приспосувальний характер та знаходились у межах фізіологічної компенсації, а отже, були зворотніми після зняття несприятливого фактора.

В групі експериментальних тварин, які отримували важкі метали протягом 3-х місяців, морфологічні зміни ультраструктурної організації клітин підшлункової залози переходили у деструктивну фазу, яка проявлялась вогнищевим лізисом ядерної мембрани, зовнішньої мембрани мітохондрій, фрагментацією мембран гранулярної ендоплазматичної сітки, різким зменшенням числа вільних та зв'язаних рибосом. Все це – свідчить про перехід компенсаторно-адаптаційних змін у розряд деструктивних. Зустрічались клітини, що знаходились у стадії некробіозу. Відбувалась гіпертрофія пластинчатого цитоплазматичного комплексу Гольджі з появою навкруг нього великої кількості первинних та вторинних лізисом, а також включень ліпідів вказує на переважання у цих клітинах катаболічних внутрішньоклітинних процесів над синтетичними.

Електронно-мікроскопічне дослідження клітин підшлункової залози показало, що протягом тривалого вживання важких металів у підшлунковій залозі прогресивно наростає ступінь виразності морфологічної трансформації у панкреатоцитах. Найбільш вагомим фактором цього процесу є розвиток мітохондріальної дисфункції, який структурно виражається набряком мітохондрій із зменшенням числа крист, а у подальшому, і лізисі зовнішніх мембран та крист. Наслідком порушення біоенергетики панкреатоцитів є прогресивне зниження синтетичної активності, що структурно проявляється розширенням цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки і зменшенням числа, як зв'язаних з нею рибосом, так і вільних рибосом і полісом в цитоплазмі.

Аналізуючи динаміку змін субмікроскопічної архітекtonіки клітин острівців Лангерганса слід відмітити, що вживання протягом 3-х місяців важких металів викликає пригнічення їх функціональної активності. Структурним підтвердженням

протікання цього процесу є набряк мітохондрій з частковою деструкцією крист та зовнішніх мембран, вакуолізація цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки з втратою рибосом, пов'язаних з нею та вільних рибосом цитоплазми, а також зменшення кількості секреторних гранул. В окремих клітинах спостерігалась активація катаболічних процесів, які структурно проявляються вогнищевим лізісом внутрішньоклітинних мембранних структур і появою великої кількості вторинних лізосом та включень ліпідів.

Дослідження хімічного складу підшлункової залози визначило підвищення кількості отриманих із питною водою елементів. Найбільшої виразності зміни мікроелементного складу залози відмічались в III групі усіх серій.

Так, у I групі серії M1 вміст цинку збільшений на 14,7% ($p \leq 0,05$), міді – на 4,8% ($p \geq 0,05$), заліза – на 9,6% ($p \leq 0,05$), хрому – на 1,2% ($p \geq 0,05$). В той же час незначно зменшувався вміст марганцю – на 2,7% ($p \geq 0,05$), свинцю – на 3,2% ($p \geq 0,05$). При дослідженні хімічного складу підшлункової залози групи II цієї ж серії простежувалося подальше збільшення цинку – на 31,5% ($p \leq 0,05$), заліза – на 12,1% ($p \leq 0,05$), міді – на 5,6% ($p \geq 0,05$), хрому – на 2,6% ($p \geq 0,05$). Кількість марганцю зменшилась на 3,2% ($p \geq 0,05$), свинцю – на 4,2% ($p \geq 0,05$). Найбільші зміни виявлено у групі III: вміст цинку збільшився на 52,4% ($p \leq 0,05$), заліза – на 17,4% ($p \leq 0,05$), міді – на 16,8% ($p \leq 0,05$) хрому – на 5,0% ($p \geq 0,05$). Зменшення марганцю та свинцю було незначним: марганцю – на 8,5% ($p \geq 0,05$), свинцю – на 5,7% ($p \geq 0,05$). Прослідковуючи зміни мікроелементного складу залози, відмічаємо значне підвищення рівню цинку, в той же час як значного збільшення заліза та міді не відбувалось, що може бути пояснено антагонізмом з іонами цинку, що зменшують швидкість всмоктування міді та заліза в травному тракті.

У серії M2 споживання солей марганцю, свинцю та міді призвело до їх достовірного збільшення. Так, вміст марганцю у I групі збільшений на 19,8% ($p \leq 0,05$), II групі – на 27,3% ($p \leq 0,05$), III групі – на 45,3% ($p \leq 0,05$), вміст свинцю у I групі збільшений на 27,2% ($p \leq 0,05$), II групі – на 49,1% ($p \leq 0,05$), III групі – на 63,2% ($p \leq 0,05$), міді відповідно на 24,4% ($p \leq 0,05$) у I групі, 32,1% ($p \leq 0,05$) у II групі, 39,6% ($p \leq 0,05$) у III групі.

Натомість зменшується вміст ендogenous елементів: цинку, заліза та хрому. Найбільші їх прояви спостерігали у III серії. Так, кількість хрому зменшилась на 2,3% ($p \geq 0,05$). Достовірного зменшення зазнали рівень цинку, який склав 16,4% ($p \leq 0,05$) та заліза – 12,5% ($p \leq 0,05$).

Спектрофотометричний аналіз хімічного складу підшлункової залози серії M3 характеризується накопиченням металів, що надходили у надлишковій кількості в організм тварин (свинець, цинк, хром). Так, у I групі рівень цинку, в порівнянні з контролем, зростає на 24,7% ($p \leq 0,05$), хрому – 27,4% ($p \leq 0,05$), свинцю – 22,6% ($p \leq 0,05$), у II групі вміст хрому збільшений на 42,5% ($p \leq 0,05$), свинцю – на 37,7% ($p \leq 0,05$), цинку – на 41,5% ($p \leq 0,05$), у III групі кількість хрому збільшена відповідно на 47,8% ($p \leq 0,05$), свинцю – на 42,6% ($p \leq 0,05$), цинку – на 52,4% ($p \leq 0,05$). Стрімке зростання вмісту цинку призводить до значного зменшення рівня міді та заліза, концентрація яких в кінці третього місяця менша за контроль відповідно на 29,6% ($p \leq 0,05$) та 17,4% ($p \leq 0,05$). В той же час кількість марганцю зменшилась на 5,2% ($p \geq 0,05$). Вміст міді та заліза має зворотню тенденцію, що може бути пояснено антагонізмом з іонами цинку, що зменшують швидкість всмоктування міді в травному тракті.

Таким чином, поєднана дія комбінацій металів у діапазоні доз, що вивчалися, спричинила порушення мікроциркуляції підшлункової залози; перехід морфологічних змін у деструктивні з порушенням компенсаторно-адаптаційних процесів; пригнічення проліферативних процесів у підшлунковій залозі із збільшенням строку експерименту; пригнічення функціональної активності клітин підшлункової залози; збільшення у тканині органа кількості мікроелементів, що надходять ззовні до організму. Серед досліджених комбінацій металів найбільш виразні зміни викликав вплив солей свинцю, хрому та цинку протягом 3-х місяців.

2 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У КІСТКАХ СКЕЛЕТА ЩУРІВ ЗА ДІЇ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

При остеометричному дослідженні поздовжні розміри досліджуваних кісток піддослідних щурів, у порівнянні з інтактними тваринами, значно відстають у рості протягом спостереження. Однак найбільша різниця спостерігається у тварин статевонезрілого віку, де відсоток відставання довжини досліджуваних кісток від інтактних тварин складає від 7,19% до 14,72% ($p < 0,05$) у перший місяць спостереження. Зі збільшенням терміну впливу солей важких металів пригнічення росту кісток посилюється і досягає 16,46% різниці у великогомілковій кістці тварин IV серії, які знаходилися в умовах впливу надмірної кількості у воді цинку, хрому та свинцю, що відповідало техногенним мікроелементам Шосткинського району.

Водночас відмічався пригнічений апозиційний ріст досліджуваних кісток. Так, ширина проксимального та дистального епіфізів великогомілкової кістки відставала від показників інтактних тварин від 5,47% до 7,02% ($p < 0,05$) у II серії від 11,48 % до 13,05% ($p < 0,05$) у IV серії експериментів після місячного спостереження. Зі збільшенням терміну дослідів до трьох місяців пригнічення росту посилювалося і найбільше це відмічалось у IV серії, де різниця з контролем досягала від 15,36 % до 14,24% ($p < 0,05$), відповідно. Подібна картина сповільнення поздовжнього та апозиційного росту виявлена і в тазових кістках та поперекових хребцях. Таким чином, у кістках тварин молодого віку в умовах впливу техногенних мікроелементозів відмічається значне уповільнення ростових процесів та порушення формоутворення великогомілкових, тазових кісток та поперекових хребців. Негативний вплив солей важких металів найбільше виражений після надмірного надходження в організм цинку, хрому та свинцю.

У тварин репродуктивного віку також виявлена різниця в остеометричних показниках в порівнянні з інтактними тваринами, але у порівнянні з молодими тваринами відставання виражене у меншій мірі. Так, довжина кісток після місячного вживання тваринами солей важких металів зменшувалася від 7,44% до 11,42%

($p < 0,05$), на закінчення термінів експериментів ця різниця досягає 13,23 % ($p < 0,05$) у тварин IV серії. Ширина проксимального та дистального епіфізів впродовж дослідження також відставала від 5,48 % до 4,17% ($p < 0,05$) та від 10,12% до 9,76% ($p < 0,05$) відповідно у II та IV серіях. Найбільша ширина середини діафіза та його передне-задній розмір, навпаки, мають тенденцію до збільшення. Такі ж закономірності порушення ростових процесів та формоутворення виявляються у тазових кістках та поперекових хребцях.

У тварин старечого віку, які характеризуються найбільш повільними ростовими процесами, мікроелементози також викликають пригнічення росту кісток. Так, довжина великогомілкової кістки, у порівнянні з контрольною групою, відставала відповідно у II та IV серіях від 5,64% до 9,65 % ($p < 0,05$) у перший місяць спостереження. На закінчення досліджень різниця з інтактними тваринами наростає і сягає 10,34 % ($p < 0,05$) у IV серії. Зі сторони ширини проксимального та дистального епіфізів також виявлено відставання їх розмірів від контрольних тварин, яке складало від 3,45 % до 4,58 % у II серії та від 8,45 % до 8,87 % ($p < 0,05$) у IV серії після місячного експерименту. З подовженням терміну спостереження до трьох місяців відставання у рості посилюється і досягає 9,37 % ($p < 0,05$) у IV серії. Тенденція до збільшення розмірів ширини середньої третини діафіза та його передне-заднього розміру у великогомілкових кістках вказує на порушення формоутворювальних процесів у кістках тварин старечого віку.

При остеометричному дослідженні тазових кісток та поперекових хребців спостерігаються зміни такого ж характеру. Їх довжина відстає від інтактних щурів після місячного експерименту на 4,98 % ($p < 0,05$) (тазова кістка) та на 4,45% ($p < 0,05$) (поперековий хребець) у II серії, 5,23 % та 5,56 % ($p < 0,05$) у III серії, 6,54% та 7,14 % ($p < 0,05$) у IV серії. Впродовж спостереження ця різниця зростає і на закінчення експериментів становить 6,12 % та 5,11% ($p < 0,05$), 6,16% та 6,32% ($p < 0,05$), 7,12% та 8,02% ($p < 0,05$) відповідно. Ширина тазової кістки та поперекового хребця в умовах дослідів також зменшуються, і максимальна різниця з контролем становить: 7,11 % та 8,23 % ($p < 0,05$) у IV серії після трьохмісячного спостереження. Разом з тим, найбільша товщина досліджуваних кісток, навпаки, зростає.

Таким чином, виявлені остеометричні зміни вказують на значне порушення поздовжнього та поперечного росту у всіх досліджуваних кістках в результаті впливу солей важких металів та порушення формоутворювальних процесів в умовах техногенних мікроелементозів. При цьому необхідно відмітити, що гальмування ростової активності найбільше виражене у статевонезрілих тварин, що пов'язане з активним періодом росту у даному віці. Найменша різниця з показниками інтактних тварин виявлена у старих тварин, однак вона є у переважній більшості достовірною. Також встановлено, що у всіх вікових категоріях спостерігається чітка направленість у сторону збільшення різниці між показниками контрольних та експериментальних тварин впродовж термінів спостереження.

Гальмування ростових процесів у кістках експериментальних тварин пояснюється розвитком значних морфологічних змін у хрящових та кісткових клітинах, вони виявляються і в міжклітинній речовині хрящів та кісток. При цьому значні зміни спостерігаються вже через місяць після початку вживання солей, що свідчить про негативну дію солей важких металів на кісткоутворювальні процеси. У наростковому хрящі експериментальних тварин всіх вікових груп на початку спостереження виявляється порушення характерної зональної будови, пригнічення проліферативної активності хондроцитів. Загальна ширина ростової пластини статевонезрілих щурів на 18,28% ($p < 0,05$) менша за контроль на початку спостереження у II серії, а після трьохмісячного експерименту різниця з інтактними тваринами вже становить 25,66 % ($p < 0,05$) у сторону зменшення. У III та IV серіях цей показник ще більше відрізняється від контролю і дефіцит досягає 31,26% ($p < 0,05$) на кінець експерименту після вживання у надлишковій кількості солей цинку, хрому та свинцю.

У піддослідних щурів інших вікових категорій також спостерігаються значні негативні зміни у хрящовій пластинці. Так, ширина наросткового хряща впродовж першого місяця експериментів зменшується відповідно на 8,58 % – 18,72 % ($p < 0,05$) у статевозрілих тварин та на 5,32% – 13,76% ($p < 0,05$) у старих. На початку спостереження виявлено нерівність границь епіфізарного хряща, місцями він глибоко проникає в балки губчастої речовини. Значне накопичення сполучної

тканини в проліферативній та дефінітивній зонах призводить до того, що місцями хондроцити відокремлюються в ізогенні групи. Різко зменшується кількість клітин, що формують „монетні стовпчики”, вони неправильної форми, оболонки хондроцитів місцями зруйновані, фігури мітозу майже не спостерігаються. Впродовж наступних термінів спостереження негативні зміни в структурі хряща посилюються, а в клітинах зони проліферації майже відсутні фігури мітозу, більшість з них мають зруйновану оболонку. Форма клітин здебільшого сплющена, навколо них велика кількість сполучнотканинної речовини. Найбільші зміни виявлені у тварин статевонезрілого віку. Звуження зони проліферації в порівнянні з контролем у всіх вікових категоріях IV експериментальної серії на кінець спостереження становить 39,24%, 29,83% та 24,61% ($p < 0,05$), відповідно.

Різке сповільнення процесів дозрівання хондроцитів проявляється звуженням зони дефінітивного хряща впродовж спостереження з 21,26% до 33,32% ($p < 0,05$) у молодих тварин, з 10,96% до 24,81% ($p < 0,05$) у зрілих, з 8,16% до 22,54 % ($p < 0,05$) у старих щурів IV експериментальної серії.

Зона деструкції реагує на несприятливі чинники поступовим розширенням. При цьому показники у тварин різних вікових категорій не є однаковими. У тварин статевонезрілого віку різниця становить на початку спостереження 22,45% у II серії 32,43% ($p < 0,05$) в останній термін дослідів IV серії; у статевозрілому віці відповідно – 11,30% і 27,48% ($p < 0,05$); у старих – 14,38% і 27,42% ($p < 0,05$). Гістологічно виявлені максимально виражені зміни у статевонезрілому віці. На початку спостереження зона представлена конгломератом напівзруйнованих клітин зі значним вмістом сполучної речовини. Впродовж спостереження в умовах впливу техногенних мікроелементозів зміни посилюються і на прикінці експерименту виявляється в основному сполучнотканинна речовина та уламки зруйнованих клітин.

У компактній речовині діафіза спостерігається гальмування апозиційного росту, сповільнення перебудови грубоволокнистої та остеїдної кістки в пластинчасту, погіршується осифікація кісткової речовини. На початку спостереження досить чітко виявляються лінії склеювання, мозаїчні ділянки

зв'язання. В остеонному шарі відмічено появу первинних остеонів, що підтверджується зменшенням їх діаметру та збільшенням ширини гаверсових каналів. У статевонезрілих тварин діаметр остеонів впродовж місяця спостереження зменшується в порівнянні з контрольними показниками з 14,60% ($p < 0,05$) у II серії до 28,88% ($p < 0,05$) у IV серії, а їх канали розширюються відповідно з 15,83% до 29,47% ($p < 0,05$).

У статевозрілих тварин різниця з інтактними тваринами коливається, відповідно, з 10,66% до 19,87% ($p < 0,05$) та з 12,23% до 24,14% ($p < 0,05$); у старих – з 7,68% до 26,18% ($p < 0,05$) та з 8,83% до 27,57% ($p < 0,05$). Компактність діафіза порушена перфоруючими каналами, які пронизують його товщу. Між зовнішніми та внутрішніми генеральними пластинами виникають розриви, які місцями виповнені грубоволокнистою кістковою тканиною. Ділянки мозаїчного зв'язання займають всю товщину компактної речовини, що зумовлене великою втратою іонів кальцію та нерівномірністю процесів мінералізації. Порожнини резорбції великі за розміром, заповнені сполучною тканиною. Гаверсові системи остеонного шару у діафізах кісток молодих тварин зазнають руйнування, яке починається з пластинок навколо судинних каналів, і характеризуються деформацією округлих контурів внутрішніх стінок пластин навколо судин і наявністю остеокластів по периферії.

Спостерігається зменшення ширини остеонного шару після впливу техногенних мікроелементозів досліджуваних комбінацій у статевонезрілих тварин від 15,43% до 26,72% ($p < 0,05$), у статевозрілих від 11,52% до 20,43% ($p < 0,05$), у старих від 9,12% до 23,47% ($p < 0,05$). Порушення формування зрілої пластинчастої кістки проявляється збільшенням грубоволокнистої кісткової речовини. Про це свідчить зростаюче розширення зовнішніх та внутрішніх оточуючих пластинок, у порівнянні з контрольними тваринами, у всіх серіях експериментів: у молодих щурів від 14,49% до 28,38% ($p < 0,05$), у зрілих від 10,35% до 19,98% ($p < 0,05$), у старих від 7,44% до 22,87% ($p < 0,05$). Зі збільшенням термінів спостереження виявлені зміни посилюються і максимально виражені у тварин молодого віку.

На тлі впливу на організм солей важких металів виникають також глибокі морфологічні зміни в поперековому хребці та тазовій кістці. Вже у перший місяць

експерименту з боку гістоструктури губчастої речовини тазової кістки та поперекових хребців виявляються значні дистрофічні зміни, трабекули витончені з поздовжньою орієнтацією, багато з них в центральній частині мають численні узури. Через місяць кісткові балки ще більше витончені, багато з них звивистої форми. Відмічаються численні розриви, хід трабекул хаотичний. Ділянки резорбції заповнені сполучною речовиною та інколи грубоволокнистою кістковою тканиною. Кістка нерівномірно сприймає барвники, утворюючи мозаїчність забарвлення. При дослідженні тазових кісток та поперекових хребців також встановлено, що найбільші зміни впродовж місяця відбуваються у тварин статевонезрілого віку. При цьому в перший термін спостереження відмічається зменшення товщини компактного шару тазової кістки від 12,37% до 19,65% ($p < 0,05$), а поперекового хребця від 11,45% до 17,34% ($p < 0,05$). На кінець експерименту відставання від інтактних тварин зростає з 17,12% до 24,31% ($p < 0,05$) у тазовій кістці та з 16,52% до 21,53% ($p < 0,05$) у поперекових хребцях відповідно у II та IV серіях.

Виявлені структурні перетворення у губчастій та компактній речовинах досліджуваних кісток, після впливу на організм солей важких металів мають значну виразність, яка найбільше проявляється через три місяці спостереження – морфометричні показники, які характеризують кісткоутворювальні процеси – об'ємна щільність первинної та вторинної спонгіози, а також довжина трабекул первинної спонгіози відрізняються від інтактних тварин у статевонезрілому віці від 16,65% до 27,87% ($p < 0,05$) у тазовій кістці та від 16,34% до 28,43% ($p < 0,05$) у хребцях; у статевозрілому віці відповідно від 14,54% до 25,89% ($p < 0,05$) та від 15,83% до 25,88% ($p < 0,05$); у старечому віці від 13,02% до 18,38% ($p < 0,05$) та від 14,63% до 19,12% ($p < 0,05$).

При вивченні мінерального складу досліджуваних кісток піддослідних щурів після впливу солей важких металів виявлено глибокі порушення макро- та мікроелементного складу. Відсотковий вміст вологи у всіх досліджуваних кістках збільшений і впродовж спостереження має тенденцію до підвищення, що особливо виражене у тварин молодого віку. Частка води перевищувала контрольні значення у досліджуваних кістках у перший місяць після початку експериментів від 14,27% у II

серії до 22,13% ($p < 0,05$) у IV серії, а на кінець дослідження різниця складала, відповідно, від 25,15% до 31,12% ($p < 0,05$). У кістках тварин зрілого та старого віку через місяць спостереження вміст вологи у досліджуваних кістках збільшувався з 9,73% до 19,32% ($p < 0,05$), відповідно. Разом з водою у всіх досліджуваних кістках збільшується вміст гідрофільних елементів калію та натрію.

Через місяць після впливу солей важких металів вміст кальцію у кістках піддослідних тварин зменшився у молодих тварин від 14,22% до 23,29% ($p < 0,05$), у зрілих від 12,13% до 20,44% ($p < 0,05$), у старих від 6,68% до 13,42% ($p < 0,05$). Після трьохмісячних експериментів декальцинація досліджуваних кісток в умовах впливу техногенних мікроелементозів досягає у молодих тварин IV серії 31,33% ($p < 0,05$) у великогомолковій кістці, у зрілих тварин IV серії - 26,33% ($p < 0,05$), у старих тварин IV серії - 20,67% ($p < 0,05$).

Зниження рівня кальцію зумовлює різке зменшення у досліджуваних кістках всіх експериментальних тварин загальної кількості мінеральних речовин. На закінчення дослідів збіднення кісток мінеральними речовинами у найбільш несприятливій IV серії за умов впливу техногенних мікроелементозів досягає у молодих тварин 30,28% ($p < 0,05$), у зрілих 23,34% ($p < 0,05$), у старих 17,11% ($p < 0,05$).

Зі сторони обміну магнію у досліджуваних кістках всіх експериментальних серій значних порушень не виявлено, а цифрові відмінності у концентрації цього елемента у порівнянні з інтактними тваринами недостовірні.

Разом з тим, слід зазначити, що концентрація майже всіх досліджуваних мікроелементів у кістках тісно пов'язана з варіантом модельованого мікроелементозу, який впливав на організм в цілому і кістки зокрема. Так, у випадку надходження в організм надлишкових концентрацій міді, заліза та цинку відсоток цих мікроелементів різко зростає у кістках всіх вікових груп. Найбільш вразливими до впливу мікроелементозу були кістки молодих тварин, у яких концентрація цих елементів зростала з 15,32% ($p < 0,05$) після місячного експерименту до 30,22% ($p < 0,05$) на період закінчення спостереження. У зрілому віці, а ще менше у старих тварин відсоток цих мікроелементів також збільшується у відношенні до інтактних щурів, але у цифровому відображенні це складає відповідно з 12,28% до 25,63%

($p < 0,05$) та з 9,13% до 18,34% ($p < 0,05$). У тварин всіх вікових категорій спостерігається значне зменшення вмісту марганцю, досягаючи найбільшої різниці після трьохмісячного експерименту у тварин статевонезрілого віку: у тазових кістках – 17,12% ($p < 0,05$), у великогомілкових кістках – 16,43% ($p < 0,05$), у поперекових хребцях – 15,57% ($p < 0,05$).

У III піддослідній серії, де моделювалося надходження в організм надлишку солей марганцю, свинцю та міді, а також у IV серії, де тварини отримували у великій кількості солі цинку, хрому та свинцю, порушення мінерального обміну мало таку ж закономірність, що і в II серії. Для тварин III серії характерним було накопичення в кістках марганцю, свинцю та міді, а у кістках IV серії виявлявся збільшений відсоток цинку, хрому та свинцю. Такі мікроелементи як залізо та хром у кістках тварин III серії змінювалися незначно і їх різниця з контролем у всіх вікових групах залишалася недостовірною. Разом з тим, концентрація цинку у кістках тварин цієї серії значно зменшувалася, досягаючи різниці з контролем 18,32% ($p < 0,05$) у молодому віці.

У IV серії техногенні мікроелементози викликали найбільші порушення мікроелементного обміну. Це проявлялося різким зменшенням концентрації у скелеті міді та марганцю, які, як відомо, виконують важливу роль у кісткоутворювальних процесах. У відсотковому відношенні кількість цих мікроелементів найбільше знижувалася у кістках молодих тварин і сягала від 12,43% ($p < 0,05$) після місячного експерименту до 25,44% ($p < 0,05$) на закінчення спостереження. У кістках старих тварин зміни мікроелементного складу виражені у меншій мірі, що засвідчує вікове сповільнення інтенсивності мінерального обміну.

Таким чином, надходження в організм солей важких металів (цинку, хрому, міді, марганцю, заліза та свинцю) у різних комбінаціях проявляється різноспрямованими порушеннями мікроелементного обміну у кістках скелета, що викликає у кістковій системі глибокі морфологічні перетворення, які проявляються пригніченням росту, порушенням будови та формоутворення кісток, зменшення їх мінерального насичення.

3 СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ЗА ДІЇ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

При тривалій дії комплексу солей важких металів на організм у корі головного мозку щурів спостерігаються цитохімічні та морфологічні зміни, що відзначаються своєю різноманітністю.

У піддослідних тварин першої групи спостерігається незначна активація синтетичних процесів на рівні синтезу білка, про що свідчить збільшення світіння РНК в цитоплазмі нейронів, середній та високий ступінь насичення нейронів цією нуклеїною кислотою, проліферація ядер та внутрішньоядерних структур (збільшення їх розмірів, кількості та об'єму ядерця та ступеня світіння в них РНК – структур). Вказані зміни можна віднести до компенсаторно- пристосувальних у відповідь на дію пошкоджуючого фактору.

У піддослідних тварин після 2-х місячного експерименту спостерігається поступове пригнічення білкового синтезу у цитоплазмі клітин (зменшення вмісту РНК– структур), зменшення біосинтетичної активності хроматину ядер (підвищення конденсації хроматинової сітки ядер нейронів) та їх деструкція. Разом з тим, на фоні нейронів середнього та низького ступеня світіння РНК – структур у цитоплазмі зустрічається незначна кількість клітини з високим ступенем світіння (++++). Це, на наш погляд, можна пояснити подальшими адаптивно-пристосувальними змінами в нейронах на дію пошкоджуючого фактора.

Після 3-х місячного експерименту відмічається значне зниження кількості РНК-структур в цитоплазмі (тигроліз) та ядерцях нейронів кори великих півкуль головного мозку. Спостерігається наростаюча конденсація еухроматину в ядрах. Нерідко брилки гетерохроматину скупчуються біля каріотеки та навколо ядерця. Подекуди в ядрах контурується по 1-2 брилок гетерохроматину.

Кількість ядерця в ядрах зменшується. Ядерця в ядрах здебільшого не контуруються. В окремих ядрах нараховується від одного до двох ядерця, що зміщені до каріомембрани. Розміри ядерця не відрізняються від розмірів ядерця у

тварин після двох місяців спостереження, вони не мають достатнього вмісту РНК-структур.

Таким чином, у тварин після 3-х місячного дослідження у нейронах кори великих півкуль головного мозку спостерігаються дистрофічні та атрофічні зміни, а адаптивні (компенсаторно-приспосувальні) реакції клітин різко пригнічені.

У четвертій групі експериментальних тварин відмічається незначне відновлення синтезуючої активності у цитоплазмі нейронів та активності хроматину ядра, збільшення кількості клітин з ядрами, що мають ядерця.

Форма нейронів – овальна, у деяких вбачається від одного до двох відростків. Ядра клітин – овальні, великі, чітко окреслені. Цитоплазма- у вигляді «ободка». Ядерно-цитоплазматичне співвідношення коливається у межах 1:1 – 1:0,5. Хроматинова сітка частини ядер грубопетлиста, має включення множинних брилок гетерохроматину. Брилки мають невеликі розміри та їх кількість значно відрізняється від розмірів та кількості брилок у тварин 2-3 місяця спостереження в сторону зменшення. У багатьох ядрах спостерігається тенденція до зниження конденсації хроматинової сітки в ядрах, вона має дрібнопетлисту структуру.

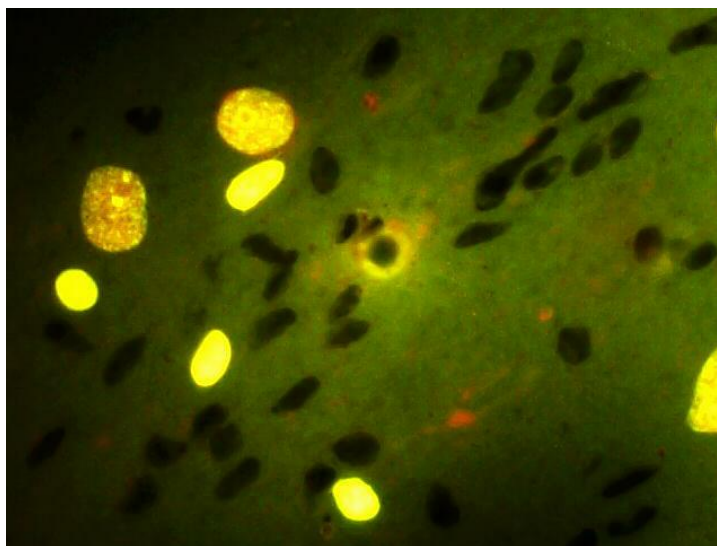


Рисунок 3.1 – Відновлення синтетичної активності ядерця.

Акридиновий оранжевий, Об. 40*, ок. 10*

В ядрах контурується по 1-2 ядерцю. Кількість клітин, що мають ядра з ядерцями збільшується. Тенденція зміщення ядерця до каріомембрани ще зберігається. Також зберігається у деяких нейронах згущення хроматину біля внутрішньої каріомембрани та навколо ядерця. У цих випадках мембрана ядерця має не чіткі контури.

Збільшення синтетичної активності нейронів виражається в збільшенні кількості клітин з відновленою структурою речовини Ніссля. Відмічається поступове зростання насиченості РНК-- структурами цитоплазми нейронів та їх ядерця. Вбачається чітка кореляція між вмістом РНК-- структур в ядерцях та у цитоплазмі клітин, ступенем конденсації хроматинової сітки ядра. Це свідчить, насамперед, про відновлення білкового синтезу в нейронах. Прогресуюче зниження рибонуклеопротейдів у нуклеолях приводить до різкого зменшення їх кількості в цитоплазмі і до неможливості в подальшому до відновлення структури клітин.

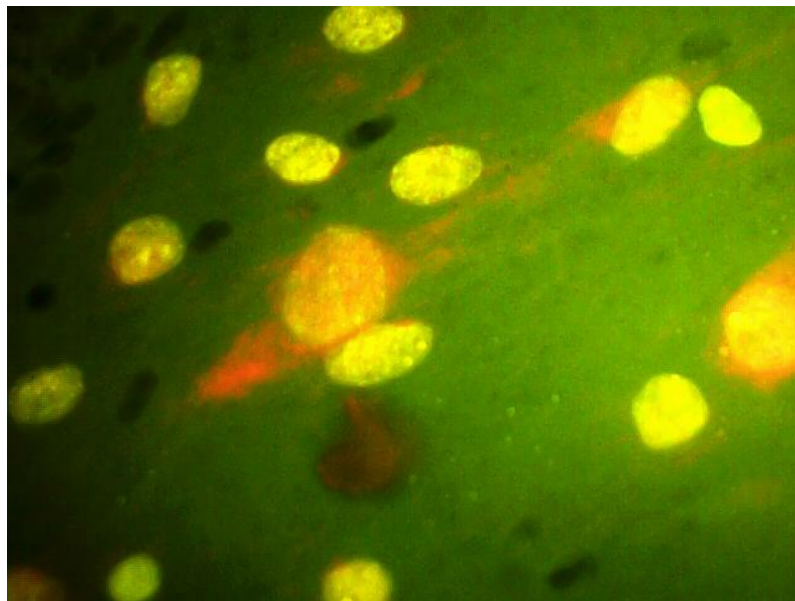


Рисунок 3.2 – Збільшення кількості РНК – структур у цитоплазмі нейрона.

Акридиновий оранжевий, Об. 40*, ок. 10*

4 СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ЗУБАХ ЗА ДІЇ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

При вивченні шліфів зубів у растровому електронному мікроскопі в емалі спостерігаються як загальні структури, які є характерними для усіх досліджуваних зразків, так і морфологічні особливості між групами, які вивчаються.

В усіх зразках емаль представлена пучками емалевих призм, які в залежності від проекції розпилу виглядають по різному. На поперечному розрізі виявляються головки призм, на поздовжньому – тіла, косому – вони у вигляді «паркету». Навколо кожної призми є невеличкі смуги міжпризмового простору. При невеликому збільшенні пучки емалевих призм мають звивистий хід з чергуванням темних та світлих смуг, що відповідає оптичному ефекту проекції зрізу. Ця морфологічна картина відповідає нормальній структурі емалі.

Проте, існують відмінності між групами порівняння. Основні зміни стосуються характеристики контурів призм, їх поперечних розмірів, ширини міжпризмових проміжків. У зразках емалі (рис.4.1) більшості осіб з умовно «чистих» територій контури призм рівні, чіткі. Тіла щільно прилягають одне до одного. Не завжди щільність прилягання однакова на протязі тіла навіть однієї призми. Місцями проміжки локально розширені за рахунок демінералізації тіл. Тому діапазон поперечних розмірів тіл призм значний, коливається від 2,7 до 6,02 мкм і в середньому дорівнює $4,04 \pm 1,06$ мкм. Відповідно змінюються і розміри міжпризмових проміжків, від 0,07 до 0,69 мкм і складають в середньому $0,21 \pm 0,23$ мкм. У рідких випадках у міжпризмовому просторі виявляються окремі кристали апатиту у вигляді «голок», які розташовані під різним кутом до тіла призм.

У зразках емалі (рис.4.2) мешканців територій, де в ґрунті та водоймищах є надлишок солей важких металів, контури емалевих призм також чіткі, але місцями виявляються локальні дефекти поверхні. Внаслідок цього в цих ділянках проміжки між призмами іноді сягають 1,53 мкм. Лакуарна демінералізація йде не тільки по краю, а й в середині призм, що призводить до їхньої фрагментації та деструкції. Ширина тіла призм менша за попередню групу і становить $3,85 \pm 0,76$ мкм, $p < 0,001$.

Саме від зменшення розмірів тіла призм збільшується міжпризмовий проміжок до $0,53 \pm 0,23 \mu\text{m}$, що вдвічі ширше ($p < 0,001$) за групу, яка порівнюється. На цьому фоні контури пучків призм розмиті, вони зливаються з розширеними проміжками, тому й не окреслюються, їх важко помітити. Між краями сусідніх призм добре виявляються голкоподібні кристали апатиту, які часто повністю заповнюють простір.

Вищенаведена морфологічна картина є характерною для процесів гіпомінералізації емалі. На даний час ми не можемо конкретно вказати механізм цих процесів. Недостатня мінералізація відбувається різними шляхами. Накопичення важких металів в організмі змінює морфологічну будову твердих тканин зубів, свинцеві інтоксикації викликають порушення структури мінеральної фази, заміщуючи в емалі іони кальцію. Причому, вміст солей важких металів у ґрунті, воді, волоссі та зубах корелюють між собою.

Найбільш поширеною формою мінеральної фази твердих тканин зубів є апатити. Оптимальне співвідношення Ca/P в них складає 1,67. Проте зустрічаються апатити, у яких це співвідношення має широкий діапазон і коливається в межах 1,33-2,0. Однією з причин такого явища є заміщення іонів Ca в кристалах на близькі за властивостями іншими хімічними елементами: Ba, Mg, Sr і т.п. (ізоморфне заміщення). Друга причина змін в складі гідроксиapatиту виникає тоді, коли в кристалічній решітці з'являються вакантні місця, які повинні бути заміщені іонами. Такі заміщення призводять до зменшення карієсрезистентності емалі.

Виходячи з вказаного, гіпомінералізація могла бути обумовлена заміщенням іонів Ca^{++} в апатиті емалі на важкі метали, надлишок яких поступає до організму. Ми не виключаємо і інший шлях розвитку гіпомінералізації твердих структур зуба. Солі важких металів могли прямо або побічно вплинути безпосередньо на білки емалі (тафтелін, енамелін, амелогенін X, амелогенін Y), які відіграють важливу роль у процесах біомінералізації. Насамперед це стосується тафтеліну, він відноситься до сигнальних білків і адсорбує іони Ca^{++} з ротової рідини та енамеліну, який є енуклеатором біомінералізації кристалів гідроксиapatиту.

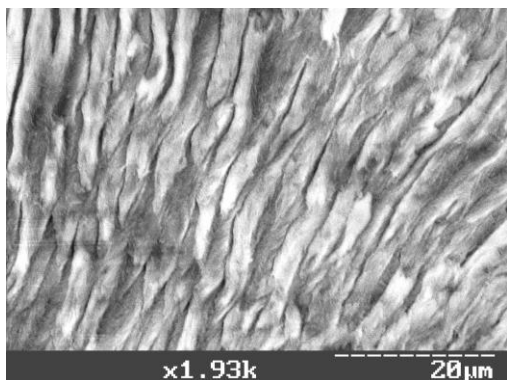


Рисунок 4.1 – Сканограма
приземної емалі мешканців
м. Тростянець

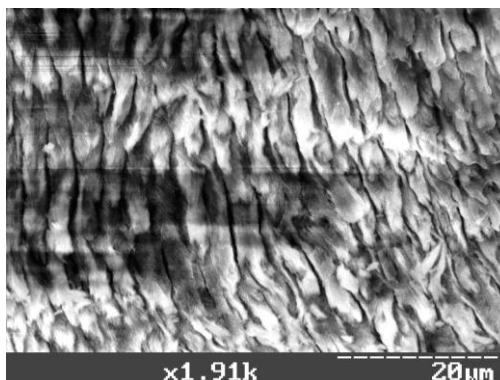


Рисунок 4.2 – Сканограма
приземної емалі мешканців м.
Шостки

5 СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ МІОКАРДА ЩУРІВ ЗА УМОВ ТЕХНОГЕННИХ МІКРОЕЛЕМЕНТОЗІВ ШОСТКИНСЬКОГО РАЙОНУ

Масометричні показники тварин молодого віку за умов затравки солями цинку, хрому та свинцю протягом 1 місяця характеризували початок структурної перебудови міокарда з дилатацією порожнин. Так, ЧМС щурів даної серії була менша за контроль в середньому на 6,26% ($p \leq 0,05$), що становить $0,645 \pm 0,06$ г, МЛШ знизилася на 9,54% ($p \leq 0,05$) ($0,359 \pm 0,04$ г), МПШ – відповідно на 6,08% ($p \leq 0,05$) ($0,191 \pm 0,03$ г). Серцевий індекс знизився недостовірно, що можна пояснити зменшенням загальної маси тіла в середньому на 5,53% ($p \leq 0,05$), незмінними також залишалися ІФ і Ш. Незначно, але достовірно, зростали площі ендокардіальних поверхонь обох шлуночків, що вказує на зрив механізмів компенсації, і початок дилатації порожнини серця. ПСЛШ збільшилася на 6,24% ($p \leq 0,05$), ПСПШ – відповідно на 5,71% ($p \leq 0,05$).

При світлооптичному вивченні гістологічних препаратів шлуночків серця молодих тварин, що отримували солі цинку, хрому та свинцю протягом 1 місяця, відмічалися в одному полі зору гіпертрофовані КМЦ та КМЦ нормальних розмірів. Ядрами цих клітин теж були різних розмірів та форм, траплялися клітини з

штрихоподібними та округлими ядрами. Цитоплазма клітин нерівномірно забарвлена, поперечна посмугованість нечітко виражена. Виявлені судинні розлади у вигляді стромального та периваскулярного набряків, повнокров'я судин ГМЦР, потовщення, набряку судинної стінки, звуження просвіту судин, спостерігалось розростання в судинній стінці сполучної тканини.

Морфометрія клітин міокарда виявила достовірні зміни тільки на препаратах лівого шлуночка: ДКМ зменшився на 6,54% ($p \leq 0,05$) в той час як ДЯКМ – на 6,07% ($p \leq 0,05$). В стінках обох шлуночків зростав відносний об'єм сполучної тканини: у ЛШ – на 6,89% ($p \leq 0,05$), у ПШ – на 7,93% ($p \leq 0,05$), що призводило до росту стромально-кардіоміоцитарного відношення відповідно на 5,76% ($p \leq 0,05$) та 5,42% ($p \geq 0,05$).

Хімічний склад характеризувався стрімким збільшенням вмісту іонів, солі яких надходили в організм в надлишковій кількості. Так, рівень цинку зростав на 21,49% ($p \leq 0,05$), хрому – на 17,32% ($p \leq 0,05$) та свинцю – на 22,75% ($p \leq 0,05$). Збільшення вмісту цинку призводило до зменшення рівню міді та заліза відповідно на 18,2% ($p \leq 0,05$) та 13,72% ($p \leq 0,05$). Порушення метаболізму макро- та мікроелементів призводило до зменшення концентрації марганцю та натрію відповідно на 8,12% ($p \leq 0,05$) та 9,74% ($p \leq 0,05$) разом із зростанням концентрації кальцію на 9,22% ($p \leq 0,05$). Вміст калію та магнію достовірно не змінювався.

У подібних експериментальних умовах у тварин зрілого віку спостерігалася виражена гіпертрофія серцевого м'яза, що вказує на більші компенсаторні можливості у порівнянні зі щурами молодого віку. ЧМС тварин даної групи перевищувала контроль на 8,8% ($p \leq 0,05$), МЛШ зростала на 11,24% ($p \leq 0,05$), МПШ – на 6,24% ($p \leq 0,05$). Серцевий індекс збільшувався в середньому на 10,24%, ІФ і ШІ недостовірно відрізнялися від контролю, що вказує рівномірну гіпертрофію правого та лівого відділів серця. Незмінними залишалися також площі ендокардіальних поверхонь лівого і правого шлуночків, а також планіметричні індекси, що свідчить про компенсаторну, а не патологічну гіпертрофію міокарда.

При світлооптичному вивченні гістологічних препаратів шлуночків серця зрілих тварин, яких затравлювали солі цинку, хрому та свинцю протягом 1 місяця,

відмічалось розволокнення м'язових волокон, нерівномірне забарвлення, зернистість цитоплазми КМЦ. Також спостерігалось деяке нерівномірне збільшення розмірів цих клітин: в полі зору траплялися КМЦ різних розмірів. Ядра вказаних клітин теж мали різний розмір, траплялися гіпертрофовані та ядра звичайних розмірів. Поперечна посмугованість виражена добре. Спостерігалися зміни з боку судин: розширення судин ГМЦР, стромальний та периваскулярний набряк, повнокров'я дрібних та судин середнього калібру. Морфометрично відмічалось збільшення діаметру КМЦ та їх ядер в обох шлуночках: так ДКМ ЛШ зростав на 9,21% ($p \leq 0,05$), ПШ – на 6,79% ($p \leq 0,05$); ДЯКМ зростали відповідно на 6,85% ($p \leq 0,05$) та 5,48% ($p \leq 0,05$). Разом з тим достовірно зменшувався відносний об'єм судин і СТ у лівому шлуночку відповідно на 5,93% ($p \leq 0,05$) та 6,98% ($p \leq 0,05$), що разом зі зниженням стромально-кардіоміоцитарного відношення ЛШ характеризує гіпертрофію м'язових волокон.

Затравка солями цинку, хрому та свинцю протягом 1 місяця призводила до збільшення їх концентрації в серці тварин зрілого віку відповідно на 15,81% ($p \leq 0,05$), 21,15% ($p \leq 0,05$) та 14,51% ($p \leq 0,05$). Зростання вмісту цинку призводило до зменшення рівнів міді та заліза відповідно на 11,78% ($p \leq 0,05$) та 8,53% ($p \leq 0,05$). Вживання солей важких металів даного району не викликало змін вмісту інших макро – та мікроелементів, за виключенням натрію, рівень якого зменшується в середньому на 13,62% ($p \leq 0,05$).

У тварин старечого віку затравка солями цинку, хрому та свинцю протягом 1 місяця призводила до розвитку структурної перебудови з дилатацією порожнин. ЧМС зменшилася у порівнянні з контролем на 8,5% та становила $1,130 \pm 0,10$ г ($p \leq 0,05$), МЛШ – менша на 10,27% ($0,698 \pm 0,09$ г ($p \leq 0,05$)), МПШ – на 7,61% ($0,301 \pm 0,06$ г ($p \leq 0,05$)). Характерним було зниження СІ на 7,23% до $0,0038 \pm 0,0002$ ($p \leq 0,05$), ІФ і ШІ недостовірно відрізнялися від контролю. У порівнянні з тваринами молодого віку значно зростала площа ендокардіальних поверхонь. Так, ПСЛШ перевищувала контрольні показники на 8,46% ($p \leq 0,05$), ПМПШ – відповідно на 6,12% ($p \leq 0,05$), що є достовірною різницею.

При світлооптичному вивченні гістологічних препаратів міокарда шлуночків старих тварин, що затравлювались солями цинку, хрому та свинцю протягом 1 місяця, в одному полі зору виявлялися КМЦ різних розмірів: нормальні, зменшені та поодинокі гіпертрофовані. Ядра вказаних клітин теж мали різний розмір. Контури клітин та їх ядер нечіткі, цитоплазма нерівномірно забарвлена, зерниста, поперечна посмугованість нечітко виражена. Спостерігалися зміни з боку судин: стромальний та периваскулярний набряк, повнокров'я дрібних та судин середнього калібру, розширення судин ГМЦР, крововиливи.

Морфометрія гістопрепаратів характеризувала розвиток структурно-морфологічних змін КМЦ. Їх діаметр у ЛШ зменшувався на 9,02% ($p \leq 0,05$), в ПШ – на 6,9% ($p \leq 0,05$), в той же час ДЯКМ був менший за контрольні показники відповідно на 7,22% ($p \leq 0,05$) та 6,13% ($p \leq 0,05$). Починаючи з першого місяця спостереження, значно зростав відносний об'єм СТ і стромально-кардіоміоцитарне відношення, різниця з контролем для яких у ЛШ складала 8,83% ($p \leq 0,05$) і 8,65% ($p \leq 0,05$), у ПШ відповідно 7,92% ($p \leq 0,05$) і 6,61% ($p \leq 0,05$) (рис. 1.5.1).

Хімічний склад серця тварин старечого віку при затравці солями цинку, хрому та свинцю протягом 1 місяця зазнавав найбільших змін. Метали, солі яких надходили в організм в надлишковій кількості, депонувалися в серцевому м'язі, і їх вміст зростав відповідно на 39,85% ($p \leq 0,05$) (цинк), 21,59% ($p \leq 0,05$) (хром) та 21,94% ($p \leq 0,05$) (свинець). Стрімко зменшувалися рівні міді та заліза – на 22,69% ($p \leq 0,05$) та 14,65% ($p \leq 0,05$) відповідно. Вміст марганцю та натрію в даній групі тварин менший за показники контролю відповідно на 7,03% ($p \leq 0,05$), 10,52% ($p \leq 0,05$), в той час як рівень кальцію більший на 8,50% ($p \leq 0,05$).

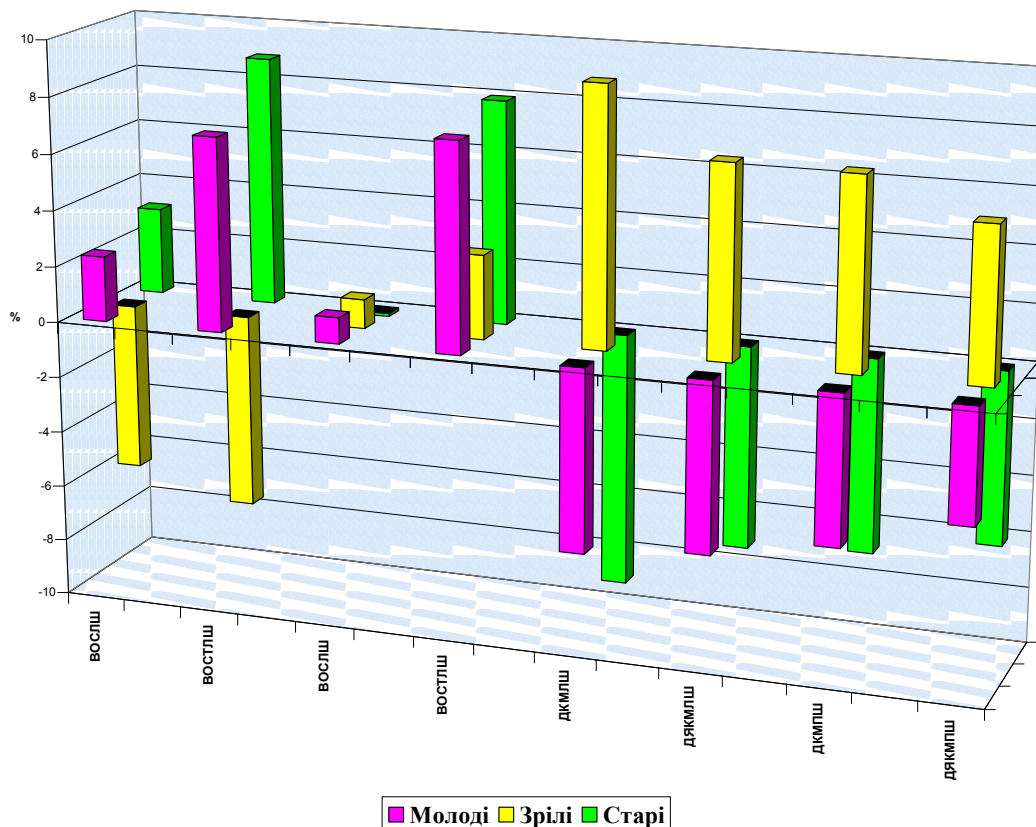


Рисунок 5.1 – Відсоткове співвідношення морфометричних показників міокарда щурів II серії різного віку через 1 місяць експерименту.

Збільшення терміну затравки важкими металами до 2 місяців призводило до розвитку структурної перебудови міокарда у всіх вікових групах. ЧМС у молодих тварин зменшилася на 9,48% ($p \leq 0,05$), в основному за рахунок маси лівого шлуночка, яка нижча за контроль на 13,21% ($p \leq 0,05$), МПШ зменшилася всього на 7,19% ($p \leq 0,05$). Переважання ураження лівих відділів серця відображається у зменшенні ІФ на 6,48% ($p \leq 0,05$) та зростанні ШІ на 6,93% ($p \leq 0,05$). СІ зменшився недостовірно за рахунок зменшення маси тіла на 7,48%. Площі ендокардіальних поверхонь продовжували збільшуватися і перевищили контроль відповідно на 7,09% ($p \leq 0,05$) (ПСЛШ) та на 6,53% ($p \leq 0,05$) (ПСПШ), але незначно перевищили показники тварин попередньої серії.

При світлооптичному вивченні гістологічних препаратів відмічалось зменшення розмірів КМЦ та їх ядер, останні також відрізнялися поліморфізмом

(округлі, витягнуті, штрихоподібні). Контури серцевих міоцитів нечіткі, цитоплазма нерівномірно забарвлена, зерниста, поперечна посмугованість нечітко виражена, між м'язовими волокнами траплялися ділянки клітинної інфільтрації. Виражені судинні розлади: стромальний та периваскулярний набряки, потовщення, набряк, клітинна інфільтрація стінки судин середнього та дрібного калібрів. В просвіті деяких судин утворювалися клітинні агрегати. Відмічені стази крові в судинах ГМЦР, кількість останніх в полі зору зменшена. Спостерігалось розростання сполучної тканини в стінці судин та між м'язовими волокнами.

Морфометрично підтверджувалося наростання структурно-морфологічних змін в міокарді в порівнянні з попереднім терміном затравки. Так ДКМ ЛШ зменшився на 7,88% ($p \leq 0,05$), ДКМ ПШ – на 6,01% ($p \leq 0,05$). У цій групі відмічалось також зменшення діаметру ядер клітин – у лівому шлуночку на 6,79% ($p \leq 0,05$), у правому – відповідно на 6,59% ($p \leq 0,05$). Зростав вміст сполучної речовини в стінках обох шлуночків, різниця з контролем у ЛШ склала 8,59% ($p \leq 0,05$), у ПШ відповідно 7,93% ($p \leq 0,05$). Разом зі зменшенням відносного об'єму КМЦ збільшилось стромально-кардіоміоцитарне відношення у ЛШ на 6,07% ($p \leq 0,05$), у ПШ на 5,93% ($p \leq 0,05$).

Вивчення хімічного складу показало зростання вмісту екзополітантів у серці піддослідних тварин. Так, рівні цинку, хрому та свинцю у молодих щурів зросли відповідно на 38,12% ($p \leq 0,05$), 29,84% ($p \leq 0,05$) і 39,12% ($p \leq 0,05$). Рівні інших хімічних елементів, за виключенням магнію та кальцію, знизилися: міді – на 27,53% ($p \leq 0,05$), марганцю – на 11,04% ($p \leq 0,05$), заліза – на 19,56% ($p \leq 0,05$), натрію – на 29,19% ($p \leq 0,05$), калію – на 7,89% ($p \leq 0,05$).

При затравці солями цинку, хрому та свинцю протягом 2 місяців у тварин зрілого віку спостерігався розвиток початкової перебудови міокарда, про що свідчить зниження основних масометричних показників. Це вказує на більшу токсичність металів даного регіону в порівнянні з Ямпільським районом, де у тварин подібної вікової групи спостерігалась стійка гіпертрофія міокарда. У тварин даної групи відмічається зниження ЧМС на 5,92% ($p \leq 0,05$), МЛШ – на 8,57% ($p \leq 0,05$) та МПШ- на 5,94% ($p \leq 0,05$). ІФ, ПШ та СІ залишалися на рівні контрольних

показників. У порівнянні з інтактними тваринами, у щурів даної групи зростали площі ендокардіальних поверхонь лівого і правого шлуночків відповідно на 9,97% ($p \leq 0,05$) та 7,54% ($p \leq 0,05$), що свідчить про дилатацію порожнин серця .

Гістологічно відмічався мозаїчний характер пошкодження: в одному полі зору поряд гіпертрофованими КМЦ та КМЦ нормальних розмірів зустрічалися морфологічно змінені клітини. Контури КМЦ нечіткі, цитоплазма нерівномірно забарвлена, зерниста, поперечна посмугованість нечітко виражена, місцями зникала. Відмічались судинні розлади, які характеризувалися явищами стромального та периваскулярного набряків, розширенням та повнокров'ям судин різного калібру, капіляростазами та крововиливами.

Гістоморфометрія препаратів міокарда тварин цієї групи виявила зміни, які характерні для початку структурно-морфологічних змін. Так, ДКМ лівого шлуночка зменшився в середньому на 6,04% ($p \leq 0,05$), діаметр їх ядер – на 5,29% ($p \geq 0,05$), у правому шлуночку достовірно зменшився тільки ДЯКМ – на 6,83% ($p \leq 0,05$), в той час як різниця з контролем діаметру клітин була недостовірною.

Для морфометричної картини лівого шлуночку характерним було зменшення об'єму судин на 5,88% ($p \leq 0,05$) та збільшення відносного об'єму сполучної тканини на 6,21% ($p \leq 0,05$), у правому шлуночку достовірно збільшувався тільки об'єм СТ на 7,82% ($p \leq 0,05$), в той час як об'єм кровоносних судин залишався в межах показників інтактних тварин.

Хімічний склад міокарда зрілих тварин характеризувався накопиченням металів, що надходили ззовні, та зменшенням ендогенних елементів, за виключенням калію та магнію, вміст яких достовірно не змінювався. Рівні цинку, хрому та свинцю перевищують контроль в середньому на 19,39% ($p \leq 0,05$), 23,98% ($p \leq 0,05$) і 22,64% ($p \leq 0,05$). Концентрація міді, марганцю, заліза та натрію зменшувалася відповідно на 21,04% ($p \leq 0,05$), 8,35% ($p \leq 0,05$), 12,63% ($p \leq 0,05$), 21,26% ($p \leq 0,05$), вміст кальцію перевищував контроль на 8,51% ($p \leq 0,05$).

У тварин старечого віку через 2 місяці затравки солями цинку, хрому та свинцю спостерігалася виражена структурна перебудова міокарда з дилатацією порожнин. ЧМС зменшилася на 10,85% ($p \leq 0,05$), МЛШ – на 10,46% ($p \leq 0,05$), МПШ

– на 9,06% ($p \leq 0,05$) та МП – на 6,99% ($p \leq 0,05$). Показовим є зменшення маси передсердь, які недостовірно реагували на екзогенні впливи у попередніх групах тварин всіх вікових груп. Серцевий індекс дорівнював $0,0038 \pm 0,0002$ ($p \leq 0,05$), що на 7,72% менше, ніж у контрольних тварин. ШП та ІФ недостовірно змінювалися, що вказує на рівномірну перебудову обох шлуночків. Різко збільшилися площі ендокардіальних поверхонь лівого і правого шлуночків, різниця з контролем для яких склала відповідно 13,41% ($p \leq 0,05$) та 9,54 ($p \leq 0,05$).

При вивченні гістологічних препаратів шлуночків серця старих тварин спостерігалось розволокнення м'язових волокон, ділянки їхньої фрагментації. Відмічався мозаїчний характер пошкодження: в одному полі зору поряд КМЦ нормальних розмірів траплялися морфологічно змінені клітини, які кількісно переважали. Ядра серцевих міоцитів теж мали різні розміри, траплялися пікнотично змінені ядра, і форму (округлі, витягнуті, штрихоподібні). Контури КМЦ нечіткі, цитоплазма нерівномірно забарвлена, зерниста, поперечна посмугованість місцями зникала. Відмічались судинні розлади, які характеризувалися явищами стромального та перваскулярного набряків, капіляростазами та крововиливами. Стінки артерій інфільтровані, потовщені, набряклі, просвіт звужений, спостерігалось розростання в судинній стінці та між м'язовими волокнами сполучної тканини. Кількість судин ГМЦР в полі зору зменшена.

Морфометрія гістопрепаратів виявила значне зменшення кардіоміоцитів та їх ядер, що свідчить про глибокі морфологічні зміни в серцевому м'язі. ДКМ ЛШ зменшився в середньому на 13,3% ($p \leq 0,05$), ДЯКМ – відповідно на 9,25% ($p \leq 0,05$). Різниця з контролем для аналогічних показників правого шлуночку склала відповідно 11,53% ($p \leq 0,05$) та 8,12% ($p \leq 0,05$). Збільшення відносного об'єму СТ у стінці ЛШ на 12,48% ($p \leq 0,05$) і ПШ на 9,95% ($p \leq 0,05$) призводило до росту стромально-кардіоміоцитарного відношення відповідно на 11,64% ($p \leq 0,05$) та 8,94% ($p \leq 0,05$).

Затравка солями важких металів протягом 2 місяців викликала зміни всіх досліджуваних хімічних елементів у серці тварин старечого віку. Майже у 2 рази, в порівнянні з попереднім терміном затравки, зростав рівень цинку, хрому і свинцю,

різниця з контролем для яких склала відповідно 53,17% ($p \leq 0,05$), 45,12% ($p \leq 0,05$) та 47,08% ($p \leq 0,05$). Стрімко зменшився вміст міді – на 41,78% ($p \leq 0,05$), марганцю – на 19,37% ($p \leq 0,05$), заліза – на 18,27% ($p \leq 0,05$), натрію – на 28,09% ($p \leq 0,05$), калію – на 9,41% ($p \leq 0,05$) і вміст кальцію – на 18,71% ($p \leq 0,05$). Рівень магнію залишився на рівні інтактних тварин.

За умов затравки солями цинку, хрому та свинцю протягом 3 місяців у тварин молодого віку прогресували структурні зміни у міокарді, які все ж незначно перевищують показники попередньої групи. Так, ЧМС була менша за контроль на 10,92% ($p \leq 0,05$), МЛШ – на 12,67% ($p \leq 0,05$), МПШ – на 9,15% ($p \leq 0,05$). В даній групі відбувалося зменшення маси передсердь на 7,38% ($p \leq 0,05$), що є нехарактерним для попередніх термінів спостереження. Для тварин молодого віку в усі терміни притаманним є зменшення маси тіла, за рахунок чого залишався без істотних змін серцевий індекс, що підтверджувалося і в даній групі спостереження. Характерною ознакою для молодих тварин при затравці солями важких металів протягом 3-х місяців було різке збільшення площі ендокардіальних поверхонь камер серця з переважною дилатацією лівого шлуночка, який отримує більше навантаження і є менш стійким до його зростання. Так, ПСЛШ перевищувала контроль на 15,76% ($p \leq 0,05$), тоді як ПСПШ – всього на 7,9% ($p \leq 0,05$), залишаючись на рівні тварин, які отримували 2-місячне навантаження солями цинку, хрому та свинцю. Планіметричний індекс зростав при цьому на 7,28% і складав $0,88 \pm 0,04$ ($p \leq 0,05$).

Гістологічно у тварин даної групи відмічалось хвилеподібне розташування м'язових волокон, зменшення розмірів КМЦ та їх ядер, останні також відрізнялися поліморфізмом (округлі, штрихоподібні). Контури серцевих міоцитів нечіткі, цитоплазма нерівномірно забарвлена, зерниста, поперечна посмугованість місцями зникає. Між м'язовими волокнами траплялися ділянки клітинної інфільтрації. Виражені судинні розлади: потовщення, набряк та клітинна інфільтрація стінки судин, звуження їхнього просвіту, стромальний та периваскулярний набряк, розростання сполучної тканини в стінці судин та між м'язовими волокнами.

Найбільш виражені зміни відмічалися також при гістоморфометрії препаратів. Так, діаметр клітин та їх ядер у ЛШ зменшився на 9,34% ($p \leq 0,05$) та 8,75% ($p \leq 0,05$), подібна різниця у ПШ становила відповідно 7,42% ($p \leq 0,05$) та 6,88% ($p \leq 0,05$). Відмічався значний ріст об'єму сполучної тканини в обох шлуночках, різниця з контролем у ЛШ становила 11,27% ($p \leq 0,05$), в стінці ПШ – відповідно 9,48% ($p \leq 0,05$). Зростання сполучнотканинного компоненту на фоні зменшення КМЦ призводило до збільшення стромально-кардіоміоцитарного відношення відповідно на 7,18% ($p \leq 0,05$) в ЛШ та 5,67% ($p \leq 0,05$) в ПШ.

Хімічний склад серця характеризувався значним накопиченням металів, що надходили у надлишковій кількості в організм тварин. Так рівень цинку зростав на 46,58% ($p \leq 0,05$), хрому – на 56,02% ($p \leq 0,05$) та свинцю – на 68,55% ($p \leq 0,05$). Стрімке зростання вмісту цинку призводило до значного зменшення рівнів міді та заліза, концентрація яких менша за контроль відповідно на 42,39% ($p \leq 0,05$) та 22,13% ($p \leq 0,05$). Порушення метаболізму іонів, а також Са- та Na-K - насосів характеризувалося зменшенням вмісту марганцю на 16,71% ($p \leq 0,05$) разом з підвищенням рівню натрію, калію та кальцію відповідно на 26,81% ($p \leq 0,05$), 16,52% ($p \leq 0,05$) і 19,21% ($p \leq 0,05$).

У тварин зрілого віку за умов 3-місячної затравки екзополютаантами різко прогресувала структурна перебудова серцевого м'яза, причому цифрові показники знизилися майже у 2 рази у зрівнянні з попереднім терміном спостереження. ЧМС була менша за контрольні показники на 11,72% ($p \leq 0,05$), МЛШ і МПШ – знизилися відповідно на 14,51% ($p \leq 0,05$) та 6,93% ($p \leq 0,05$). Переважна перебудова лівого шлуночка підтверджувалася зниженням ІФ на 8,14% ($p \leq 0,05$) та збільшенням ШІ на 8,86% ($p \leq 0,05$), при цьому різниця з контролем для СІ була недостовірною на фоні зменшення маси тіла на 7,26% ($p \leq 0,05$). Майже у 1,2 рази зростали площі ендокардіальних поверхонь, так ПСЛШ перевищувала контроль на 14,53% ($p \leq 0,05$), ПСПШ – на 9,81% ($p \leq 0,05$).

Гістологічна картина міокарда тварин зрілого віку, що отримували солі цинку, хрому та свинцю протягом 3 місяців, характеризувалася порушенням орієнтації м'язових волокон, ділянками фрагментації. Переважали морфологічно

змінені КМЦ: контури клітин нечіткі, цитоплазма нерівномірно забарвлена, зерниста, поперечна посмугованість місцями не візуалізувалася. Ядра вказаних клітин поліморфні, з розмитими контурами, траплялися пікнотично змінені. Ще більш виражені судинні розлади: розширення судин ГМЦР, повнокров'я та клітинна інфільтрація судин середнього та дрібного калібрів, стромальний та периваскулярний набряки, розростання сполучної тканини в стінках судин.

Морфометрія гістологічних препаратів тварин даної серії підтверджувала виражені морфологічні зміни в міокарді. Так, ДКМ ЛШ і ПШ зменшувалися відповідно на 8,33 ($p \leq 0,05$) та 6,29% ($p \leq 0,05$), діаметр їх ядер – на 6,59% ($p \leq 0,05$) та 5,93% ($p \leq 0,05$). В обох шлуночках зменшувався відносний об'єм судинного русла: відповідно у ЛШ – на 7,92% ($p \leq 0,05$), у ПШ – на 5,93% ($p \leq 0,05$). При цьому відмічалось значне збільшення об'єму сполучної тканини, відсоток якої зростав у ЛШ на 9,44% ($p \leq 0,05$), у ПШ – на 8,08% ($p \leq 0,05$). На фоні змін судинного та стромального компонентів динаміка стромально-кардіоміоцитарного відношення була відсутня, що можна пояснити значним зменшенням ВОКМ обох шлуночків.

Спектрофотометричне дослідження сердець щурів зрілого віку виявило зміни, подібні до змін в серцях молодих щурів, ступінь яких все ж таки дещо менший. Рівні цинку, хрому та свинцю перевищували контроль на 32,75% ($p \leq 0,05$), 37,7% ($p \leq 0,05$) і 29,83% ($p \leq 0,05$). Вміст натрію, калію та кальцію зростає в даній групі в середньому на 24,2% ($p \leq 0,05$), 15,6% ($p \leq 0,05$) та 10,20% ($p \leq 0,05$). Натомість рівні міді, марганцю та заліза зменшувалися відповідно на 29,42% ($p \leq 0,05$), 12,06% ($p \leq 0,05$), 18,59% ($p \leq 0,05$).

Найбільші зміни при 3-місячній затравці солями важких металів відмічалися у тварин старечого віку. ЧМС тварин менша за контроль на 16,91% ($p \leq 0,05$), МЛШ – на 18,03% ($p \leq 0,05$) і МПШ – на 14,76% ($p \leq 0,05$). Різко зменшувалася маса передсердь навіть у порівнянні з попереднім терміном спостереження – на 10,38% ($p \leq 0,05$), що вказує на значні структурні зміни в міокарді. На 10,06% ($p \leq 0,05$) знизився серцевий індекс, при цьому ІФ і ШІ недостовірно відрізнялися від контролю. Дилатація порожнин серця у тварин даної вікової групи набула загрозливого характеру: ПСЛШ перевищувала контрольні показники на 17,73%

($p \leq 0,05$), ПСПШ – на 12,38% ($p \leq 0,05$), ПШ зростав на 4,76% ($p \leq 0,05$), вказуючи на переважну дилатацію лівих відділів серця.

Гістологічно спостерігалось розволокнення м'язових волокон, ділянки їхньої фрагментації. В полі зору - морфологічно змінені КМЦ з нечіткими контурами, зернистою, нерівномірно забарвленою цитоплазмою. Поперечна посмугованість майже не виявлялася. Ядра цих КМЦ теж зменшені, поліморфні, траплялися ядра в стадії пікноза. Відмічались судинні розлади, які характеризувалися явищами стромального та периваскулярного набряків. Стінки артерій інфільтровані, потовщені, набряклі, просвіт звужений. Кількість судин ГМЦР в полі зору зменшена. Спостерігалось розростання в судинній стінці та між м'язовими волокнами сполучної тканини.

Морфометричні показники знаходилися на рівні тварин попередньої групи. ДКМ ЛШ був менший за контрольні показники на 12,79% ($p \leq 0,05$), ПШ відповідно на 12,04% ($p \leq 0,05$), діаметр їх ядер зменшувався відповідно на 9,5% ($p \leq 0,05$) та 8,72% ($p \leq 0,05$). Відносний об'єм СТ перевищував контрольні показники відповідно на 13,73% ($p \leq 0,05$) у ЛШ та 11,52% ($p \leq 0,05$) у ПШ. Зростало також стромально-кардіоміоцитарне відношення відповідно на 13,38% ($p \leq 0,05$) та 10,66% ($p \leq 0,05$).

Хімічний склад серця старих щурів характеризувався глибокими змінами та проявлявся у значному накопиченні екзогенних елементів та порушенні співвідношення ендогенних макро- та мікроелементів (рис. 3.35). Рівні цинку, хрому та свинцю перевищували контроль відповідно на 69,04% ($p \leq 0,05$), 61,88% ($p \leq 0,05$) і 75,26% ($p \leq 0,05$), вміст натрію, калію та кальцію зростав на 31,15% ($p \leq 0,05$), 12,39% ($p \leq 0,05$) і 22,83% ($p \leq 0,05$). Відмічався значний дефіцит міді, марганцю та заліза, що менше за контрольні показники відповідно на 53,69% ($p \leq 0,05$), 22,18% ($p \leq 0,05$), 24,38% ($p \leq 0,05$).

6 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ МІКРОЕЛЕМЕНТОЗУ

Результати, які отримані під час проведення дослідження, дозволяють стверджувати, що під впливом мікроелементозу у ЩЗ експериментальних щурів виникають зміни на різних рівнях її організації та мають свої особливості у залежності від віку тварини, тривалості впливу мікроелементозу.

Під час органометрії ЩЗ статевонезрілих тварин виявлено, що вплив СВМ-мікроелементів призводить до збільшення всіх розмірно-вагових показників досліджуваного органа. Найбільш виражені відхилення від контрольної групи при вивченні об'єму ЩЗ виявлені через 30 днів дослідження – на 21,27% ($p < 0,05$). Збільшення маси частки ЩЗ було максимальним через 15 днів дослідження - на 6,03% ($p < 0,05$). Найбільш виразний вплив мікроелементозу на лінійні розміри ЩЗ статевонезрілих тварин спостерігається у пізніші терміни експерименту: після 60 днів спостереження довжина частки перевищувала контрольні значення на 7,0% ($p < 0,05$), ширина - на 10,67% ($p < 0,05$), відхилення товщини частки залози було найбільш виразним через 30 днів – на 12,00% ($p < 0,05$).

У статевозрілих щурів, які знаходилися в умовах мікроелементозу, органометричні зміни частки ЩЗ були найбільш виразними на 60 день дослідження. Збільшення об'єму частки ЩЗ після 60 днів склало 20,49% ($p < 0,01$) довжини - 6,13% ($p < 0,05$), ширини – 10,24% ($p < 0,05$), товщини – 9,96% ($p < 0,05$). Маса частки ЩЗ статевозрілих щурів найвиразніше збільшується через 30 днів дослідження - на 8,2% ($p < 0,05$).

При вивченні мікроанатомічних особливостей ЩЗ на світлооптичному рівні виявилось, що вплив мікроелементозу у ранні терміни дослідження супроводжується ознаками помірного підвищення секреторної та проліферативної активності, дисциркуляторними порушеннями та дистрофічними змінами ФЕ. Зі збільшенням терміну експерименту дистрофічні, дисциркуляторні та дегенеративні зміни наростають.

Зі збільшенням тривалості впливу мікроелементозу спостерігаються прискорення диференціації паренхіми залози на центральну та периферійні частини, зниження висоти ФЕ, збільшення площі та ущільнення колоїду, зменшення вакуоль резорбції у колоїді фолікулів, збільшення середніх розмірів фолікулів, десквамацію ФЕ, розростання сполучної тканини, набряк, нерівномірність кровонаповнення перифолікулярних гемокапілярів.

Для вивчення впливу мікроелементозу на морфогенез ЩЗ щурів у різні вікові періоди був проведений однофакторний дисперсійний аналіз. При дослідженні впливу комбінації СВМ на органометричні показники статевонезрілих щурів було встановлено, що найбільший ефект здійснювався у відношенні до об'єму частки на 60 день спостереження, ширини - на 30 день та товщини частки – на 60 день. З поміж морфометричних показників фолікулів та тироцитів найбільший ефект мікроелементозу проявлявся на кількості тироцитів у фолікулі та менший діаметр ядра тироцитів на 30 день спостереження.

При дослідженні гістологічних препаратів ЩЗ статевозрілих щурів встановлено, що в умовах впливу мікроелементозу у початкові терміни (7 і 15 днів) дослідження присутні ознаки деякого посилення функціональної активності – розмитість апікального краю тироцитів, освітлення цитоплазми та циліндрична форма тироцитів, розрідженість колоїду та наявність у ньому вакуоль резорбції, збільшення кількості міжфолікулярного епітелію. Проте, разом з проявами підвищення морфофункціональної активності, у ранні терміни виявляються ознаки ушкодження тканини ЩЗ – набряки різної виразності, нерівномірне кровонаповнення, десквамативні процеси. На 30 та 60 дні спостереження виразність ознак підвищення функціональної активності зменшується пропорційно до тривалості впливу мікроелементозу. Переважають прояви деструктивних явищ тиреоїдної тканини, порушення диференціації часточок, збільшення кількості сполучної тканини, сплюснення ФЕ і збіднення його цитоплазми, конденсація і кристалізація колоїду, посилення десквамації епітелію, дистрофічні зміни ядер тироцитів, ділянки елімінації тиреоїдної паренхіми.

Для уточнення і верифікації особливостей морфогенезу ЩЗ в умовах тривалого впливу СВМ виникла необхідність ультрамікроскопічного дослідження у терміні 30 та 60 днів. Були виявлені наступні ультрамікроскопічні ознаки: наявність низькопризматичних тироцитів, у цитоплазмі яких спостерігаються дисконкомплексовані цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулу, знижена кількість апікальних секреторних гранул, зменшене пікнотичне ядро з нерівномірними контурами. Спостерігаються ознаки зниження секреторної активності – зниження кількості мікроворсинок і псевдоподій на апікальній мембрані, зменшення кількості лізосом і мітохондрій, відсутність у цитоплазмі колоїдних крапель. Наявні «ажурні» тироцити з ознаками виснаження синтетичної та секреторної активності. Зустрічаються фолікули зі зруйнованими тироцитами, вміст яких звільняється у колоїд.

У ході дослідження ефективності впливу мікроелементозу на органометричні та морфометричні показники ЩЗ статевозрілих щурів було виявлено найбільш виразний вплив мікроелементозу на об'єм частки (у терміні 30 днів), товщину частки (у терміні 15 днів), кількість тироцитів у фолікулів (у терміні 30 днів), площу ядер (у терміні 30 днів) та висоту тироцитів (через 7 днів спостереження).

Після 30 днів вживання солей цинку, міді, заліза, марганцю, хрому та свинцю в надлишковій кількості призводить до збільшення їхнього вмісту в тканині ЩЗ статевонезрілих щурів відносно контрольних даних на 33,51% ($p < 0,01$), 89,11% ($p < 0,01$), 41,07% ($p < 0,001$), 29,74% ($p < 0,01$), 205,73% ($p < 0,01$) та 47,25% ($p < 0,01$) відповідно. На 60 день підвищеного споживання СВМ вміст цинку зріс на 50,56% ($p < 0,01$) в порівнянні з контрольною групою, міді – на 128,93% ($p < 0,01$), заліза – на 47,66% ($p < 0,01$), марганцю – на 40,63% ($p < 0,01$), хрому – на 350,59% ($p < 0,01$) та свинцю – на 68,15% ($p < 0,01$).

При дослідженні хімічного складу ЩЗ статевозрілих щурів після 30 днів впливу мікроелементозу в порівнянні з контрольною групою спостерігається підвищення рівнів: цинку – на 22,37% ($p < 0,01$), міді – на 66,7% ($p < 0,01$), заліза – на 37,0% ($p < 0,01$), марганцю – на 20,23% ($p < 0,01$), хрому – на 175,56% ($p < 0,01$), свинцю – на 39,73% ($p < 0,01$). Після 60 днів експерименту накопичення мікроелементів досягло,

відносно контролю, для цинку – 39,41% ($p < 0,01$), міді – 101,88% ($p < 0,01$), заліза – 42,44% ($p < 0,01$), марганцю – 30,67% ($p < 0,01$), хрому – 222,63% ($p < 0,01$), свинцю – 57,2% ($p < 0,01$).

У ході аналізу результатів, які отримані під час комплексного дослідження динаміки взаємодії тиреоїдної тканини та мікроелементозу впродовж експерименту за допомогою різних методів (органометричного, гістологічного, гістохімічного, морфометричного, ультрамікроскопічного, спектрофотометричного), можна виділити періоди морфофункціональної активності ЩЗ, які співвідносяться з термінами спостереження.

Період «первинної реакції» відповідає терміну 7 днів і є відповіддю тканини ЩЗ на вплив мікроелементозу. Однофакторний дисперсійний аналіз результатів показує найбільш виразний ефект впливу мікроелементозу на висоту тироцитів – один з найбільш лабільних морфологічних показників у терміні 7 днів. У цей проміжок часу у відповідь на ушкодження тканини виникають компенсаторні реакції, витрачається запас захисних засобів (антиоксиданти, білки-комплексони), починається синтез транспортних білків (металотіонеїни), ампліфікація генів транспортних білків. Гістологічні зміни після 7 днів спостереження несуть як ознаки ушкодження (набряк, дистрофічні зміни епітелію), так і ознаки підвищення морфофункціональної активності (розмитість апікального краю, вакуолізація цитоплазми тироцитів, розрідженість колоїду).

На 15 день експерименту відбувається консолідація компенсаторних та пристосувальних реакцій. Досліджуючи органометричні та морфометричні показники ЩЗ, можна зробити висновок про відносну урівноваженість морфофункціонального стану органа. Мікроанатомічні зміни також свідчать про це: виявляються ознаки підвищення проліферативної активності, зменшення виразності дисциркуляторних змін, і в той же час посилюється десквамація ФЕ, змінюються тинкторіальні властивості колоїду.

Після 30 днів експерименту спостерігаються ознаки зриву компенсаторно-пристосувальних механізмів. У цей термін, за результатами однофакторного дисперсійного аналізу, проявляється найбільший негативний ефект комбінації СВМ:

у статевонезрілих щурів – на ширину частки, кількість тироцитів у фолікулі, у статевозрілих – на об'єм частки, кількість тироцитів. Значна кількість органометричних та морфометричних показників ЩЗ на 30 день спостереження досягають найбільшого відхилення від контролю. У ході гістологічного та гістохімічного дослідження помітне зростання кількості грубої волокнистої стромы та дегенеративних структур у паренхімі залози, тироцити набувають низькопризматичної форми, спостерігається зменшення їх висоти та збіднення цитоплазми, більш чітко виражений апікальний край. Відмічено зростання судинних порушень, капіляросклероз, діapedезні крововиливи, стають поширеними явища десквамації епітелію. При дослідженні вмісту СВМ у тканині ЩЗ після 30 днів виявлено значне їх накопичення.

На 60 день експерименту можна констатувати певну адаптацію морфофункціональної системи ЩЗ до впливу мікроелементозу, не зважаючи на те, що більшість досліджуваних показників тварин обох вікових груп мають найбільше відхилення від контролю. При дослідженні впливу СВМ на органометричні показники статевонезрілих щурів було встановлено, що найбільший ефект здійснювався у відношенні до об'єму частки та товщини частки – на 60 день спостереження. Після 60 днів дослідження впливу мікроелементозу на ЩЗ щурів у гістологічній картині відмічаються виразні ознаки морфологічних змін у вигляді зниження секреторної і проліферативної активності, вогнищевої атрофії часточок і редукції фолікулів, нерівномірних склеротичних змін. Також виявляються вогнища з ознаками стабільного функціонування тироцитів. Організм статевозрілих щурів пристосовується до впливу мікроелементозу краще, так як рівень накопичення СВМ у них нижче, незважаючи на більшу гормональну активність. Таким чином, можна зробити висновок, що тканина ЩЗ адаптується до ушкоджуючого чинника та стабілізується на більш низькому енергетичному рівні.

У результаті дослідження впливу мікроелементозу на ЩЗ щурів виявлено, що СВМ викликають зміни всіх компонентів структурного гомеостазу ЩЗ: спостерігаються ознаки порушення секреторної функції, мікроциркуляторного русла, виявляються особливості фолікулогенезу та відмирання тиреоїдної

паренхіми, змінюється співвідношення стромального та паренхіматозного компонентів.

В експериментальних серіях щурів обох вікових груп спостерігається посилення десквамації епітелію, яке співвідноситься з рівнем дистрофічних та атрофічних змін, викликаних комбінації СВМ - простежується зв'язок між тривалістю впливу мікроелементозу та явищем десквамації ФЕ. Десквамація епітелію є процесом відмирання клітин, тісно пов'язаним з апоптозом, так як відсутня запальна реакція і у злушеному епітелії виявляються оксифільні апоптозні тільця.

Іонів важких металів, після всмоктуванні у травному тракті, з кров'ю у значній кількості надходять до ЩЗ, так як цей орган добре кровопостачається і має інтенсивний метаболізм. У ЩЗ надлишкова кількість іонів важких металів індукує ПОЛ та ВРО, утворення активних форм кисню, пригнічення роботи АОС. Радикальна агресія викликає окислювальні модифікації білків, що веде до запуску оксидативного апоптозу. Окремо СВМ прямо ушкоджують ендотелій мікроциркуляторного русла ЩЗ, викликаючи гіпоксію тканин, яка підсилюється окислювальними модифікаціями внаслідок ВРО. В умовах гіпоксії процеси апоптозу посилюються. Таким чином, явище десквамації ФЕ можна розглядати як морфологічний та прогностичний маркер оксидативного апоптозу в умовах мікроелементозного стану.

В умовах впливу мікроелементозу зв'язки між тироцитами слабшають настільки, що окремі клітини або їх комплекси виштовхуються з епітеліального пласта (десквамуються) у порожнину фолікула. Підвищений інтралюмінальний тиск, ослаблення міжклітинних зв'язків ФЕ внаслідок оксидативного стресу, викликаного комбінацією СВМ, може призводити до часткової або повної дезінтеграції стінки фолікулів і через розриви, які виникають, інтралюмінальний колоїд потрапляє у міжфолікулярні простори. Подібний гістофізіологічний феномен описує Альошин Б.В (1983).

Значення судинного каркасу перифолікулярних гемокапілярів мікроциркуляторного русла для механічної міцності паренхіми ЩЗ надзвичайно

важливе, так як вони щільно оплітають усі фолікули, формуючи єдину розгалужену структуру. Тому в подальших розрахунках використовували коефіцієнт Пуасона, характерний для судин.

При дослідженні максимальної величини напруги у стінці фолікулів, за умов якої може статися її розрив, було встановлено, що для контрольної групи статевонезрілих щурів значення цього показника на 30 день спостереження становило $0,0646 \pm 0,0052$ МПа, а після 60 днів - $0,0605 \pm 0,0045$ МПа. Після 30 днів впливу мікроелементозу значення максимальної напруги у стінці фолікулів, при досягненні якого може відбутися розрив, зменшувалося на 29,26% ($p < 0,01$), а після 60 днів – 32,73% ($p < 0,01$). За умов корекції впливу мікроелементозу глютаргіном максимальна напруга, яку може витримати стінка фолікулів, зростає після 30 днів на 14,00% ($p < 0,05$), після 60 днів – на 20,39% ($p < 0,05$) відносно серії М.

При дослідженні максимальної величини напруги у стінці фолікулів контрольної групи статевозрілих щурів, за умов якої може статися її розрив, було встановлено, що значення показника на 30 день спостереження становило $0,0516 \pm 0,0006$ МПа, а після 60 днів - $0,0478 \pm 0,0013$ МПа. У терміні 30 днів впливу мікроелементозу значення критичної напруги у стінці фолікулів зменшувалося на 24,22% ($p < 0,01$), через 60 днів експерименту – на 25,52% ($p < 0,01$). За умов корекції впливу мікроелементозу глютаргіном максимальна напруга, яку може витримати стінка фолікулів після 30 днів спостереження зростала на 23,53% ($p < 0,01$), після 60 днів – на 22,19% ($p < 0,01$) відносно серії тварин без корекції.

Таким чином, максимальна напруга, яку може витримати стінка, залежить від величини діаметру фолікула і висоти ФЕ (товщина стінки) – чим більші розміри фолікула і менша висота тироцитів, тим меншу напругу може витримати стінка. За умов корекції впливу мікроелементозу глютаргіном міцність стінки фолікулів виразніше зростає у статевозрілих тварин відносно серії тварин, у яких моделювався мікроелементозний стан, при чому коригуючий ефект був найбільш виразним у терміні 30 днів експерименту.

Шляхом математичного моделювання напружено-деформованого стану тонкостінної оболонки фолікула ЩЗ за допомогою програми "Cosmos Works" було

встановлено, що у фолікулі еліптичної форми більші напруги виникають на поздовжньому перерізі еліпса, а в поперечному перерізі напруга зменшується.

У результаті впливу СВМ на фолікулярний апарат у ЩЗ розвивався гіпофункціональний стан, який проявлявся накопиченням колоїду і зміною його тинкторіальних і фізико-хімічних властивостей, зменшенням висоти фолікулярного епітелію, збільшенням діаметру фолікулів, що також відображало підвищення напруги у стінці фолікула.

Нерівномірність концентрації колоїду добре помітна неозброєним оком на мікропрепаратах, забарвлених за допомогою гістохімічної PAS-реакції. При ретенції колоїду у порожнині фолікула збільшується його конденсованість, насиченість вуглеводним компонентом (оскільки тиреоглобулін є глікопротеїном). PAS – реактив забарвлює концентрований колоїд у багряно-рожевий колір. Нерівномірність розподілу тиску всередині фолікула може бути суттєвим чинником у ході поділу фолікулів.

Таким чином, отримані результати дозволять зробити висновок про значну роль внутрішньофолікулярного колоїдного тиску у процесах фолікулогенезу. Аналізуючи результати дослідження, можна припустити, що різниця між периферійним та центральним фолікулогенезом виникає через різні величини внутрішньофолікулярного тиску, які в свою чергу є похідними від різної функціональної активності фолікулярного епітелію.

Узагальнюючи наші результати та ґрунтуючись на даних літератури, які свідчать про значний негативний вплив СВМ на енергетичний обмін клітини, ендотелій мікросудин, систему антиоксидантного захисту, в якості спроби корекції ефектів, які викликані мікроелементозом, було вирішено використовувати препарат глутаргін.

В умовах корекції показники органометрії статевонезрілих тварин свідчать про зменшення приросту всіх лінійно-вагових показників частки ЩЗ експериментальних тварин. Найбільш відчутно, відносно серії тварин без фармакологічної корекції, змінювалися показники об'єму, товщини та ширини частки. Об'єм частки найбільше відрізнявся від порівнюваної серії через 15 днів експерименту - на 7,74% ($p < 0,05$),

товщина – через 30 днів – на 4,91% ($p < 0,05$), ширина - через 60 днів – на 5,36% ($p < 0,05$). Зменшення маси та довжини частки було найбільш відчутне у терміні 60 днів і склало 3,23% ($p < 0,05$) та 3,16% ($p < 0,05$), відповідно. Результати органомерії статевозрілих щурів, які отримували коректор, показують більшу оптимізацію органомеричних показників відносно серії тварин, які знаходилися під впливом комбінації СВМ. Максимальне зменшення органомеричних показників спостерігалось в останньому терміні експерименту – на 60 день. Маса ЩЗ зменшилась відносно серії тварин, яка не отримувала коректор, на 7,19% ($p < 0,05$), об'єм – на 12,2% ($p < 0,01$), довжина частки – на 4,84% ($p < 0,05$), товщина – на 7,76% ($p < 0,05$).

У ході дослідження морфометричних показників тироцитів статевонезрілих щурів виявлено, що найбільша різниця між результатами серії тварин з корекцією впливу мікроелементозу та серії без корекції, спостерігається у терміні 60 днів. Відхилення показників у бік збільшення складає: для висоти тироцитів – 5,28% ($p < 0,05$), для більшого діаметра ядра – 6,35% ($p < 0,05$), для меншого діаметра ядра – 13,95% ($p < 0,05$), для площі ядра – 12,54%.

При вивченні морфометричних показників тироцитів статевозрілих щурів також простежується тенденція до збільшення різниці між результатами серії тварин з корекцією та серією з моно впливом СВМ у пізніх строках експерименту. Так, показники числа тироцитів у фолікулі, більшого діаметру, меншого діаметру та площі ядра виразніше збільшуються під впливом коректора після 60 днів спостереження – на 2,31% ($p < 0,05$), 8,47% ($p < 0,05$), 3,82% ($p < 0,05$) та 11,32% ($p < 0,05$) відповідно. Показник висоти тироцитів найбільш відхиляється від серії М у терміні 30 днів і складає 8,54% ($p < 0,05$).

Результати проведеного електронно-мікроскопічного дослідження свідчать, що застосування глутаргіну в умовах впливу мікроелементозу покращує морфофункціональний стан ЩЗ і зменшує виразність порушень ультрамікроскопічної структури.

При дослідженні хімічного складу ЩЗ статевонезрілих щурів після 30 днів моделювання стану мікроелементозу та корекції його впливу глутаргіном у

порівнянні з серією М, рівні вмісту мікроелементів даної серії достовірно менші: цинку – на 16,47% ($p < 0,05$), міді – на 20,08% ($p < 0,05$), заліза – на 7,00% ($p < 0,01$), марганцю – на 9,38% ($p < 0,05$), хрому – на 20,21% ($p < 0,05$), свинцю – на 12,66% ($p < 0,05$). Після 60 днів експерименту накопичення МЕ менше для цинку на 17,15% ($p < 0,05$), міді – на 24,64% ($p < 0,01$), заліза – на 7,29% ($p < 0,01$), марганцю – на 10,23% ($p < 0,01$), хрому – на 22,62% ($p < 0,05$), свинцю – на 15,98% ($p < 0,01$).

При дослідженні хімічного складу ЩЗ статевозрілих щурів після 30 днів моделювання стану мікроелементозу та корекції його впливу глутаргіном у порівнянні з серією без корекції, рівні вмісту мікроелементів даної серії достовірно менші: цинку – на 12,22% ($p < 0,05$), міді – на 16,91% ($p < 0,05$), заліза – на 6,84% ($p < 0,01$), марганцю – на 11,10% ($p < 0,05$), хрому – на 23,69% ($p < 0,05$), свинцю – на 13,25% ($p < 0,05$). Після 60 днів експерименту різниця складає, відповідно для цинку – 15,38% ($p < 0,05$), міді – 19,35% ($p < 0,01$), заліза – 7,84% ($p < 0,01$), марганцю – 12,91% ($p < 0,05$), хрому – 26,11% ($p < 0,01$), свинцю – 14,34% ($p < 0,01$).

Підсумовуючи результати експериментів з корекцією, можна відмітити, що найбільш виразний вплив глутаргіну на органометричні та морфометричні показники припадає на терміни 30 та 60 днів спостереження. Саме в ці терміни відмічається найбільший вплив мікроелементозу на структуру ЩЗ, коли досліджувані показники максимально відхиляються від контролю у серії моделювання мікроелементозу. Таким чином, фармакологічний коректор глутаргін здійснює максимальний вплив на досліджувані результуючі показники в ті терміни, коли відбувається найбільше ушкодження тканини ЩЗ.

Комплексний аналіз результатів дослідження показав здатність глутаргіну коригувати несприятливий вплив модельованого мікроелементозу на морфофункціональний стан ЩЗ. Це відбувається за рахунок покращення мікроциркуляції, секреторної та проліферативної активності, зменшення склеротичних, десквамативних та деструктивних змін ФЕ, набряку.

7 СТРУКТУРНІ ПЕРЕТОРЕННЯ ПЕЧІНКИ ТВАРИН В УМВАХ ГІПЕРГІДРАТАЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМІНУ ОРГАНІЗМУ

У сучасній літературі достатньо широко висвітлені особливості, характер та механізм взаємодії різних хімічних забруднювачів навколишнього середовища та їх вплив на печінку. Однак майже відсутні відомості про реакцію печінки на гіпергідратаційні порушення водно-сольового обміну організму. Тим часом в Україні і світі останніми роками збільшилася кількість патології, яка спричинена затримкою води в організмі і супроводжується набряками: різні форми серцевої та ниркової недостатності, захворювання ендокринних залоз – первинний альдостеронізм, гіперсекреція АДГ, гестози другої половини вагітності тощо. Тому дослідження структурних перетворень у печінці під впливом загальної гіпергідратації організму є актуальною науковою проблемою.

Метою дослідження було з'ясувати експериментальним шляхом закономірності морфологічних змін печінки щурів молодого, зрілого та старечого віку за умов дії гіпергідратаційних порушень водно-сольового обміну організму легкого, середнього і важкого ступенів та обґрунтувати можливість корекції порушень біологічно активним препаратом – мексидолом. Для вивчення особливостей структурних порушень печінки досліджувалась її макро- та мікроскопічна будова, морфометричні показники і хімічний склад. Для розкриття механізмів ушкодження органа вивчалася ультраструктурна організація його клітин і динаміка пошкодження органел. Використані гістологічні, електронно-мікроскопічні, хіміко-аналітичні та математичні методи дослідження дозволили виявити типові зміни печінки за дії гіпергідрії легкого, середнього та важкого ступенів.

Експеримент проводився на білих лабораторних щурах-самцях 4, 8 та 20-місячного віку. Ці тварини досить вдалі для проведення досліджень, оскільки гістоструктура печінки щурів подібна структурі цього органа у людини.

В окрему серію досліду внесли інтактних тварин цього ж віку для порівняння з наступним експериментом. Морфологічне і гістологічне дослідження печінки контрольних тварин не виявило суттєвої різниці в її будові у різних вікових групах. Кожен вік характеризується відомою з літератури морфологічною будовою і відрізняється тільки за морфометричними показниками і хімічним складом. Відносна маса печінки збільшується від $3,22 \pm 0,17$ у віці 4 місяців до $4,98 \pm 0,15$ у щурів 20-місячного віку. Але кількість гепатоцитів на 100 п.з. складає $1422,1 \pm 99,87$ у щурів молодого віку і $1382,3 \pm 77,35$ – у 20-місячних тварин. Ядерно-цитоплазматичне відношення у межах $0,15 \pm 0,009$ – $0,13 \pm 0,004$. Загальна мікроструктура печінки інтактних щурів молодого і зрілого віку однотипна і свідчить про активні синтетичні процеси, які відбуваються в печінці, але в групі інтактних щурів старечого віку виявлені дистрофічні та деструктивні порушення субмікроскопічної архітекtonіки гепатоцитів, ендотеліоцитів синусоїдних капілярів і зірчастих макрофагоцитів, що свідчить про зниження репаративної і синтетичної функції, розвиток мітохондріальної дисфункції, що призводить до гіпоксії. Виявлені порушення знаходяться в межах фізіологічної компенсації і є віковими. З ростом тварин змінюється хімічний склад органа у бік збільшення. Але спостерігається зменшення кількості води з $73,09 \pm 2,45\%$ у 4-місячних щурів до $59,1 \pm 0,74\%$ - у 20-місячних тварин, умісту органічних речовин від $92,45 \pm 4,47\%$ до $78,32 \pm 1,64\%$ на суху речовину відповідно до того ж віку.

При гістологічному дослідженні печінки у тварин молодого віку за дії гіпергідрії легкого ступеня (М-1) відмічаємо потовщення капсули печінки, повнокрів'я судин, розростання сполучної тканини у порталних трактах, але структура печінкових часточок не порушена. Гепатоцити з чіткими контурами, мають місце ознаки помірної білкової та жирової дистрофії. У печінці щурів зрілого віку за дії легкої гіпергідрії (З-1) теж відмічено потовщення капсули внаслідок розростання сполучної тканини і повнокрів'я судин. Навколо судин – вогнища інфільтрації, а в ендотеліоцитах – процеси набухання, пікнозу та лізису. Гістоструктура печінки щурів старечого віку підгрупи С-1 неістотно відрізнялася

від контролю. Але місцями спостерігається розширення синусоїдів та просторів Діссе. Сполучна тканина в порталних трактах дещо потовщена і розпушена.

У щурів молодого віку за дії гіпергідрії середнього ступеня виявлена більш потовщена капсула печінки, перипортальна сполучна тканина інфільтрована, спостерігається набряк стінок судин з їх інфільтрацією та облітерацією. Загальний малюнок трабекул збережений, але є помірно виражена дисконкомплексія печінкових балок. У центральній частині часточок скопичені гепатоцити з ознаками зернистої та жирової дистрофії. У щурів зрілого віку підгрупи З-2 при дослідженні гістоструктури типовими є набряк строми печінки та дисконкомплексія печінкових балок. Синусоїдні капіляри і периваскулярні простори розширені. Має місце вакуолізація ядер ендотеліоцитів і набряк стінки судин, злушення ендотелію. У більшості гепатоцитів спостерігається зерниста і жирова дистрофія. При вивченні гістологічних препаратів печінки щурів підгрупи С-2 виявлені гепатоцити з ознаками зернистої дистрофії. Капсула печінки ще більше потовщена, синусоїдні капіляри розширені.

При збільшенні ступеня гіпергідратації (М-3) при дослідженні гістоструктури печінки домінуючим явищем були зерниста та жирова дистрофія, некрози з локалізацією у центральній частині часточок, набряк строми порталних трактів, вогнища периваскулярних інфільтратів. При вивченні гістологічних препаратів печінки зрілих щурів, що отримували дію гіпергідрії важкого ступеня, спостерігаються зміни у вигляді деструктивних та дистрофічних порушень. Так, капсула печінки значно потовщена. Визначається порушення балочної організації, а у товщі печінкової часточки є дрібні вогнища некрозу. Серед гепатоцитів спостерігаються клітини з ознаками жирової та зернистої дистрофії. Зустрічаються гепатоцити і зі світлою базофільною цитоплазмою та гіпертрофованим ядром, яке має більшу кількість ядерців. На гістологічних препаратах печінки щурів підгрупи С-3 виявлена жирова, зерниста і вакуольна дистрофія, що часто переходить у некробіоз. Деякі гепатоцити не мають ядер або ядра пікнотичні. Такі клітини знаходяться в стадії некробіозу та некрозу. Зустрічаються і неушкоджені гепатоцити більшого розміру і з двома ядрами. Синусоїди розширені, спостерігається

гіперплазія ендотелію судин. Сполучна тканина навколо триад печінки набрякла, кількість її збільшена, має місце інфільтрація її лімфогістіоцитарними елементами. Все це свідчить про незначну реакцію органа тварин старечого віку на збільшення кількості води в організмі.

При дослідженні органометричних показників печінки щурів виявлені наступні зміни: відносна маса печінки збільшена у тварин підгрупи М-1 на 14,5% ($p < 0,05$), З-1 – на 10,1% ($p > 0,5$), С-1 – на 8,1% ($p < 0,05$). У щурів за дії гіпергідрії середнього ступеня відносна маса печінки підвищена у М-2 – на 22,4% ($p < 0,05$), З-2 – на 17,1% ($p < 0,05$), С-2 – на 11,8% ($p < 0,05$). У щурів за дії гіпергідратації важкого ступеня підгрупи М-3 цей показник збільшений на 34,9% ($p < 0,05$), у щурів підгрупи З-3 – на 27,7% ($p < 0,05$), а у тварин підгрупи С-3 – на 19,9% ($p < 0,05$). Довжина печінки за дії легкого ступеня гіпергідрії у щурів М-1 зросла на 4,3% ($p < 0,05$), у підгрупі З-1 – на 3,4% ($p < 0,05$), а С-1 – на 2,8% ($p < 0,05$). За дії гіпергідрії середнього ступеня у підгрупі М-2 цей показник збільшився на 5,9% ($p < 0,05$), З-2 – на 4,8% ($p < 0,05$), а у підгрупі С-2 – на 3,7% ($p < 0,05$). При збільшенні ступеня гіпергідрії довжина печінки зросла у М-3 – на 6,8% ($p < 0,05$), З-3 – на 6,3% ($p < 0,05$), С-3 – на 5,5% ($p < 0,05$). Ширина печінки у щурів підгрупи М-1 збільшена на 2,9% ($p < 0,05$), З-1 – на 2,3% ($p < 0,05$), С-1 – на 1,9% ($p < 0,05$). За дії гіпергідрії середнього ступеня гіпергідратації у підгрупі М-2 цей показник збільшився на 3,9% ($p < 0,05$), З-2 – на 3,1% ($p < 0,05$), С-2 – на 2,5% ($p < 0,05$). У підгрупі М-3 ширина печінки збільшена на 4,4% ($p < 0,05$), у щурів З-3 – на 4,2% ($p < 0,05$), у тварин підгрупи С-3 – на 3,5% ($p < 0,05$). Товщина печінки у щурів молодого віку підгрупи М-1 зросла на 2,1% ($p < 0,05$), в підгрупі З-1 – на 1,5% ($p < 0,05$), а у С-1 збільшена на 1,4% ($p < 0,05$). Цей показник у тварин М-2 зріс на 3,2% ($p < 0,05$), у підгрупі З-2 – на 2,4% ($p < 0,05$), С-2 – на 2% ($p < 0,05$). За дії гіпергідрії важкого ступеня у щурів підгрупи М-3 товщина печінки збільшена на 3,9% ($p < 0,05$), у підгрупі З-3 – на 3,1% ($p < 0,05$), С-3 – на 2,9% ($p < 0,05$), тобто ці зміни є найменшими у тварин С-1, а найбільшими – у щурів М-3. Таким чином, органометричні показники печінки у щурів молодого віку значно збільшені за дії гіпергідратації важкого ступеня, що свідчить про набряк органа та повнокрів'я

судин печінки [2, 171]. Значно менше ці показники змінені у щурів зрілого та старечого віку в умовах впливу гіпергідратації легкого ступеня.

Аналіз морфометричних показників печінки щурів дають більш конкретні результати. Загальна кількість гепатоцитів на 100 п. з. у щурів підгрупи М-1 збільшена у порівнянні з контролем на 10,1% ($p < 0,05$), у тварин З-1 підвищена на 17,8% ($p < 0,05$), а у щурів підгрупи С-1 також підвищена на 19,3% ($p < 0,05$). За дії середнього ступеня гіпергідрії цей показник зменшений в підгрупі М-2 на 21,3% ($p < 0,05$), у щурів З-2 – знижений на 16,1% ($p < 0,05$), а у підгрупі С-2 загальна кількість гепатоцитів на 100 п. з. зросла на 15,2% ($p < 0,05$). При підвищенні ступеня гіпергідрії у щурів підгрупи М-3 цей показник зменшений на 31,1% ($p < 0,05$), а у щурів підгруп З-3 та С-3 знижені відповідно на 16,1% ($p < 0,05$) та 18,7% ($p < 0,05$). Кількість двоядерних гепатоцитів достовірно збільшена у тварин підгрупи М-1 на 17,4% ($p < 0,05$), З-1 – на 27,6% ($p < 0,05$), С-1 – на 34,1% ($p < 0,05$).

За дії середнього ступеня гіпергідрії кількість двоядерних гепатоцитів у тварин підгрупи М-2 зменшена на 22,1% ($p < 0,05$), З-2 – на 10,3% ($p < 0,05$), а у щурів підгрупи С-2 достовірно підвищена на 10,8% ($p < 0,05$). При підвищенні ступеня гіпергідрії у щурів М-3 цей показник зменшений на 44,3% ($p < 0,05$), у щурів підгрупи З-3 – на 33,8% ($p < 0,05$), а у підгрупі С-3 знижений на 15,2% ($p < 0,05$).

Ядерно-цитоплазматичне співвідношення підвищене у тварин молодого віку підгрупи М-1 на 6,7% ($p < 0,05$), у щурів З-1 – на 6,2% ($p > 0,5$), а у тварин С-1 – на 15,4% ($p < 0,05$). При впливі гіпергідратації середнього ступеня у підгрупі М-2 цей показник зменшений на 6,7% ($p < 0,05$), у тварин З-2 – на 6,3% ($p > 0,5$), у щурів підгрупи С-2 ядерно-цитоплазматичне співвідношення збільшено на 7,7% ($p < 0,05$). За дії гіпергідрії важкого ступеня у щурів М-3 цей показник зменшений на 20% ($p < 0,05$), у З-3 – на 18,7% ($p < 0,05$). Ядерно-цитоплазматичне співвідношення у підгрупі С-3 зменшено на 7,7% ($p < 0,05$). Ці дані свідчать про активацію адаптаційно-компенсаторних механізмів у щурів підгруп М-1, З-1, С-1 та С-2 і гальмування цих процесів у щурів підгруп М-2, М-3, З-2, З-3, С-3.

Дослідження ультраструктури гепатоцитів тварин підгрупи М-1 виявили зміни, що є характерними для адаптаційно-компенсаторної реакції. Цитоплазма має

неоднорідну щільність, ядерна оболонка з невеликими випинаннями та інвагінаціями. Ядерний хроматин деконденсований.

Мітохондрії суттєво збільшені та набряклі. Кількість зв'язаних і вільних рибосом зменшена. Гранулярна ендоплазматична сітка розвинута добре, однак її цистерни дещо розширені, мембрани розпушені і мають вогнища лізису. Ядра ендотеліальних клітин синусоїдів мають мембрану з глибокими інвагінаціями. У цитоплазмі відростків ендотеліоцитів знаходиться невелика кількість мікропіноцитозних пухирців. У просвіті капілярів спостерігаються клітинні елементи крові і конгломерати безструктурної речовини і дегенеративно змінені органели та мембранні структури. Купферовські клітини добре розвинуті, цитоплазматична мембрана чітка, з подовженими виростами.

При дослідженні гепатоцитів щурів підгрупи З-1 на ультрамікроскопічному рівні помічені незначні зміни, які можна розглядати як адаптаційно-компенсаторні. Ядерна оболонка добре контурована, має різні за глибиною інвагінації, в каріоплазмі спостерігаються гранули рівномірно розподіленого хроматину. Мітохондрії помірно набряклі, в деяких спостерігається дезорганізація крист. До мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулуму прикріплені численні рибосоми. У цитоплазмі гепатоцитів виявлено багато вільних рибосом, полісом і гранул глікогену. Спостерігається активація клітин Купфера, що визначено за помірним розширенням цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулуму і гіпертрофії цитоплазматичного комплексу Гольджі.

При дослідженні ультраструктури гепатоцитів щурів підгрупи С-1 були помічені ледве виражені зміни. Зовнішня і внутрішня мембрани ядра добре контуруються, без вогнищ розпушення і лізису, але місцями спостерігаються неглибокі інвагінації. У цитоплазмі велика кількість вільних рибосом, полісом, вторинних лізосом, а також значна кількість глікогену. Зустрічаються вогнища розпушення мембран як гранулярного, так і агранулярного ендоплазматичного ретикулуму. Мітохондрії більші за розмірами, набряклі, зовнішня мембрана розпушена, кристи місцями зруйновані. В ендотеліюцитах синусоїдних капілярів відмічені маловиражені дистрофічні зміни, на що вказують набухання мітохондрій,

розширення мембран гранулярної ендоплазматичної сітки, конденсація хроматину ядра. Клітини Купфера знаходяться в активному стані.

За дії гіпергидрії середнього ступеня на молодих щурів (М-2) при ультраструктурному дослідженні гепатоцитів спостерігаються їх дистрофічні зміни. Ядерний хроматин деконденсований, дифузно розподілений в центральній частині ядра. Ядерна оболонка значно розпушена з вогнищами лізису. Жовчні капіляри і простори Діссе розширені, з невеликою кількістю набухлих мікроворсинок. Ендотеліоцити синусоїдних капілярів мають розпушену ядерну оболонку з глибокими інвагінаціями. Цитоплазма низької електронної щільності, містить поодинокі рибосоми і мітохондрії. Цитоплазматична мембрана, що обернута до току крові, гладка, з вогнищами лізису. Ультраструктури клітин Купфера розвинуті добре. У цитоплазмі збільшена кількість рибосом, полісом, включень ліпідів і продуктів фагоцитозу.

На ультрамікроскопічному рівні у щурів підгрупи 3-2 в гепатоцитах виявлені дистрофічні зміни. Значно знижена кількість гранул глікогену, а кількість включень ліпідів і аутофагосом збільшена. Мітохондрій багато, вони набухлі, кристи дезорганізовані і кількість їх зменшена. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, кількість зв'язаних рибосом зменшена. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі гіпертрофований, його мембранні мішечки дезорганізовані. Ендотеліоцити синусоїдних капілярів мають просвітлену цитоплазму. Цитоплазматична мембрана, що обернута в просвіт синусоїдного капіляра, розпушена. Зірчасті макрофагоцити зберігають високу метаболічну активність, на що вказують майже не змінені їх органели.

При дослідженні ультраструктури гепатоцитів С-2 спостерігається перебудова субмікроскопічної архітекtonіки, що носить дистрофічний характер. Ядерна оболонка без чітких контурів, розпушена, з глибокими інвагінаціями. Мітохондрії набухлі, містять короткі дезорганізовані кристи. Суттєво знижена кількість вільних і зв'язаних рибосом, гранул глікогену. Клітини ендотелію синусоїдів мають ядра неправильної форми з конденсованим ядерним хроматином. Ядерна оболонка

місцями має вогнищеві розпушення і лізис. Клітини Купфера мають велику кількість фагоцитованого матеріалу, що свідчить про їх активний стан.

На ультрамікроскопічному рівні в клітинах печінки щурів підгрупи М-3 виявлені ще більш глибокі дистрофічні зміни, що переходять у деструктивну фазу. Спостерігається внутрішньоядерний набряк. Значно знижена кількість мітохондрій, вони набухлі, мають лізовані кристи і вогнища лізису зовнішніх мембран. Стає значно менше зв'язаних з мембранами рибосом і полісом. У цитоплазмі невелика кількість гранул глікогену. Жовчні капіляри розширені і не містять мікроворсинок. Ендотеліоцити синусоїдних капілярів мають електронно-прозору цитоплазму. Їх ядра неправильної форми, з глибокими інвагінаціями ядерної оболонки та з вогнищами розпушення і лізису. ірчасті макрофаги знаходяться в метаболічно активному стані, їх ультраструктурна архітектоніка розвинута добре.

При ультраструктурному дослідженні печінкових клітин щурів підгрупи 3-3 виявлені зміни дистрофічного характеру з деструкцією внутрішньоклітинних мембранних комплексів. Ядерна оболонка помірно розпушена, з вогнищами лізису. Перинуклеарні простори місцями значно розширені. Мітохондрії набухлі, великих розмірів, з дезорганізованими і лізованими кристами, є вогнища лізису зовнішньої мембрани. Значно зменшена кількість рибосом, що зв'язані з мембранами ретикулуму. Зменшена кількість і вільних рибосом та полісом. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі гіпертрофований. Спостерігається набряк цитоплазми ендотеліоцитів, зменшена кількість вільно розташованих рибосом і полісом. Мітохондрій мало, вони набухлі, з поодинокими кристами, що підлягають лізису. У просвіті капіляра спостерігаються дегенеративно змінені фрагменти мембран і органел. Клітини Купфера відрізняються поліморфізмом. Деякі клітини містять добре розвинуті органели, але поряд є КК, що мають органели дистрофічно і деструктивно змінені. Ці ознаки вказують на низьку метаболічну активність макрофагоцитів.

При ультраструктурному дослідженні гепатоцитів щурів підгрупи С-3 виявлені виражені дистрофічні та деструктивні порушення органел. Ядерна оболонка розпушена, утворює неглибокі інвагінації, зустрічаються вогнища лізису.

Перинуклеарні простори значно розширені. Цитоплазма печінкових клітин електронно-прозора, містить невелику кількість рибосом, полісом і гранул глікогену, а також у ній спостерігалися аутофагосоми і включення ліпідів. Найбільших змін зазнали мітохондрії гепатоцитів. Кількість крист у них значно зменшена, вони короткі та дезорганізовані. Досить часто зустрічаються мітохондрії з вогнищевим руйнуванням зовнішніх мембран і крист. Внутрішньомітохондріальні гранули практично відсутні. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум помірно розвинутий, але на його мембранах значно знижена кількість рибосом. Цистерни ендоплазматичного ретикулуму розширені і представлені електронно-прозорими вакуолями. Спостерігаються зони лізису мембран. Мембрани гранулярного і агранулярного ендоплазматичного ретикулуму фрагментовані. Піддається редукції пластинчастий комплекс Гольджі, його мембранні мішечки втрачають паралельну орієнтацію. Жовчні капіляри розширені. У просторах Діссе знаходяться короткі набухлі мікроворсинки в стані лізису. Деякі ендотеліоцити мають вогнища деструкції зовнішньої мембрани і крист. Ядерна оболонка розпушена, утворює глибокі інвагінації. У просвіті синусоїдних капілярів виявлені клітинні елементи крові, дегенеративно змінені фрагменти органел і мембран. Макрофагоцити мають добре розвинуті органели, але зустрічаються і КК з деструктивно зміненими мітохондріями, фрагментами гранулярного ендоплазматичного ретикулуму і вогнищево зруйнованою цитоплазматичною мембраною.

Таким чином, органо-, морфометричні, гістологічні та ультраструктурні зміни в печінці щурів підгрупи М-1 свідчать про високий рівень внутрішньоклітинних процесів. Збільшення загальної кількості гепатоцитів і кількості двоядерних гепатоцитів, а також збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення вказують на включення резервних механізмів компенсації. Виявлені порушення структури мітохондрій вказують на початкові фази розвитку мітохондріальної дисфункції та свідчать про фізіологічну напругу клітини, спрямовану на збереження її пулу у відповідь на подразнення гіпергідрією легкого ступеня. При цьому, в клітинах зберігалася достатньо велика кількість рибосом, полісом і гранул глікогену. Вогнищевий лізис мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулуму

і помірна редукція пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі свідчать про порушення синтетичної активності внутрішньоклітинних органел. Ці зміни характерні для стресорних реакцій, вони зворотні і їх слід розглядати як компенсаторно-адаптаційну реакцію клітинних органоїдів на негативний вплив гіпергідрії.

Отже, в підгрупі піддослідних тварин М-2 органо- та морфометричні показники, гістологічна та ультрамікроскопічна організація гепатоцитів набули змін, що переходять межу фізіологічної компенсації. Характерним є наявність внутрішньоклітинного набряку і, як наслідок, зниження електронної щільності гіалоплазми. Розвиток дистрофічних змін органел гепатоцитів проявляється різким набуханням мітохондрій з просвітленням матриксу і зменшенням кількості крист, що свідчить про порушення біоенергетики печінкових клітин. Порушення біоенергетики, напевно, є причиною зниження синтетичної активності гепатоцитів, що зумовлено зменшенням кількості як зв'язаних з мембранами рибосом, так і вільно розташованих в цитоплазмі рибосом і полісом. Зберігається висока метаболічна активність клітин Купфера. Таким чином, у молодих тварин в умовах впливу гіпергідрії середнього ступеня відбулися дистрофічні і некробіотичні процеси переважно локального характеру, а також спостерігається посилення захисно-компенсаторних реакцій організму у відповідь на подразнення паренхіми печінки.

Водне отруєння важкого ступеня у щурів молодого віку призводить до мітохондріальної дисфункції, яка веде за собою порушення внутрішньоклітинної біоенергетики, а також зниження синтетичної та репаративної активності гепатоцитів і ендотеліоцитів синусоїдних капілярів. Зниження кількості мікропіноцитозних пухирців в цитоплазмі відростків ендотеліоцитів свідчить про порушення трансцелюлярного транспорту води, речовин та електролітів через капілярну стінку. Структурні зміни гепатоцитів та ендотеліоцитів, що спостерігалися, свідчать про те, що за дії ГЗ на субклітинному рівні страждає в першу чергу біоенергетика, пов'язана з мітохондріями. Наслідком порушення окисно-відновних реакцій є пригнічення білковосинтетичної функції печінкових

клітин. Отже, гіпергідратація важкого ступеня призводить до глибоких дистрофічних і деструктивних процесів у печінці тварин молодого віку на органному, клітинному і субклітинному рівнях.

Відомо, що загальними проявами компенсаторних процесів є гіпертрофовані гепатоцити з гіпертрофією їх ядер, ектопією ядерця, різницею тинкторіальних властивостей цитоплазми, гіпертрофією і проліферацією клітин гранулярної ендоплазматичної сітки, посиленням міграції лімфоїдно-гістіоцитарних елементів переважно у порталних трактах, гіперплазією епітеліоцитів жовчних проток. Ці зміни спостерігалися в печінці щурів підгруп М-1 та М-2, а в печінці тварин підгрупи М-3 вони були маловираженими.

Аналіз одержаних результатів досліджень печінки щурів молодого віку дають підставу для висновку, що загальна гіпергідратація організму викликає морфологічні розлади всіх органел гепатоцитів. Велика кількість вільних рибосом і полісом, гіпертрофія комплексу Гольджі та гранулярної ендоплазматичної сітки свідчать про підвищення регенераційної здатності гепатоцитів. Однак з підвищенням ступеня гіпергідратації спостерігаються ознаки порушення екскреції з клітин синтезованих речовин, про що свідчить гіперплазія цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, велика кількість рибосом, помірна редукція комплексу Гольджі. Виявлені при важкому ступеню гіпергідрії значне зменшення кількості мітохондрій і їх пошкодження у вигляді лізованих крист і вогнищ лізису зовнішніх мембран, дезорганізація ендоплазматичної сітки, зниження кількості рибосом і полісом свідчать про різке пригнічення специфічної секреторної функції печінки. У той же час наявність активних макрофагоцитів свідчить про збереження компенсаторних і регенеративних властивостей печінки.

Таким чином, за дії загальної гіпергідратації організму в печінці молодих щурів спостерігаються наступні явища, прояв яких прямо пропорційний ступеню гіпергідрії:

- 1) мікроциркуляторні розлади з розвитком стазів, передстазів, розширенням і повнокрів'ям судин;
- 2) збільшення відносної маси печінки та інших показників органометрії;

- 3) жирова та зерниста дистрофія гепатоцитів;
- 4) перехід дистрофічних змін у деструктивні внаслідок зриву компенсаторно-адаптаційних механізмів;
- 5) пригнічення функціональної активності печінкових клітин морфологічно визначається деструкцією їх органел і некробіозом частини клітин;
- 6) активація компенсаторно-адаптаційних процесів при отруєнні водою легкого ступеня та різке пригнічення проліферативних процесів при впливі гіпергідрії важкого ступеня.

Динаміка морфологічних змін печінкових клітин зрілих щурів, що отримували вплив гіпергідрії, виглядає наступним чином. У підгрупі щурів З-1 органо-, морфометричні, гістологічні та ультраструктурні зміни в печінці вказують на високий рівень внутрішньоклітинних процесів. Збільшення загальної кількості гепатоцитів і кількості двоядерних гепатоцитів, а також збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення вказує на включення резервних механізмів компенсації. При цьому в клітинах зберігалася досить велика кількість рибосом, полісом і гранул глікогену. Вогнищевий лізис мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулуму і помірна редукція пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі свідчать про порушення синтетичної активності внутрішньоклітинних органел. Ці зміни слід розглядати як компенсаторно-адаптаційну реакцію клітинних органоїдів на негативний вплив легкої гіпергідрії. Узагальнюючи, можна дійти висновку, що зміни в печінці щурів підгрупи З-1 менш помітні, ніж у щурів підгрупи М-1.

У підгрупі зрілих тварин, що отримували вплив гіпергідрії середнього ступеня, органо- та морфометричні показники, гістологічна та ультрамікроскопічна організація гепатоцитів набули змін, що досягають межі фізіологічної компенсації. Спостерігається розвиток дистрофічних порушень у вигляді вакуолізації цистерн ендоплазматичної сітки, зменшення кількості рибосом і полісом, редукції пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі, зникнення гранул глікогену і появи ліпідних включень. Метаболічна активність клітин Купфера збережена. Таким чином, у зрілих тварин в умовах середньої гіпергідрії відбулися

дистрофічні і некробіотичні процеси локального характеру, а також спостерігається посилення захисно-компенсаторних реакцій організму. Виходячи з наведених вище фактів, можна зробити висновок, що реакція печінки щурів зрілого віку на середній ступінь гіпергідрії організму менш виражена, ніж у молодих щурів.

У підгрупі тварин 3-3 спостерігається мітохондріальна дисфункція, яка призводить до порушення внутрішньоклітинної біоенергетики, а також зниження синтетичної та репаративної активності гепатоцитів і ендотеліоцитів синусоїдних капілярів. У гепатоцитах з'явилася дрібновогнищева деструкція мембран ендоплазматичної сітки, зовнішніх мембран і крист мітохондрій, ядерної мембрани. Це прояви значних порушень біоенергетичних процесів у клітині, що спричиняє зниження синтетичної і репараційної активності метаболізму органел. Розвиток катаболічних реакцій структурно підтверджується редукцією пластинчастого комплексу Гольджі та появою в ділянці його локалізації великої кількості вторинних лізосом. Отже, гіпергідрія важкого ступеня, що була змодельована на щурах зрілого віку, призводить до дистрофічних і деструктивних процесів у печінці тварин на органному, клітинному і субклітинному рівнях. Але ці прояви виражені менш, ніж у молодих щурів. Слід зазначити, що всі ці зміни знаходяться в межах фізіологічної компенсації і є зворотними після усунення патогенного фактора.

Таким чином, за дії загальної гіпергідрії організму в печінці зрілих щурів виявлені наступні зміни, прояв яких прямо пропорційний ступеню гіпергідрії:

- 1) порушується мікроциркуляція печінки;
- 2) збільшується відносна маса печінки, її довжина, ширина та товщина;
- 3) розвивається жирова та зерниста дистрофія гепатоцитів;
- 4) наростають деструктивні процеси.

Слід підкреслити, що всі ці патологічні прояви більш суттєво виражені у групі молодих щурів. Напевно, це пов'язано з більш досконалішими механізмами адаптації і компенсації у щурів репродуктивного віку.

Необхідно зазначити, що за дії гіпергідрії легкого ступеня на організм щурів старечого віку ультраструктура гепатоцитів і ендотеліальних клітин синусоїдів має характерні особливості компенсаторної реакції як відповідь на підвищений уміст

води в організмі. Ці зміни не виходять за межі фізіологічної компенсації і є зворотними після усунення дії гіпергідратації легкого ступеня. Якщо порівняти гісто- та ультраструктурні зміни гепатоцитів у щурів підгрупи С-1, то ці зміни виражені менше, ніж у щурів підгруп М-1 та З-1.

Зміни в печінкових клітинах щурів старечого віку в умовах впливу гіпергідрії середнього ступеня на ультраструктурному рівні проявляються поступовим наростанням дистрофічних процесів і виникненням ознак деструкції органел, що є проявом напруженості біосинтетичних процесів, які перебігають на субклітинному рівні. Взагалі виявлені зміни виражені значно менше, ніж у щурів підгруп М-1 та З-2 і мають характер компенсаторно-адаптаційної реакції клітин на гіпергідрію середнього ступеня.

Гіпергідратація важкого ступеня у щурів підгрупи С-3 спричинила мікроциркуляторні розлади та розвиток дистрофічних змін гепатоцитів, що переходять у деструктивну фазу. Одним з провідних неспецифічних механізмів при гіпергідратаційних порушеннях водно-сольового обміну організму є активація вільнорадикального окислення ліпідів, виснаження антиоксидантних систем та зниження енергетичного забезпечення клітин у зв'язку з розвитком тканинної та циркуляторної гіпоксії, що в комплексі призводить до дистрофічних і деструктивних процесів у паренхіматозних органах. При порівнянні гісто- та ультраструктурних змін гепатоцитів у щурів підгрупи С-3, можна дійти висновку, що ці зміни виражені менше, ніж у щурів підгруп М-3 та З-3.

Таким чином, за дії загальної гіпергідрії організму в печінці щурів старечого віку спостерігаються наступні явища:

- 1) порушення мікроциркуляції печінки у вигляді стазів, перестазів, розширення і повнокров'я судин;
- 2) збільшення відносної маси печінки, її довжини, ширини та товщини;
- 3) розвиток жирової та зернистої дистрофії гепатоцитів;
- 4) пригнічення проліферативних процесів за дії гіпергідратації важкого ступеня.

Слід зазначити, що всі патологічні прояви більш суттєво виражені у групах молодих і зрілих щурів. Напевно, це пов'язано зі згасанням гормонального фону щурів старечого віку, що, в свою чергу, призводить до відповідної реакції організму на подразнення гіпергідрією. Як відомо, ендокринна разом з нервовою та імунною системами забезпечує в організмі інтегральну регуляцію фізіологічних і біохімічних процесів за допомогою гормонів. Гормони спричиняють генералізований тривалий вплив на організм. Вони беруть участь в ембріогенезі та індивідуальному розвитку організму, у збереженні гомеостазу, процесах розмноження, адаптації до умов існування, а також впливають на обмін речовин, у тому числі водно-сольового.

Вплив на організм щурів молодого, зрілого та старечого віку гіпергідрії легкого, середнього та важкого ступенів змінює і хімічний склад печінки за рахунок накопичення води, натрію, калію та свинцю, а також за рахунок виведення мікроелементів – кальцію, міді, заліза, марганцю та цинку. Усі ці зміни хімічного складу печінки щурів старечого віку є меншими, ніж у молодих і зрілих тварин. Так, накопичення води, натрію, калію та свинцю спостерігається найбільше у щурів зрілого віку за дії гіпергідрії важкого ступеня, і ці показники складають відповідно 49,6%, 31,3%, 29,7%, 25,1% ($p < 0,05$), а найменше їх накопичення – у щурів старечого віку за дії легкої гіпергідрії – 8,7%, 9,5%, 7,7% ($p < 0,05$), 3,1% ($p > 0,5$). Зниження кальцію у відповідних групах (З-3 та С-1) складає 27,2% ($p < 0,01$) та 17,1% ($p < 0,05$), міді – 25,3% та 8,7% ($p < 0,05$), заліза – 32,2% та 12,9% ($p < 0,05$), марганцю – 47,9% та 11,9% ($p < 0,05$), цинку – 23,7% та 2,6% ($p < 0,05$).

У 4-й групі експерименту була зроблена спроба корекції морфофункціональних змін печінки, які виникли внаслідок негативного впливу гіпергідрії, препаратом мексидол. Мексидолу (2-етил-6-метил-3- оксипіридину сукцинату) властиві такі фармакологічні ефекти, як антиоксидантна активність, антигіпоксична, ангіопротекторна та цитопротекторна дія. Цей препарат застосовують для лікування таких патологічних станів, які супроводжуються підсиленням перекисного окислення ліпідів та гіпоксією. Деякі автори вважають, що мексидол ефективний у лікуванні токсичних гепатитів, реактивних гепатопатій іншого генезу. Нашими

дослідженнями встановлено, що ті зміни, які відбуваються в печінці за дії гіпергідратації, мають неспецифічний характер. Найбільших ушкоджень зазнає мікроциркуляторна ланка, і як наслідок з'являється гіпоксія. Одним із важливих факторів у розвитку патологічних станів печінки, зумовлених загальною гіпергідрією організму, є збільшення проникливості клітинних мембран внаслідок активації процесів пероксидації. Відбуваються руйнування мембранного апарату, розвиток деструктивних процесів і збільшення внутрішньоклітинних катаболічних ферментів. Із сказаного вище, можна зробити висновок про доцільність корекції мексидолом перекисного окислення ліпідів для нормалізації проникливості і функцій клітинних мембран.

Мексидол вводили внутрішньоочеревинно в дозі 50 мг/кг маси тварини протягом усього терміну експерименту. Дія коректора вивчалася на тлі важкого ступеня гіпергідратації у щурів молодого, зрілого та старечого віку.

Проведеними експериментами виявлено, що у молодих щурів підгрупи М-3 + К відбуваються помірні морфофункціональні зміни в печінці. Так, було відмічено повнокров'я органа за рахунок розширення судин і синусоїдних капілярів. Балочна структура печінкових часточок збережена. Деякі гепатоцити – з ознаками жирової та зернистої дистрофії. Кількість гепатоцитів на 100 п. з., кількість двоядерних гепатоцитів, ядерно-цитоплазматичне відношення достовірно збільшені у порівнянні з підгрупою молодих тварин М-3, що свідчить про збереження компенсаторно-адаптаційних механізмів у печінці. Морфометрія препаратів у цій підгрупі щурів не дала статистично достовірного розходження з контролем, що вказує на корегуючу дію мексидолу.

Гістологічна структура печінки зрілих щурів, що отримували вплив гіпергідрії важкого ступеня на тлі застосування мексидолу, у порівнянні з контролем змінюється, але ці зміни виражені менше. Спостерігається порушення мікроциркуляції печінки у вигляді розширення синусоїдів, а також подекуди – облітерації судин. Має місце дисконкомплексация печінкових балок, у центральних зонах часточок спостерігаються гепатоцити з вираженою зернистістю і жировою дистрофією. При аналізі морфометричних показників печінки визначені статистично

недостовірні зміни, що свідчить про корегуючу дію мексидолу. При порівнянні цих же показників щурів підгрупи 3-3 та 3-3+К отримані статистично достовірні зміни, що також вказує на корегуючу дію мексидолу.

У щурів старечого віку, що мали вплив гіпергідрії важкого ступеня на тлі застосування мексидолу, зміни в гістологічній структурі печінки були помірними. Так, балочна структура печінкових часточок зберігається, але спостерігається розширення судин і синусоїдних капілярів як наслідок повнокров'я печінки. Гепатоцити збільшені за розмірами і мають ознаки жирової та зернистої дистрофії. Відносна маса печінки, її довжина, ширина та товщина статистично достовірно збільшені у порівнянні з групою інтактних тварин, а ці ж самі показники у порівнянні з підгрупою щурів Г3 зменшені статистично недостовірно, що вказує на меншу корегуючу силу мексидолу, ніж у молодих і зрілих щурів. Морфометричні показники мають таку саму закономірність.

Менше виражені зміни у молодих щурів підгрупи М-3+К і на ультраструктурному рівні у порівнянні зі щурами підгрупи М-3. Ядра гепатоцитів з чітко контурованою оболонкою і неглибокими інвагінаціями. Мітохондрій досить багато, в окремих з них спостерігаються вакуолізовані та дезорганізовані кристи, в яких є вогнища лізису. Зміни мітохондрій вказують на порушення тканинного дихання. Відмічено розширення каналців гладкої ендоплазматичної сітки і цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки з їх вакуолізацією, що свідчить про порушення енергетичного забезпечення біосинтетичних процесів у гепатоцитах. Відсутність деструкції клітинних органел можна розцінити як фізіологічну напругу клітини, а це означає, що усі зміни є зворотними.

Дослідження ультраструктури гепатоцитів щурів зрілого віку підгрупи 3-3+К виявило їх дистрофічні порушення. Так, ядра з просвітленим матриксом містять конденсований та переважно деконденсований хроматин. Ядерна оболонка з вогнищами розпушення. Мітохондрій велика кількість, вони містять численні кристи, окремі з них вакуолізовані. Виявлені вогнища деструкції мембран мітохондрій. Спостерігаються гепатоцити, які мають мітохондрії в процесі поділу.

Ці зміни вказують на фізіологічне навантаження клітин, що спрямоване на посилення біосинтетичних процесів як прояв адаптації до негативної дії гіпергідрії.

При ультрамікроскопічному дослідженні гепатоцитів щурів старечого віку підгрупи С-3+К виявлені помірно виражені зміни клітинних органел порівняно з підгрупою тварин С-3. Місцями ядерна оболонка нечітко контурована, з вогнищами розпушення. Менш виражена конденсація хроматину на периферії ядра. Мітохондрії збільшені за розмірами, мають численні кристи, але зберігається їх дезорганізація. Знайдені мітохондрії і в стані поділу. Кількість рибосом, полісом і гранул глікогену збільшується. Зберігається помірне розпушення мембран ендоплазматичної сітки, має місце значна гіпертрофія пластинчастого комплексу Гольджі.

При аналізі вмісту хімічних елементів у печінці молодих щурів М-3+К визначені статистично достовірні зміни кількості заліза, натрію, калію та неорганічних речовин. Всі інші відмінності між експериментальною підгрупою молодих тварин М-3+К та інтактними щурами малозначимі і статистично недостовірні. При порівнянні вмісту хімічних речовин у печінці молодих щурів підгрупи М-3+К і М-3 виявлені статистично достовірні зміни міді, заліза, марганцю, кальцію, води, неорганічних речовин. Таким чином, можна зробити висновок, що мексидол активує іонний обмін у печінці.

При дослідженні хімічного складу печінки зрілих щурів підгрупи З-3+К і порівнянні з підгрупою З-3 виявлені статистично достовірні зміни вмісту міді, заліза, марганцю, кальцію, натрію, води, неорганічних речовин, що вказує на властивість мексидолу регулювати обмін цих речовин.

При аналізі вмісту хімічних елементів у печінці щурів старечого віку визначені невеликі зміни кількості заліза, цинку, кальцію, натрію, калію, води, органічних та неорганічних речовин. Всі інші відмінності між експериментальною підгрупою тварин старечого віку С-3+К та інтактними щурами малозначимі і статистично недостовірні. При порівнянні вмісту хімічних речовин у печінці щурів старечого віку підгрупи С-3+К і С-3 виявлені статистично достовірні зміни міді,

заліза, марганцю. Таким чином, мексидол значно менш активує мінеральний обмін у печінці щурів старечого віку, ніж у печінці молодих і зрілих тварин.

Отже, наведені дані свідчать, що корекція наслідків гіпергідратації важкого ступеня ексидолом викликає у молодих і зрілих щурів значне підвищення метаболічної активності печінкових клітин і здатність печінки до регенерації. Негативний вплив гіпергідрії важкого ступеня на печінку тварин старечого віку на тлі застосування мексидолу виражена менше, ніж у щурів, які не отримували цей коректор. Наведені дані досліджень свідчать про активізацію проліферативних процесів і в печінці щурів старечого віку, але активність цих функцій більш визначена у щурів молодого і зрілого віку.

Таким чином, мексидол:

- 1) значно зменшує ушкоджуючу дію гіпергідратації на гісто- та ультраструктуру печінки зрілих та молодих щурів і менше – на морфологію печінки щурів старечого віку;
- 2) активує проліферативні процеси в печінці за умов дії гіпергідрії;
- 3) активує обмін хімічних речовин у печінці зрілих та молодих щурів, значно менше – у щурів старечого віку.

8 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ КРОВІ В УМОВАХ ТЕХНОГЕННИХ МІКРОЕЛЕМЕНТОЗІВ

Результати проведеного експерименту свідчать, що вживання щурами солей важких металів призводить до виникнення в організмі щурів техногенного мікроелементозу, який характеризується зниженням в крові рівнів цинку, міді та марганцю і підвищенням концентрації заліза та свинцю. Для цинку, міді й марганцю спостерігається зменшення концентрацій на 20 – 40% у порівнянні із контрольними показниками. Критерії χ^2 - Пірсона і λ -Колмогорова вказують на те, що зміна концентрацій має приблизно однакове значення як після одного, так і після двох

місяців вживання солей, але найбільш інтенсивно зменшення концентрації вказаних металів відбувається протягом першого місяця експерименту. Для заліза і свинцю визначається збільшення концентрацій: у заліза воно складає 20 – 30%, у той час як концентрація свинцю зростає більш, ніж у два рази. Аналіз даних вказує на те, що зміна концентрації для обох металів є приблизно однаковою для всіх трьох вікових груп і фактично не змінюється після першого місяця вживання води з солями ВМ.

В умовах техногенного мікроелементозу концентрація гемоглобіну в середньому зменшується на 20%. Як після одного, так і після двох місяців експерименту, рівень гемоглобіну має приблизно однакові значення для різних вікових груп, а також однаковий розподіл значень за віковими групами, тобто для кожної вікової групи мають місце приблизно однакові значення після 1-го і 2-х місяців за обома критеріями χ^2 -Пірсона і λ -Колмогорова – Смірнова.

При обох термінах затравки у молодих, зрілих та щурів старечого віку, кількісний показник еритроцитів достовірно не змінюється.

Кількість ретикулоцитів збільшується в середньому на 17 % в усіх експериментальних групах, але різниця з контролем недостовірна ($p > 0,05$).

Після першого місяця експерименту показники гематокриту були достовірно меншими порівняно із контрольними у молодих, зрілих та тварин старечого віку і мали приблизно однакове значення

Після двох місяців гематокрит молодих щурів має зменшення, на 46% ($p < 0,05$ за критерієм χ^2 -Пірсона). Однак, в середньому цей показник має приблизно однаковий розподіл значень за віковими групами після 1 і після 2-х місяців вживання солей за обома критеріями χ^2 -Пірсона і λ -Колмогорова – Смірнова. Різниця з контролем кольорового показника у тварин всіх експериментальних груп складає 10,5 - 18,7 % при місячному вживанні солей та 8,7-23,9% при 2-х місячному.

Результати досліджень вмісту лейкоцитів у крові щурів піддослідних груп свідчать про те, що вживання солей важких металів протягом місяця зумовлює неоднозначні зміни у кількості цих клітин порівняно з контролем. Так, у молодих щурів, вони проявились достовірним збільшенням на 19 %, а у зрілих тварин – не змінилися. У щурів старечого віку спостерігали зменшення кількості лейкоцитів

на 31%. Через 2 місяці вживання солей, відмічалось зміна кількості лейкоцитів у тварин всіх вікових груп у бік зменшення в середньому на 35%.

Після одного місяця вживання найбільші зміни значення кількості лейкоцитів мають місце у щурів старечого віку ($p < 0,05$) за критерієм χ^2 -Пірсона у порівнянні з іншими віковими групами. Статистичний аналіз даних свідчить, що після двох місяців експерименту значення кількості лейкоцитів для всіх трьох вікових груп не відрізняються. У тварин старечого віку кількість лейкоцитів протягом першого місяця зменшилась на 31 % ($p < 0,05$), після чого вже не змінюється. А для інших вікових груп зміна відбувається не так швидко, але вже після двох місяців експерименту, кількість лейкоцитів досягає такого ж приблизно значення як і у тварин старечого віку, зменшуючись у порівнянні з контролем.

Показник кількості лейкоцитів має різні розподіли за віковими групами після одного і двох місяців вживання ($p < 0,05$) за обома критеріями χ^2 -Пірсона і λ -Колмогорова – Смірнова, що свідчить про те, що вживання тваринами протягом 2 місяців солей важких металів, має більш суттєвий вплив на даний показник крові, ніж вік тварин, сприяє його зменшенню, незалежно від віку тварин.

З'ясовано, що у зазначений період досліджень в лейкоцитарній формулі суттєво відрізняється кількість лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів. Кількість лімфоцитів в середньому зменшується на 20% – 40% після одного і двох місяців. Кількість сегментоядерних нейтрофілів зростає після одного місяця у 2-4 рази. Після одного і двох місяців найменші значення показників визначаються старі щурі ($p < 0,05$), найбільші – у молодих ($p < 0,05$) за критерієм χ^2 -Пірсона. Співвідношення лімфоцитів до нейтрофілів зменшується більше, ніж на 50% після одного місяця та на 41 % – після двох місяців. Критерії χ^2 -Пірсона і λ -Колмогорова – Смірнова підтверджують незалежність співвідношення лімфоцитів до нейтрофілів від віку щурів та термінів експерименту.

При світлооптичному вивченні периферійної крові щурів різних вікових груп через 1 місяць експерименту ми спостерігали відмінності в картині крові у порівнянні з контрольними у всіх досліджуваних групах. Пойкілоцитоз еритроцитів розвивався у двох напрямках. Перший, визначався тим, що у 1/3 молодих та зрілих і

1/2 частини щурів старечого віку на фоні дискоцитів, відмічалось поява кодоцитів. Другий – зміна морфології еритроцитів в остальній частині тварин більше за рахунок зростання гіпохромних еритроцитів, ехіноцитів, стоматоцитів, сфероцитів, дакріоцитів, веретеноподібних та поліхроматофільних клітин, появи еритрокаріоцитів (оксифільних та поліхроматофільних нормобластів) та еритроцитів з внутрішньоклітинними включеннями - тільцями Хоуела-Жолі.

Через 2 місяці експерименту також спостерігались виражені дегенеративні зміни еритроцитів у вигляді кодоцитів у 1/2 молодих тварин. У іншій експериментальній частині молодих тварин та у щурів зрілого і старечого віку пойкилоцитоз представлений більше за рахунок гіпохромних еритроцитів та анулоцитів, менше - за рахунок веретеноподібних клітин, сфероцитів та поліхроматофільних клітин.

Ретикулоцитоз та поліхроматофілія розвиваються паралельно та свідчать про посилену регенерацію еритрокаріоцитів і перехід їх в периферійну кров. Посилення кровотворення також підтверджує поява еритроцитів з тільцями Хоуела-Жолі.

При дослідженні червоних кров'яних клітин із використанням растрового електронного мікроскопу після вживання щурами солей важких металів протягом 1 та 2-х місяців спостерігали значну трансформацію морфологічних форм у всіх вікових групах. Форми еритроцитів змінюється однотипно у всіх експериментальних групах, відрізняючись лише ступенем різниці з контролем. Незважаючи на суттєве збільшення трансформованих форм, функціонально повноцінні дискоцити домінують, хоча кількість їх при місячній затравці достовірно зменшується на 21,9 – 28,0 % ($p > 0,05$). При збільшенні терміну вживання солей важких металів до 2-х місяців відмічається деяке збільшення дискоцитів, але вони не досягають рівня контролю, зменшуючись на 18,0-24,0. Хоча за обома критеріями χ^2 -Пірсона і λ -Колмогорова – Смірнова кількість дискоцитів мають приблизно однакові значення для різних вікових груп.

Суттєві зміни серед морфологічних форм еритроцитів також були знайдені при кількісному аналізі зворотньодеформованих червоних кров'яних клітин, які достовірно збільшуються у всіх експериментальних групах тварин. При місячному

вживанні солей за рахунок ехіноцитів в середньому 1,8 разів (стоматоцити залишилися на рівні контролю). Після двох місяців експерименту трансформація в зворотньодеформовані форми в усіх вікових групах тварин відбулася більше також за рахунок збільшення ехіноцитів в середньому у 2,4 рази, стоматоцити у молодих тварин залишились на рівні контролю, а у зрілих та старих – збільшились у 2 рази. В середньому, разом зворотньодеформовані еритроцити збільшуються більш ніж на 45% після одного місяця експерименту і мають для всіх вікових груп приблизно однакове значення. Після двох місяців зрілі щурі мають найбільшу кількість зворотньодеформованих ($p < 0,05$) за критерієм χ^2 -Пірсона. В середньому цей показник має різні розподіли за віковими групами після одного і двох місяців вживання ($p < 0,05$) за обома критеріями χ^2 -Пірсона і λ -Колмогорова – Смірнова і свідчить, що їх кількість збільшується максимально після 2-х місяців експерименту.

При місячному вживанні солей були виявлені достовірні зміни серед НДЕ у щурів всіх вікових груп. Привертає до себе увагу значне збільшення кодоцитів у молодих тварин у 64,5 разів, у зрілих – у 77,2 рази, у старих тварин спостерігалось менше збільшення - у 5 разів та збільшення гіпохромних еритроцитів у молодих - у 94,5 разів, у зрілих - 8,8 разів, у старих - в 10 разів. Кількість сфероцитів збільшилось 1,5 рази у молодих, у 3,1 разів у зрілих та у 5 разів - у старих. Після вживання щурами протягом 2-х місяців солей ВМ, спостерігається аналогічна зміна незворотньодеформованих морфологічних форм еритроцитів. Привертає до себе увагу також значне збільшення кодоцитів – у молодих тварин у 7 разів, у зрілих – у 15 разів, у старих тварин - у 5 разів, а також гіпохромних еритроцитів у молодих щурів у - 50 разів, у зрілих - 26,7 разів, у щурів старечого віку - 5,2 рази відповідно. Інтенсивніше збільшується кількість сфероцитів у тварин старечого віку у 4 рази, у молодих - 1,7 разів, а у зрілих залишились на попередньому рівні. Дегенеративні клітини збільшуються у молодих та зрілих при обох термінах вживання солей ВМ в середньому у 1,8 разів, а у старих тварин - у 5 разів після місяця затравки та у 3 рази після двох місяців. Відмічається збільшення і інших незворотньодеформованих форм при обох термінах експерименту, але значення їх змін менші.

Таким чином, після одного місяця експерименту, старі щурі мають найбільше значення кількості НДЕ ($p < 0,05$), а після двох місяців експерименту - зрілі тварини - ($p < 0,05$) за критерієм χ^2 -Пірсона. В середньому, цей показник має різні розподіли за віковими групами після одного і двох місяців вживання солей важких металів ($p < 0,05$) за обома критеріями χ^2 -Пірсона і λ -Колмогорова – Смірнова. У зрілих щурів після 2-х місяців продовжує динамічно збільшуватись, а у молодих та старих щурів - зменшується, але не досягає значення показника першого місяця.

У молодих та старих щурів, що вживали солі протягом місяця, популяція трансформованих еритроцитів збільшилась і за рахунок груп еритроцитів, які пов'язані між собою цитоплазматичними місточками; у тварин, таких же вікових категорій при терміні експерименту 2 місяці – спостерігались еритроцити у вигляді "монетних стовпчиків". У зрілих щурів такі угруповання червоних кров'яних клітин не спостерігались.

При вивченні топографії поверхні еритроцитів на збільшенні у 30000-40000 разів відмічена також її різноманітність у тварин всіх вікових груп в умовах мікроелементозу: визначається, що рельєф поверхні дискоцитів, зворотньодеформованих та незворотньодеформованих еритроцитів мають як гладеньку поверхню, так і поверхню з поглибленнями, стомами, горбиками, незначною складчастістю, везикулами. Відмічаємо, що збільшується загальна кількість еритроцитів зі зміненою поверхнею, при чому гіпохромні та анулоцити мають більш виражені зміни.

Як після одного, так і після двох місяців вживання води з солям важких металів ІТ зростає більш, ніж у 3 рази. Після одного місяця вживання солей для всіх вікових груп спостерігається приблизно однакове значення показника. Після двох місяців експерименту, найменше значення спостерігається у молодих щурів ($p < 0,05$ за критерієм χ^2 -Пірсона), а найбільше - у зрілих щурів ($p < 0,05$ за критерієм χ^2 -Пірсона). Цей показник має різні розподіли за віковими групами після одного і двох місяців вживання ($p < 0,05$ за обома критеріями), що свідчить про те, що тривалість мікроелементозу має вплив на даний показник і сприяє його збільшенню.

Аналіз морфологічних параметрів еритроцитів показав, що середній діаметр еритроцитів після місяця вживання солей у щурів молодого, зрілого і старечого віку зменшується достовірно в середньому на 6,9%, 3,8%, 4,8% відносно контрольних значень, відповідно при 2-х місяцях експерименту СДЕ зменшується на 3,5 %, 4%, 5,4% відносно аналогічних значень інтактних щурів. При вимірюванні середнього периметру еритроцитів визначені також зміни в сторону зменшення у тварин всіх вікових груп.

Морфометрія еритроцитів щурів свідчить про односпрямовані зміни розмірів еритроцитів, виникнення анізоцитозу в сторону зменшення еритроцитів щурів усіх експериментальних груп. Зміни еритроцитів носять гіпохромний, мікроцитарний характер.

Аналіз розмірів еритроцитів за обома критеріями χ^2 -Пірсона і λ -Колмогорова – Смірнова доводить, що після одного та двох місяців вживання солей важких металів вони змінюються на однакові значення, незалежно від віку та терміну вживання солей .

Аналіз результатів досліджень концентрації глюкози через один місяць спостереження в усіх експериментальних серіях встановив, що відбувається достовірне підвищення її рівня. Вживання тваринами протягом 2 – х місяців солей важких металів призвело також до істотної зміни концентрації глюкози.

При аналізі лабораторних параметрів тварин встановлено, що після вживання води з солями важких металів протягом місяця, відмічається достовірне зниження рівня триацилглицеролів до $0,6 \pm 0,2$ мкмоль/л (у молодих), $0,6 \pm 0,02$ мкмоль/л (у зрілих), $0,5 \pm 0,1$ мкмоль/л (у старих), в середньому зменшуючись на 47,4% . Результати досліджень ТАГ у щурів довів, що рівень ТАГ зменшився до $0,78 \pm 0,1$ мкмоль/л (у молодих), $0,78 \pm 0,1$ мкмоль/л (у зрілих), $0,7 \pm 0,1$ мкмоль/л (у старих), в середньому зменшуючись на 32,8% ($p < 0,05$).

Концентрація глюкози та рівень ТАГ при вживанні питної води з солями важких металів протягом одного місяця не мають вікової залежності, а при вживанні протягом двох місяців зміна концентрації глюкози у крові зрілих тварин має

достовірно більше значення ($p < 0,05$) у порівнянні зі старими щурами, а зміна рівня ТАГ є достовірно вищою у тварин старечого віку ($p < 0,05$).

Крива, яка відображає динаміку змін сечовини в умовах мікроелементозу суттєво відрізняється від контрольних даних. Так, через один місяць спостереження в усіх експериментальних серіях відбувається достовірне збільшення сечовини в середньому на 32,8%, а у щурів, що вживали солі важких металів 2 місяці в середньому збільшуючись на 44,6%.

При визначенні креатиніну через місяць, його рівень в порівнянні з контролем в середньому збільшується на 40,3%; через два місяці-в середньому - на 25 %.

Перебування щурів в умовах мікроелементозу довело, що показники сечовини та креатиніну мають приблизно однакові значення для різних вікових груп після 1 і 2-х місяців експерименту (за обома критеріями χ^2 -Пірсона і λ -Колмогорова – Смірнова).

Вживання щурами солей важких металів протягом місяця призвело до збільшення ферментативної активності лактатдегідрогенази в середньому у 2 рази, а протягом двох місяців у 1,6 разів у всіх вікових групах щурів. Зміна залежності активності ЛДГ за критерієм χ^2 -Пірсона однаково виражена у тварин всіх вікових груп при обох термінах вживання солей важких металів .

В експериментальних тварин, що знаходились в умовах мікроелементозу протягом місяця, спостерігали - підвищення ферментів цитолізу – АсАТ в 3,8 разів (у молодих), в 4,3 рази (у зрілих), в 3,7 разів (у старих). АлАТ в 3,6 разів (у молодих), 3,8 разів (у зрілих), АлАТ – в 3,3 рази (у старих). Вживання молодими тваринами протягом 2-х місяців солей важких металів призвело також до підвищення активності ферментів: аспартатамінотрансферази у 3 рази (у молодих), у 4,3 рази (у зрілих), у 2,25 разів (у старих). Виявлені знову ж таки достовірні зміни в ферментативній активності, а саме, збільшення АлАТ у 3,46 разів (у молодих), 3,8 рази (у зрілих), в 3 рази (у старих). Статистичний аналіз за критеріями Пірсона та Колмогорова показує, що ферментативна активність АсАТ при одному місяці затравки найбільша у зрілих ($p < 0,05$) у порівнянні з молодими, а при двох місяцях вживання солей – у молодих ($p < 0,05$) відносно інших вікових груп. Зміни АлАТ

найбільше виражені у тварин зрілого віку у порівнянні зі старими ($p < 0,05$) при вживанні води з солями важких металів протягом одного місяця.

Поряд із підвищенням активності вищезгаданих ферментів також відбувалося збільшення рівня лужної фосфатази у щурів, що вживали солі протягом місяця в усіх вікових групах - в 1,3 рази. Одержані дані рівня ферментів при двохмісячному вживанні води з солями важких металів свідчать також про підвищення активності лужної фосфатази у 2,3 рази (у молодих), у 1,3 рази (у зрілих), у 1,2 рази у старих

На токсичне ураження тканин, у першу чергу печінки та нирок, також вказує збільшення активності ГГТ крові при місячній затравці в 2,1 рази у молодих, в 1,9 рази - у зрілих та в 2,4 рази - у тварин старечого віку, при 2-х місячному терміні експерименту у молодих в 1,4 рази, у зрілих у 1,9 рази, у старих - в 1,9 рази

Зміни залежності ГГТ від віку щурів та терміну вживання солей важких металів, найбільше виражені у тварин зрілого віку у порівнянні зі старими ($p < 0,05$) при вживанні води з солями важких металів протягом одного місяця.

Таким чином, в умовах техногенного мікроелементозу, що обумовлений зниженням цинку, міді, марганцю та підвищенням заліза та свинцю в крові щурів, який виник внаслідок вживання води з солями цих металів, ми встановили морфофункціональні особливості показників крові тварин в залежності від віку та терміну експеримента: зниження гемоглобіну крові, кольорового показника, підвищення ретикулоцитів зменшення дискоцитів, зростання зворотньодеформованих еритроцитів 1,7-2,5 разів та числа гіпохромних еритроцитів, кодоцитів та інших незворотньодеформованих еритроцитів у 1,2-94,5 разів, появою незрілих форм еритроцитів, а також зменшення діаметру, периметру, площі, висоти та об'єму еритроцитів, зменшення показника гематокриту. Трансформація еритроцитів супроводжувалась змінами рельєфу еритроцитів: появою везикул, стом, горбиків, складочок, ямок. В лейкоцитарній формулі суттєво зменшується кількість лімфоцитів на 19,4-33,3% та збільшується кількість нейтрофільних гранулоцитів на 25,5-114,5%. Індекс співвідношення лімфоцитів до нейтрофілів зменшується у 1,9-3,3 рази.

Тривалий вплив солей важких металів призводить до суттєвих змін біохімічних показників крові щурів, що проявляється в підвищенні концентрації глюкози, сечовини, креатиніну, підвищення активності ферментів ЛДГ, АЛТ, АсАТ, ЛФ, ГГТ, зниження рівнів триацилгліцеролів та свідчать про порушення адаптації до шкідливого впливу солей важких металів.

9 РЕПАРАТИВНИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ В УМОВАХ ТЕХНОГЕННИХ МІКРОЕЛЕМЕНТОЗІВ

Проведені дослідження за допомогою атомно-абсорбційної спектрофотометрії показали, що вплив надлишкової кількості солей важких металів на організм щурів викликає дисбаланс мікроелементів у діяфізі посттравмованих великогомілкових кісток. В умовах техногенного мікроелементозу організму відбуваються складні зміни у динаміці кількісних показників марганцю, заліза, міді, цинку і свинцю. Рівень заліза і свинцю набагато вище за контроль. У щурів молодого, зрілого і старечого віку ця різниця склала 593% ($p < 0,05$), 379,05 ($p < 0,05$), 281,24 ($p < 0,05$) для свинцю і 91,74 ($p < 0,05$), 120,01 ($p < 0,05$), 325,71 ($p < 0,05$) - для заліза. В той же час у кістковій тканині концентрація марганцю, міді і цинку знижена на 34,54% ($p < 0,05$), 30,65% ($p < 0,05$), 45,04% ($p < 0,05$) в першому, на 65,85% ($p < 0,05$), 56,65% ($p < 0,05$), 52,7% ($p < 0,05$) - в другому і на 93,55% ($p < 0,05$), 42,97% ($p < 0,05$), 50,63% ($p < 0,05$) - в третьому випадку.

Отримані результати мікроскопічного дослідження на 3 добу після перелому свідчать, що розвиток у тварин техногенного мікроелементозу призведе до пролонгації запального процесу у ділянці кісткового дефекту, на що вказує достовірне збільшення у регенераті великогомілкових кісток щурів молодого, зрілого і старечого віку кількості нейтрофілів при одночасному зменшенні кількості фібробластів. Про відсоткове зниження нейтрофілів у регенераті, як свідчення про перехід запалення у анаболічну фазу регенерації і навпаки підтверджуються дослідженнями інших авторів.

Проведений кореляційний аналіз між кількістю нейтрофілів і фібробластів встановив зворотню залежність між вказаними показниками, при цьому коефіцієнт кореляції для тварин молодого, зрілого і старечого віку склав $r=-0,755$; $-0,817$; $-0,67$. В цей термін спостереження у тварин усіх вікових груп також визначено зменшення кількості макрофагів, малодиференційованих стромальних клітин. У тварин зрілого і старечого віку зменшилась, а у молодого навпаки збільшилась кількість плазмоцитів, при цьому лімфоцити змінювались у протилежному напрямі, але вказані кількісні показники достовірно не відрізнялися від контрольних.

За допомогою растрового електронного мікроскопу на 3 добу після перелому у щурів контрольної серії виявлена основна особливість травматичного запалення, яка полягає у поліморфізмі клітинних популяцій крові і сполучнотканинних елементів, які розташовуються безсистемно, не маючи закономірного взаємозв'язку між собою. Клітини ініціюють процеси ексудації та проліферації і, як наслідок, забезпечують утворення першої неспеціалізованої для кістки грануляційної тканини, структурною формою якої є гранулярний матеріал та волокнисті елементи. Колагенові фібрили і волокна грануляційної тканини мають рихле і неупорядковане розташування, без певної орієнтації. По краю материнської кістки відзначаються порожні остеочитарні лакуни. У тварин, які споживали солі важких металів, спостерігається значна інфільтрація ділянки дефекту нейтрофілами, зменшення кількості фібробластів зі зниженою синтетичною активністю, що підтверджено трансмісійною електронною мікроскопією. Ультрамікроскопічна характеристика фібробластів у тварин молодого віку характеризується слабо розвинутим гранулярним ендоплазматичним ретикулумом і гіпертрофованим пластинчатим цитоплазматичним комплексом Гольджі. У тварин зрілого і старечого віку ядра фібробластів мають неправильну форму, ядерна мембрана утворює багаточисельні глибокі і дрібні інвагінації, місцями піддається лізису і розрихлена. Хроматин представлений переважно конденсованою формою. Цитоплазматична мембрана місцями зруйнована. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулума сильно розширені і заповнені безструктурною субстанцією з середньою електронною щільністю. У тварин старечого віку у цитоплазмі розташовується невелика кількість набряклих

мітохондрій із зруйнованими кристами і електронно-прозорим матриксом. Пластинчатий цитоплазматичний комплекс Гольджі редукований, а його гладенькі мембрани дезорганізовані. Поблизу до мембран інколи виявляються вторинні лізосоми. Вищеперераховані ознаки фіброblastів свідчать про розвиток дистрофічних і деструктивних змін їх субмікроскопічної організації, особливо у тварин старечого віку.

Методом рентгенівського мікроаналізу дефекту на 3 добу після ушкодження встановлено наявність в ньому остеотропних елементів кальцію і фосфору, що коливаються в широких межах. Цей факт також підтверджують дослідження інших авторів.

На 10 добу у тварин, які піддавалися впливу надмірної кількості солей важких металів, процес репарації кісткової тканини відбувається менш інтенсивно. Привертає увагу те, що в цей і в наступні терміни регенерації у всіх серіях експерименту спостерігалось формування регенерату, який складався з двох основних компонентів: сполучнотканинного (грануляційна і фіброретикулярна) і кісткового (ретикулофіброзна і пластинчаста), але кожен з них має різну ступень зрілості. В першій групі, при порівнянні з контрольною серією, гістологічно має місце значиме збільшення частки грануляційної тканини і зменшення частки кісткової частини регенерату. У тварин зрілого віку і старечого віку контури країв дефекту залишаються рівними, але при великому збільшенні в компактній речовині визначалися мікротріщини. По краю дефекту спостерігаються поля без остеоцитів та некробіозу. Контури країв дефекту чіткі, між ними і регенератом існує вільний простір. На 15 добу після травматичного ушкодження заповнення дефекту у тварин молодого, зрілого і старечого віку відбувається переважно сполучною і, в меншій мірі, незрілою кістковою тканиною. Необхідно відмітити, що у тварин зрілого віку в цей термін спостереження кісткова регенерація відбувається більш активно, про що свідчить більша частка кісткового регенерату, ніж у тварин молодого і особливо старечого віку. Краї материнської кістки характеризуються наявністю порожніх остеоцитарних лакун та вільного простору між нею та регенератом.

Під час електронномікроскопічного дослідження кісткової мозолі у тварин першої групи молодого, зрілого і старечого віку встановлено, що кісткова частина регенерату представлена кістковими балочками примітивної кісткової тканини, на поверхні яких розташовуються первинні остеобласти полігональної форми з короткими відростками. Характерною морфологічною ознакою на 10 добу у тварин старечого віку є наявність відшарованого окістя у крайових відділах дефекту, що може бути пов'язано зі збільшенням кількості крововиливів та зі збільшенням терміну їх реорганізації. Зрілих кісткових структур на 15 добу не виявлено, що є суттєвою різницею по відношенню до тварин зрілого віку контрольної серії. Міжбалочковий простір заповнений клітинними елементами фібро- і остеобластичного диферону, які забезпечують синтез сполучнотканинного і кісткового матриксу. Кісткові трабекули складаються з мінералізованих фібрилярних структур, які не мають якоїсь вподобаної орієнтації. У кістковій частині регенерату спостерігаються мікротріщини. Між регенератом і материнською кісткою просліджується вільний простір. Краї дефекту згладжені і мають чіткі контури, в них спостерігаються порожні остеоцитарні лакуни.

Трансмійна ультрамікроскопія довела, що у тварин в умовах техногенного мікроелементозу в остеобластах спостерігається дистрофічні і деструктивні зміни органел. У щурів молодого віку характерним для цих клітин є наявність у цитоплазмі мітохондрій із зруйнованими зовнішніми мембранами і кристами. Ядра мають неправильну форму і розрихлену ядерну мембрану. На 10 добу більша частина ядерного хроматину знаходиться у конденсованому стані, тоді як у контрольних тварин в ядрі спостерігається переважно деконденсований хроматин. На 15 добу в ядрах остеобластів відзначається збільшення кількості деконденсованого ядерного хроматину. У цитоплазмі остеобластів нерідко зустрічаються вторинні лізосоми. Цитоплазматична мембрана розрихлена з ділянками лізису. У тварин зрілого і старечого віку ядра остеобластів мають розрихлену і осміофільну мембрану. Гранули деконденсованого хроматину рівномірно розкидані по площі зрізу, а гетерохроматин у вигляді осміофільного кільця локалізується вздовж ядерної мембрани. В перінуклерній ділянці цитоплазми

практично відсутні органели. Мітохондрії остеобластів набрякли, з деструктивними змінами зовнішніх мембран і крист. У окремих мітохондріях виявляються мієліноподібні утворення. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулула сильно розширені, мембрани розрихлені з поодинокими рибосомами на їх поверхні, що свідчить про зниження біосинтетичної активності цих клітин. У цитоплазмі присутні включення ліпідів з різко зменшеною кількістю вільних рибосом і полісом. У невеликій кількості остеобластів визначалися ділянки некробіозу цитоплазми. Мембрани пластинчатого цитоплазматичного комплексу Гольджі піддаються редукції і дезорганізації.

Рентгенівський мікроаналіз поверхні кісткових балочок і пластинчастої кістки у всі терміни спостереження вказує на зменшення інтенсивності процесу мінералізації, що відображається у зниженні вмісту кальцію і фосфору. У щурів першої групи всіх вікових груп відбувається зростання у кістковому регенераті кількості натрію і калію, що ми оцінюємо, як збільшення накопичення рідини у кістковому регенераті великогомілкових кісток в умовах техногенного мікроелементозу організму.

Як показують подальші дослідження на 24 добу після перелому регенерат представлений переважно кістковими структурами. У тварин першої групи у регенераті зберігаються значні ділянки незрілої кісткової тканини, що вказує на зниження активності процесу компактизації і диференціювання кісткової речовини (особливо у тварин старечого віку) порівняно з контролем, де переважає зріла пластинчаста кісткова тканина. В деяких трабекулах грубоволокнистої кісткової тканини містяться безклітинні ділянки, осередки лізису, мікротріщини. Краї материнської кістки піддаються резорбції і в них можна спостерігати порожні остеоцитарні лакуни та мікротріщини. У кортикальній пластинці материнської кістки наявні розширені судинні канали. Регенерат повністю заповнює кістковий дефект, але між краями останнього і регенератом зберігається вільний простір, що вказує на відсутність формування кортикальної пластинки між двома структурами і, як наслідок, не відбувалося відновлення анатомічної цілісності кістки як органу.

Растрово-електронно-мікроскопічно встановлено, що регенеруюча кісткова тканина складається з пластинчастих структур та дрібнопетлястих кісткових трабекул, які формують замкнуті сфероїдальні лакуни ретикулофіброзної кісткової тканини. На поверхні кісткових трабекул розташовуються остеобласти, а у складі пластинчастої кістки визначаються вторинні остеоцити з довгими відростками. У тварин зрілого і старечого віку кістковий дефект на періостальній поверхні кістки можна бачити невідновлену заглибину від минулої травми, хоча у тварин контрольної серії межа дефекту важко прослідковується. Це підтверджує дані гістологічного дослідження про відсутність у експериментальних тварин відновлення анатомічної цілісності великогомілкової кістки як органу на 24 добу після перелому.

Ультрамiкроскопічне дослідження клітин регенерату встановило, що у тварин першої групи молодого віку більша частина ядерного хроматину остеобластів знаходиться у деконденсованому стані, його гранули мають дифузне розташування по каріоплазмі. Спостерігається помірне зниження електронної щільності ядерного матриксу. Мітохондрії мають щільний осміофільний матрикс і містять велику кількість крист. У тварин зрілого віку в остеобластах зберігаються дистрофічні зміни, а у субмікроскопічній організації остеобластів старечого віку визначаються виражені дистрофічні зміни органел з елементами деструктивних порушень. Так ядра остеобластів мають витягнуту форму, просвітлений матрикс, конденсований хроматин і ділянки лізису ядерної мембрани. Перінуклеарна область цитоплазми заповнена аморфними масами з низькою електронною щільністю, і в ній, в основному, відсутні органели. У тварин зрілого віку мітохондрії мають округлу форму, з деяким збільшенням кількості крист порівняно з попереднім терміном спостереження, а матрикс зберігає грубоволокнисту структуру. Також зустрічаються мітохондрії з кристами, які піддаються лізису, а у щурів старечого віку кристи мітохондрій піддаються тотальному лізису, і їх матрикс є електронно-прозорим. Залишаються суттєво розширені цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулума, а на його мембранах практично відсутні рибосоми. Пластинчатий цитоплазматичний комплекс Гольджі слабо розвинутий. У цитоплазмі дуже часто

спостерігаються вторинні лізосоми і незначна кількість рибосом і полісом. Цитоплазматична мембрана утворює короткі вирости. Матрикс основної міжклітинної речовини являє собою аморфну субстанцію середньої електронної щільності і містить колагенові волокна. Вище сказане говорить про значні патологічні зміни в остеобластів, які особливо були виражені у щурів старечого віку.

Дослідження механічних властивостей посттравмованих великогомілкових кісток тварин молодого, зрілого і старечого віку встановлено, що їх міцність знижувалася і до кінця експерименту склала лише 57,91% ($p < 0,05$), 63,47% ($p < 0,05$) і 63,8% ($p < 0,05$) при розриві, 43,78% ($p < 0,05$), 63,6% ($p < 0,05$) і 52,21% ($p < 0,05$) при стисканні та 67,21% ($p < 0,05$), 70,14% ($p < 0,05$) і 74,94% ($p < 0,05$) при випробуванні на згин від контрольних показників. Результати кінетичного інденування інтермедіарної частини регенерату свідчать також про присутність достовірних змін мікротвердості та жорсткості. Так показник мікротвердості є нижчим за контроль на 19,11% ($p < 0,05$), 19,47% ($p < 0,05$) і 19,13% ($p < 0,05$), а модуль пружності знизився - на 17,5% ($p < 0,05$), 16% ($p < 0,05$) і 18,36% ($p < 0,05$) відповідно.

Зменшення показників міцності, твердості і жорсткості великогомілкових кісток і його регенерату супроводжується зниженням мінеральної фази і остеотропних макроелементів кальцію і фосфору, з одночасним підвищенням натрію, калію і вільної води. У тварин молодого, зрілого і старечого віку виявлена кореляції між відсотком мінерального компоненту кісток і межею міцності на розрив ($r=0,837$; 0,774; 0,795), стиск ($r=0,924$; 0,851; 0,944) та згин ($r=0,87$; 0,921; 0,955). Вміст кальцію у кістковій частині регенерату також має позитивний кореляційний зв'язок середньої сили з мікротвердістю ($r=0,578$; 0,573; 0,570) і модулем Юнга ($r=0,538$; 0,736; 0,588).

Таким чином, загоєння штучно створеного дірчастого дефекту великогомілкової кістки щурів в умовах техногенного мікроелементозу організму на початковій стадії відбувалось на тлі пролонгації запального процесу зі збільшенням сегментоядерних лейкоцитів на 62,9%-68,8% і зменшенням кількості фібробластів на 17,52%-29,38%. У подальших термінах загоєння перелому для репаративного

остеогенезу на тлі техногенного мікроелементозу характерно збільшення сполучнотканинного компоненту на 7,6%-22,42%, зменшення приросту і дозрівання кісткової частки регенерату на 19,04%-40,5%. Під впливом солей важких металів в ультраструктурі фібробластів і остеобластів спостерігаються дистрофічні і деструктивні зміни органел, які більш виражені у щурів старечого віку. Потрапляння надлишкової кількості солей важких металів до організму щурів молодого, зрілого і старечого віку призводить до порушення мінералізації кісткової частини регенерату на всіх стадіях репаративного остеогенезу, на що вказує падіння мінерального компоненту у діяфізі великогомілкових кісток на 12,75%-17,46%, зменшення концентрації кальцію і фосфору у ретикулофіброзній і пластинчастій кісткових тканин на 12,1%-24% і одночасне збільшення води і гідрофільних макроелементів. Травмовані великогомілкові кістки, загоєння яких відбувалося в умовах техногенного мікроелементозу організму, характеризуються зменшенням їх міцності на 25-56%, а сформований при цьому остеорегенерат супроводжується зниженням твердості і жорсткості на 16%-19%. За даними кореляційного аналізу присутній сильний позитивний зв'язок між міцністю кісток і їх мінеральним компонентом, а також зв'язок середньої сили між твердістю і жорсткістю кісткової частини регенерату і вмістом в ньому кальцію.

10 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ РЕГЕНЕРАТУ КІСТКИ В УМОВАХ ПОРУШЕННЯ ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНОГО БАЛАНСУ

Зневоднення організму є частим клінічним проявом інфекційних захворювань, коматозних і термінальних станів, значної крововтрати, шоку, деяких хірургічних втручань, пухлин головного мозку, туберкульозного менінгіту, нецукрового діабета тощо. Дегідратацію викликають посилені тривалі фізичні навантаження, трудова діяльність у гарячих цехах, глибоких шахтах, в спекотливому кліматі.

В ході роботи використовували наступні методи: остеометричний – для визначення темпів росту та формоутворення травмованих кісток; гістологічний з морфометрією – для вивчення структури регенерату великогомілкових кісток; електронно мікроскопічний – для визначення функціонального стану остеобластів регенерату; спектрофотометричний – для визначення хімічного складу регенерату кістки; растрова електронна мікроскопія з мікроаналізом – для визначення елементного складу поверхні травмованої кістки; біохімічний аналіз крові – для визначення реакції організму на травму; біомеханічний – для визначення тривкісних властивостей ушкоджених кісток; статистичний – для об'єктивної оцінки отриманих кількісних даних. Даний комплекс методів дослідження дозволив виявити закономірності перетворень регенерату кістки за умов дегідратаційних порушень водно-сольового обміну організму.

Мікроскопічна характеристика регенерату великогомілкової кістки контрольних щурів першій стадії репаративного остеогенезу (3 доба) характеризується мозаїчною картиною стану клітинних і тканинних елементів, гематома фрагментується на ділянки, які заселені нейтрофільними гранулоцитами. Підсилюється васкуляризація периостальної частини кістки, яка обумовлена активним ростом і новоутворенням судин. В периостальній фіброретикулярній тканині починається формування примітивних кісткових балочок. Клітини, які складають проліферат окістя, мають частково фібробластоподібний, частково остеобластоподібний вигляд. В ендостальній зоні, в порівнянні з периостальною, виявляється більш тонкий шар проліферуючих клітинних елементів, який також дещо потовщений в напрямку лінії пошкодження без видимої міжклітинної речовини.

У зоні пошкодження великогомілкової кістки щурів, яким моделювався легкий ступінь різних видів зневоднення, в перший термін дослідження теж спостерігаються залишки гематоми, площа якої при загальному і клітинному зневодненнях аналогічна контрольній групі тварин. При позаклітинному зневодненні кров'яний згусток має більш великі розміри і менш піддається реорганізації. Ділянка дефекту заповнена клітинами лейкоцитарно-

фібробластичного та макрофагального диферонів. Серед клітин переважають фібробласти, найбільше яких при загальній дегідратації ($30,84 \pm 0,27\%$), а найменше - при позаклітинному зневодненні ($27,52 \pm 0,26\%$). Фібробласти знаходяться в стадії активного синтезу міжклітинної речовини, яка формує прошарки фіброретикулярної тканини. Найбільш суттєві зміни відбуваються з нейтрофілами, що свідчить про інтенсивність фагоцитарного процесу після ушкодження тканини. Кількість нейтрофілів зростає від $9,07\%$ ($p < 0,05$) - при загальній дегідратації до $53,80\%$ ($p < 0,001$) - при позаклітинному зневодненні. По периферії дефекту починають формуватися капіляри синусоїдного типу з великою кількістю периваскулоцитів та фібробластів навколо.

В цей же час в умовах впливу середнього ступеня зневоднення більша частина дефекту теж виповнена кров'яним згустком. Молода грануляційна тканина, площа якої зменшена в порівнянні з контролем при всіх видах дегідратації, містить велику кількість клітин, якісним складом котрі не відрізняються від контролю. Зміни відбуваються лише в кількісному відношенні.

При важкому ступені зневоднення в першій стадії регенерації спостерігаються більш суттєві зміни. Відбувається уповільнення процесу резорбції посттравматичної гематоми і формування грануляційної тканини. Зменшується кількість секретуючих фібробластів, що веде до затримки розвитку фіброретикулярної тканини.

Найменший вплив ступінь зневоднення має на вміст нейтрофілів - $66,15\%$. Інший контролюючий фактор – вид дегідратації має в перший термін спостереження незначний, але достовірний вплив на відсотковий вміст клітин, який становить від $20,87\%$ до $27,90\%$. Взаємодія обох факторів не має достовірного впливу на більшість досліджуваних показників (виключення - відсоток нейтрофілів, рівень яких залежить від взаємодії досліджуваних факторів на $13,45\%$). Подібний розподіл ступеня впливу контролюючих факторів на результуючі можна пояснити високою чутливістю клітинних компонентів регенерату даної стадії саме до ступеня зневоднення.

Через 10 днів дослідження в регенераті ВГК експериментальної групи тварин спостерігаються залишки гематоми, що не характерно для даної стадії репарації у

контрольних щурів. В дефекті переважає молода фіброретикулярна та грануляційна тканини, площа яких при всіх видах дегідратації збільшена в порівнянні з контрольною групою. Це говорить про затримку формування грубоволокнистої тканини, кількість якої нижча за контрольні показники. Ця тканина, яка більше розміщена по периферії регенерату, представлена примітивними кістковими трабекулами. Характерною ознакою її в цей термін є неоднорідне забарвлення, що свідчить про різну ступінь кальцифікації. При легкому ступені загального зневоднення спостерігається велика кількість секретуючих остеобластів на поверхні трабекул, вміст яких зменшується з наростанням ступеня зневоднення. На поверхні таких остеобластів, а також між клітинами, помітні перші порції міжклітинної речовини, до продукції якої приступили ці клітини. Новоутворена кісткова тканина при загальній дегідратації тісно спаяна з периферичними шарами кортикальної пластинки материнської кістки, яка втрачає свою компактність. При клітинному та позаклітинному зневодненні між регенератом та материнською кісткою спостерігаються щілиноподібні розриви. Все це свідчить про уповільнення процесів репаративного остеогенезу вже на другій стадії формування кісткового мозоля.

На 15 добу (III стадія) після травми ВГК зона дефекту представлена в більшості фіброретикулярною та грубоволокнистою кістковою тканиною, на поверхні якої знижена кількість остеобластів. Остання утворює великопетлясті кісткові трабекули, які заповнюють зону дефекту. Забарвлюються новоутворені трабекули менш інтенсивно ніж материнська кістка та нерівномірно, що свідчить про початок осифікації та її гетеротопічність. Товщина і зрілість кісткових балок в порівнянні з контролем зменшена. Відсоток витончення трабекул збільшується з наростанням ступеня зневоднення і більш виражений в центральних ділянках регенерату, що може свідчити про порушення васкуляризації цих відділів та зменшення активності остеогенних клітин.

Материнська кісткова тканина містить поодинокі порожні остеоцитарні лакуни та тісно спаяна з новоутвореними трабекулами.

Через 24 доби (IV стадія) після перелому кістковий мозоль експериментальних тварин при легкому ступені дегідратації майже не відрізняється від контролю.

Основним морфологічним субстратом кортикальної пластинки є вже пластинчаста кісткова тканина, хоча її значно менше в порівнянні з контролем. Від материнської кістки вона відрізняється більшою кількістю судинних та остеоцитарних лакун. Кількість пластинок, що формують останні зменшується, а їх діаметр дещо більший від контролю.

В цей термін при важкому ступені клітинного зневоднення та середньому і важкому ступенях позаклітинної дегідратації спостерігається затримка процесів репарації, які морфологічно схожі на передостанній (третій) термін остеогенезу контрольної групи тварин. В міжвідламковій зоні знаходяться залишки фіброретикулярної тканини, кістковий мозоль майже не сформований і має вигляд абсолютно незрілого. Кількість остеогенних клітин на поверхні трабекул менша за контрольну серію та забарвлення їх неоднорідне. Кортикальний шар представлений трабекулярною сіткою, але місцями помітно формування пластинчастої тканини. На межі з материнською кісткою помітні місця розривів, місточки з кісткових трабекул неоднорідної товщини.

На середній діаметр судини найбільший вплив на 10 добу має вид зневоднення (45,33%), хоча і з невеликою перевагою над ступенем зневоднення (41,11%). На 15 добу вплив всіх контролюючих факторів суттєво знижується і найбільший відсоток впливу спричиняє ступінь дегідратації (12,67%), а вплив виду зневоднення та взаємодії факторів знаходяться майже на одному рівні (5,88% і 4,95%, відповідно). На 24 добу вплив всіх контролюючих факторів підвищується, але найвищим залишається ступінь зневоднення (47,68%).

Інша картина відбувається з впливом контролюючих факторів на площу судин в регенераті. На 10 добу вплив ступеня (46,23%) і виду зневоднення (48,44%) знаходиться майже на одному рівні. На 15 добу вплив ступеня дегідратації падає до 39,39%, а виду – піднімається до 51,49%. Тоді як на 24 добу вплив цих двох факторів сходиться майже до одного рівня, з невеликою перевагою (на 1,24%) ступеня дегідратації. Вплив взаємодії факторів стрімко зростає від 10 доби (0,56%) до 24 доби (19,42%).

Кореляційний аналіз між клітинним складом регенерату на 3 добу виявив середньої сили взаємовідношення із вмістом тканин на 15 та 24 добу. Так, відсоток фібробластів має прямий середньої сили кореляційний зв'язок із вмістом грубоволокнистої та пластинчастої кісткової тканини. Коефіцієнт кореляції на 15 добу склав відповідно 0,525 та 0,491, на 24 – 0,502 та 0,538. В той же час вміст макрофагів має негативний кореляційний зв'язок з рівнем грануляційної тканини на 10 добу ($r=-0,452$) та позитивний зв'язок - з вмістом грубоволокнистої кісткової тканини ($r=0,793$). Натомість вміст нейтрофілів має позитивну кореляцію з вмістом фіброретикулярної тканини на 10 ($r=0,478$) та 15 добу ($r=0,602$), але негативний зв'язок із відсотком пластинчастої тканини на 24 добу ($r=-0,852$). Проведення кореляційного аналізу між відсотком інших клітин регенерату на 3 добу та рівнем тканин в інші строки спостереження показали відсутність достовірних зв'язків та зв'язки слабкої сили. Високий ступінь кореляції між клітинним складом регенерату на 3 добу та об'ємом тканин, що формуються в більш пізні строки, підтверджує думку більшості дослідників про ключову роль саме першої стадії регенерації на процеси загоєння перелому .

Тільки на 45 добу при важкому ступені клітинної та позаклітинної дегідратації спостерігається підвищення кісткоутворюючих процесів. Дефект повністю заповнюється новоутвореною кістковою тканиною, але навіть в цей термін зберігається підвищення вмісту грубоволокнистої тканини. Пластинчаста кісткова тканина з розширеними каналами остеонів все ще займає значно менші ділянки регенерату.

Все вище перелічене свідчить про затримку формування кісткового мозоля у тих групах експериментальних щурів, для яких останній термін репаративного остеогенезу переноситься з 24 на 45 добу.

Хіміко-аналітичний аналіз вмісту неорганічних речовин в регенераті ВГК вказує на затримку репаративного остеогенезу в умовах дегідратаційних порушень водно-сольового обміну організму. Наша увага була привернута до таких макроелементів, як кальцій, фосфор, натрій, калій, магній, які визначають мінеральну насиченість кістки, та вміст води. Визначали також вмісту марганцю,

міді, цинку і залізу, які є остеотропними мікроелементами і беруть активну участь в обмінних процесах кістки.

На 3 добу експерименту при легкому ступені зневоднення відбувається падіння вмісту кальцію від незначних величин (0,75% ($p>0,05$)) при загальній - до 14,81% ($p<0,001$) - при позаклітинній дегідратації. При середньому ступені зневоднення ці величини зростають від 8,36% ($p<0,05$) при загальному зневодненні до 26,75% ($p<0,001$)- при позаклітинному. Найбільш суттєві зміни відбуваються при важкому ступені зневоднення і відсотковий інтервал змін в порівнянні з контролем знаходиться в межах 18,76% - 32,00%.

Рівень фосфору при легкому ступені загального та клітинного зневоднення в порівнянні з відповідним контролем зменшується несуттєво, а при позаклітинній дегідратації відсоток змін піднімається до рівня 15,42% ($p>0,05$) на 3 добу до 12,65% ($p<0,01$) - на 24 добу. При середньому ступені зневоднення вміст фосфору на 3 добу зменшується на 8,22% ($p>0,05$) - при загальній дегідратації, на 20,08% ($p>0,05$) - при клітинній і на 26,19% ($p<0,05$)- при позаклітинній дегідратації. На 10 добу кількість фосфору змінюється від $2,09\pm 0,07$ - при загальному зневодненні до $1,86\pm 0,06$ - при клітинному і до $1,77\pm 0,05$ - при позаклітинному. При важкому ступені зневоднення кількість фосфору при загальній дегідратації зменшується майже на 25%, при клітинній – доходить до 30% і при позаклітинній – долає 30% межу.

Проведений аналіз вмісту в кістковому мозолі ВГК шурів гідрофільного елемента натрію свідчить про зменшення його кількості в усі терміни репаративного остеогенезу, ступені і види дегідратації, крім легкого ступеня клітинного зневоднення, коли спостерігаються незначні показники підвищення. Найбільші зміни відбуваються при важкому ступені зневоднення: на 24 добу експерименту вміст натрію зменшується на 27,21% ($p<0,001$), 29,93% ($p<0,001$) і 54,76% ($p<0,001$) при загальній, клітинній та позаклітинній дегідратації, відповідно.

Кількість калію в регенераті ВГК при легкому ступені загального та клітинного зневоднення зменшується в порівнянні з контролем несуттєво, тоді як при позаклітинній дегідратації відсоток змін в середньому складає 17%. При

середньому ступені загального зневоднення вміст калію нижчий за контрольні показники приблизно на 10%, при клітинному - на 12% і при позаклітинному - на 26%.

Протягом всіх термінів спостереження у всіх експериментальних групах відбувається підвищення в порівнянні з контролем кількості магнію, але ці зміни незначні та не перевищують 5,40%. Аналогічні коливання відбуваються і з вмістом цинку від 0,90% ($p > 0,05$) - на 3 добу при легкому ступені загального зневоднення до 5,87% ($p > 0,05$) - на 3 добу при важкому ступені позаклітинного зневоднення. Також несуттєві відсоткові зміни в порівнянні з контролем відбуваються і з вмістом заліза, який в перші три стадії підвищується в зв'язку з уповільненням реорганізації посттравматичної гематоми. Якщо проаналізувати зміни вмісту заліза відповідно стадіям репаративної регенерації, то кількість заліза стрімко падає, тому що в першій стадії регенерат майже повністю зайнятий гематомою, яка в подальшому заміщується сполучною тканиною. Так при середньому ступені клітинної дегідратації кількість заліза зменшується від $287,70 \pm 4,23$ мкг - на 3 добу до $5,06 \pm 0,07$ мкг - на 24 добу. Разом зі зниженням вмісту досліджуваних мікроелементів зменшується і загальна кількість мінеральних речовин. Але при легкому ступені загальної та клітинної дегідратації та при середньому ступені загальної ці зміни незначні. При важкому ступені зневоднення на 15 добу вміст мінеральних речовин нижчий за контрольні показники на 14,81% ($p < 0,01$) - при загальній, на 22,47% ($p < 0,001$) - при клітинній і на 26,87% ($p < 0,001$) - при позаклітинній дегідратації.

Дефіцит води у регенераті ВГК наростає від легкого до важкого ступеня зневоднення. При легкому ступені загальної та клітинної дегідратації та середньому ступені загальної дегідратації відсоткові зміни незначні. При середньому ступені вміст води змінюється від $56,84 \pm 0,55\%$ до $17,05 \pm 0,57\%$ при клітинному зневодненні і від $52,47 \pm 0,52\%$ до $16,18 \pm 0,41\%$ - при позаклітинному. При важкому ступені від $53,96 \pm 0,64\%$ до $15,96 \pm 0,27\%$ - при загальній дегідратації, від $49,60 \pm 0,47\%$ до $17,20 \pm 0,50\%$ - при клітинній, та від $48,14 \pm 0,25\%$ до $15,79 \pm 0,24\%$ - при позаклітинній.

При загальній дегідратації спостерігається позитивний сильний кореляційний зв'язок між вмістом кальцію та ПКТ в мозолі на 15 добу після травми. В інші строки зв'язки є недостовірними. Вміст кальцію на 10 добу після травми має достовірний негативний зв'язок тільки з відсотком ГКТ на 24 добу після травми ($r=-0,82$). Аналіз інших взаємовідносин показав відсутність достовірних зв'язків чи зв'язки слабкої сили. Вміст кальцію на 15 добу має здебільшого середнього ступеня та сильні кореляційні зв'язки з відсотком тканин регенерату. При позаклітинному зневодненні легкого ступеня є позитивний зв'язок з вмістом ГКТ на 15 добу ($r=0,95$) та негативні зв'язки середньої сили з рівнем ГКТ на 24 добу ($r=-0,53$) та ПКТ в той же термін ($r=-0,73$). Середній ступінь дегідратації показав наявність кореляційних зв'язків між вмістом кальцію на 3 добу і відсотком ГКТ та ПКТ на 15 добу ($r=0,963$ та $r=0,774$). Рівень кальцію на 10 день не має достовірних зв'язків за вмістом тканин регенерату і тільки через 15 діб його рівень корелює з вмістом ГКТ та ПКТ на 24 добу. Коефіцієнти кореляції при цьому становлять відповідно $0,884$ та $-0,958$. При важкому ступені загального зневоднення прослідковуються сильні позитивні кореляційні взаємозв'язки між вмістом кальцію в різний термін та відсотком ПКТ в регенераті на 24 день після травми. Так для 1 стадії репарації коефіцієнт кореляції склав $0,925$, для 10 – $0,935$ та для 15 – $0,857$. Кількість кореляційних зв'язків між вмістом фосфору та тканинним складом регенерату менша ніж для кальцію. Так при легкому ступені зневоднення спостерігається середнього ступеня зв'язок між рівнем Р на 3 добу та ГКТ на 15 день ($r=0,707$), між вмістом Р на 10 день та ГКТ на 24-й ($r=0,867$). Середній ступінь дегідратації показав наявність зв'язку між вмістом фосфору на 3 день та ГКТ ($r=0,715$) і ПКТ ($r=0,776$) через 15 днів після травми. Середньої сили та сильні кореляційні взаємозв'язки при важкому ступені зневоднення спостерігаються тільки між вмістом фосфору на 3 добу та ГКТ на 15 день ($r=0,614$) і ПКТ на 24- добу ($r=0,867$).

Таким чином ми спостерігаємо різної направленості та сили кореляційні зв'язки між вмістом кальцію і фосфору та відсотком тканин регенерату у всіх досліджуваних серіях. Аналіз кореляційних взаємовідносин між досліджуваними показниками свідчить про більший вплив кальцію на розвиток тканин регенерату,

для якого характерна більша кількість та сила зв'язків з відсотком вмісту як грубоволокнистої так і пластинчастої кісткової тканини. Звертає на себе увагу зменшення кількості та сили зв'язків зі збільшенням ступеня зневоднення. При чому подібні результати були отримані в умовах всіх видів дегідратації.

При дослідженні поверхні дефекту методом мікроаналізу привертає увагу той факт, що при всіх ступенях і видах зневоднення на 3 добу спостереження в зоні регенерату зовсім відсутній кальцій і досить незначні показники вмісту фосфору, з чого можна припустити, що в даний термін спостереження ділянка дефекту виповнена незапненими м'якими тканинами, що підтверджується дослідями.

В подальшому відбувається накопичення кальцію та фосфору на поверхні зони дефекту, але все ж таки ці показники залишаються нижчими в порівнянні з контрольними. При легкому ступені зневоднення на 10 добу кількість кальцію на поверхні регенерату регенераті при всіх видах зневоднення майже однакова і знаходиться в межах 1,26-1,25 ваг%. Біля дефекту та на відстані від дефекту від стадії до стадії відбувається деяка втрата кількості як кальцію, так і фосфору, але в порівнянні з контрольними показниками ці величини збільшуються. В перші дві стадії регенерації всі показники растрового мікроаналізу є недостовірними. На 15 добу при середньому ступені зневоднення вміст кальцію на поверхні регенерату зменшується в порівнянні з контролем на 11,42% ($p < 0,001$) - при загальній дегідратації, на 16,32% ($p < 0,001$) - при клітинній і на 19,42% ($p < 0,001$) - при позаклітинній. Вміст фосфору на поверхні дефекту в цей термін і при таких же умовах падає на 8,46% ($p < 0,05$), 15,06% ($p < 0,001$) і 20,06% ($p < 0,001$), відповідно.

На основі даних цифрових матеріалів можна припустити, що подібна тенденція свідчить про уповільнення процесів ремоделювання ушкодженої кістки та зменшення використання ендогенного кальцію для осифікації місця травми. Одним з ймовірних механізмів таких змін є порушення мікроциркуляції та міжтканинного обміну через дегідратаційні порушення.

Ультрамiкроскопiчна характеристика остеобластiв регенерату ВГК експериментальних щурiв дозволила визначити морфофункцiональнi особливостi формування кiсткового мозоля в умовах зневоднення органiзму. Так, вже через 10

діб остеобласти кісткового мозоля зазнають певних дистрофічних змін. Спостерігається втрата чітко контурованої структури клітинної мембрани, яка має зони лізису. Ендоплазматичний ретикулум представлений розширеними цистернами. Ядерна мембрана утворює численні інвагінації. Гранули хроматину конденсуються і розміщуються вогнищево по об'єму ядра. Мітохондрії надмірно набряклі з просвітленим матриксом, кристи дезорганізовані. Зовнішні мембрани мітохондрій часто зруйновані.

При наростанні ступеня зневоднення в остеобластах регенерату виявляються втрата щільності електронного матриксу, розпушування ядерної мембрани і виникнення внутрішньоклітинного набряку. Значних змін зазнає ендоплазматичний ретикулум, в якому зникають трубчасті профілі. Матрикс мітохондрій електроннопрозорий із включеннями аморфної субстанції і пошкодженими кристами, що свідчить про різке ослаблення окислювального фосфорилування і виділення енергії.

Через 15 днів дослідження в остеобластах регенерату спостерігаються вогнищеводеструктивні зміни внутрішньоклітинних органел, що свідчить про зниження процесів внутрішньоклітинної регенерації. Ядра пікнотичні з електроннопрозорим матриксом, їх мембрани втрачають свою двоконтурність, частково лізовані. При наростанні ступеня зневоднення зустрічається осередкове розплавлення ядерної мембрани, зовнішніх мембран і крист мітохондрій. В міжклітинній речовині відбувається деструкція колагенових волокон. Цистерни ендоплазматичної сітки вакуолізовані, заповнені вмістом низької електронної густини.

На 24 добу спостереження субмікроскопічно виявляється функціональна напруженість метаболічних процесів, що структурно виявляються в нормалізації компонентів пластинчастого комплексу Гольджі та ендоплазматичної сітки. В остеобластах регенерату ВГК щурів при легкому ступені зневоднення збільшена кількість крист мітохондрій, що вказує на посилення рівня внутрішньоклітинної енергетики.

Найбільші зміни ультраструктури остеобластів регенерату ВГК відбуваються при важкому ступені клітинного і позаклітинного зневоднень. Цистерни ендоплазматичного ретикулуму клітин розширені і переважно розміщуються на периферичних ділянках цитоплазми, що свідчить про глибокі порушення синтетичної активності клітин. Це безумовно впливає на уповільнення формування тканин регенерату.

Навіть на 45 добу при важкому ступені цих видів зневоднення не відбувається повного відновлення ультраструктури остеобластів. Правда краще ніж в попередніх стадіях розвинутий ендоплазматичний ретикулум, на мембранах якого знаходиться більша кількість рибосом. Збільшується кількість крист мітохондрій.

Таким чином, отримані дані про ультраструктуру остеобластів підтверджують дані інших методів дослідження про негативний вплив зневоднення організму на формування кісткового мозоля в умовах дегідратації організму шурів.

Вивчення тривкісних властивостей травмованої кістки (крім мікротвердості) проводилося тільки в останній термін спостереження, внаслідок браку досліджуваного матеріалу. При легкому ступені зневоднення межа тривкості на розтягнення в порівнянні з контролем змінюється на 9,06% ($p < 0,01$) при загальній дегідратації, на 10,40% ($p < 0,01$) - при клітинній та на 12,86% ($p < 0,01$) - при позаклітинній, а межа тривкості на стискання – на 10,17% ($p < 0,05$), 11,28% ($p < 0,05$) і 13,50% ($p < 0,05$), відповідно. Більш суттєві зміни відбуваються з модулем Юнга, який зменшується при важкому ступені зневоднення при розтягуванні на 26,72% ($p < 0,001$) - при загальній дегідратації, 35,39% ($p < 0,001$) - при клітинній і на 45,23% ($p < 0,001$) - при позаклітинній, а при стисканні – на 26,21% ($p < 0,001$), 37,52% ($p < 0,001$) і 37,21% ($p < 0,001$), відповідно. Вивчення числа твердості показало підвищення його в регенераті від першого терміну спостереження до останнього і на відстані від регенерату навпаки, зменшення від першої стадії до останньої. При легкому ступені зневоднення на 15 добу число твердості в регенераті становить $25,35 \pm 0,35$ – при загальній дегідратації, $24,96 \pm 0,41$ – при клітинній та $23,84 \pm 0,35$ – при позаклітинній. На 15 добу при середньому ступені число твердості в регенераті змінюється на 4,72% ($p > 0,05$) - при загальному зневодненні, на 7,93% ($p < 0,01$) -

при клітинному і на 15,36% ($p < 0,001$) - при позаклітинному. На відстані від регенерату число твердості в цей же термін при середньому ступені зневоднення зменшується на 2,74% ($p > 0,05$) - при загальній дегідратації, на 4,47% ($p < 0,01$) - при клітинній і на 8,49% ($p < 0,001$) - при позаклітинній.

Виявлення кореляційних взаємовідносин між вмістом кальцію і фосфору та тривкісними характеристиками досліджуваних кісток при позаклітинній дегідратації легкого ступеня виявило наявність зв'язків середнього ступеня та сильних зв'язків. Так вміст Са на 3 добу має позитивний зв'язок з величиною модулю Юнга при розтягненні ($r = 0,959$) та з числом твердості в місці травми на 15 добу ($r = 0,625$). Його рівень на 10 добу має кореляційні зв'язки з межою тривкості при розтягненні ($r = 0,819$) та з модулем Юнга і межою тривкості при стисканні ($r = 0,995$ та $0,738$). Сильний кореляційний зв'язок прослідковується також з показником мікротвердості на відстані від дефекту на 15 та 24 добу ($r = 0,809$ та $0,636$ відповідно). Рівень кальцію на 15 добу має позитивний кореляційний зв'язок тільки з модулем Юнга при розтягненні ($r = 0,729$) та з числом твердості в зоні травми через 15 добу ($r = 0,920$). Вміст фосфору на 3 добу показав сильні позитивні зв'язки з межою тривкості на розтягнення ($r = 0,932$) та з модулем Юнга ($r = 0,869$) і межою тривкості ($r = 0,878$) при стисканні. Рівень фосфору в даний термін спостереження має також сильні позитивні взаємозв'язки з числом твердості кісткової тканини на віддалених ділянках через 15 ($r = 0,927$) та 24 доби ($r = 0,721$) після травми.

Кореляційний аналіз між досліджуваними показниками при середньому ступені позаклітинного зневоднення не показало достовірних зв'язків. В той же час в усі строки спостереження рівень кальцію та фосфору мають позитивні сильні кореляційні зв'язки з числом твердості в місці нанесення дефекту. Але при важкому ступені дегідратації кількість та ступінь кореляційних взаємовідношень зростає, хоча і менше ніж при легкому ступені ексїкозу. Так вміст кальцію на 3 добу корелює з величиною модуля Юнга при розтягненні ($r = 0,915$) та з межою міцності при стисканні ($r = 0,822$). Рівень фосфору в цей термін має сильного ступеня зв'язки з подібними тривкісними характеристиками ($r = 0,943$ та $0,923$, відповідно). Вміст Са та Р через 10 днів показав кореляційні зв'язки за величиною модуля Юнга на

розтягнення ($r=0,981$ та $0,660$) і з межою міцності ($r=-0,907$ та $-0,502$). Межа тривкості на стискання має сильного ступеня позитивний кореляційний зв'язок тільки з вмістом кальцію ($r=0,942$). Пошук кореляційних відношень між числом твердості на рівнем досліджуваних макроелементів показав наявність сильних позитивних зв'язків їх вмісту на 3 та 10 добу спостереження з мікротвердістю як на поверхні регенерату, так і на віддалених ділянках кістки. Вміст кальцію та фосфору на 15 добу не має достовірних зв'язків з числом твердості в досліджуваних ділянках.

При клітинному зневодненні легкого ступеню спостерігається сильний позитивний кореляційний зв'язок між вмістом кальцію на 3 добу та межою тривкості на стискання ($r=0,894$). Рівень фосфору утворює сильні зв'язки з показником модуля Юнга та межою тривкості на розтягнення ($r=0,816$ та $0,705$ відповідно) і негативний зв'язок з модулем Юнга при стисканні ($r=0,983$). Аналіз взаємовідносин між вмістом макроелементів та числом твердості кісткової тканини показав наявність переважно негативних зв'язків середньої сили з мікротвердістю новоутвореної кістки в ділянці дефекту. При зростанні ступеня зневоднення вміст кальцію корелює на 3 добу з модулем Юнга при розтягненні ($r=0,741$) та на 15 добу - з межою міцності при розтягненні ($r=-0,806$) та аналогічним показником при стисканні ($r=0,900$). Рівень фосфору на 3 добу корелює з межою міцності при розтягненні ($r=0,737$) та з межою тривкості на стискання ($r=-0,671$). Його рівень на 10 та 15 добу має сильний позитивний зв'язок з модулем Юнга при стисканні ($r=0,727$ та $0,851$ відповідно). Кореляційний аналіз також показав наявність сильних зв'язків між вмістом досліджуваних елементів на 10 добу та числом твердості в ділянці дефекту на відстані від нього через 24 добу після травми ($r=0,960$ та $0,946$ відповідно). При важкому ступені зневоднення сильні кореляційні зв'язки відмічаються між рівнем кальцію на 3 добу з межою міцності на розтягнення ($r=-0,921$), межою міцності ($r=-0,758$) та модулем Юнга на стискання ($r=0,789$), на 10 добу з модулем Юнга та межою тривкості на розтягнення ($r=0,931$ та $-0,744$) і з аналогічними показниками на стиснення ($r=0,899$ та $-0,775$). Рівень кальцію на 15 добу має сильні різнонаправлені зв'язки з усіма досліджуваними показниками. Коефіцієнти кореляції для модуля Юнга та межі тривкості на розтягнення

дорівнюють 0,923 та 0,829, для аналогічних показників на стискання – відповідно - 0,907 та 0,761. Коефіцієнти кореляцію між рівнем фосфора та тривкісними характеристиками кісток показали наявність сильних та середньої сили зв'язків в усі терміни спостереження. Натомість вміст елементів кісткового матриксу має сильні кореляційні зв'язки з числом твердості тільки в термін 10 днів після нанесення травми.

В умовах загального зневоднення легкого ступеня ми спостерігаємо достовірний кореляційний зв'язок тільки між рівнем кальцію на 3 добу та модулем Юнга ($r=0,884$), межою міцності на розтягнення ($r=0,874$) і модулем Юнга при стисканні ($r=0,983$). Всі інші кореляційні зв'язки є недостовірними. Навпаки, для фосфору спостерігаються достовірні взаємовідносини між його вмістом на 15 добу і величиною тривкісних показників при розтягнення ($r=0,826$ та $0,852$) та стисканні ($r=0,935$ та $0,432$). Вивчення кореляційних відносин між вмістом кальцію та фосфору і мікротвердістю показало наявність сильних зв'язків тільки між рівнем кальцію на 3 добу та числом твердості в дефекті через 15 днів після травми ($r=0,960$). При зневодненні середнього ступені достовірний зв'язок спостерігається лише між вмістом кальцію на 15 добу і модулем Юнга при розтягненні ($r=0,926$) та стисканні ($r=0,938$). Пошук кореляційних взаємовідносин між вмістом фосфору та тривкісними показниками результату не дав. Кореляційні зв'язки також недостовірні між рівнем досліджуваних елементів та числом твердості на всіх ділянках травмованих кісток. При важкому ступені загальної дегідратації спостерігається наявність сильних позитивних зв'язків між вмістом кальцію на 10 добу після травми та величиною модуля Юнга при розтягненні ($r=0,966$) та стисканні ($r=0,897$). Сила зв'язків між рівнем кальцію та межою тривкості складає відповідно 0,880 та 0,963. Достовірні кореляційні зв'язки між рівнем фосфору та тривкістю кісток були виявлені тільки для вмісту даного елемента на 15 добу після травми. Коефіцієнти кореляцію для модуля Юнга та межі тривкості на розтягнення дорівнюють 0,880 та 0,946, для аналогічних показників при стисканні – відповідно 0,980 та 0,863. Вміст кальцію на 10 добу має позитивні кореляційні зв'язки з мікротвердістю в зоні дефекта на 15 добу ($r=0,975$) та на віддалених ділянках через 15 ($r=0,926$) та 24 дні

($r=0,945$). Рівень фосфору має сильні кореляційні зв'язки тільки через 15 днів після нанесення дефекту.

Таким чином, кореляційний аналіз між вмістом кальцію та фосфору і тривкісними характеристиками кісток показав наявність сильних зв'язків для обох елементів кісткового матриксу. При цьому різний вид зневоднення характеризується наявністю достовірних кореляційних зв'язків в різні терміни репаративного остеогенезу, що підтверджує дані двофакторного дисперсійного аналізу щодо більшого впливу на тривкісні показники саме виду дегідратації.

Наявність морфофункціональних перетворень репаративного остеогенезу довгої кістки при дегідратаційних порушеннях водно-сольового обміну змусили нас провести пошук препарату, що нівелює дані зміни. Після попередніх випробувань ми зосередили увагу на препараті тималін, який стимулює імунітет і поліпшує процеси регенерації, широко застосовується в клінічній практиці. Препарат застосовували протягом всього експерименту в дозі 2 мг/кг в групах тварин, яким моделювався важкий ступінь різних видів зневоднення, в регенераті великогомілкової кістки котрих спостерігалися максимальні зміни.

На 3 добу в групі тварин, яким моделювався важкий ступінь загального зневоднення на тлі вживання препарату тималін, якісна гістологічна характеристика регенерату ВГК майже не відрізнялася від контрольної групи тварин. При важкому ступені клітинного зневоднення і вживанні коректору відмічаються більш широкі поля крововиливів. На межі між регенератом та материнською кісткою знаходиться зона безструктурних мас. При позаклітинній дегідратації важкого ступеня і вживанні тималіну гематома займає масивні поля, менш організована ніж при інших видах зневоднення. Матрикс пронизаний судинами, але їх кількість зменшена.

Застосування тималіну призводить до нормалізації показників мікроаналізу поверхні травмованої кістки, про що свідчить підвищення кількості кальцію та фосфору в зоні регенерату в порівнянні з важким ступенем зневоднення. В перші два терміни спостереження досліджувані показники є недостовірними. На 15 добу кількість кальцію в регенераті в групі тварин з вживанням тималіну нижча на 7,34% ($p>0,001$) - при загальній, 8,47% ($p>0,001$) - при клітинній і 12,74% ($p>0,001$) - при

позаклітинній дегідратації, а в аналогічних групах без коректора – на 18,29% ($p > 0,001$), 22,28% ($p > 0,001$) і 25,14% ($p > 0,001$), відповідно.

Ультрамікроскопія регенерату ВГК у тварин при застосуванні тималіну підтверджує дані гістоморфометрії. Так на 10 добу спостереження розвиваються гіперпластичні і компенсаторно-приспосувальні процеси у вигляді розширення цистерн ендоплазматичної сітки, гіпертрофії комплексу Гольджі, набухання мітохондрій. Все це, ймовірно пов'язано з включенням резервних механізмів внутрішньоклітинної регенерації і спрямовано на посилення активності органел остеобластів регенерату.

На 15 добу у всіх досліджуваних групах даної серії експерименту з'являються ознаки посилення біоенергетичного забезпечення синтетичних клітинних реакцій, що спричиняє посилення репаративних процесів. Але в третій групі тварин остеобласти регенерату все ще мають пошкодження мембран ендоплазматичного ретикулуму, ділянки деструкцій зовнішніх мембран та крист мітохондрій, розширені перинуклеарні простори.

В останній термін дослідження (24 доба) ультраструктура остеобластів регенерату при застосуванні тималіну близька до контрольних тварин. Лише в групі з позаклітинним зневодненням зустрічаються остеобласти, що мають лізовану ядерну оболонку, розпушену ядерну мембрану, в мітохондріях спостерігаються зони електронної прозорості. Все це свідчить про деяке зниження процесів внутрішньоклітинної регенерації і синтезу колагену.

Позитивною динамікою характеризуються і показники тривкісних властивостей пошкоджених кісток. В усі терміни спостереження в усіх групах тварин відбувається зменшення числа твердості в зоні регенерату в порівнянні з контролем, але підвищення по відношенню до важкого ступеня зневоднення. На 15 добу воно зменшене з 4,87% ($p < 0,05$) (загальне зневоднення) до 16,86% ($p < 0,001$) (позаклітинне зневоднення) - в групі тварин, яким застосовувався тималін з 6,48% ($p < 0,05$) до 20,68% ($p < 0,001$) - без вживання коректора, відповідно. На користь тималіну свідчить і межа тривкості, яка в останній термін спостереження при стисканні зменшується від $15,14 \pm 0,38$ кг/мм² (загальне зневоднення) до $17,20 \pm 0,32$

кг/мм² (клітинне зневоднення) і до 10,99±0,25 кг/мм² (позаклітинне зневоднення) при застосуванні коректора, а без нього – 13,27±0,25 кг/мм², 12,80±0,47 кг/мм² і 10,38±0,33 кг/мм². Модуль Юнга при розтягненні в першому випадку зменшується на 9,03% (p<0,01), 10,88% (p>0,05) і 29,077% (p<0,001), а в другому – на 26,72% (p<0,001), 30,94% (p<0,001) і 44,38% (p<0,001).

Таким чином, застосування тималіну в основному нівелює негативний вплив дегідратаційних порушень водно-сольового обміну, поліпшує структурну організацію кісткового мозоля і прискорює процеси репаративного остеогенезу, особливо при загальному зневодненні організму.

11 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ В УМОВАХ МІКРОЕЛЕМЕНТОЗУ

Головними хімічними ендокринними дизрапторами, які спричинюють чоловіче безпліддя, є важкі метали, такі як ртуть, свинець, кадмій і мідь, пестициди, такі як ДДТ, лінурон та інші, речовини різного господарського застосування, такі як поліхлоровані біфеніли, етилендіброміди, діоксини, фталати, полівінілхлориди та етанол. Доведено, що під впливом навколишнього середовища за останні роки з'явився несприятливий тренд у чоловічій репродуктивній здатності. Наприклад, Карлсен та інш (1992) показали зниження кількості сперматозоїдів в 1 мл сперми з 113 млн/мл у 1940 році до 66 млн/мл у 1990 році, що потенційно загрожує чоловічій запліднюючій здатності.

Порушення репродуктивної функції було описано у чоловіків, які на робочому місці підлягають впливу свинцю, у вигляді олігозооспермії і дозо залежної астенозооспермії. При порівнянні між рівнями свинцю, дегідратазою, рівнем протопорфірину та показниками спермограми було виявлено значиму кореляцію, яка вказує на зниження густини та рухливості і підвищення патологічних форм сперматозоїдів. Інші автори повідомляють про порушення сперматогенезу серед робітників на виробництві акумуляторів, які знаходяться в умовах хронічного

впливу свинцевого отруєння. Дослідження, проведене на лабораторних тваринах, які отримували свинець, показує зниження плазматичних рівнів ЛГ після стимуляції ГнРГ у порівнянні з контролем, в поєднанні зі зниженням співвідношення інгібін/ФСГ. Також на тваринній моделі показано, що вплив свинцю знижує кількість виробленої сперми та зменшує вагу яєчок. Свинець може ушкоджувати секреторну функцію простати (знижувати концентрацію цинку, кислої фосфатази, лимонної кислоти у сім'яній рідині). У іншій роботі доводиться, що свинець та інші двовалентні катіони можуть пригнічувати зв'язування ДГТ з специфічними рецепторами у простаті і сім'яних міхурцях.

Отруєння сполуками ртуті викликає неврологічні розлади, ушкодження нирок та безпліддя, тому що ртуть накопичується у нирках, мозочку та сім'яниках. Ртуть також може порушувати сперматогенез і ушкоджувати надяєчок. Ртутне отруєння може спричинити синдром Янга, який асоційований з обструкцією верхівки надяєчка.

Мідь може впливати на рецептори ФСГ, порушуючи сперматогенез. У тварин ушкодження сполуками міді проявляється головним чином у вигляді зниженні рівнів тестостерона, ЛГ та секреції ФСГ. Також вплив міді може знижувати кількість сперматозоїдів і бути причиною терато- та астенозооспермії.

Вміст хрому вивчався серед чоловіків-зварників, які зазнають впливу парів деяких металів, високої температури та розчинників. Було встановлено, що підвищений вміст хрому знижує кількість епідидимальних сперматозоїдів і їх активний рух у щурів, а також відповідати, принаймні частково, за зниження якості сперми і підвищення рівня безпліддя серед зварників, які специфічно зазнають впливу даного металу.

Кадмій може прямо ушкоджувати сім'яники, що проявляється в структурних змінах сперматогенного епітелію на тваринних експериментальних моделях. Ефект кадмію, головним чином, проявляється на клітинах Сертолі, що показують дані скануючої електронної мікроскопії. Кадмій також може ушкоджувати нормальну функцію мітохондріальних ферментів. Ушкодження сім'яників кадмієм починається з судинного русла, що обумовлює вторинне ушкодження гамет та клітин Лейдіга.

Таке ушкодження може викликати утворення пухлин з клітин Лейдіга, дегенерацію та атрофію сім'яних каналців (у разі значних доз токсиканта), некротичні зміни сперматогенного епітелію, дефіцит продукції андрогенів. Хронічний вплив низьких доз сполук кадмію підвищує рівень металотіонеїну, який зв'язує кадмій, ушкодження тканини сім'яника менш агресивне, у порівнянні з випадками гострої інтоксикації. Дослідження ВООЗ, у якому вивчалась залежність між вмістом свинцю і кадмію в крові дорослих чоловіків та показниками спермограми, показало значиме зниження якості сперми за умов низькодозового впливу свинцю (400 мг/л) та кадмію (10 мг/мг). Проте в цьому дослідженні не було отримано переконливих доказів ушкодження ендокринного апарату сім'яників.

Нещодавнє дослідження впливу деяких іонів металів на якість сім'яної рідини виявило кореляцію між рівнем молібдену у крові і зниженням концентрації сперми і зростанням патологічних форм сперматозоїдів. Також у цій роботі було доведено, що надлишковий молібден спричинює зниження рівнів міді і цинку у сім'яній рідині.

Вплив арсену на чоловічу репродуктивну систему ще повністю не з'ясований, проте існує деяка кількість досліджень *in vivo*, які повідомляють про спермотоксичність, пригнічення стероїдогенезу в сім'яниках, зменшення розмірів і ваги статевих і додаткових залоз. В іншій роботі, миші отримували 365 днів карбонат арсену у дозі 4 мг/кг разом з питною водою. Це призвело до статистично значущого зниження ваги сім'яників, кількості і рухомості сперматозоїдів, активності ферментів статевих залоз. Аналогічні результати були отримані в дослідженні на щурах-самцях, які отримували 5 мг/кг карбонат арсену з питною водою впродовж 6 днів на тиждень 4 тижні поспіль. Результати показали зміни в репродуктивній функції у піддослідних тварин зі зменшенням маси яєчка та зниженням у плазмі концентрації тестостерону та гонадотропінів. Аналогічні дегенеративні зміни виникають у сім'яниках при лікуванні естрадіолом, тому було припущено, що репродуктивна токсичність арсену може обумовлюватися за естрогеноподібним механізмом.

Епідеміологічні дослідження, які вивчали кореляцію між якістю сперми (об'ємом, густиною, прогресивною рухомістю і патологічними формами сперматозоїдів) та плазматичною та спермальною концентрацією цинку. Результати дослідження показують позитивний вплив цинку на сперматогенез та чоловічу фертильність. У численних наукових працях показується, що рівень цинку в сім'яній рідині у чоловіків з оліго- та астенозооспермією нижче, ніж у здорових чоловіків. Отримані дані вказують, що ризик астенозооспермії значуще підвищується при зниженні рівня цинку в плазмі до 870 мг/л. Захисна роль та позитивний вплив цинку на сперматогенез пояснюється мембраностабілізуючою та антиоксидантною дією даного мікроелемента, а також можливістю пригнічувати активність ДНК-ази у сім'яній рідині. Доведено, що цинк є потенційним скавенджером активних форм кисню (супероксид-аніону), які продукуються сперматозоїдами та/або лейкоцитами після еякуляції.

Сьогодні неорганічні та органічні сполуки марганцю все більше розповсюджуються у навколишньому середовищі. Дослідження на тваринах показують вплив марганцю на ендокринну систему – порушення продукції і секреції статевих гормонів шляхом ушкодження гіпоталамуса. В іншій роботі експериментальні щури отримували 25 мг/кг хлориду марганцю (II) впродовж 40 днів, що призводило до підвищення у сироватці крові рівнів ЛГ, ФСГ і тестостерону, продукції сперми та ефективності сперматогенезу. Механізм такої активності полягає у марганець-залежній секреції ГнРГ (ЛГРГ) у медіобазальних ядрах гіпоталамусу через активацію системи синтази оксида азота, яка запускає цГМФ залежну протеїнкіназу. Проте, результати, які були отримані від аналогічних досліджень *in vitro* не підтвердили прямої активації системи синтази оксиду азота (II) марганцем. Пропонується, що цей метал прямо активує розчинну гуанілциклазу, яка обумовлює роботу цГМФ-протеїнкіназної системи. Нарешті, марганець, здається не викликає ПОЛ у чоловічій спермі.

При інкубації сперми людини впродовж 8 годин з іонами Mn^{2+} і Pb^{2+} у концентрації 500 ppm та іону Fe^{2+} у концентрації 5 ppm рухомість сперматозоїдів знижувалася, при чому в останньому випадку зростала кількість малонового

діальдегіда (МДА). У порівнянні з нормою, концентрація міді і заліза зростає при астеноспермії, а кількість цинка знижується при оліго- та астеноспермії.

Пестициди відіграють вагомую роль у порушенні репродуктивної системи чоловіків, які складають основну масу робітників, що працюють з отрутохімікатами. У роботі з вивчення впливу ДДТ (дихлоро-дифеніл-трихлороетан) на робітників з провінції Лімпопо (ПАР) було встановлено зниження фертильності, порушення показників сперми та стійку сексуальну дисфункцію в 10-20% пацієнтів. ДДЕ, метаболіт ДДТ, має антиандрогенну активність і також може порушувати метаболізм естрогенів – їх синтез або розпад і фізіологічну елімінацію.

Вплив пестициду ДБХП (дибром-3-хлоропропан) на гризунів викликає глибоке ушкодження гамет і андрогензалежної статевої диференціації (зменшення маси яєчок, рівня андрогенів і розмірів гіпоталамусу). ДБХП може знижувати продукцію і концентрацію сперми у робітників, які підлягали впливу його впливу, у порівнянні з контрольною групою чоловіків. Тестикулярна біопсія показує, що мішенню для ДБХП є сперматогонії. Усунення робітників від місця впливу даного екзотоксиканта дозволяє повернути нормальні показники сперми, проте деякий час іноді зберігається азооспермія, яка є причиною безпліддя.

Пестицид лінурон має антиандрогенну активність, підвищує ризик виникнення пухлин сім'яників у гризунів. Він може стимулювати гіпофіз з підвищенням ЛГ.

Діоксини утворюються у різноманітних індустріальних процесах і є одними з найтоксичніших антропогенних агентів. Дослідження впливу відносно високих доз діоксинів на зрілих лабораторних тваринах показало редукцію сперматогенезу, зменшення ваги сім'яників, фертильності, ушкодження додаткових статевих залоз. Діоксини порушують лібідо і здатність до запліднення у самців риб, птахів, рептилій та ссавців. ТХДД (тетра-хлоро-дібензо-р-діоксин) може порушувати лібідо, має антиандрогенний та антиестрогенний ефект, знижує відповідь сім'яників на ЛГ. Ефект високих концентрацій ТХДД та інших подібних сполук на ключові моменти розвитку організму і репродукцію ще може бути виявлений через багато років.

Етилендибромід (ЕДБ) утворюється з газоліну, має тестикулярні та посттестикулярні ефекти. При обстеженні робітників, які мають контакт з ЕДБ,

виявлено підвищення кількості патологічних форм сперматозоїдів і зниження концентрації сперми.

Фталати – клас ендокринних дизрапторів, які зустрічаються в автомобільній промисловості, виробництві пластмас, контейнерів. Фталати можуть порушувати розвиток репродуктивної системи, зв'язуючи андрогенові та естрогенові рецептори. Ефіри фталатів можуть пригнічувати стероїдогенез у клітинах Лейдіга, реалізуючи антиандрогенний ефект. Якщо фталати потрапляють в організм з їжею, то це може спричинити атрофію сім'яників і зниження фертильності.

Полівінілхлорид, у робітників, які підлягають його впливу, може асоціюватися з раком яєчок.

Забруднення навколишнього середовища органічними розчинниками набуває значного поширення, вплив таких розчинників, як п-гексан, метоксиетанол та етоксиетанол, стирен, гідрокарбонати, може порушувати сперматогенез та репродуктивну функцію. Експерименти на тваринах показують можливість специфічного ураження сім'яників – наприклад п-гексан ушкоджує клітини Сертолі, знижує масу органа, що є доказом порушеного сперматогенезу.

При дослідженні впливу метоксиетанолу та етоксиетанолу на лабораторних тварин, було встановлено зниження здатності самців до запліднення, наявність фізичних дефектів у нащадків. Дослідження з виявлення зв'язку між впливом розчинника стирена і чоловічою фертильністю виявило статистично не значиме зниження здатності чоловіків до запліднення, яке спостерігалось у чоловіків, які працювали на виробництві вказаного розчинника.

Гідрокарбонати здійснюють несприятливий вплив на якість сім'яної рідини. Порушення сперматогенезу маніфестує у вигляді збільшення кількості патологічних форм гамет у робітників, які зазнавали токсичного впливу у порівнянні з контрольною вибіркою чоловіків. Таким чином, спостерігається чіткий зв'язок між впливом органічних розчинників і змінами параметрів спермограми.

Естрогени та їх похідні (діетилстильбестрол, хлордекон, фітоестрогени) можуть ушкоджувати клітини Сертолі під час розвитку сім'яника, а суспендоцити виділяють гормони та біологічні активні речовини, які регулюють продукцію сперми,

опущення сім'яників у калитку та розвиток уретри. Вплив естрогенів на дорослих чоловіків поки що не зовсім ясний, але є повідомлення про порушення балансу у гормонів у чоловіків, які працюють на виробництві оральних контрацептивів та зниження кількості сперматозоїдів у чоловіків, які зазнавали хлордеконового отруєння.

Вплив механічної фіксації сім'яного канатика під час пластики пахвинного каналу в експерименті на щурах упродовж 15 та 30 хв викликає значні гістоструктурні зміни у яечку із статистично достовірним зменшенням кількості клітин сперматогенного епітелію та об'єму ядер клітин Лейдіга.

Моделювання хронічної гіпертермії у статевозрілих щурів впродовж 60 днів (по 5 годин щодня) у термічній камері з температурою 42-43,1°C супроводжувалося розвитком патологічних змін у яечках, які проявлялися набряком міжканальцевої сполучної тканини з наступним відшаруванням і некрозом пластів клітин сперматогенного епітелію.

Експериментальне дослідження з вивчення механізмів вібрації на сперматогенез показало ушкодження гематотестикулярного бар'єру, порушення геному на різних стадіях диференціювання гамет, що приводило до загибелі ембріонів, утворення аномальних сперматозоїдів, а також виразні відхилення на ультраструктурному рівні будови сперматогенного епітелію.

Дослідження впливу етанолу у дозі 4г/кг маси тіла (у вигляді 40% розчину) на сім'яники щурів впродовж 7-30 днів показало порушення мікроциркуляції крові, що призводило до дистрофічних змін. Найбільш ушкоджувався сперматогенний епітелій, особливо клітини, які пройшли триваліший шлях розвитку, особливо після 30 днів інтоксикації. Було встановлено, що сперматогонії типу А більш стійкі до дії етанолу, а відновлення структури сім'яників відбувається через 4 тижні, якщо інтоксикація тривала 7 днів, більш тривалий вплив токсиканту знижує можливості репарації.

Хронічна інтоксикація (14-180 днів) щурів нітратом натрію у дозі 200 мг/кг маси тіла щоденно, приводила до посилення ВРО і ослаблення антиоксидантного захисту, підвищення кількості NO, зниження ефективності окисного

фосфорилування, розвитку дистрофічних змін, зниження фертильності і загибелі плодів.

В іншому дослідженні сперматозоїди людини без сім'яної плазми інкубували у системі $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{FeSO}_4$, що призвело до збільшення продуктів ПОЛ та розривів ДНК. Додавання сім'яної плазми більш як на 60% за об'ємом достовірно знижувало вказані ушкодження.

У ході кріоконсервування було виявлено негативний вплив на сперматозоїди кальцію та холодого шоку. Високі концентрації кальцію у середовищі зменшують рухомість і рівень метаболізму сперміїв. Висока сприйнятливість сперматозоїдів до холодого шоку пов'язана з високим вмістом поліненасичених жирних кислот і низьким вмістом холестерину.

Дослідження впливу двоокису марганцю на сім'яники статевозрілих щурів у дозі 40 мг/кг при надходженні його в організм разом з їжею впродовж тривалого часу (1, 3, 6, 9 міс) показало дистрофічні та дегенеративні зміни сперматогенного епітелію, редукцію сперматогенезу, порушення мікроциркуляції та ураження стінок дрібних судин, відкладення фібрину в інтерстиції, склеротичні зміни в органі. Окрім робіт по вивченню впливу окремих токсикантів на сім'яники, наявні дослідження про поєднаний вплив різних хімічних елементів і іонізуючого випромінювання. Так, наприклад, при поєднаному надходженні свинцю та кадмію (0,4-1,8 мкг/г маси) в організм мишей-полівок, виловлених у зоні хімічного забруднення (викиди мідноплавильного комбінату), у сім'яниках виявлялися атрофія звивистих каналців, дезорганізація клітин епітелію-сперматогенного шару, гігантоклітинна реакція, дисциркуляторні зміни у вигляді набряків, крововиливів.

Поєднаний вплив іонізуючого γ -опромінювання (0,25 Гр, 1 раз) та солей Cd^{2+} (0,015мг/кг і 0,03мг/кг) і Pb^{2+} (1,25мг/кг і 2,5мг/кг), введених внутрішньоочеревинно, спричинює зменшення маси сім'яників, оліго-, астеноспермію, збільшення кількості патологічних форм сперматозоїдів, порушення енергетичного і електролітного обміну у гаметах.

Моделювання впливу довготермінового аліментарного надходження радіонуклідів на сім'яники щурів, і створення, таким чином, внутрішнього

опромінення (від 2 до 508 мГр) показало, що після 1,5 місяців експерименту спостерігається посилення ПОЛ, напруження і розбалансованість функціонування АОС у тканинах, після 4 місяців – відбувалося пригнічення ліпопероксидації, а після 12 місяців виявлено біохімічна адаптація клітин органа. Гістоморфологічне дослідження виявляло поступове посилення ушкодження тканини гонад у вигляді порушень сперматогенезу, дистрофічних та дисциркуляторних змін епітеліо-сперматогенного шару каналців та інтерстицію.

При вивченні потенційної здатності до продукції АФК тканин сім'яників статевонезрілих (маса 150 г, вік - 2,5 місяців) і старих (маса 350 г, вік – 15 місяців) щурів встановлено, що з віком знижується потенційна кількість кисневих радикалів різного генезу, при чому найбільше зниження спостерігається у мітросомах (на 61%) та системі моонуклеарних фагоцитів (на 60%), залишаючись на постійному рівні в мітохондріальному електронно-транспортному ланцюгу. У дослідах зі щурами старечого віку встановлено переважне падіння потенційної продукції АФК від мітросомального окислення та від фагоцитів. Незмінність активності продукції кисневих радикалів у мітохондріальному окисненні вказує на важливість цього процесу для життєзабезпечення. Зниження кількості АФК від мітросомального окислення у сім'яниках щурів старечого віку пов'язується із згасанням синтезу андрогенів у клітинах Лейдіга. Зниження продукції кисневих радикалів від фагоцитів демонструє ослаблення неспецифічного захисту, що може сприяти хронізації запальних процесів. З іншого боку, зниження продукції АФК гальмує запуск апоптозу клітин з ушкодженим або трансформованим генотипом, що може сприяти канцерогенезу, частота якого збільшується з віком.

Таким чином, генерація АФК сперматозоїдами та тканинами сім'яників має також фізіологічне значення. Вільні радикали беруть участь у процесах синтезу стероїдних статевих гормонів, капацитації, деполімеризації середовища переміщення сперматозоїдів, неспецифічного захисту, елімінації ушкоджених клітин (шляхом стимуляції апоптозу). Але надлишкове надходження у тканини сім'яників ендокринних дизрапторів призводить до порушення спермато – та стероїдогенезу і викликає зниження фертильності.

ВИСНОВКИ

Установлено, що в умовах дії солей важких металів виникають суттєві дистрофічно-деструктивні процеси, пригнічення функціональної активності і зрив адаптаційно-приспосувальних можливостей у внутрішніх органах та кістках скелета, що залежить від інтенсивності та тривалості експозиції.

При споживанні підвищеної кількості солей важких металів відбувається зниження секреторної активності ендокринних залоз, порушується мінеральний обмін, який визначається виведенням біологічно активних елементів на тлі дегідратації і порушення загальної мінералізації.

Споживанням підвищеної кількості солей важких металів викликає зрив компенсаторно-адаптаційних механізмів і перехід від дистрофічних змін до деструктивних, про що свідчать ділянки лізису каріолеми та зовнішньої мембрани мітохондрій, зони запусівання цитоплазми, редукція комплексу Гольджі та осередки некрозу залозистої паренхіми.

При комбінованій дії мікроелементозів відбувається зниження секреторної активності залоз.

Ступінь вираженості морфофункціональних змін у кістках та внутрішніх органах знаходиться в залежності від дози і строків навантаження організму щурів солями важких металів.

При хімічному аналізі складу регенерату кістки в умовах дії негативних чинників відмічається уповільнення репаративного остеогенезу, порушення процесів мінералізації регенерату в бік підвищення вологості кістки та зменшення мінерального компоненту. одночасно змінюється вміст макро- та мікроелементів, які приймають участь в остеогенезі. це зумовлює пригнічення репаративних процесів у кістці.

Результати аналізу хімічного складу кісток скелетау тварин, які зазнали несприятливого впливу екзогенних та ендогенних чинників, показують суттєві порушення мінерального обміну у кістковій тканині, що зумовлює порушення її мікроскопічної будови.

Для вивчення біомеханізмів порушень процесів мінералізації у кістковій тканині під впливом зазначених факторів потрібно продовжити дослідження на ультраструктурному рівні та розробити можливі шляхи корекції виявлених змін.

Кістки скелета і кісткова тканина зокрема під дією солей важких металів зазнають суттєвих морфофункціональних змін.

Пригнічується ріст кісток, порушуються процеси кісткоутворення, спостерігаються явища остеопорозу, порушення загальної будови кісток та їх мінерального складу.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство / Автандилов Г. Г. — Москва : Медицина, 1990. — 384с.
2. Альберт А. Избирательная токсичность / А.Альберт; пер. с англ. М.А. Думпис, М.Б. Ганиной; под ред. В.А. Филова. — Москва : Медицина, 1989. — Т. 2. — 432 с.
3. Альферович А. А. Отдаленные эффекты облучения утилизируемых клеток человека в малых дозах / [Альферович А. А., Готлиб В. Я., Конрадов А. А., Конопля Е. Ф.]. II Радиобиол. съезд, Киев, 20—25 сент., 1993: Тез. докл. / Под ред. А.Г. Васильева. — Пушино, 1993. — Ч. 1. — С. 13.
4. Афанасьев Ю. И. Гистология, цитология и эмбриология : учеб. [для студентов мед. вузов] / Афанасьев Ю. И., Кузнецов С. Л., Юрина Н. А. — Москва : Медицина, 2004. — 768 с.
5. Бабак О.Я. Глутаргин — фармакологическое действие и клиническое применение / Бабак О.Я., Фролов В.М., Марченко Н.В. — Харьков, Луганск : ЭЛТОН-2, 2005. — 456 с.
6. Бабенко В.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика и лечение / В.А. Бабенко // Микроэлементы в медицине. — 2001. — №2(1). — С. 2—5.
7. Бакайкин В.М. Морфофункциональные изменения сердца и поджелудочной железы при комбинированной ожоговой травме / В.М. Бакайкин, А.Е. Теричев, Э.Г. Базеев // Морфология. — 2006. — Т. 129, №4. — С. 17.
8. Білецька Е. М. Гігієнічна оцінка сумарного добового надходження важких металів до організму в умовах промислових міст / Е.М. Білецька // Довкілля та здоров'я. — 1999. — №2. — С. 2-6.
9. Благовидов Д. Ф. Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы / Д.Ф. Благовидов, Д.С. Саркисов. — Москва : Медицина, 1976. — 156 с.

10. Богомолова И.Н. Гистоморфометрические показатели поджелудочной железы при отравлении алкоголем и наркотиками / И.Н. Богомолова // Судебно-медицинская экспертиза. — 2002. — №2. — С. 16—20.
11. Влияние длительного приема пробиотика на морфофункциональное состояние эндокринной части поджелудочной железы у экспериментальных животных с аллоксановым диабетом / Л.А. Обухова, Ю.Г. Дружинина, Н.А. Пальчикова [и др.] // Бюллетень СО РАМН. — 2006. — №2(120). — С.171—175.
12. Влияние свинца на развитие окислительного стресса // И. М. Трахтенберг, Н. А. Утко, Т. К. Короленко [и др.] // Токсикологический вестник. — 2002. — № 3. — С. 22—26.
13. Вміст цинку в панкреатичних острівцях і гіпокампі при дії фізіологічних і надзвичайних подразників / В. А. Єщенко, В. Д. Бовт, М. М. Малько [та ін.] // Фізіологічний журнал. — 2001. — № 2. — С. 66—69.
14. Гапон В.О. Марганець у навколишньому середовищі та його вплив на організм / В.О. Гапон, А.Б. Яценко // Довкілля та здоров'я. — 2005. — №2. — С.69—72.
15. Гигиеническая диагностика загрязнения среды обитания солями тяжелых металлов / [Лимин Б.В., Маймулов В.Г., Мясников И.О. и др.]. — СПб. : Пб ГМА им. И.И.Мечникова. — 2003. — 130 с.
16. Гістоморфометричні особливості реакції довгих кісток скелета в умовах споживання солей важких металів / О.М. Гортинська, Л.І. Карпенко, О.С. Моїсеєнко [та ін.] // Вісник наукових досліджень. — 2006. — № 3. — С. 121—123.
17. Гринцова Н. Б. Особливості морфологічних змін клітин головного мозку щурів в умовах дії на організм солей важких металів / Н.Б. Гринцова, Л.І. Карпенко, А.М. Романюк // Таврический медико-биологический вестник. — 2006. — Т. 9, №3. — С. 43—45.
18. Гринцова Н. Б. Морфологічні та цитохімічні зміни нейронів головного мозку щурів в умовах дії на організм солей важких металів / Н. Б. Гринцова. Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених,

лікарів та викладачів ["Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини"], (Суми, 19—21 квіт. 2006 р.) / відп. Ред. Маркевич В.Е., Романюк А.М. Сумськ. держ. ун-т. —С. :Сумськ. держ. ун-т, 2006. — . 41—42.

19. Дебски Б. Хром в питании человека / Б. Дебски, М. Гралак // Микроэлементы в медицине. — 2001. — № 2(4). — С. 12—16.
20. Доповідь про стан навколишнього природного середовища в Сумській області у 2000 році. — Суми : Видавництво "Джерело", 2001. — 178 с.
21. Железнов Л.М. Внутриорганный трехмерный гистотопография поджелудочной железы / Л. М. Железнов // Морфология. — 2000. — Т. 117, №3. — С. 46.
22. Захарова И.В. Структурные преобразования в панкреатических островках после систематического воздействия гравитационных перегрузок / И.В. Захарова. Материалы итоговой конференции военно-научного общества курсантов и слушателей акад.: Тез. докл.— СПб., ВМедА.,2002. —С.239—240.
23. Захарова И.В. Нервный аппарат поджелудочной железы в условиях воздействия гравитационных перегрузок / И. В. Захарова // Морфология. — 2006. — Т. 129, №2. — С. 42.
24. Захарова И. В. Строение поджелудочной железы крысы в норме и после воздействия гравитационных перегрузок: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.02 „Анатомия человека” / И. В. Захарова. — Санкт-Петербург, 2006. — 23 с.
25. Захлебаева В. В. Морфофункциональні зміни печінки тварин за дії іонізуючого випромінювання і солей важких металів / В. В. Захлебаева // Таврический медико-биологический вестник. —2006.—Т. 9, №3.—С. 66—69.
26. Игнатьева Л.П. Гигиеническая оценка канцерогенного и неканцерогенного риска опасности перорального воздействия химических веществ, содержащихся в питьевой воде / Л. П. Игнатьева, И. Г. Погорелова, М. О. Потапова // Гигиена и санитария. — 2006. — №4. — С. 30—32.
27. Каваре В.І. Морфометрія епіфізарного хряща довгих кісток тварин в умовах екологічного забруднення / В.І.Каваре, М.В.Погорелов, Л.І.Кіптенко // Таврический медико-биологический вестник.—2004. —Т.7, №4.—С.171—172.

28. Каширина Н. К. Морфофункциональные аспекты влияния хронической свинцовой интоксикации на различные системы организма / Каширина Н. К., Андыбура Н. Ю., Купша Е. И. и др. Матеріали I Всеукраїнської наукової морфологічної конференції "Карповські читання" (Дніпропетровськ 18—21 травня 2004 р.) / Під ред. професора І.В.Твердохліба. : Пороги, 2004. — 75 с.
29. Кедрин А. В. Микроэлементозы человека /А.В.Кедрин // Международный медицинский журнал. — 1998. — № 11—12. — С. 1000—1006.
30. Комплексная гигиеническая оценка влияния загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами на заболеваемость населения экокризисного района Украины / С.В.Грищенко, М.Г.Степанова, Ш.Б.Брагин [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2003. — №1. — С. 22—29.
31. Кравець В.В. Морфологічні зміни в тонкій кишці в умовах техногенних мікроелементозів / В.В.Кравець. Матеріали V-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених ["Новітні підходи до лікування в сучасній медицині"], (Ужгород, 17—19 квіт. 2007 р.) / відп. ред. О.О. Болдіжар, В.М. Вайс. Ужгородський. націон. ун-т. — Ужгород : ТОВ «ВЕТА-Закарпаття», 2007. — С. 166.
32. Кравець В.В. Динаміка ультраструктурних змін епітеліоцитів слизової оболонки тонкої кишки в умовах впливу на організм техногенних мікроелементозів / В.В. Кравець // Світ медицини і біології. — 2008. — №2. — С. 101—103.
33. Купша Е.И. Морфофункциональные аспекты влияния хронической свинцовой интоксикации на различные системы организма / Е.И. Купша, Т. Е. Нарбутова, О.В. Рогозина, О.В. Степанова / Матеріали I Всеукраїнської наукової морфологічної конференції "Карповські читання" (Дніпропетровськ, 18—21 травня 2004 р.) / Під ред. професора І.В.Твердохліба. — Дніпропетровськ : Пороги, 2004. — 75с.
34. Куценко С. А. Основы токсикологии : [науч.-метод. изд.] / С. А. Куценко. - СПб. : Фолиант, 2004. — 716, [4] с.

35. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel: учебное пособие / Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. — Киев : Морион, 2000. — 320 с.
36. Луговской С. П. Механизмы биологического действия свинца на пищеварительную систему / С.П.Луговской, Л.А.Легкоступ // Сучасні проблеми токсикології. — 2002. — №2. — С. 45—50.
37. Луковникова Л. В. Металлы в окружающей среде, проблемы мониторинга / Л. В. Луковникова, А.Д.Фролова, Л.П.Чекунова // Эфферентная терапия. — 2004. — Т. 10, №1. — С. 74—79.
38. Микроскопическая техника: Руководство для врачей и лаборантов / Под ред. Д.С.Саркисова, Ю.Л.Перова. — М. : Медицина, 1996. — 542, [1] с.
39. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / [Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.]. — Москва : Медицина, 1991. — 496, [1]с.
40. Москаленко Р.А. Морфологічні зміни тканини щитоподібної залози в умовах тривалого вживання солей важких металів / Р.А. Москаленко. Матеріали науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів ["Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини"], (Суми, 25—26 квіт. 2007 р.) / відп. Ред. Маркевич В.Е., Романюк А.М. Сумськ. держ. ун-т. — С. : Сумськ. держ. ун-т, 2006. — С. 74—75.
41. Мудрый Я.Д. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм / Я. Д. Мудрый, Т. К. Короленко // Врачебное дело. —2002. — №5-6. — С. 6—9.
42. Надеенко В.Г. Накопление металлов в организме животных при поступлении их с питьевой водой / В. Г. Надеенко, Е. А. Борзунова, Н. Н. Петров // Гигиена и санитария. — 1990. — №6. — С. 24—26.
43. Оценка комбинированного действия бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк / Т.И. Герасименко, С.Г. Домнин, О.Ф. Рослый [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 2000. — № 8. — С. 36—39.

44. Погорелова О. С. Гістоморфометрична характеристика міокарду молодих щурів в умовах техногенних мікроелементозів / О.С.Погорелова // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, №3. – С. 134–136.
45. Полуэктов Н.С. Методы анализа по фотометрии пламени / Н.С. Полуэктов. – Москва : Химия, 1967. — 307 с.
46. Пузырев А.А. Ультраструктура эндокринных клеток поджелудочной железы собаки / А. А. Пузырев, В. Ф. Иванова, С. В. Костюкевич // Морфология. — 2006. — Т. 130, №6. — С 68—72.
47. Ревич Б.А. Биомониторинг металлов в организме человека /Б.А.Ревич // Микроэлементы в медицине. — 2005. — № 6 (4). — С. 11—16.
48. Романюк А.М. Морфологічні зміни щитоподібної залози статевонезрілих щурів в умовах дії техногенних мікроелементозів / А.М.Романюк, Р.А. Москаленко // Український морфологічний альманах. – 2008. – Т. 6, №1. — С. 136—137.
49. Романюк О. К. Морфологічні зміни кісток скелета статевонезрілих тварин в умовах техногенних мікроелементозів / О.К.Романюк, К.А.Романюк // Таврический медико-биологический вестник. –2006. — Т. 9, №3. – С. 146–147.
50. Рустембекова С.А. Микроэлементозы и факторы экологического риска / Рустембекова С.А., Барабошкина Т. А. – Издательство: Логос, –2006. – 112 с.
51. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Журнал АМН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513—1516.
52. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д.С.Саркисов. – Москва : Медицина, — 1987. — 448 с.
53. Свинец и его действие на организм (обзор литературы) / А.И. Корбакова, Н.С. Сорокина, Н.Н. Молодкина [и др.] // Медицина труда.—2001.—№5.— С.29–34.
54. Сікора В.З. Вплив солей важких металів на морфологію печінки / В.З. Сікора, В.В. Захлебаєва // Вісник СумДУ. — 2005. — № 3(75). – С. 6—9.

55. Трахтенберг И. М. Тяжелые металлы во внешней среде: современные гигиенические и токсикологические аспекты / И. М. Трахтенберг, В. С. Колесников, В. В. Луковенко. — Минск : Наука и техника, 1994. — 285 с.
56. Трахтенберг И.М. Роль эндотелия в механизмах развития вазотоксических эффектов свинца / И. М. Трахтенберг, С. П. Луговской // Журнал АМН України. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 63—74.
57. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих / Уикли Б.; пер. с англ. Викторова И.В.; под ред. Полякова В.Ю.—Москва :Изд-во Мир, 1975г.—324 с.
58. Установление уровней содержания тяжелых металлов в почвах Украины / Н.П. Вашкулат, В.И. Пальгов, Д.Р. Спектор [и др.] // Довкілля та здоров'я. — 2002. — №2. — С. 44—47.
59. Хэм А. Гистология / Хэм А., Кормак Д.; пер. с англ. Ю.И.Афанасьева, Ю.С.Ченцова. —Москва : Мир. — 1983. — Т. IV. — 245 с.
60. Чарыков А.К. Математическая обработка результатов химического анализа / А.К. Чарыков. — Ленинград : Химия, 1984. — 167 с.
61. Швидка І. Відновлення стовпчастих клітин слизової оболонки тонкої кишки за умов кадмієвої інтоксикації. Матеріали III Всеукраїнської наукової морфологічної конференції "Карповські читання" (Дніпропетровськ 11—14 квітня 2006 р.) / Під ред. професора І.В.Твердохліба. : Пороги, 2006. — 86с.
62. Adib A. Aughsteen. Immunofluorescence and Electron – Microscopic Observations of Intermediate Cells in the Pancreas of Mice, Rat and Humans / Adib A. Aughsteen // Cells Tissues Organs. — 2002. — Vol. 170, № 1. — P. 21—28.
63. Adult pancreatic B-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation / Yuval Dor, Julliana Brown, Olga I. Martinez [at all.] // Nature. — 2004. — Vol. 429. — P. 30—31.
64. Biomonitoring on carcinogenic metals and oxidative DNA damage in a cross-sectional study / H. Merzenich, A. Hartwig, W. Ahrens [at all.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2001. — Vol. 10. — P. 515—522.
65. Bock T. Increased islet volume but unchanged islet number in ob/ob mice / T. Bock // Diabetes. — 2003. — Vol. 52, № 7. — P. 1716—1722.

66. Bouwens L. Regulation of pancreatic beta cell mass / L. Bouwens, I. Rooman // *Physiol. Rev.* — 2005. — Vol. 85, № 4. — P. 1255—1270.
67. Cantaluppi Vincenzo. Pancreatic ductal transdifferentiation for β -cell neogenesis / Vincenzo Cantaluppi, Bruno Stefania, Camussi Giovanni // *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* — 2008. — Vol. 18, № 8. — P. 963—967.
68. Characterization of a novel zinc — containing, lysine — specific aminopeptidase from the hypertermophilic archaeon *Pyrococcus furiosus* / S. V. Story, C. Shah, F. E. L. Jenney [at all.] // *J. Bacteriol.* — 2005. — Vol. 187, № 6. — P. 2077—2083.
69. Copper and human health: biochemistry, genetics and strategies for modeling dose-response relationships / Bonnie Ransom Stern, Marc Solioz, Daniel Krewski [at all.] // *Journal of Toxicology and Environmental Health.* — 2007. — Vol. 10. — P.157—222.
70. Differentiation of Affinity-Purified Human Pancreatic Duct Cells to B-Cells / Shigeru Yatoh, Rikke Dodge, Tomoyuki Akashi [at all.] // *Diabetes.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1802—1809.
71. Duruibe J. O. Heavy metal pollution and human biotoxic effects International / J. O. Duruibe, M. O. C. Ogwuegbu, J. N. Ekwurugwu // *Journal of Physical Sciences.* — 2007. — Vol. 2 (5). — P. 112—118.
72. Effects of lead as a heavy metal on oxidative stress in organism / S. Toplan, D. Tzelik, N. Darryerli [at all.] // *Bulg. J. Phys.* — 2000. — Vol. 27, № 3. — P. 259—262.
73. Effect of long-term swimming exercise on zinc, magnesium and copper distribution in aged rats / O. Kuru, U. K. Senturk, F. Gunduz [at all.] // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2003. — Vol. 93, № 1. — P.105—112.
74. Enhanced brain regional lipid peroxidation in developing rats exposed to low level lead acetate / J. Villeda-Hernandez, R. Barraso-Moguel, M. Mendez-Armenta [at all.] // *Brain Res. Psull.* — 2001. — Vol. 55. — P. 247—251.
75. Ferner D.J. Toxicity of heavy metals / D.J. Ferner // *Med. Inst. Access Minds Medicine.* — 2005. — №6. — P.134—138.
76. Human tooth enamel as a record of the comparative lead exposure of prehistoric and modern people / P. Budd, J. Montgomery, J. Evans [at all.] // *Sci. Total Environ.* — 2000. — Vol. 263. — P. 1—10.

77. Ioannis Stamoulis. Zinc and the Liver: An Active Interaction / Ioannis Stamoulis, Grigorios Kouraklis, Stamatios Theocharis // Digestive Diseases and Sciences. — 2007. — Vol. 52(7). — P. 1595—1612.
78. Kierat R. M. A fluorogenic and chromogenic probe that detects the esterase activity of trace copper (II) / R. M. Kierat, R. Kramer // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2005. — Vol. 15, № 21. — P. 4824—4827.
79. Mehmet Yaman. Distribution of trace metal concentrations in paired cancerous and non-cancerous human stomach tissues / Mehmet Yaman, Gokce Kaya, Hayrettin Yekeler // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 28, №13(4). — P.612—618.
80. Osmar Clayton Person. Clinical repercussions of zinc deficiency in human beings / Osmar Clayton Person, Anderson dos Santos Botti, Maria Cristina Lancia Cury Feres // Arq. Med. ABC. — 2006. — Vol. 31 (1). — P. 46—52.
81. Patra R.C. Antioxidant effects of alpha tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stress to the liver, kidney and brain in rats / R. C. Patra, D. Swarup, S. K. Dwivedi // Toxicology. — 2001. — Vol. 162. — P. 81—88.
82. Physiology of the pancreatic a-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes / Ivan Quesada, Eva Tuduri, Cristina Ripoll [at all.] // Journal of Endocrinology. — 2008. — Vol. 199. — P. 5—19.
83. Satomi Onosaka. Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology / Satomi Onosaka, Noriko Tetsuchika, Kyon-Son Min // J. Exp. Med. — 2002. — № 196. — P.1—7.
84. Sigel A. Manganese and its Role in Biological Processes / A. Sigel, H. Sigel // Metallons in Biological Systems. — New-Yorc; Basel; Dekker, 2000. — 254 p.
85. Soldin O. Effects of manganese on thyroid hormone homeostasis / O. Soldin, M. Aschner // Neurotoxicology. — 2007. — Vol. 28(5). — P. 951—956.
86. Stephanie A. Navarro Silvera. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence / Stephanie A. Navarro Silvera, Thomas E. Rohan // Cancer Causes and Control. — 2007. — Vol. 18, № 1. — P. 7—27.
87. Structure and Composition of the Fusion Pore / Bhanu P. Jena, Sang-Joon Cho, Aleksandar Jeremic [at all.] // Biophysical Journal. — 2003. — Vol. 84. — P. 1337—1343.

88. Tajho Kawbe. The genetics of essential metal homeostasis during development / Tajho Kawbe, Benjamin P. Weaver, Glen K. Andrews // *Genesis*. — 2008. — Vol. 46(4). — P. 214—228.
89. The effect of heavy metals on the immune system at low concentrations / E. Marth, S. Jelovcan, B. Kleinhapl [at all.] // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. — 2001. — №14(4). — P. 375—386.
90. The role of manganese in the human organism / Klara Szentmihalyi, Peter Vinkler, Judit Fodor [at all.] // *Orvosi hetilap* — 2006. — Vol. 147, №42. — P. 2027—2030.
91. The role of metals in site specific DNA damage with reference to carcinogenesis / S. Kawanishi, Y. Hiraku, M. Murata [at all.] // *Free Radical Biol. and Med.* -2002. -Vol. 32, № 9. - P.822-833.