

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

Міністерство освіти 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

2009.12.25

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”**

(проміжний)

Начальник НДЧ
к.т.н., доцент

В.А. Осіпов

керівник НДР
д.м.н., професор

А.М. Романюк

23 грудня

2009

Рукопис закінчений 23 грудня 2009р.

Результати роботи розглянуті науковою радою СумДУ, протокол від 24.12.2009, № 6

СПИСОК ВИКОНАВЦІВ

Керівник роботи доктор мед. наук, проф.	А.М. Романюк Реферат, вступ, підрозділ 1.1, 1.2, заключення
Виконавці: інженер 3 категорії	І.В. Болотна підрозділ 1.1
МНС	Кореньков О.В. підрозділ 1.1
МНС	Т.О.Бондаренко підрозділ 1.1
МНС	С.В.Чирва підрозділ 1.1
інженер 3 категорії	Т.М.Токар підрозділ 1.1
інженер 3 категорії	О.В.Гордієнко підрозділ 1.1
лаборанти:	Г.М.Кругляк М.С.Линдін М.В.Купина Я.О.Лата Ю.М.Холод
канд. біол. наук, доцент	В.І. Каваре підрозділ 1.1, 1.2, реферат
канд. мед. наук, доцент	М.В. Погорелов підрозділ 1.1
канд. мед. наук, асист.	О.С. Погорелова підрозділ 1.1

лікар- хірург	О.В.Кравець підрозділ 1.2
лікар- хірург	В.В.Кравець підрозділ 1.2
лікар-анестезіолог	К.А. Романюк підрозділ 1.2
лікар-анестезіолог	С.В. Савуляк підрозділ 1.2
лікар-уролог	А.Д. Волкогон підрозділ 1.2
зав. цитологічним відділенням ОБСМЕ	Н.Б.Гринцова підрозділ 1.2
лікар-стоматолог	Ю.В.Лахтін підрозділ 1.2
аспірант	Р.А.Москаленко підрозділ 1.2
аспірант	Кузенко Є. підрозділ 1.2
аспірант	Петрашенко В.О. підрозділ 3.1
аспірант	Тишлієва І.Г. підрозділ 3.1

РЕФЕРАТ

Об'єкт дослідження: білі безпородні щурі самці; школярі 7-14 років; 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, біохімічний, морфометричний, 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. Встановлено, що комбінована дія важких металів, накладаючись одна на одну, викликають у органах синергічні ефекти.

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 скелету тварин, які зазнали несприятливого впливу, показують суттєві порушення мінерального обміну у кістковій тканині, 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

1 Вступ	6
2 Структурні зміни в підшлунковій залозі залоз щурів за дії солей важких металів..	8
3 Морфофункціональні зміни у кістках скелета щурів за дії солей важких металів.	16
4 Структурні зміни в корі головного мозку щурів за дії солей важких металів.....	24
5 Структурні зміни в зубах за дії солей важких металів.....	27
6 Структурно-метаболичні зміни міокарда щурів за умов техногенних мікроелементозів Шосткинського району.....	29
Висновки.....	41
Перелік посилань.....	43

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, дисконфлексія 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 складо 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-вального 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 лізисом 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 ендогенних 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 великогомолковій 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 великогомолкової 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 великогомолкових, 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

звапнення. 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 діяфіза порушена перфоруючими каналами, які пронизують його товщу. Між зовнішніми та внутрішніми генеральними пластинами виникають розриви, які місцями виповнені грубоволокнистою кістковою тканиною. Ділянки мозаїчного звапнення 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 діяфізах 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 великогомілковій 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.

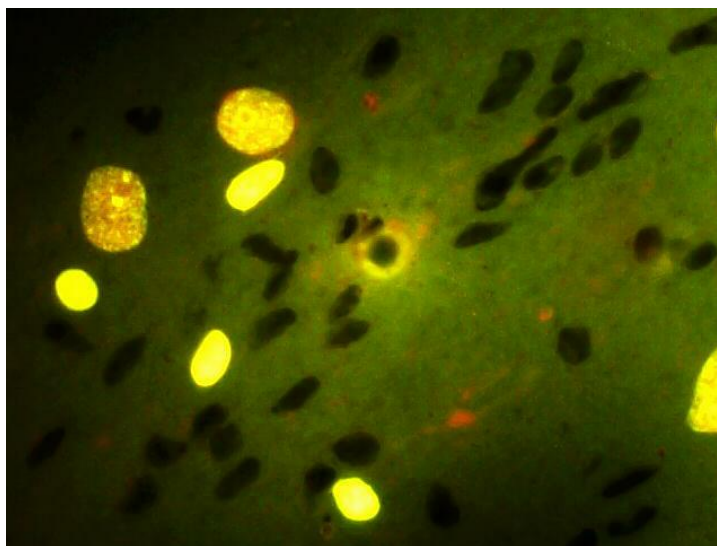


Рисунок 3.1 – Відновлення синтетичної активності ядерця.

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.

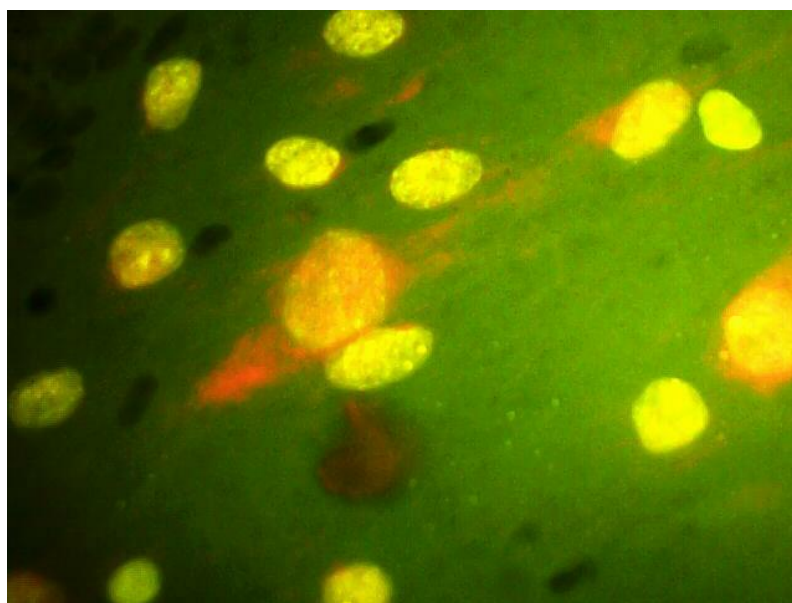


Рисунок 3.2 – Збільшення кількості РНК – структур у цитоплазмі нейрона.

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.

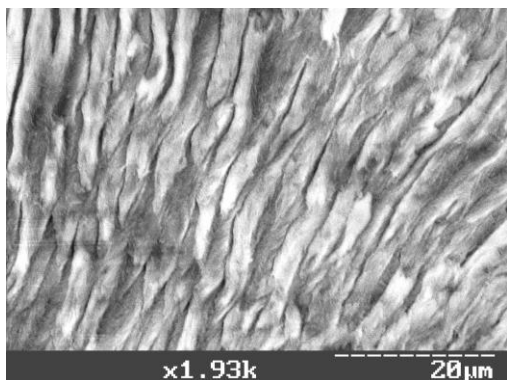


Рисунок 4.1 – Сканограма
приземної емалі мешканців
м. Тростянець

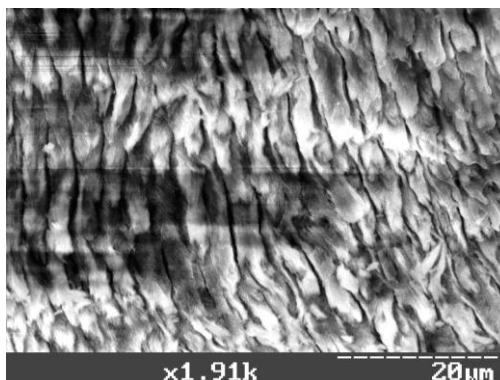


Рисунок 4.2 – Сканограма
приземної емалі мешканців м.
Шостки

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.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% ($p \leq 0,05$).

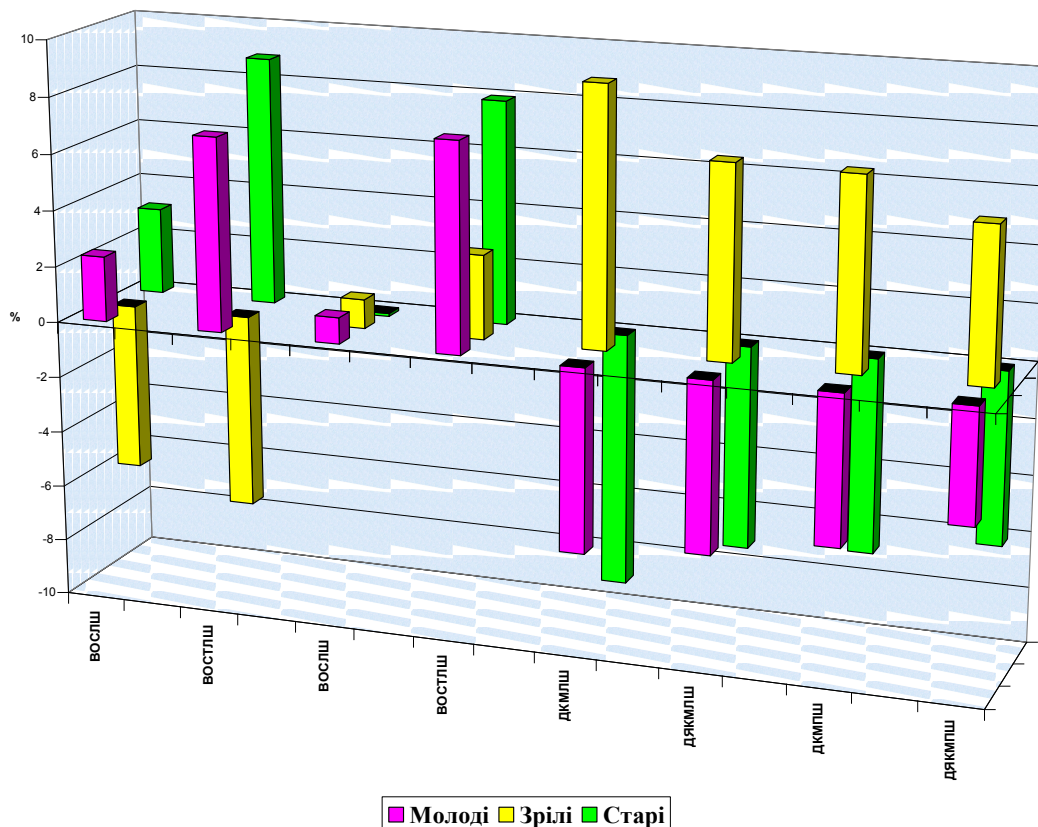


Рисунок 5.1 – Відсоткове співвідношення морфометричних показників міокарда щурів II серії різного віку через 1 місяць експерименту.

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, ШІ 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. ШШ 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 екзополютантами 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% ($p \leq 0,05$).

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 трехмерная 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. Морфофункціональні 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 betacell 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. Egwurugwu // *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. Kleinhappl [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.