

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет

Шкрьоба Артем Олександрович

УДК 616.65-018-06:504.5(043.3)

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФОГЕНЕЗУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ
ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ
(анатоמו-експериментальне дослідження)**

14.03.01 – нормальна анатомія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Суми – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Сумському державному університеті МОН України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Романюк Анатолій Миколайович,
Сумський державний університет
МОН України, (м. Суми),
завідувач кафедри патологічної анатомії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Макар Богдан Григорович,**
Буковинський державний медичний університет МОЗ України (м. Чернівці),
професор кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича;

доктор медичних наук, професор **Шерстюк Олег Олексійович,**
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія МОЗ України» (м. Полтава), завідувач кафедри анатомії людини.

Захист відбудеться 02 жовтня 2015 року об 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2).

Автореферат розісланий 01 вересня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, доцент



М.В. Погорєлов

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В останні десятиліття в Україні спостерігається скорочення населення, залишаються високими показники смертності, зростає кількість людей похилого віку [Державна служба статистики України - <http://www.ukrstat.gov.ua/>]. Захворювання передміхурової залози - як доброякісні так і злоякісні, є найбільш розповсюдженою патологією сечостатевої системи у чоловіків, асоційованою з віком [Rebecca S. et al., 2014; Guess H. A., 2013; World Health Organization, 2012; Vos T. et al., 2013]. На основі клінічних спостережень встановлена пряма залежність між частотою захворювань передміхурової залози (хронічний простатит, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, рак передміхурової залози) та віком пацієнтів [Corona G. et al., 2010; Laumann E.O. et al., 2005; Lopez A. D. et al., 2006]. У зв'язку з широким розповсюдженням патології передміхурової залози число досліджень з вивчення морфології та фізіології передміхурової залози є дуже великим [Пастухова В. А., 2010; Laczko I. et al., 2005; Marker P. C. et al., 2003; Vilamaior P. S. et al., 2006]. У той же час фундаментальні дослідження морфологічних змін передміхурової залози в процесі онтогенезу, які б повністю висвітлювали структурні та функціональні перебудови в тканинах залози, що відбуваються в період статевого дозрівання, зрілості та старіння не проводилися.

До недавнього часу дослідження нейроендокринної системи передміхурової залози були малочисельні у порівнянні з літературою присвяченою нейроендокринним клітинам в інших органах. За останні роки з'явилися нові дані про роль нейроендокринних клітин у виникненні патологічних станів передміхурової залози [Глыбочко П. В., 2010; Коновалов С. С., 2008; Сивков А.В., 2012; Vosan E. V. et al., 2011]. Дослідження морфофункціональних особливостей нейроендокринної системи передміхурової залози в при різних патологічних процесах є поодинокими, а вплив важких металів на морфогенез нейроендокринних клітин у науковій літературі не відображений зовсім.

Захворювання передміхурової залози займають одне з важливих місць у структурі загальної захворюваності чоловічого населення. Численні дослідження показали залежність патології передміхурової залози від різноманітних екзогенних чинників. В останні десятиліття ріст рівня патології ПЗ пов'язують з техногенним забрудненням, яке раніше майже не враховувалось. Особливого значення набуває вплив несприятливих факторів навколишнього середовища у зв'язку з їх негативною дією на біологічні процеси в органах та тканинах організму та здатності викликати різноманітні патологічні процеси.

На даний момент найбільш вивчено вплив на передміхурову залозу низьких та високих температур, алкогольної інтоксикації, вібрації, гіпокінетичного стресу, механічної травми, різних гормонів, медикаментів та ксенобіотиків [Бречка Н. М., 2004; Великородний В. І., 2002; Ещенко Ю. В., 2010; Лугин І. А., 2006; Цветков І. С., 2008; Карпенко Н. О., 2005; Пауков В. С., 2001; Саяпина І. Ю., 2012]. Серед важких металів найбільш вивчений вплив на передміхурову залозу кадмію та свинцю, але дані відносно впливу комбінації солей важких металів (СВМ) на тканину передміхурової залози в науковій літературі не зустрічаються. Також, не

дивлячись на дослідження, які проводились, повного розуміння причин та механізмів розвитку патологічних змін передміхурової залози в умовах гіпермікроелементозу не має. Отже, вивчення морфогенезу передміхурової залози в умовах комбінованого впливу СВМ є актуальною науковою задачею, і тому стало предметом даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану наукових досліджень кафедр анатомії людини та патологічної анатомії Медичного інституту Сумського державного університету і є частиною держбюджетної теми № 62.20.02-01.15/17. ЗФ «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу» та планової наукової теми «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (№ державної реєстрації 0113U001347). Тема дисертації затверджена вченою радою Сумського державного університету МОН України (протокол №5 від 13 грудня 2012 р) та на засіданні Проблемної комісії МОЗ та НАМН України «Морфологія людини» (протокол №34 від 01.11.2013 року).

Мета і задачі дослідження.

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

Для досягнення зазначеної мети поставлені такі завдання:

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

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

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

4. Вивчити особливості структурно-функціональної організації нейроендокринних клітин передміхурової залози щурів та встановити їх значення у морфогенезі простати за умов впливу на організм солей важких металів.

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

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

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

Наукова новизна дослідження. Вперше на експериментальному матеріалі проведено комплексне дослідження морфо-функціональних змін передміхурової залози в умовах впливу на організм щурів різних вікових серій (статевонезрілих, статевозрілих та старечих) солей важких металів. Встановлено, що за таких умов у тканині передміхурової залози відбувається порушення її морфо-функціонального

гомеостазу, зміни на всіх рівнях її структурної організації (органному, тканинному, клітинному). Проведений аналіз основних морфологічних перетворень передміхурової залози за умов впливу комбінації солей важких металів та виявлені вікові особливості вказаних змін. Вперше за допомогою морфометричних методів проведена об'єктивна порівняльна оцінка структури передміхурової залози інтактних тварин та тварин, які підлягали впливу солей важких металів. Показано, що ключовими процесами в реалізації морфогенезу у передміхуровій залозі в умовах впливу солей важких металів є дистрофічно-атрофічні зміни залозистих компонентів, пошкодження судин мікроциркуляторного русла, дистрофічні зміни гладких м'язових клітин, фіброз строми.

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

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

Результати експериментальних досліджень упроваджені у навчальний процес на кафедрі загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, кафедрі гістології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», кафедрі гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету, кафедрі медичної біології Вінницького

національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедрі анатомії людини, топографічної анатомії та оперативної хірургії Запорізького державного медичного університету, кафедрі анатомії людини медичного інституту Сумського державного університету, кафедрі анатомії людини Буковинського державного медичного університету, кафедрі оперативної хірургії з топографічною анатомією ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

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

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації оприлюднені на міжнародних науково-практичних конференціях викладачів, лікарів, молодих вчених та студентів «Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини» медичного інституту Сумського державного університету (2012, 2013, 2014, 2015), Всеросійській науковій конференції присвяченій 155-річчю кафедри патологічної анатомії ВМА ім. С.М. Кірова «Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время» (Санкт-Петербург, 2014), XI Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2014), XV конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Чернівці, 2014).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 робіт, з яких 4 – у фахових наукових виданнях України, 6 – у матеріалах конференцій і конгресів, 1 – у науковому виданні, яке обліковується наукометричною базою даних Scopus.

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

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріал і методи дослідження. Експериментальне дослідження проведене на 144 лабораторних білих щурах-самцях трьох вікових серій: статевонезрілих, статевозрілих та старечих тваринах (1, 6 та 24 місяців від народження, з вихідною масою 50-55 г, 180-200 г та 260-280 г відповідно). Розподіл піддослідних тварин по серіях представлений у таблиці 2.1. Щури, як об'єкт морфологічного дослідження, були вибрані у зв'язку з подібністю будови і функціонального статусу їх

передміхурової залози (ПЗ) до людської. Віковий склад (статевонезрілі, статевозрілі та старечі) обумовлений необхідністю вивчення розвитку та становлення морфо-функціонального гомеостазу і диференціювання паренхіми ПЗ.

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

Експеримент проводили в осінньо-зимовий період. Для дослідів відібрали мінімально припустиму для статистичної обробки і одержання достовірних результатів загальноприйнятую кількість тварин (8 у кожній групі). Щури перебували у приміщенні віварію при температурі повітря 20-25°C, вологості не більше 50%, світловому режимі день\ніч, знаходились на стандартному раціоні. Доступ до води був вільний. У ході експерименту спостерігали за динамікою маси тіла, станом шерсті і рухової активності дослідних тварин кожні 10 днів. При щоденному спостереженні за загальним станом і поведінкою тварин відхилень не виявлено.

Для виведення морфо-функціональної системи ПЗ з стану рівноваги експериментальні щури отримували комбінацію солей важких металів (СВМ), яка моделювала стан мікроелементозу, характерного для північних районів Сумської області (підвищена кількість цинку, міді, заліза, марганцю, свинцю, хрому).

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

Після закінчення відповідного терміну спостереження тварин виводили з експерименту згідно з «Методичними рекомендаціями з виведення тварин з експерименту» (1985). Для дослідження динаміки морфологічних змін тварини виводилися з експерименту на 15, 30 та 60 добу. Морфо-функціональний стан ПЗ вивчався за допомогою анатомічних, гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, функціональних, морфометричних, електронно-мікроскопічних і статистичних методів дослідження.

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

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

Для виявлення нейронедокринних клітин проводили імуногістохімічне дослідження залози з використанням кролячих моноклональних антитіл до хромограніну А. Продукти реакції виявляли за допомогою системи детекції UltraVision ONE Detection System HRP Polymer. В якості хромогену використовували діамінобензидин. Зрізи дофарбовували гематоксиліном. Оцінку експресії виявляли за допомогою розрахунку площі експресії (відношення площі імунопозитивних клітин до загальної площі усіх клітин виражене в процентах).

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

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

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

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

Статистичні методи. Отримані дані обробляли статистично на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм MS «Excell». Всі кількісні показники подано у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього. Оцінка нормальності розподілу кількісних ознак проводилась з використанням критерію Колмогорова. При

відповідності даних нормальному розподілу використовували t-критерій Стьюдента для пов'язаних і непов'язаних виборок, достатньою вважали ймовірність похибки менше 5% ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона. Сила кореляційного зв'язку (r) вважалася прямою сильною при $0,7 \leq r \leq 0,99$, середньою при $0,5 \leq r \leq 0,69$ та слабкою при $0,2 \leq r \leq 0,49$.

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

При дослідженні органометричних параметрів ПЗ щурів, які отримували СВМ виявлено тенденцію до збільшення усіх лінійно-масових показників досліджуваного органа залежно від терміну експерименту. Найбільш виражений вплив СВМ на лінійно масові показники ПЗ тварин усіх вікових серій спостерігався у пізні терміни експерименту. Після 60 днів дослідження маса ПЗ статевонезрілих щурів перевищувала контрольні значення на 17,97% ($p < 0,01$), статевозрілих – на 10,86% ($p < 0,01$), старечих – на 19,07% ($p < 0,01$). Найбільші відхилення органометричних показників від контрольних значень виявлялися в серії старечих щурів: на 60 добу експерименту спостерігалось збільшення довжини правої вентральної частки ПЗ відносно контролю - на 16,68% ($p < 0,01$), її ширини – на 20,25% ($p < 0,01$), а товщини – на 17,21% ($p < 0,01$).

Збільшення органометричних і масометричних показників ПЗ було виявлено у піддослідних щурів при індукуванні окиснювального стресу різного генезу [Alvarez S. M. et al., 2004; Mukerjee B. et al., 2004]. Це можна пояснити підвищенням активності 5α -редуктази в умовах окиснювального стресу, що призводить до посиленої стромальної проліферації [Banerjee P. P. et al., 1998]. Крім того, розростання і фіброз сполучної тканини, яка утворює строму внутрішніх органів є універсальною адаптаційною реакцією на вплив несприятливих факторів середовища [Саяпина И.Ю., 2012].

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

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

На 15 добу експерименту секреторні відділи та вивідні протоки ПЗ статевонезрілих щурів зберігали загальний план будови. Ацинуси переважно невеликих розмірів, розділені між собою прошарками фібромускулярної строми. Кінцеві секреторні відділи вистелені однорядним, іноді дворядним призматичним епітелієм, на внутрішній поверхні мають численні складки. Відмічалися явища вогнищевої десквамації залозистого епітелію, яка свідчить про посилення процесів апоптозу в тканині ПЗ статевонезрілих щурів в умовах впливу солей важких металів. Більшість ацинусів не містить секрету, в екзокриноцитах таких ацинусів спостерігається вакуолізація та редукція цитоплазми, що вказує на зниження секреторної функції ПЗ. У стромі відмічався помірний інтерстиційний набряк,

явища вогнищевого фіброзу, дистрофічні зміни м'язових волокон. Вени, розташовані у стромі ПЗ, мають ознаки повнокров'я, стінки артеріол та капілярів не змінені, деструкція ендотелію та крововиливи у тканину простати відсутні.

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

При мікроскопічному дослідженні ПЗ старечих щурів на 15 добу експерименту тканина представлена великими залозами, вкритими низькопризматичним епітелієм, розділеними прошарками аморфної сполучнотканниної речовини, які місцями були розширені. Просвіти більшості залоз були розширені, не заповнені секретом, іноді в просвітах містилися гомогенні маси блідо-рожевого кольору (при забарвленні гематоксилін-еозином). Співвідношення морфо-функціональних типів glanduloцитів змінювалося в сторону збільшення числа низькопризматичних та кубічних інволютивних клітин. Склеротичні зміни строми мали вогнищево-дифузний характер та призводили до периацинарного склерозу. Розростання сполучної тканини супроводжувалося значними змінами судинної системи залози. Відмічалася потовщення стінки артерій і артеріол, повнокров'я всіх судин, особливо венул і вен.

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

На 30 добу експерименту у ПЗ статевонезрілих щурів виявлялося збільшення розмірів кінцевих секреторних відділів. Ацинуси варіюють за величиною, та, в цілому, характеризуються більшими розмірами, порівняно з 15 добою експерименту. Епітелій, що вистилає секреторні відділи – призматичний, характеризується дистрофічними змінами та різною висотою, що в певній мірі обумовлено нерівномірно вираженою секрецією glanduloцитів. Строма представлена пучками потовщених колагенових та еластичних волокон. Венули зберігали типову будову, їх просвіти як правило були порожні.

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

У просвітах залоз ПЗ старечих щурів на 30 добу експерименту виявляється застійний, інтенсивно забарвлений еозином секрет, злуцнені епітеліальні клітини, макрофаги, скупчення лейкоцитів. Стінки вивідних проток ПЗ були потовщені, у багатьох вивідних протоках залози прослідковувалася стійка тенденція до десквамації епітелію з накопиченням епітеліоцитів у просвітах. Потовщені колагенові волокна і окремі еластичні та ретикулярні волокна строми розташовувалися периацинарно і формували пучки. Збільшувалося число повнокровних мікросудин з розширеними просвітами, вираженим периваскулярним набряком, який іноді супроводжувався діapedезними крововиливами.

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

На 60 добу впливу СВМ у тканині ПЗ статевонезрілих щурів зростає кількість залоз з ділянками атрофії епітеліального шару, відсутністю продуктів секреції у вивідних протоках. Відмічається згладжування рельєфу кінцевих секреторних відділів, зниження їх секреторної активності. Зростають процеси десквамації епітелію, просвіти багатьох ацинусів заповнені великою кількістю десквамованих гландулоцитів, які формують клітинні конгломерати. У більшості залоз відмічалися склеротичні зміни строми різного ступеня виразності: від дрібновогнищового склерозу до дифузного розростання потовщених пучків колагенових волокон. Спостерігалася перебудова стінок артеріол у вигляді їх потовщення з дегенеративними та проліферативними змінами ендотелію, гіалінозом стоми.

Після 60 діб експерименту просвіти більшості ацинусів ПЗ статевозрілих щурів були розширені, не містили секрету, що свідчить про низьку морфофункціональну активність залоз простати. Морфологія епітелію відрізнялася від нормальної, спостерігався пікноз та лізис багатьох епітеліоцитів, їх вакуолізація та ознаки апоптозу. Зростає кількість грубоволокнистої строми з дегенеративними змінами, з'являються ділянки зі стромальним набряком. Гемокапіляри розширені, в них виявляється венозний застій, набряк периваскулярної строми, потовщення стінки, дистрофічні зміни ендотелію.

Після 60 діб впливу комбінації СВМ ПЗ старечих щурів побудована з щільно розташованих, розлогих залоз неправильної форми, які утворюють багаточисленні крипти та сосочкові вирости. Ацинуси вкриті одним шаром клітин низького призматичного, кубічного або зплющеного епітелію. Просвіти більшості ацинусів розширені, не містять продуктів секреції. Відмічалися дистрофічні та запальні процеси, системна дезорганізація інтерстиціальної тканини.

Комплекс виявлених нами змін співпадає з даними досліджень тканини ПЗ при дії на організм шкідливих факторів, які забруднюють навколишнє середовище [Люлько О. В., 2003; Непомнящих Л. М., 2014; Чекалова А. О., 2010]. У цих дослідженнях було виявлено домінування в тканині ПЗ дистрофічно-дегенеративних змін, які виникають в основних клітинних популяціях залозистого епітелію та сполучнотканинних утвореннях, повнокров'я, редукцію судин мікроциркуляторного

русла, прогресуючий фіброз строми з феноменами перигландулярного, перитубулярного та перивазального склерозу, наявність вираженої змішано-клітинної інфільтрації строми. Подібність гістологічних змін ПЗ, які виникають внаслідок впливу на організм комбінації СВМ та негативних екологічних факторів, вказує на спільні патогенетичні механізми ураження органа.

Дані морфометричного дослідження органа підтверджують структурні зміни ПЗ щурів в умовах впливу комбінації СВМ. Усі морфометричні параметри тканини ПЗ піддослідних щурів суттєво відрізнялися від показників інтактних тварин уже з перших термінів спостереження (15 доби). На 30 добу експерименту спостерігається зниження темпів прогресування основних показників. Після закінчення експерименту, на 60 добу, виявлено найбільші негативні відхилення морфометричних показників ПЗ у порівнянні з контролем.

Серед морфометричних параметрів статевонезрілих щурів найбільше відрізнялись від контролю об'єм залозистого просвіту та висота епітелію. Так, об'єм залозистого просвіту секреторних відділів ПЗ статевонезрілих щурів, у порівнянні з інтактною групою тварин, після 15 діб експерименту збільшувався на 14,96% ($p < 0,01$), після 30 доби – на 16,22% ($p < 0,01$), після 60 доби – на 20,74% ($p < 0,01$). Встановлено, що всі морфометричні параметри тканини ПЗ статевонезрілих щурів мають більше відхилення від контролю, ніж показники у статевозрілих щурів. Це можна пояснити незрілістю компенсаторно-адаптаційних механізмів у статевонезрілих щурів.

Морфометричні показники ПЗ статевозрілих щурів найменш відрізняються від контрольних значень порівняно з статевонезрілими та старечими щурами. Це відображає стійкість системних механізмів підтримки гомеостазу у статевозрілих щурів. На 60 добу спостереження об'єм залозистого просвіту у порівнянні з групою інтактних тварин збільшується на 14,77% ($p < 0,01$), об'єм м'язової і сполучнотканниної строми також зростає і перевищує контрольні значення на 5,92% ($p < 0,01$) та 10,23% ($p < 0,01$) відповідно.

У результаті морфометричного дослідження тканини ПЗ щурів старечого віку виявлені найбільші відхилення показників від контрольних даних. Це пояснюється зниженням компенсаторно-адаптаційних механізмів внаслідок інволютивних змін у залозі на тлі порушення ендокринного статусу старечих щурів, що проявляється падінням рівня циркулюючих андрогенів і зростанням естрогенізації організму [33]. Найбільше відхилення від показників інтактних тварин мали наступні морфометричні параметри: об'єм залозистого просвіту, об'єм сполучнотканниної строми та висота простатичного епітелію.

Дослідження хімічного складу тканини ПЗ щурів, які отримували СВМ, показало підвищення вмісту заліза, міді, хрому, марганцю, свинцю та зниження рівня цинку у тварин усіх вікових серій. Після 60 діб експерименту відносний вміст заліза, міді, хрому, марганцю та свинцю в тканині ПЗ статевонезрілих щурів набув найбільших значень і у порівнянні з контрольною групою тварин збільшився на 53,74% ($p < 0,01$), 68,52% ($p < 0,01$), 290,91% ($p < 0,01$), 96,69% ($p < 0,01$) та 1228,13% ($p < 0,01$) відповідно. У статевозрілих щурів інтенсивність накопичення досліджуваних мікроелементів була нижчою у порівнянні зі статевонезрілими

тваринами. Незважаючи на надлишкове надходження цинку в організм щурів, його рівень на відміну від інших мікроелементів знижувався протягом усіх термінів експерименту: на 8,58% ($p < 0,01$) – після 15 доби дослідження, на 15,61% ($p < 0,01$) – після 30 доби, на 21,63% ($p < 0,01$) після 60 діб. Проведення хімічного аналізу тканини ПЗ дозволило встановити, що у щурів старечого віку спостерігаються найбільші темпи накопичення досліджуваних мікроелементів (за виключенням цинку). Так, по закінченню експерименту, на 60 добу, вміст заліза в тканині ПЗ відносно контролю збільшився на 68,24% ($p < 0,01$), вміст міді зріс на 75,68% ($p < 0,01$), марганцю – на 124,32% ($p < 0,01$), рівень хрому та свинцю збільшився більше, ніж у п'ять (520,63% ($p < 0,01$)) та сімнадцять (1766,67% ($p < 0,01$)) разів відповідно.

Особливості зміни хімічного складу ПЗ в процесі експерименту пояснюються синергічними та антагоністичними взаємодіями досліджуваних важких металів між собою на різних рівнях – всмоктування в шлунково-кишковому тракту, транспортних білків, тканинному та клітинному рівнях [Alonso M. L. et al., 2004].

Зниження рівня цинку в тканині ПЗ протягом експерименту пояснюється тим, що залізо, мідь та марганець погіршують всмоктування цинку з шлунково-кишкового тракту, вступають у конкурентні відносини з ним при взаємодії з багатьма ферментами. Згідно літературних даних свинець також здатний витіснити цинк з організму [Goyer R. A., 1997].

У результаті проведеного імуногістохімічного дослідження виявлено, що під впливом комбінації солей важких металів відбувається збільшення популяції хромогранінсекретуючих нейроендокринних клітин у тканині ПЗ піддослідних щурів. Площа експресії хромограніну А в тканині простати тварин усіх вікових серій збільшувалася на протязі експерименту і була достовірно вище, у порівнянні з контрольною групою. Так, площа експресії ХгА статевонезрілих щурів, які отримували СВМ на 15, 30 та 60 добу експерименту у порівнянні з контролем збільшувалася на 9,26% ($p < 0,01$), 13,78% ($p < 0,01$) та 21,36% ($p < 0,01$) відповідно. Для ПЗ старечих щурів були характерні найбільші темпи зростання площі експресії ХгА – у порівнянні з інтактними тваринами. На 15 добу експерименту вона зростала на 11,58% ($p < 0,01$), на 30 добу – на 18,35% ($p < 0,01$), а на 60 добу – на 26,04% ($p < 0,01$) (рис. 1).

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

Хромогранін А – це гідрофільний, кислий протеїн, який складається з 431-445 амінокислотних залишків і має молекулярну масу 49 кДа. Ген, який кодує ХгА у людини знаходиться в 14 хромосомі [Taupenot L. et al., 2003]. Внутрішні рецептори до глюкози плазми крові, кальцію, кисню та інших важливих для метаболізму факторів пов'язані з дифузною нейроендокринною системою і регулюються через механізми накопичення та вивільнення хромограніну та продуктів його метаболізму [Helle K. B., 2004]. Розуміння біологічної ролі продуктів процесингу ХгА почало

зростати в останні роки [Helle K. B. et al., 2007]. Але, функція ХГА до цього часу чітко не встановлена.

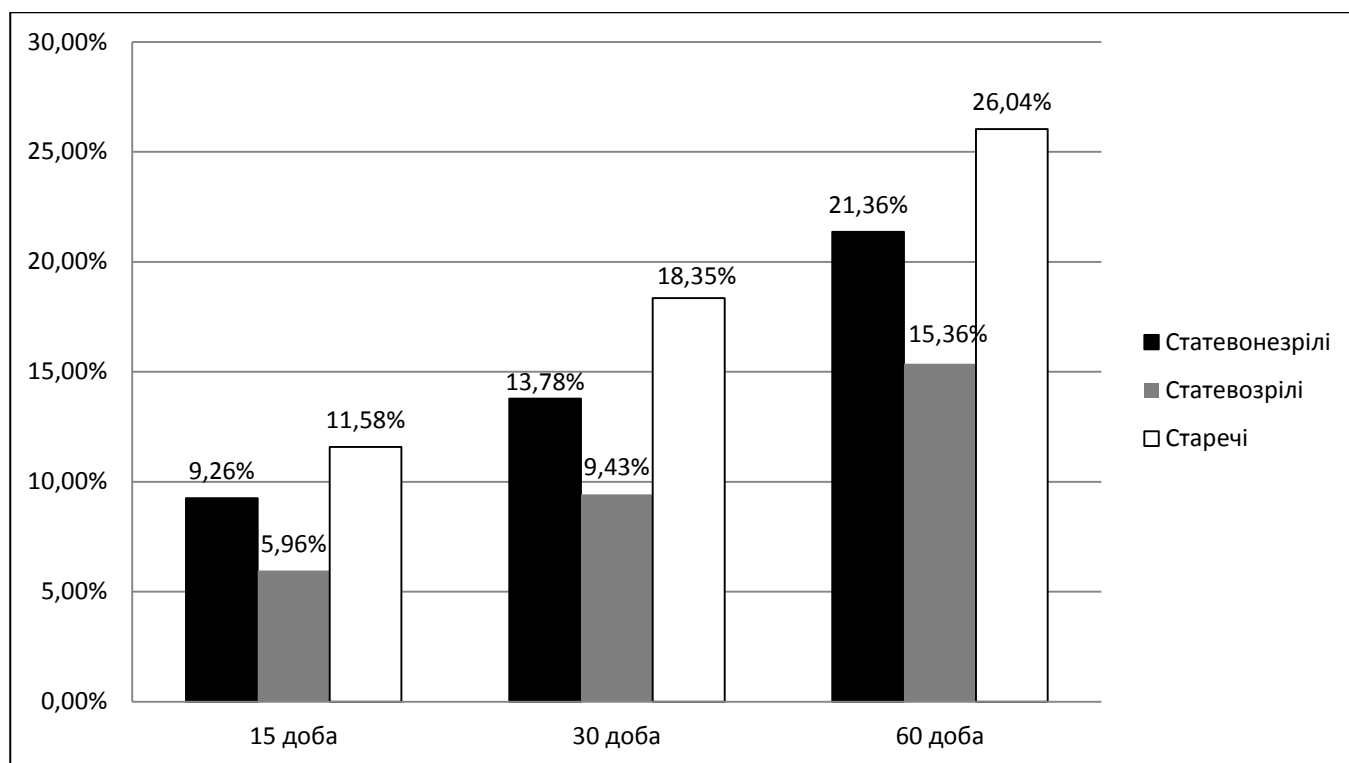


Рис. 1. Динаміка зміни площі експресії хромограніну А в тканині передміхурової залози в умовах впливу СВМ

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

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

ВИСНОВКИ

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

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

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

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

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

старечих тварин, що пояснюється зниженням адаптаційних властивостей залози внаслідок інволютивних змін.

5. Під впливом досліджуваної комбінації солей важких металів змінюється мікроелементний склад тканини передміхурової залози, що відображається на морфо-функціональному стані органа. За умов надлишкового надходження в організм солей міді, заліза, марганцю, цинку, хрому та свинцю відбувається зниження вмісту цинку при накопиченні інших досліджуваних мікроелементів. Найбільше накопичується марганець, хром та свинець (у статевонезрілих на 55,24-96,69% ($p < 0,01$), 141,30-290,91% ($p < 0,01$) 884,00-1228,13% ($p < 0,01$) відповідно, у статевозрілих на 24,36-89,40% ($p < 0,01$), 118,97-235,59% ($p < 0,01$), 516,67-903,64% ($p < 0,01$) відповідно, у старечих на 55,19-124,32% ($p < 0,01$), 261,90-520,63% ($p < 0,01$), 878,87-1766,67% ($p < 0,01$) відповідно, у порівнянні з показниками контрольних груп тварин. Найбільш виразні зміни хімічного складу тканини передміхурової залози були виявлені на 60 добу експерименту, що підтверджує кумулятивність досліджуваних важких металів.

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Результати проведеного експериментального дослідження мають суттєве значення для нормальної та патологічної анатомії, оскільки розширюють наявні знання щодо впливу солей важких металів на передміхурову залозу. Отримані дані представляють собою нові знання, які розкривають особливості перебудов структурних компонентів передміхурової залози в умовах гіпермікроелементозу.

2. Матеріали дисертації доповнюють відповідні розділи навчального матеріалу на кафедрах анатомії людини, гістології, ендокринології, патологічної анатомії, терапії, а також можуть використовуватися у науковій роботі цих кафедр.

3. Розуміння особливостей уражуючого впливу солей важких металів на передміхурову залозу створює теоретичну основу для пошуку і розробки адекватних методів корекції даного стану.

3. Динаміка рівня експресії хромограніну А може слугувати важливим показником ураження тканини передміхурової залози в умовах впливу солей важких металів. Імуногістохімічне дослідження можна використовувати як додатковий об'єктивний діагностичний метод для визначення ступеня ураження передміхурової залози за умов впливу на організм солей важких металів.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Romaniuk, A. Prevalence of prostate cancer among the population of sumy region / A. Romaniuk, A. Shkroba // Georgian med news. - 2013. - Vol. 225, No. 12. - P. 12-16. (Здобувачем зібрано літературні джерела, сформульовано висновки).
2. Романюк А.М. Морфологічні зміни у статевих органах (сім'яники, передміхурова залоза) в умовах впливу на організм солей важких металів / А.М. Романюк, С.В. Сауляк, Ю.В. Москаленко, О.К. Романюк, А.О. Шкрюба // Таврический медико-биологический вестник, - 2013.-Т.16, No 1, ч.1 . – С.210-211. (Здобувачем проведено експеримент, виготовлено гістологічні препарати, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).
3. Романюк А.М., Шкрюба А.О. Морфогенез передміхурової залози щурів у віковому аспекті // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, No 2. – С. 79-81. (Здобувачем проведено експеримент, виготовлено гістологічні препарати, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).
4. Романюк А. М. Морфофункціональні зміни передміхурової залози в умовах впливу солей важких металів у віковому аспекті / А.М. Романюк, А.О. Шкрюба. // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, No 4. – С. 52-56. (Здобувачем проведено експеримент, виготовлено гістологічні препарати, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).
5. Шкрюба А.О. Вплив солей важких металів на морфогенез нейроендокринних клітин передміхурової залози / А. О. Шкрюба. // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2015. – 3(1). – С. 57-62. (Здобувачем проведено експеримент, виготовлено гістологічні препарати, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).
6. Шкрюба, А. О. Аналіз захворюваності населення Сумської області на рак передміхурової залози / А. О. Шкрюба, А. М. Романюк // Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів. Actual problems of fundamental and clinical medicine (in English): матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, м. Суми, 10-12 квітня 2012 р. / Відп. за вип. Л.Н. Приступа. — Суми : СумДУ, 2012. — С. 34. (Здобувачем зібрано літературні джерела, сформульовано висновки).
7. Вікові та клініко-морфологічні аспекти патології передміхурової залози у населення Сумської області / А. М. Романюк, Л. І. Карпенко, О. О. Іваній, А.О. Шкрюба // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини : збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 10-12 квітня 2013 р. / Відп. за вип. М.В. Погорелов. — Суми : СумДУ, 2013. — С. 76. (Здобувачем зібрано літературні джерела, сформульовано висновки).
8. Романюк, А.М. Вікові особливості морфогенезу передміхурової залози щурів / А.М. Романюк, А.О. Шкрюба // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 10-12 квітня 2013 р. / Відп. за вип. М.В. Погорелов. — Суми : СумДУ, 2013. — С. 31. (Здобувачем проведено експеримент,

виготовлено гістологічні препарати, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).

9. Романюк А.Н., Шкрёба А.А., Карпенко Л.И. Морфологические изменения в предстательной железе под влиянием солей тяжелых металлов/ А.Н. Романюк, А.А. Шкрёба, Л.И. Карпенко // Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время: сборник научных трудов Всероссийской конференции, посвященной 155-летию кафедры патологической анатомии ВМедА им. С.М. Кирова, 18 апреля 2014 года, Санкт-Петербург. - СПб.: ВМедА, 2014. – С. 198-199. (Здобувачем проведено експеримент, виготовлено гістологічні препарати, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).

10. Шкрёба А.О. Морфологічні особливості передміхурової залози щурів старечого віку / А.О. Шкрёба // Актуальні питання сучасної медицини: збірник тез XI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених, 17-18 квітня 2014 р. – Х.:ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2014. – С. 106-107. (Здобувачем проведено експеримент, виготовлено гістологічні препарати, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).

11. Шкрёба А. О. Особливості морфогенезу передміхурової залози за умов впливу солей важких металів / А. О. Шкрёба, А. М. Романюк. // Матеріали XV конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (Чернівці, 2014). - Українські медичні вісті. – 2014. – Том 11 (1-4). – С. 423–424. (Здобувачем проведено експеримент, виготовлено гістологічні препарати, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).

12. Шкрёба А.О. Вікові аспекти морфогенезу нейроендокринних клітин передміхурової залози за умов впливу солей важких металів / А.О. Шкрёба // Морфологічні дослідження – виклики сучасності: збірник тез доповідей науково-практичної конференції, м. Суми, 23–24 квітня 2015 року. – Суми : Сумський державний університет, 2015 – С. 56-57. (Здобувачем проведено експеримент, виготовлено гістологічні препарати, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).

13. Шкрёба А.О. Особливості морфогенезу нейроендокринних клітин передміхурової залози за умов впливу солей важких металів / А.О. Шкрёба // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 23-24 квітня 2015 р.— Суми: СумДУ, 2015. — С. 222. (Здобувачем проведено експеримент, виготовлено гістологічні препарати, оброблено результати дослідження, сформульовано висновки).

АНОТАЦІЯ

Шкрёба А.О. Вікові особливості морфогенезу передміхурової залози в умовах впливу солей важких металів (анатоно-експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Сумський державний університет, МОН України. – Суми, 2015.

Дисертація присвячена встановленню вікових особливостей морфогенезу передміхурової залози за умов впливу на організм солей важких металів. У роботі вивчаються особливості морфологічних змін передміхурової залози статевонезрілих, статевозрілих та старечих щурів в умовах впливу комбінації сполук важких металів. Встановлено, що в умовах впливу комбінації солей важких металів відбувається зміна співвідношення стромально-паренхіматозного компоненту та збільшення лінійно-вагових показників передміхурової залози щурів усіх вікових серій. Найбільш виражений негативний ефект впливу досліджуваних солей важких металів виявлявся після 60 діб експерименту, що пов'язано з ефектом накопичення сполук важких металів та зривом компенсаційно-адаптивних механізмів. Комплекс морфофункціональних змін характеризувався наявністю дистрофічних та атрофічних змін ацинарного епітелію, зниженням секреторної і проліферативної активності залози, розширенням просвітів кінцевих секреторних відділів, посиленої десквамації залозистого епітелію, поширеного фіброзу та змішанно-клітинної інфільтрації строми, дистрофічних змін гладких міоцитів, пошкодження та редукції судин мікроциркулярного русла. У результаті проведеного дослідження виявлено, що під впливом комбінації солей важких металів відбувається збільшення популяції хромогранінсекретуючих нейроендокринних клітин у тканині передміхурової залози піддослідних щурів. Результати проведеного дослідження дозволяють ствержувати, що саме клітини дифузної нейроендокринної системи відіграють важливу роль у механізмі адаптації та розвитку дисфункцій передміхурової залози, які виникають в умовах впливу комбінації солей важких металів. При цьому відбувається порушення локальної нейрогуморальної регуляції функцій передміхурової залози та судинної системи і формування патологічного кола, яке посилює первинні пошкодження паренхіми залози.

Результати дослідження впроваджені у навчальний процес кафедр анатомії людини, топографічної анатомії та оперативної хірургії вищих медичних навчальних закладів України.

Ключові слова: передміхурова залоза, сполуки важких металів, морфологічні зміни, хромогранін А, нейроендокринні клітини.

АННОТАЦІЯ

Шкрёба А.А. Возрастные особенности морфогенеза предстательной железы в условиях воздействия солей тяжелых металлов (анатомо-экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. – Сумский государственный университет, МОН Украины. – Сумы, 2015.

Диссертация посвящена установлению возрастных особенностей морфогенеза предстательной железы в условиях воздействия на организм солей тяжелых металлов. В работе изучаются особенности морфологических изменений предстательной железы неполовозрелых, половозрелых и старых крыс в условиях воздействия комбинации соединений тяжелых металлов.

Экспериментальное исследование было проведено на 144 лабораторных белых крысах-самцах трех возрастных серий: неполовозрелых, половозрелых и старых

животных (1, 6 и 24 месяцев от рождения, с исходной массой 50-55 г, 180-200 г и 260-280 г соответственно). Крысы, как объект морфологического исследования, были выбраны в связи со сходством строения и функционального статуса их предстательной железы с человеческой. Возрастной состав (неполовозрелые, половозрелые и старые) обусловлен необходимостью изучения развития и становления морфо-функционального гомеостаза и дифференцирования паренхимы предстательной железы в условиях эксперимента. Подопытные животные всех возрастных серий были разделены на группы в зависимости от получаемого набора ксенобиотиков. Первую группу составляли контрольные крысы, которые получали питьевую воду. Животные второй группы получали с питьевой водой комбинацию солей тяжелых металлов: (цинка ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) - 5 мг/л, меди ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$) - 1 мг/л, железа ($FeSO_4$) - 10 мг/л, марганца ($MnSO_4 \cdot 5H_2O$) - 0,1 мг/л, свинца ($Pb(NO_3)_2$) - 0,1 мг/л, хрома ($K_2Cr_2O_7$) - 0,1 мг/л). Для исследования динамики морфологических изменений животные выводились из эксперимента на 15, 30 и 60 сутки. Морфо-функциональное состояние предстательной железы изучалось с помощью органомерических, гистологических, гистохимических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических методов и статистической обработки данных.

Установлено, что в условиях влияния комбинации солей тяжелых металлов происходит изменение соотношения стромально-паренхиматозного компонента и увеличение линейно-весовых показателей предстательной железы крыс всех возрастных серий. Наиболее выраженный негативный эффект исследуемых солей тяжелых металлов выявлялся после 60 суток эксперимента, что связано с эффектом накопления соединений тяжелых металлов и срывом компенсаторно-адаптационных механизмов. Исследование химического состава ткани предстательной железы крыс, которые получали комбинацию солей тяжелых металлов, показало повышение уровней железа, меди, хрома, марганца, свинца и снижение уровня цинка у животных всех возрастных серий. Самый большой рост концентрации продемонстрировали хром и свинец, что связано с высокой способностью этих микроэлементов к кумуляции в ткани органа. Комплекс морфо-функциональных изменений предстательной железы характеризовался наличием дистрофических и атрофических изменений ацинарного эпителия, снижением секреторной и пролиферативной активности железы, расширением просветов конечных секреторных отделов, усилением десквамации железистого эпителия, фиброзом и смешанно-клеточной инфильтрацией стромы, дистрофическими изменениями гладких миоцитов, повреждением и редукцией сосудов микроциркуляторного русла. В результате проведенного исследования было выявлено, что под влиянием комбинации солей тяжелых металлов происходит увеличение популяции хромогранинсекретирующих нейроэндокринных клеток в ткани предстательной железы подопытных крыс. Площадь экспрессии хромогранина А в предстательной железе животных всех возрастных серий увеличивалась на протяжении эксперимента и была достоверно выше, в сравнении с контрольной группой.

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что именно клетки диффузной нейроэндокринной системы играют важную роль в механизме адаптации и развитии дисфункций предстательной железы, которые возникают в

условиях влияния комбинации солей тяжелых металлов. После продолжительного влияния солей тяжелых металлов происходит нарушение локальной нейрогуморальной регуляции функций предстательной железы и сосудистой системы и формирование патологического состояния, которое усиливает первичные нарушения.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии высших медицинских учебных заведений.

Ключевые слова: предстательная железа, соединения тяжелых металлов, морфологические изменения, хромогранин А, нейроэндокринные клетки.

ABSTRACT

Shkroba A. O. Age features of morphogenesis of the prostate under the influence of heavy metals (anatomical and experimental research). – In manuscript.

Dissertation for the Candidate degree of medical sciences in speciality 03.14.01 - normal anatomy. - Sumy State University, Ministry of Education and Science of Ukraine. - Sumy, 2015.

Dissertation is devoted to age morphogenesis of the prostate under the influence of heavy metals. We study the peculiarities of morphological changes of the prostate immature, mature and old rats under the influence of a combination of heavy metals.

Established that under the influence of a combination of heavy metals is changing the stromal-parenchymatous component and increase linear-weight indicators of prostate rats of all age series. The most pronounced negative effect investigated salts of heavy metals detected after 60 days of the experiment and due to the effect of the accumulation of heavy metals and disruption of compensatory-adaptive mechanisms. The complex morphological changes characterized by the presence of dystrophic and atrophic changes acinar epithelium, reduced secretory and proliferative activity of cancer, expansion lumen final secretory departments, reinforced desquamation glandular epithelium, fibrosis and widespread confusion stromal cell infiltration, degenerative changes of smooth muscle cells, vascular damage and reduction of microvascular vessels. As a result, the study found that exposure to a combination of heavy metals is an increase in population chromograninsecreting neuroendocrine cells in the prostate tissue of experimental rats. Results of the study show that it is diffuse neuroendocrine cell systems have an important role in the mechanism of adaptation and the development of prostate dysfunctions that arise under the influence of a combination of heavy metals. In terms of long-term effects of heavy metals is a violation of local neurohumoral regulation of functions of prostate and cardiovascular system and the formation of pathological circle, which increases the initial violation.

Results of the study taken to the educational process of the department of anatomy, topographic anatomy and operative surgery in higher educational institutions.

Keywords: prostate, compounds of heavy metal, morphological changes, chromogranin A, neuroendocrine cells.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози

НЕ-клітини – нейроендокринні клітини

ПЗ – передміхурова залоза

РПЗ – рак передміхурової залози

СВМ – солі важких металів

ХгА – хромогранін А