

**Міністерство освіти і науки України**  
**Сумський державний університет**

**ТИМОШЕНКО ОЛЕКСІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ**

УДК 577.128:611.72.084:504.5(043.3)

**МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПОСМУГОВАНИХ М'ЯЗІВ ЗА УМОВ  
ТЕХНОГЕННИХ МІКРОЕЛЕМЕНТОЗІВ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ**  
**(анатомо-експериментальне дослідження)**

14.03.01 – нормальна анатомія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Суми – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Сумському державному університеті МОН України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор,  
**Ткач Геннадій Федорович,**  
Сумський державний університет  
МОН України, професор кафедри нормальної  
анатомії людини з курсами топографічної  
анатомії та оперативної хірургії, гістології,  
цитології та ембріології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Кривецький Віктор Васильович,**  
Вищий державний навчальний заклад  
України "Буковинський державний  
медичний університет" МОЗ України,  
кафедра анатомії людини ім. М. Г. Туркевича,  
завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор  
**Пришляк Антоніна Михайлівна,**  
державний вищий навчальний заклад  
"Тернопільський державний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України",  
професор кафедри анатомії людини

Захист відбудеться \_\_\_\_\_ 2016 року об \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40018, м. Суми, вул. Санаторна, 31).

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

Автореферат розісланий \_\_\_\_\_ 2016 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
кандидат медичних наук, асистент

О. С. Погорелова

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Сучасні масштаби забруднення навколишнього середовища набувають загрозливого характеру (М. Г. Яковенко, 2013; Т. І. Дмитруха, 2014; Н. Кан, 2009). Новітній стан виробництва і зростаючий технічний пресинг біосфери сприяють тотальній контамінації ґрунтів, водоймищ та атмосфери, що негативно впливає на всі види живих організмів (А. М. Пришляк, 2016; А. А. Odewande, 2008; М. Guarnieri, 2014; Q. Wu, 2015; S. Fuhrmann, 2015). Особливо небезпечними є комбінації токсичних речовин, дія яких на живий організм може бути дуже небезпечною і частіше за все непередбачуваною (М. М. Коршун, 2006; М. Sabine, 2009). Адаптаційні та компенсаторні можливості біологічних систем на початкових етапах контакту із забруднювачами мають здатність до нівелювання їх впливу та підтримання сталості гомеостазу у тих рамках, що сприяють повноцінному функціонуванню цілісного організму (Р. П. Параняк, 2007; L. Patrick, 2006; A. Basile, 2012). Проте останнє стає неможливим у зв'язку зі збільшенням терміну експозиції полютантів або підвищенням їх концентрації (A. L. Holmes, 2006). Настає стан виснаження протекторних систем із поступовим переходом від стадії субкомпенсації до повної декомпенсації, що проявляється спочатку порушенням функції тканин та органів, а згодом і їх незворотною морфологічною перебудовою (Т. J. Lavery, 2009; R. Fernandez, 2015). Таким чином, пряме чи непряме надходження до організму забруднювачів різної природи стає причиною розвитку захворювань або фоном для розвитку супутніх порушень функцій організму (M. S. Bornman, 2012; M. Chin-Chan, 2015).

Важкі метали є особливо небезпечними, зважаючи на їх токсичність і поширеність на території України та інших країн світу (М. М. Коршун, 2006; В. В. Брязкало, 2012; Р. В. Tchounwou, 2012). Підвищення вмісту хрому, свинцю, цинку, заліза, міді та марганцю у воді певних районів Сумської області сягає критичних рівнів та перевищує гранично допустимі концентрації у десятки разів (О. В. Гінч, 1997; А. Довгалюк, 2013).

Дослідниками всього світу впродовж останніх десятиліть проводиться ретельне вивчення різних механізмів патогенного впливу токсичних металів та їх солей на живі організми в цілому й на функціонування і структуру окремих тканин, органів та систем. На сьогодні досить детально вивчена дія солей важких металів на органи дихальної, опорно-рухової, ендокринної, серцево-судинної, нервової та сечостатевої систем (E. H. Dickerson, 2011; M. A. Eman, 2011; E. Sabath, 2012; S. V. Rana, 2014; S. R. Gilani, 2015).

Проте у світовій науковій літературі бракує праць, які були б присвячені розгляду питань тривалого впливу важких металів на скелетні м'язи. Джерела часто суперечливі й потребують подальшого уточнення. Сьогодні, незважаючи на очевидну актуальність цього питання, залишається значна кількість невирішених питань структурної перебудови посмугованих м'язів за умов дії солей важких металів на органному, тканинному, клітинному та молекулярному рівнях, змін хімічного складу довільної мускулатури за умов мікроелементозів та особливостей усіх вищенаведених змін у різні вікові періоди розвитку живих організмів.

Саме тому повноцінне розуміння механізмів та закономірностей перебудови скелетних м'язів живих організмів різних вікових груп за умов впливу певних комбінацій солей важких металів дасть можливість знайти ефективні шляхи й засоби протидії їх пошкоджувальному впливу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського державного університету і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри нормальної анатомії людини Сумського державного університету «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (номер державної реєстрації 0113U001347).

**Мета дослідження** - визначення на макро-, мікро- та ультраструктурному рівнях особливостей морфологічної перебудови посмугованих м'язів та зміни їх хімічного складу за умов дії різних комбінацій солей важких металів у тварин різних вікових груп, а також з'ясування можливості корекції структурних змін препаратом Мексикор®.

**Задачі дослідження:**

1. Визначити органометричні, морфометричні, мікроскопічні та ультрамікроскопічні характеристики посмугованих м'язів інтактних щурів різних вікових груп, а також особливості їх хімічного складу для проведення порівняльного аналізу.

2. З'ясувати особливості перебудови скелетних м'язів щурів різних вікових груп за умов вживання з питною водою підвищених концентрацій солей міді, цинку та заліза.

3. Вивчити закономірності морфологічних змін скелетних м'язів щурів молодого, зрілого та старечого віку за умов дії на організм солей свинцю, міді та марганцю.

4. Установити специфіку реструктуризації посмугованих м'язів щурів молодого, зрілого та старечого віку за умов впливу на організм солей свинцю, хрому та цинку.

5. Дослідити динаміку змін хімічного складу посмугованих м'язів за умов дії на організм різних комбінацій солей важких металів.

6. Визначити можливість запобігання структурним змінам посмугованих м'язів щурів різних вікових груп за допомогою препарату Мексикор® на фоні негативного впливу на організм комбінації солей важких металів.

*Об'єкт дослідження* – процеси перебудови й динаміка змін хімічного складу посмугованих м'язів за умов надмірного впливу на організм різних комбінацій солей важких металів.

*Предмет дослідження* – морфологічна будова на різних рівнях організації та хімічний склад латеральної голівки триголового м'яза литки щурів різних вікових груп за умов впливу комбінацій солей важких металів.

**Методи дослідження:** органометричний – для дослідження структурних особливостей скелетних м'язів на органному рівні; гістологічний – для аналізу якісних характеристик посмугованих м'язів на світлооптичному рівні; гістоморфометричний – для визначення кількісних параметрів посмугованих

м'язів на світлооптичному рівні; електронно-мікроскопічний – для вивчення структури та морфологічної реакції посмугованих м'язових волокон на ультрамікроскопічному рівні; цитоморфометричний – для аналізу кількісних характеристик міоцитів на субклітинному рівні; мікроелементний аналіз – для кількісного оцінювання показників хімічного складу скелетних м'язів; математичний – для розрахунку показників площ, об'ємів анатомічних структур, а також необхідних співвідношень; статистичний – для визначення достовірності відмінностей одержаних даних та виявлення факту і ступеня впливу контрольованих чинників на результуючі ознаки.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше на значній кількості експериментального матеріалу проведене вивчення особливостей структури скелетних м'язів та специфіки вмісту хімічних елементів у них у щурів різних вікових груп за умов комбінованого впливу на організм солей міді, марганцю, хрому, свинцю, заліза та цинку у підгострому експерименті, що проявляється у поступових та поетапних перетвореннях сполучнотканинних прошарків, судин дрібного калібру, м'язових волокон та їх ультраструктурних компонентів.

Уперше проведене вивчення впливу препарату Мексикор® на структурні особливості посмугованих м'язів за умов дії на організм солей важких металів у різних комбінаціях. Виявлений високий рівень протективності препарату та доведена можливість його застосування для профілактики і часткової корекції міопатичних процесів за умов впливу конкретних факторів зовнішнього середовища.

**Практичне значення одержаних результатів.** Виконане дослідження дало можливість експериментально визначити особливості механізму впливу різних комбінацій солей важких металів на структуру посмугованих м'язів тварин різних вікових груп. Закономірності вікових морфологічних перебудов у відповідь на пошкоджувальну дію факторів довкілля можна використати для вдосконалення підходу у виборі засобів профілактики та лікування патології скелетних м'язів.

Пропонується використання фармакологічного препарату Мексикор® як ефективного коригувального засобу за умов інтоксикації організму солями важких металів.

Одержані результати дослідження впроваджені у навчальний процес та наукову роботу на кафедрах анатомії людини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Запорізького державного медичного університету, Харківського національного медичного університету, Одеського національного медичного університету, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», на кафедрі гістології, цитології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», в Державній установі «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України».

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертантом проведений інформаційний пошук даних літератури, власноруч виконані всі етапи експериментального

дослідження, реалізоване статистичне опрацювання та аналіз одержаних результатів, самостійно здійснене узагальнення результатів дослідження, підготовлені праці до друку та сформульовані висновки з дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні матеріали дисертації обговорені на науково-практичних конференціях студентів та молодих учених Сумського державного університету (м. Суми, 2014), на науковій конференції «XIII чтения В. В. Подвысоцкого» (м. Одеса, 2014), на Всеросійській науковій конференції студентів та молодих учених за міжнародної участі «Молодежная наука и современность» (м. Курськ, 2014), на науково-практичній конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2014), на Міжнародній науково-практичній конференції студентів, молодих учених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (м. Суми, 2015).

**Публікації.** Основний зміст дисертаційної роботи відображений у 10 наукових працях, з яких 5 статей у фахових наукових журналах та виданнях, що обліковуються НМБД, та 5 тез доповідей у матеріалах конференцій. Одна наукова праця опублікована одноосібно.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертацію викладено на 232 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг становить 138 сторінок). Вона складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаної літератури налічує 273 найменування (71 – кирилицею і 202 – латиницею), розміщені на 31 сторінці. Робота ілюстрована 2 таблицями та 60 рисунками, що займають 16 повних сторінок, і 36 додатками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Для визначення структурних змін посмугованих м'язів та їх хімічного складу за умов дії солей важких металів був проведений експеримент на 270 білих щурах-самцях лінії Wistar віком від 4 до 22 місяців і вагою від 165 до 304 г.

Перед початком експерименту кожна група щурів піддавалась огляду, враховуючи їх рухову активність і стан зовнішніх покривів. Після цього тварини підлягали двотижневій карантинізації. Піддослідних щурів доглядали в умовах віварію Медичного інституту Сумського державного університету відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом із біоетики (Київ, 2001). Усі тварини були поділені на 2 серії – контрольну та експериментальну, які разом сформували 5 груп (табл. 1).

Тварин кожної групи було поділено на підгрупи за різним віком. Так, до складу першої підгрупи входили щури молодого (прогресивного) віку 4–6 місяців, до складу другої – зрілого (стабільного) віку – 7–9 місяців, а до третьої підгрупи віднесли тварин старечого (регресивного) віку – 20–22 місяці.

Упродовж 1, 2 та 3 місяців тварини перших трьох груп споживали питну воду із додаванням різних комбінацій солей важких металів:  $ZnSO_4$  (50 мг/л) +

$\text{CuSO}_4$  (20 мг/л) +  $\text{FeSO}_4$  (20 мг/л) – для першої групи;  $\text{MnSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$  (5 мг/л) +  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  (3 мг/л) +  $\text{CuSO}_4$  (20 мг/л) – для другої групи;  $\text{ZnSO}_4$  (50 мг/л) +  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  (10 мг/л) +  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  (3 мг/л) – для третьої групи), що були позначені як суміш № 1, суміш № 2 та суміш № 3 відповідно.

До складу четвертої групи увійшли тварини, які одержували такий самий варіант комбінації солей важких металів, що й тварини третьої групи (останній мав найбільш виражену патогенну дію). Але щурам цієї групи щодня парентерально (у сідничний м'яз) вводили синтетичний препарат Мексикор® (водний розчин) дозою 38 мг/кг один раз на добу упродовж одного, двох та трьох місяців. Дозу фармакологічного препарату було розраховано за допомогою наведеної нижче формули (Ю. Р. Риболовлев, 1979):

доза для щура =  $(n \times \text{доза для людини})/N$ ;

де  $n$  – коефіцієнт видової витривалості для щура = 3,62;

$N$  – коефіцієнт видової витривалості для людини = 0,57.

Доза Мексикору® для людини – 6 мг/кг (відповідно до інструкції застосування препарату Мексикор®).

Тварини останньої групи були віднесені до контрольної серії, які упродовж усього терміну досліду одержували звичайну питну воду. Щурів виводили з експерименту шляхом евтаназії під тіопенталовим наркозом (4 мг / 100 г маси тіла) по 6 тварин із кожної групи наприкінці терміну експерименту. Для дослідження брали латеральну голівку триголового м'яза литки.

Таблиця 1 – Розподіл тварин на групи та підгрупи

Підгрупи тварин за віком	Термін експерименту	Варіант вмісту солей важких металів у питній воді				
		Суміш № 1	Суміш № 2	Суміш № 3	Суміш № 3 із коректором	Контроль
Молоді (4–6 міс.)	1 місяць	6	6	6	6	6
	2 місяці	6	6	6	6	6
	3 місяці	6	6	6	6	6
Зрілі (7–9 міс.)	1 місяць	6	6	6	6	6
	2 місяці	6	6	6	6	6
	3 місяці	6	6	6	6	6
Старі (20–22 міс.)	1 місяць	6	6	6	6	6
	2 місяці	6	6	6	6	6
	3 місяці	6	6	6	6	6
Разом		270 тварин				

Для дослідження кількісних характеристик скелетних м'язів на макроскопічному рівні був застосований органоетричний метод. Із метою визначення маси щурів використовували електронні ваги АСОМ JW із точністю до 0,01 г. Абсолютну масу м'яза визначали з використанням аналітичних ваг САУХ. Довжину м'язового черевця та діаметр м'яза в середній частині вимірювали за допомогою гнучкої лінійки, штангенциркуля та мікрометра із ціною поділки 0,01 мм, клас точності 2. Абсолютний об'єм м'яза розраховували

за формулою для знаходження об'єму витягнутого еліпсоїда. Щільність та відносну масу визначали за допомогою відповідних формул.

Для проведення гістологічного вивчення та гістоморфометричного аналізу заздалегідь відібрані зразки скелетних м'язів фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну упродовж двох діб. З одержаних препаратів робили поздовжні та поперечні зрізи на санному мікротомі МС-2 із товщиною зрізів 4-6 мкм. Гістологічні зрізи фіксували на знежирених предметних скельцях та висушували. Фарбування проводили гематоксилін-еозином і за Ван-Гізеном.

Світлову мікроскопію проводили з використанням мікроскопа Olympus BH-2 (Японія) (біокуляри  $\times 10$ ,  $\times 15$ , об'єктиви  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ). Фотографування гістологічних препаратів виконували цифровою камерою Baumer/optronic Тур: CX 05c. Мікроморфометричний аналіз здійснювали за допомогою універсальної обчислювальної програми «SEO Image Lab 2.0». Проводили вимірювання діаметра м'язового волокна, ширини ендомізю, ширини перимізю, площі поперечного перерізу м'язового волокна, діаметра капіляра, діаметра вени та діаметра артеріоли; здійснювали оцінювання кількості ядер міосимпласта на умовну одиницю площі, за яку брали площу одного поперечного перерізу, видимого у світловий мікроскоп при 400-кратному збільшенні (ок. 10, об. 40). Співвідношення I та артеріоло-венулярний коефіцієнт визначали за такими формулами:

Співвідн. I = ширина ендомізю (мкм) / діаметр м'язового волокна (мкм);

ABK = діаметр артеріоли (мкм) / діаметр вени (мкм).

Для ультрамікроскопічного дослідження проводили фіксацію зразків посмугованих м'язів у 2,5 % розчині глутарового альдегіду на 0,2 M какодилатному буфері з рН = 7,2 за температури +4 °С. Після цього препарати тричі промивали у цьому самому буфері та постфіксували в 1 % розчині OsO<sub>4</sub> упродовж 4 годин за температури + 2 °С. Далі шматочки біоптатів дегідрували за допомогою серії спиртів висхідної концентрації (по 20 хвилин у 50, 70, 80, 90 та 100 % розчинах). Матеріал заливали у капсули з готовою сумішшю смол епону та аралдиту (аралдит М – 20 мл, епон 812 – 25 мл, ущільнювач ДДСА – 60 мл, каталізатор ДМР-30 – 2 % (6 крапель) та залишали на 1 добу за кімнатної температури повітря. Після цього препарати поміщали у термошафу за температури 60 °С для полімеризації.

Використовуючи ультрамікротом УМТП-6м (Україна) готували напівтонкі (1 мкм) та ультратонкі (40 - 60 нм) зрізи. Ультрамікроскопічне дослідження реалізовували за допомогою електронного мікроскопа ПЭМ-100М (Суми, Україна) із напругою прискорення 75–100 кВ. Фото досліджуваних препаратів при збільшенні у 4800–12600 разів одержували із використанням цифрової відеокамери Baumer/optronic Тур: CX 05c. Усі вимірювання ультраструктурних компонентів проводили з застосуванням електронної програми «SEO Image Lab 2.0».

При цитоморфометричному дослідженні проводили визначення короткого діаметра ядра міосимпласта, довгого діаметра ядра міосимпласта, короткого діаметра мітохондрії, довгого діаметра мітохондрії. Розраховували площу та об'єм ядра міосимпласта і мітохондрії.



Вивчення вмісту хімічних елементів у посмугованих м'язах проводили за допомогою хіміко-аналітичного аналізу. Для цього спочатку здійснювали озолення матеріалу упродовж 15 діб у муфельній печі СНОЛ – 1.6.2.0.0.8/9-М1 У42 за початкової температури 200 °С із переходом до 450 °С. Далі визначали вагу сухого залишку, послідовно занурювали до розчинів соляної та азотної кислот і потім проводили розведення у пропорціях, що відповідали масі сухого залишку. Наприкінці проводили безпосереднє визначення концентрації таких хімічних елементів, як: 1) мідь (аналітична довжина хвилі 324,7 нм); 2) залізо (248,3 нм); 3) хром (357,9 нм); 4) цинк (213,9 нм); 5) марганець (279,5 нм); 6) свинець (217,0 нм), у мкг/г сирової маси з використанням спектрофотометрів С115-М1 і КАС-120.1 (Україна) та за допомогою спеціальної обчислювальної електронної програми до них «AAS SPEK».

Статистична обробка цифрових даних полягала у визначенні впливу контролювальних факторів на результуючі ознаки та визначенні достовірності відмінностей показників між двома вибірками. Для цього використовували двофакторний дисперсійний аналіз та параметричний критерій Стьюдента (t) відповідно. На основі значення t і кількості ступенів вільності ( $l = n_1 + n_2 - 2$ ) за відповідною таблицею розподілу обчислювали значущість відмінностей двох вибірок (p). Відмінність вважали достовірною, якщо ймовірність випадкової різниці не перевищувала 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Вивчення органоетричних показників посмугованих м'язів піддослідних щурів показало, що у тварин молодого віку серед усіх параметрів найбільш значущі зміни відбувались у показниках об'єму, щільності та поперечного перерізу м'яза, і найвищого ступеня прояву вони досягали після трьох місяців досліду. У тварин молодого віку, які підлягали впливу солей цинку, міді та заліза, після третього місяця експерименту АОМ зріс на 8,92 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППМ – на 5,37 % ( $p \leq 0,05$ ), а ЩМ при цьому зменшилася на 8,71 % ( $p \leq 0,05$ ). У щурів, які отримували солі марганцю, цинку та міді, в кінці експерименту АОМ зріс на 16,3 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППМ – на 17,01 % ( $p \leq 0,05$ ), а ЩМ зменшилася на 15,85 % ( $p \leq 0,05$ ). У молодих тварин, які вживали солі цинку, хрому та свинцю, наведені зміни були ще більш вираженими. Так, після 90 діб досліду АОМ зріс на 20,3 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППМ – на 21,72 % ( $p \leq 0,05$ ), а ЩМ стала меншою на 19,07 % ( $p \leq 0,05$ ).

У щурів дорослого віку зміни органоетричних показників були подібними до змін у тварин молодого віку, проте в певних випадках виявляли себе на більш пізніх термінах дослідження. АОМ у тварин, які отримували суміш № 1, зріс на 12,59 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППМ – на 10,16 % ( $p \leq 0,05$ ), ЩМ зменшилася на 11,86 %. У цій віковій групі тварин, які вживали суміш № 2, АОМ зріс у кінці терміну експерименту вже на 17,86 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППМ – на 21,41 % ( $p \leq 0,05$ ), ДМСЧ – на 10,19 % ( $p \leq 0,05$ ), а АММ стала меншою на 3,28 % ( $p \leq 0,05$ ), ЩМ – на 17,93 % ( $p \leq 0,05$ ). Щодо тварин, які одержували суміш № 3, то у щурів дорослого віку після закінчення 90-ї доби досліду АОМ став більшим на 21,8 % ( $p \leq 0,05$ ), ДМСЧ – на 12,48 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППМ – на 26,51 % ( $p \leq 0,05$ ), при цьому ЩМ зменшилася на 20,18 %, АММ – на 2,78 % ( $p \leq 0,05$ ).

У щурів старечого віку, які одержували солі важких металів із суміші № 1, АММ після третього місяця експерименту зменшилася на 1,95 % ( $p \leq 0,05$ ), ЩМ – на 18,47 % ( $p \leq 0,05$ ). АОМ і ПППМ при цьому зросли на 20,33 і 14,74 % відповідно ( $p \leq 0,05$ ). У тварин, до організму яких надходила суміш № 2, АОМ збільшився на 26,3 % ( $p \leq 0,05$ ), ДМСЧ – на 14,32 % ( $p \leq 0,05$ ), а ПППМ – на 30,69 % ( $p \leq 0,05$ ). Натомість АММ стала меншою на 2,77 %, ЩМ – на 23,03 % ( $p \leq 0,05$ ), а ДМЧ – на 6,97 % ( $p \leq 0,05$ ). І, нарешті, у тварин старечого віку, які одержували солі важких металів, що відповідають суміші № 3, після трьох місяців дослідження АММ знизилася на 4,43 % ( $p \leq 0,05$ ), ЩМТ – на 27,04 % ( $p \leq 0,05$ ), ДМЧ – на 8,18 % ( $p \leq 0,05$ ), АОМ збільшився на 30,97 % ( $p \leq 0,05$ ), ДМСЧ – на 16,47 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППВ – на 35,65 % ( $p \leq 0,05$ ).

Аналіз результатів мікрморфометрії скелетних м'язів щурів молодого віку, які вживали суміш № 1, показав незначне збільшення ДМВ на 4,05 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППВ – на 8,41 % ( $p \leq 0,05$ ) після трьох місяців експерименту. У молодих тварин, яким давали суміш № 2, гістоструктурні зміни були більш вираженими. Після 90 діб досліду ДМВ збільшився на 6,89 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППВ – на 14,25 % ( $p \leq 0,05$ ), ШЕ – на 14,48 % ( $p \leq 0,05$ ), ШП – на 9,98 % ( $p \leq 0,05$ ), співвідн. І – на 7,01 % ( $p \leq 0,05$ ). У тварин, які одержували суміш № 3, після трьох місяців ДМВ збільшився на 8,49 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППВ – на 17,7 % ( $p \leq 0,05$ ), ШЕ – на 16,16 % ( $p \leq 0,05$ ), ШП – на 11,49 % ( $p \leq 0,05$ ), показник співвідн. І – на 7,07 % ( $p \leq 0,05$ ).

Мікроструктурний аналіз посмугованих м'язів щурів дорослого віку, які одержували суміш № 1, засвідчив незначне, але достовірне зростання ДМВ на 4,74 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППВ – на 9,71 % ( $p \leq 0,05$ ), ШЕ – на 4,47 % ( $p \leq 0,05$ ) у тварин після трьох місяців експерименту. В групі дорослих щурів, які вживали солі марганцю, свинцю та міді, після 12 тижнів дослідження ДМВ зріс на 7,77 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППВ – на 16,14 % ( $p \leq 0,05$ ), ШЕ – на 18,37 % ( $p \leq 0,05$ ), ШП – на 10,87 % ( $p \leq 0,05$ ), співвідн. І – на 9,83 % ( $p \leq 0,05$ ). У тварин зрілого віку, які піддавались інтоксикації солями свинцю, хрому та цинку, після трьох місяців ДМВ виявився більшим на 10,22 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППВ – на 21,48 % ( $p \leq 0,05$ ), ШЕ – на 20,11 % ( $p \leq 0,05$ ), ШП – на 11,56 % ( $p \leq 0,05$ ), а співвідн. І – на 8,97 % ( $p \leq 0,05$ ).

У тварин старечого віку подібні морфологічні зрушення мали ще більшу інтенсивність. Так, у щурів, які одержували суміш № 1, у кінці терміну експерименту ДМВ зріс на 7,29 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППВ – на 15,21 % ( $p \leq 0,05$ ), ШЕ – на 9,98 % ( $p \leq 0,05$ ), ШП – на 7,11 % ( $p \leq 0,05$ ). Цікавим виявилось зменшення кількості ядер міосимпласта на 4,07 % ( $p \leq 0,05$ ). У щурів старечого віку, яким давали суміш № 2, ДМВ після закінчення третього місяця збільшився на 10,16 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППВ – на 21,37 % ( $p \leq 0,05$ ), ШЕ – на 20,86 % ( $p \leq 0,05$ ), ШП – на 14,31 % ( $p \leq 0,05$ ), співвідн. І – на 9,82 % ( $p \leq 0,05$ ). КЯМ при цьому стала меншою на 4,95 %. І, нарешті, у тварин старечого віку, які з водою вживали суміш № 3, після трьох місяців дослідження ДМВ збільшився на 12,40 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППВ – на 26,36 % ( $p \leq 0,05$ ), ШЕ – на 21,99 % ( $p \leq 0,05$ ), ШП – на 16,42 % ( $p \leq 0,05$ ), співвідн. І – на 8,67 % ( $p \leq 0,05$ ), а КЯМ зменшилася на 6,17 % ( $p \leq 0,05$ ). Одержані дані збігаються з результатами праць (Л. П. Горальський, 2012;

М. Méndez-Armenta, 2011), де виявлене зростання діаметра м'язових волокон та площі поперечного перерізу переважно волокон II типу на фоні атрофічних змін волокон I типу в посмугованих м'язах кролів та щурів, які зазнавали впливу важких металів у низьких дозах.

За допомогою двофакторного дисперсійного аналізу встановлено, що залежно від терміну експерименту вплив віку піддослідних щурів на мікроскопічні показники скелетних м'язів коливався у таких межах: для ДМВ – від 89,37 до 96,51 %; для ШЕ – від 88,32 до 93,25 %; для ШП – від 96,73 до 97,44 %; для ПППВ – від 89,97 до 91,27 %.

На початкових етапах експерименту в гістологічній картині скелетних м'язів піддослідних щурів усіх вікових груп, які одержували різні комбінації солей важких металів, відзначалися зростання діаметра м'язових волокон, деформація їх зовнішнього контуру, метакромазія ядер симпласта, зміна їх розміру, розширення сполучнотканинних прошарків. На пізніх етапах дослідження спостерігалися значне розширення, деформація, руйнація та фіброз м'язових волокон, втрата ними посмугованості. Ядра симпласта хаотично розміщувались у саркоплазмі, мали різноманітну форму. Відзначалися виражений розвиток елементів сполучної тканини, а місцями, навіть, переважання сполучнотканинних прошарків над м'язовими волокнами, що за своєю суттю є явищем склерозу.

Щодо вимірів структурних показників судинного компонента, то серед щурів молодого віку достовірні зміни цих параметрів виявилися лише у тварин, які вживали суміш № 2 та суміш № 3. Так, у першій зазначеній групі після третього місяця експерименту ДК зменшився на 11,44 % ( $p \leq 0,05$ ), ДВ, навпаки, зріс на 9,55 % ( $p \leq 0,05$ ). На фоні недостовірних змін ДА відбулося зменшення АВК на 11,76 % ( $p \leq 0,05$ ). У другій наведеній групі тварин після трьох місяців дослідження ДК зменшився на 14,25 % ( $p \leq 0,05$ ), ДА – на 6,03 % ( $p \leq 0,05$ ), а ДВ збільшився на 10,86 % ( $p \leq 0,05$ ). При цьому артеріоло-венулярний коефіцієнт став меншим на 15,24 % ( $p \leq 0,05$ ).

Серед дорослих тварин значущих змін метричних показників судин м'язів щурів, які одержували суміш № 1, не було виявлено. Натомість у зрілих щурів, які вживали суміш № 2, ДК після закінчення всього терміну експерименту зменшився на 13,29 % ( $p \leq 0,05$ ), ДА – на 5,46 % ( $p \leq 0,05$ ), а показник ДВ зріс на 10,46 % ( $p \leq 0,05$ ). АВК у цій групі виявився зменшеним на 14,41 % ( $p \leq 0,05$ ). У групі дорослих щурів, які одержували суміш № 3, ДВ став більшим на 10,99 % ( $p \leq 0,05$ ), ДК зменшився на 14,56 % ( $p \leq 0,05$ ), ДА – на 5,85 % ( $p \leq 0,05$ ), а АВК – на 15,17 % ( $p \leq 0,05$ ).

Щодо тварин регресивного віку, то достовірні зміни морфології судинного русла були виявлені і під час аналізу тварин, до організму яких надходила суміш № 1. У цих тварин після 12 тижнів досліду ДВ підвищився на 7,12 % ( $p \leq 0,05$ ), ДК знизився на 8,13 % ( $p \leq 0,05$ ), АВК – на 9,92 % ( $p \leq 0,05$ ). У щурів старечого віку, яким упродовж трьох місяців давали воду та суміш № 2, ДВ збільшився на 11,59 % ( $p \leq 0,05$ ), при цьому ДК зменшився на 12,88 % ( $p \leq 0,05$ ), ДА – на 7,41 % ( $p \leq 0,05$ ), АВК – на 16,98 % ( $p \leq 0,05$ ). І, нарешті, в останній групі тварин після трьох місяців інтоксикації зростання ДВ сягнуло 13,69 % ( $p \leq 0,05$ ), а в таких

показниках, як ДК, ДА і АВК, було виявлене зменшення значень на 14,02; 9,11 та 19,97 % відповідно ( $p \leq 0,05$ ).

Використання методу електронної мікроскопії дало можливість установити ультраструктурні зміни, що відбуваються у м'язових клітинах у відповідь на патологічну дію різних комбінацій солей важких металів. У молодих тварин, які одержували солі заліза, цинку та міді, після трьох місяців експерименту виявилось достовірне зростання об'єму ядра симпласта на 13,03 % ( $p \leq 0,05$ ) та об'єму мітохондрії – на 13,6 % ( $p \leq 0,05$ ). У молодих тварин, які вживали солі марганцю, міді та свинцю, ОЯМ збільшився на 17,83 % ( $p \leq 0,05$ ), ОМ – на 17,18 % ( $p \leq 0,05$ ), ДМФ достовірно зменшився на 3,48 % ( $p \leq 0,05$ ). У групі щурів прогресивного віку, які вживали солі хрому, свинцю та цинку, ОЯМ зріс на 20,38 % ( $p \leq 0,05$ ), ОМ – на 21,65 % ( $p \leq 0,05$ ), ДМФ став меншим на 4,41 % ( $p \leq 0,05$ ).

У тварин дорослого віку, яких піддавали інтоксикації сумішшю № 1, після закінчення всього терміну дослідження ОЯМ збільшився на 14,25 % ( $p \leq 0,05$ ), а ОМ – на 14,77 % ( $p \leq 0,05$ ). Натомість ДМФ став меншим на 3,01 % ( $p \leq 0,05$ ). У зрілих щурів, які вживали суміш № 2, ОЯМ зріс на 19,81 % ( $p \leq 0,05$ ), ОМ – на 18,56 % ( $p \leq 0,05$ ), а ДМФ зменшився на 4,01 %. Результати ультрамікроскопії дорослих щурів, які одержували суміш № 3, після закінчення всього строку експерименту показали достовірне зростання ОЯМ на 20,49 % ( $p \leq 0,05$ ), ОМ – на 17,82 % ( $p \leq 0,05$ ) на фоні зменшення ДМФ на 4,14 % ( $p \leq 0,05$ ).

Аналіз ультрамікроскопічних параметрів будови скелетних м'язів групи тварин регресивного віку, які підлягали хронічній інтоксикації солями цинку, міді та заліза, виявив, що після тримісячного терміну експерименту ОЯМ збільшився на 18,51 % ( $p \leq 0,05$ ), ОМ – на 19,04 % ( $p \leq 0,05$ ), ДМФ зменшився на 4,69 % ( $p \leq 0,05$ ). Серед тварин старечого віку, які вживали солі марганцю, свинцю та міді, ОЯМ став більшим на 19,33 % ( $p \leq 0,05$ ), ОМ – на 20 % ( $p \leq 0,05$ ), ДМФ зменшився на 5,22 % ( $p \leq 0,05$ ). І, нарешті, у групі тварин, яким упродовж усього терміну дослідження давали воду із солями хрому, цинку та свинцю, ОЯМ зріс на 22,02 % ( $p \leq 0,05$ ), ОМ – на 22,86 % ( $p \leq 0,05$ ). ДМФ став меншим на 6,04 % ( $p \leq 0,05$ ). У праці німецьких дослідників (К. Buchheim, 1998), присвяченій вивченню посмугованих м'язів мавп за умов хронічної інтоксикації свинцем, показано, що після двох місяців експерименту відзначаються збільшення діаметра м'язових волокон на 20 %, об'єму мітохондрій - на 13,5 %, значне розширення елементів саркотубулярної системи. Разом із тим науковці відзначають збільшення масиву позаклітинного колагену та констатують наявність тяжкого фіброзу, що повністю відповідає одержаним у нашій роботі даним.

Вивчення впливу віку тварин та комбінації солей важких металів на зміни ультрамікроскопічних параметрів із застосуванням двофакторного дисперсійного аналізу показало дещо відмінні дані порівняно з аналізом органометричних та мікроскопічних показників. Так, переважання впливу першого фактора вираженим було лише для ДМФ – від 94,32 до 97,77 %. При цьому посилений вплив віку на ОЯМ відзначався лише після першого (73,31 %) та другого (68,43 %) місяців дослідження. Останній місяць характеризувався

комбінованим впливом солей важких металів та впливом віку тварин – 59,97 %; ізольований вплив віку тварин становив 31,14 %. ОМ після першого місяця експерименту змінювався на 79,29 % залежно від віку щурів, після другого – на 71,03 % залежно від віку тварин, після третього – на 61,52 % залежно від поєданого впливу комбінації солей важких металів та віку піддослідних щурів на 28,71 % – лише залежно від віку тварин.

Аналіз зразків скелетних м'язів щурів різних вікових груп, які одержували різноманітні комбінації солей важких металів, за допомогою електронного мікроскопа показав наявність певних змін субклітинної організації міосимпласта. Після першого місяця експерименту зміни здебільшого проявлялися набуханням ядер міоцитів та мітохондрій. Матрикс останніх при цьому був електронно-щільним, містив дещо деформовані кристи. У саркоплазмі розміщувалися міофібрили, які часто мали нерівний контур, містили ділянки контрактур, вогнищевої дезорганізації. Межі саркомера частіше за все вдавалося визначити. Елементи саркоплазматичного ретикулула були дилатованими. Також у саркоплазмі містилася незначна кількість лізосом, полісом та вакуолей. Наприкінці нашого експерименту ультраструктурна картина скелетних м'язів щурів проявилася більш грубими змінами. Скоротливий апарат характеризувався значною дезорганізацією, деформацією та руйнацією. Майже не вдавалося визначити межі саркомерів, виявити їх структуру. Ядра локалізувалися хаотично по всьому об'єму цитоплазми міоцитів, виявлялися значно розширеними та збільшеними в об'ємі, містили глибоки фрагментованого хроматину. Мітохондрії були гідропічними, часто містили ділянки розриву своїх мембран. Кристи здебільшого не візуалізувались. Елементи саркотубулярної системи мали деформований вигляд, були набряклими, мали ділянки розриву. В саркоплазмі виявлялася значна кількість вакуолей та лізосом. Міосателітоцити були зменшеними в розмірі, мали деформований контур, розміщувались як під базальною мембраною м'язового волокна, так і в прошарках сполучної тканини.

Спектральне дослідження скелетних м'язів тварин різних вікових груп показало різні результати концентрацій певних іонів металів залежно від того, комбінація солей яких металів надходила до організму піддослідних щурів. Спільним було лише те, що вираженість змін мікроелементного складу посмугованих м'язів була найбільшою після закінчення трьох місяців експерименту. Перша група тварин одержувала солі міді, цинку та заліза у концентрації, що відповідала суміші № 1. У щурів молодого віку наприкінці досліду концентрація міді зросла на 18,31 % ( $p \leq 0,05$ ), заліза – на 39,17 % ( $p \leq 0,05$ ), цинку – на 8,12 % ( $p \leq 0,05$ ). На фоні цього вміст марганцю достовірно зменшився на 11,21 % ( $p \leq 0,05$ ), а вміст свинцю і хрому залишився практично сталим. У тварин дорослого віку динаміка відповідна, проте зміни були менш інтенсивними. Так, значення концентрації міді збільшилося на 15,62 % ( $p \leq 0,05$ ), заліза – на 19,29 % ( $p \leq 0,05$ ), а цинку – на 7,42 % ( $p \leq 0,05$ ). Свинець і хром лишилися практично незмінними, а вміст марганцю зменшився на 8,21 % ( $p \leq 0,05$ ). У щурів старечого віку після трьох місяців експерименту на першому місці щодо збільшення концентрації був показник міді (на 33,19 %;  $p \leq 0,05$ ), потім – заліза (на 24,28 %;  $p \leq 0,05$ ), наприкінці – цинку (на 13,15 %;  $p \leq 0,05$ ).

Вміст марганцю став меншим на 8,82 % ( $p \leq 0,05$ ). Як і в попередніх вікових групах, показники вмісту свинцю і хрому не зазнавали істотних змін.

Наступна група піддослідних щурів разом із водою вживала солі марганцю, свинцю та міді у концентраціях, що відповідали суміші № 2. Результат хіміко-аналітичного дослідження скелетної мускулатури щурів цієї серії був таким: після трьох місяців дослідження у тварин молодого віку вміст міді збільшився на 27,15 % ( $p \leq 0,05$ ), свинцю – на 39,25 % ( $p \leq 0,05$ ), марганцю – на 18,34 % ( $p \leq 0,05$ ). Поряд із цим на фоні практично незмінних значень вмісту хрому концентрація цинку стала меншою на 7,18 % ( $p \leq 0,05$ ), заліза – на 6,2 % ( $p \leq 0,05$ ). У тварин стабільного віку після закінчення експерименту концентрація міді зросла на 19,28 % ( $p \leq 0,05$ ), свинцю – на 28,59 % ( $p \leq 0,05$ ), марганцю – на 11,16 % ( $p \leq 0,05$ ). Зменшився і вміст цинку на 5,21 % ( $p \leq 0,05$ ), а вміст заліза і хрому залишився майже сталим. Результати у тварин старечого віку показали зростання вмісту іонів Cu на 26,14 % ( $p \leq 0,05$ ), іонів Pb – на 31,79 % ( $p \leq 0,05$ ), іонів Mn – на 15,26 % ( $p \leq 0,05$ ). При цьому вміст іонів Zn знизився на 6,1 % ( $p \leq 0,05$ ), Fe – на 5,18 % ( $p \leq 0,05$ ), а Cr залишився незмінним.

Остання група тварин підлягала впливу солей цинку, хрому та свинцю у концентраціях, що відповідали суміші № 3. Вивчення мікроелементного балансу скелетних м'язів щурів цієї групи після тримісячного терміну інтоксикації виявило у тварин молодого віку зростання вмісту цинку на 31,15 % ( $p \leq 0,05$ ), свинцю – на 122,46 % ( $p \leq 0,05$ ), хрому – на 103,29 % ( $p \leq 0,05$ ). Концентрація міді стала меншою на 8,29 % ( $p \leq 0,05$ ), а заліза – на 7,86 % ( $p \leq 0,05$ ). Вміст марганцю достовірних змін не зазнав. У дорослих тварин зрушення були менш вираженими. Вміст цинку зріс на 26,63 % ( $p \leq 0,05$ ), свинцю – на 78,16 % ( $p \leq 0,05$ ), хрому – на 64,12 % ( $p \leq 0,05$ ). Залізо і марганець істотних змін не зазнали, натомість концентрація міді зменшилася на 10,3 % ( $p \leq 0,05$ ). Водночас у тварин старечого віку вищезазначеної групи після трьох місяців експерименту вміст цинку збільшився на 18,13 % ( $p \leq 0,05$ ), свинцю – на 103,64 % ( $p \leq 0,05$ ), хрому – на 85,48 % ( $p \leq 0,05$ ). Цікавим виявився факт достовірного зростання показника концентрації заліза на 5,86 % ( $p \leq 0,05$ ). Вміст марганцю істотно не змінився, а вміст міді став меншим на 9,98 % ( $p \leq 0,05$ ).

Двофакторний дисперсійний аналіз впливу тривалості експерименту та віку піддослідних тварин на вміст металів у посмугованих м'язах щурів продемонстрував, що переважно на вміст міді у тварин, які одержували різні комбінації солей важких металів, впливав фактор віку тварин. Так, у щурів, які одержували солі цинку, міді та заліза, він становив 93,86 %; у тварин, які отримували солі міді, марганцю і свинцю, – 94,23 %; у щурів, які вживали солі цинку, хрому та свинцю, – 98,03 %. Вплив тривалості експерименту становив у цих підгрупах 4,11; 5,09 і 1,81 % відповідно.

Ураховуючи той факт, що провідним механізмом токсичного впливу важких металів на організм є активація оксидативного стресу в клітинах (R. Prasanthi, 2010; S. G. Yedjou, 2010), ми припустили, що застосування антиоксидантного препарату Мексикор® дозволить «втрутитися» в основні ланки патогенезу ураження посмугованих м'язів важкими металами й певною мірою призупинити розвиток морфологічних змін у ній.

За результатами проведених досліджень виявлено, що найбільш виражені структурні зміни у скелетних м'язах відзначались у щурів, які одержували комбінацію солей важких металів, позначених як суміш № 3. Саме тому дослідження можливості корекції патоморфологічних змін посмугованих м'язів за допомогою препарату Мексикор® було вирішено провести на серії тварин, які одержували солі хрому, цинку та свинцю. Групою порівняння вибрали тварин, яким давали солі хрому, цинку і свинцю, але при цьому не застосовували медичну корекцію.

У тварин молодого віку після третього місяця експерименту АОМ був меншим на 13,29 % ( $p \leq 0,05$ ), ДМСЧ – на 7,54 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППМ – на 14,51 % ( $p \leq 0,05$ ), а ЩМ відповідно була більшою на 17,67 % ( $p \leq 0,05$ ) у групі тварин, які одержували коректор і солі хрому, цинку та свинцю порівняно з тваринами, які на фоні вживання такої самої комбінації солей важких металів медичного препарату не одержували. Серед мікроскопічних параметрів після трьох місяців експерименту ДМВ відзначався меншим на 6,14 % ( $p \leq 0,05$ ), ШЕ – на 12,42 % ( $p \leq 0,05$ ), ШП – на 9,08 % ( $p \leq 0,05$ ), співвідн. І – на 6,69 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППВ – на 11,9 % ( $p \leq 0,05$ ), ДВ – на 7,85 % ( $p \leq 0,05$ ), а ДК і АВК були більшими на 9,07 та 12,92 % відповідно ( $p \leq 0,05$ ). Ультрамiкроскопія показала, що ОЯМ був меншим на 11,23 % ( $p \leq 0,05$ ), ОМ – на 12,89 % ( $p \leq 0,05$ ), а ДМФ – більшим на 3,19 % ( $p \leq 0,05$ ). Порівняння показників вимірювання скелетних м'язів щурів, які підлягали інтоксикації, та тих, які разом із навантаженням солями важких металів одержували коректор упродовж трьох місяців, із відповідними параметрами контрольної групи наведені на рис. 1 А.

У тварин дорослого віку після трьох місяців уживання солей важких металів разом із коректором ЩМ виявилася більшою на 15,21 % ( $p \leq 0,05$ ), а АОМ, ДМСЧ і ПППМ були меншими на 11,2, 7,31 та 14,08 % відповідно ( $p \leq 0,05$ ). Гістологічний аналіз показав, що більші значення своїх числових показників мали ДК (на 9,17 %;  $p \leq 0,05$ ) і АВК (на 11,09 %;  $p \leq 0,05$ ). Меншими були ДМВ (на 6,41 %;  $p \leq 0,05$ ), ШЕ (на 11,32 %;  $p \leq 0,05$ ), ШП (на 7,17 %;  $p \leq 0,05$ ), ПППВ (на 12,41 %;  $p \leq 0,05$ ) та ДВ (на 7,18 %;  $p \leq 0,05$ ). Електронна мікроскопія після третього місяця досліду показала, що достовірно меншими виявилися значення ОЯМ (на 7,74 %), ОМ (на 7,29 %). Відмінність показників морфометрії посмугової мускулатури зрілих щурів обох груп із відповідними параметрами контрольної серії показана на рис. 1 Б.

У щурів старечого віку вплив Мексикора® на досліджувані морфометричні показники виявив себе таким чином. Після трьох місяців експерименту ЩМ була більшою на 10,06 % ( $p \leq 0,05$ ), а АОМ і ПППМ виявилися меншими на 7,18 та 5,97 % відповідно ( $p \leq 0,05$ ). Мікроскопічний аналіз показав, що значення ДМВ були меншими на 4,19 % ( $p \leq 0,05$ ), ШЕ – на 7,59 % ( $p \leq 0,05$ ), ШП – на 6,18 % ( $p \leq 0,05$ ), ПППВ – на 8,21 % ( $p \leq 0,05$ ), ДВ – на 5,92 % ( $p \leq 0,05$ ). При цьому зросли значення показників ДК (на 6,83 %;  $p \leq 0,05$ ) і АВК (на 10,71 %;  $p \leq 0,05$ ). Серед ультрамiкроскопічних параметрів лише ОЯМ і ОМ виявилися меншими на 6,54 та 6,19 % відповідно ( $p \leq 0,05$ ). Результати спектрального аналізу у тварин усіх вікових груп показали



відсутність значущих відмінностей показників концентрацій іонів металів у групах порівняння, що свідчить про відсутність впливу коректора на їх вміст.

Вивчення мікроскопічних та ультрамікроскопічних препаратів скелетних м'язів щурів різних вікових груп, які разом із солями важких металів одержували Мексикор®, показало наявність змін, які були менш вираженими, ніж у тварин без вживання препарату. Так, на мікроскопічному рівні після тримісячного терміну експерименту м'язові волокна мали дещо набряклий вигляд, були вкороченими та деформованими. Ядра симпласта мали різну форму й забарвлення, проте майже завжди розміщувалися по периферії саркоплазми. Скоротливий апарат міосимпласта містив вогнища контрактур, деформації та дезорганізації щодо збереження своєї цілісності. Ядра та мітохондрії були гідропічними. Хроматин мав звичайний вигляд, кристи мітохондрій були дещо деформованими. У саркоплазмі розміщувалися поодинокі вакуолі. Саркотубули мали дещо дилатований вигляд, проте не мали ділянок розриву. Сателітоцити мали нормальний розмір і розміщувалися під базальною мембраною міоцитів.

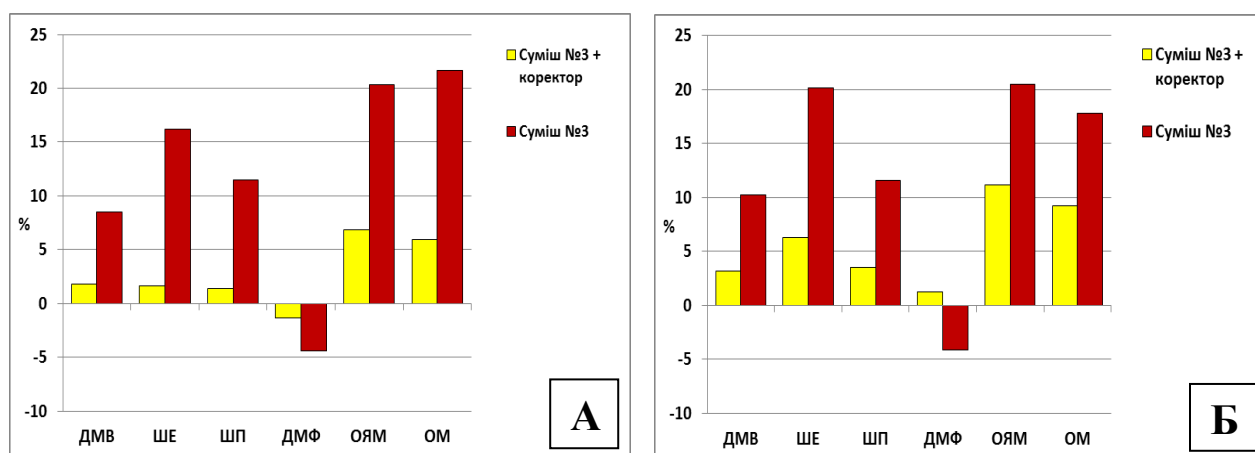


Рисунок 1. Відсоткове співвідношення морфометричних показників латеральної голівки триголового м'яза литки щурів молодого віку (А) та зрілого віку (Б) і відповідного контролю після 3 місяців уживання суміші № 3 та коректора.

Отже, підсумовуючи одержані результати, можна з певною мірою достовірності стверджувати, що вибраний нами медичний коректор Мексикор® практично не впливає на вміст іонів важких металів у скелетних м'язах щурів, проте значною мірою призводить до гальмування деструктивних та атрофічних процесів у скелетних м'язах, що відбуваються в них у відповідь на ушкоджувальний вплив солей важких металів. Це твердження надає експериментальні підстави для впровадження зазначеного вище фармакологічного препарату для терапії та профілактики захворювань посмугованих м'язів, що розвиваються за умов впливу на організм різних екзополітантів, ушкоджувальна дія яких реалізується через механізми оксидативного стресу.



## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подані теоретичне узагальнення й нове вирішення наукового завдання, що полягає у визначенні характеру морфологічної перебудови та змін мікроелементного складу посмугованих м'язів щурів різних вікових груп за умов експериментальних мікроелементозів. Вивчена можливість коригувальної дії фармакологічного препарату Мексикор® на виявлені зміни.

1. Вікові перетворення скелетних м'язів щурів інтактної групи виявляють себе у тварин старечого віку збільшенням вмісту сполучнотканинних елементів у міжволоконних перегородках та стінках судин, зменшенням діаметра м'язових волокон і кількості ядер у них, редукцією об'ємних показників внутрішньоклітинних органел, зростанням вмісту міді (до  $(2,743 \pm 0,026)$  мкг/г), свинцю (до  $(0,247 \pm 0,003)$  мкг/г), марганцю (до  $(0,949 \pm 0,002)$  мкг/г), хрому (до  $(0,024 \pm 0,0003)$  мкг/г) та зниження концентрації цинку (до  $(20,987 \pm 0,221)$  мкг/г).

2. Тривалий вплив на організм експериментальних щурів солей цинку, заліза та міді призводив до набрякових змін та розростання сполучної тканини у посмугованих м'язах щурів усіх вікових груп, однак більшою мірою проявляється у тварин регресивного віку. Найбільш значущим було зростання абсолютного об'єму м'яза (на 20,33 %;  $p = 0,0001$ ), діаметра м'язового волокна (на 7,29 %;  $p = 0,002$ ), ширини ендомізію (на 9,98 %;  $p = 0,039$ ), зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнта (на 9,92 %;  $p = 0,003$ ), зростання об'єму ядра симпласта (на 18,51 %;  $p = 0,0001$ ), та об'єму мітохондрії (на 19,04 %;  $p = 0,0002$ ). Вищезазначені цифрові показники здебільшого залежали від віку піддослідних тварин.

3. Тривала дія солей міді, свинцю та марганцю на посмуговані м'язи щурів виявила себе атрофічними змінами, вираженим розвитком сполучнотканинних прошарків, накопиченням сполучної тканини у стінках судин мікроциркуляторного русла, що у тварин старечого віку призвело до зменшення маси тварин (на 4,84 %;  $p = 0,046$ ), абсолютної маси м'яза (на 2,77 %;  $p = 0,005$ ), зростання ширини ендомізію (на 20,86 %;  $p = 0,0004$ ), зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнта (на 16,98 %;  $p = 0,0001$ ). Поряд із цим у м'язових волокнах спостерігались ознаки набряку, деформації та структурної дезорганізації як скоротливого апарату, так й інших функціональних апаратів симпласта. Останнє відобразилось у збільшенні діаметра м'язового волокна (на 10,16 %;  $p = 0,0001$ ), об'єму ядра симпласта (на 19,33 %;  $p = 0,0001$ ) та об'єму мітохондрії (на 20 %;  $p = 0,0002$ ).

4. Найбільша структурна реорганізація скелетних м'язів на фоні надмірної дії на організм солей хрому, цинку та свинцю виявлена у тварин старечого віку, що проявлялося зменшенням їх маси (на 5,13 %;  $p = 0,032$ ), абсолютної маси м'яза (на 4,43 %;  $p = 0,0002$ ), зростанням абсолютного об'єму м'яза (на 30,97 %;  $p = 0,0001$ ), діаметра м'язового волокна (на 12,40 %;  $p = 0,0001$ ), ширини ендомізію (на 21,99 %;  $p = 0,001$ ), зменшенням артеріоло-венулярного коефіцієнта (на 19,97 %;  $p = 0,0004$ ), зростанням об'єму ядра симпласта (на 22,02 %;  $p = 0,0001$ ) та об'єму мітохондрії (на 22,86 %;  $p = 0,0001$ ). Світлооптично такі морфометричні зміни супроводжувались посиленням розростанням сполучної тканини, зменшенням м'язових елементів, явищами тканинної та клітинної гіпоксії.

5. Солі важких металів, що надходили до організму тварин у підвищеній кількості, призводили до зростання в посмугованих м'язах щурів різних груп

концентрації іонів тих металів, які входили до складу цих солей. Найбільшою органотропністю характеризувалися свинець та хром, вміст яких у скелетних м'язах піддослідних щурів у кінці терміну дослідження був найбільшим (зростання концентрації на 103,64 % ( $p = 0,0001$ ) і 85,48 % ( $p = 0,0001$ ) відповідно). Характерно, що саме в цій групі тварин структурні зміни довільних м'язів були максимальними.

6. Застосування препарату Мексикор® сприяє запобіганню розвитку атрофічних, склеротичних та набрякових процесів у скелетних м'язах щурів усіх вікових груп на фоні негативного впливу на організм комбінації солей важких металів. При цьому він практично не впливає на характер та інтенсивність накопичення металів у посмугованих м'язах тварин.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Знання про структурні зміни посмугованих м'язів за умов надходження до організму різних комбінацій солей важких металів можна використовувати як морфологічне підґрунтя в клініці терапії, геронтології, ревматології, педіатрії та ортопедії для обрання тактики лікування й профілактики захворювань, розвиток яких пов'язаний із патогенною дією важких металів.

2. Результати роботи можуть бути теоретичним підґрунтям для застосування етилметилгідроксипіридину сукцинату (Мексикор®) з метою лікування хвороб посмугованих м'язів, спричинених впливом несприятливих екологічних факторів.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Тимошенко О. О. Морфологічні зміни скелетної мускулатури за умов впливу зовнішніх факторів / О. О. Тимошенко, Г. Ф. Ткач // Український морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 135 – 140. *(Здобувач опрацював наукові джерела, провів узагальнення та структурування одержаного матеріалу, на основі аналізу вперше провів спробу виявити закономірності та характерні особливості розвитку структурної перебудови скелетної мускулатури у відповідь на екзогенну інтоксикацію, запропонував власну модель для відтворення уражень скелетних м'язів солями важких металів, підготував статтю до друку).*

2. Тимошенко О. О. Зміни хімічного складу та мікроскопічної структури посмугованих м'язів білих щурів за умов впливу на організм солей важких металів / О. О. Тимошенко, Г. Ф. Ткач, Г. О. Масленко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2014. – Т. 14, № 4 (48). – С. 232 – 235. *(Здобувач самостійно провів спектральне дослідження вмісту мікроелементів у скелетних м'язах, виконав мікроскопічне дослідження, сформулював висновки, підготував статтю до друку).*

3. Тимошенко О. О. Хіміко-аналітичне дослідження скелетно-м'язової системи за умов впливу на організм солей важких металів / О. О. Тимошенко, Г. Ф. Ткач, Є. В. Гусак // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2015. – Т. 3, № 4. – С. 557 – 563. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив одержані результати, підготував статтю до друку).*

4. Тимошенко О. О. Мікроструктурні зміни посмугованих м'язів щурів за умов техногенного мікроелементозу з використанням препарату Мексикор® / О. О. Тимошенко, Г. Ф. Ткач, В. І. Бумейстер, Л. І. Кіптенко, А. О. Масленко // Актуальні питання медичної науки та практики. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 177 – 187. *(Здобувач проаналізував літературу з даного питання, виконав дослідження, провів статистичне опрацювання, сформулював висновки).*

5. Тимошенко О. О. Зміни хімічного складу та структури посмугованих м'язів щурів за умов впливу на організм комбінації солей свинцю, марганцю та міді / О. О. Тимошенко // Морфологія. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 85 – 90.

6. Тимошенко О. О. Вивчення впливу солей важких металів на вмісту мікроелементів у посмугованих м'язах білих щурів / О. О. Тимошенко, Г. Ф. Ткач // Бюллетень матеріалів научної конференції «XIII читання В. В. Подвысоцкого». – Одеса, 2014. – С. 254 – 255.

7. Тимошенко О. О. Гістоморфометричні показники м'язів білих щурів за умов токсичного впливу солей важких металів / О. О. Тимошенко // Матеріали науково-практ. конференції «Актуальні питання теоретичної медицини». – Суми, 2014. – С. 92.

8. Тимошенко А. А. Влияние солей тяжелых металлов на органомерические показатели мышц крыс старческого возраста / А. А. Тимошенко // Материалы 79-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Молодежная наука и современность». – Курск, 2014. – С. 253.

9. Тимошенко О. О. Структурні зміни посмугованих м'язів білих статевозрілих щурів за умов хронічної інтоксикації солями важких металів / О. О. Тимошенко // Матеріали наук.-практ. конференції «Сучасні аспекти медицини і фармації». – Запоріжжя, 2014. – С. 35 – 36.

10. Тимошенко О. О. Структурні зміни судин скелетних м'язів щурів різного віку за умов інтоксикації солями важких металів / О. О. Тимошенко, Г. Ф. Ткач, А. О. Масленко // Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини». – Суми, 2015. – С. 148 – 149.

## АНОТАЦІЯ

**Тимошенко О. О. Морфологічні зміни посмугованих м'язів за умов техногенних мікроелементозів у віковому аспекті (анатоμο-експериментальне дослідження).** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Сумський державний університет, Суми, 2016.

Дисертація присвячена вивченню змін хімічного складу та морфологічної перебудови посмугованих м'язів на усіх рівнях їх організації за умов тривалої дії на організм білих щурів трьох вікових груп різних комбінацій солей важких металів, а також корекції цих процесів препаратом Мексикор®. З'ясовано, що найбільші зміни в будові скелетних м'язів тварин усіх вікових груп відбуваються на фоні впливу солей хрому, цинку та свинцю впродовж експерименту і переважають у піддослідних щурів старечого віку. Морфометрично встановлено зменшення маси тварин, абсолютної

маси посмугованого м'яза, зростання абсолютного об'єму м'яза, діаметра м'язового волокна, ширини ендомізю, зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнта, зростання об'єму ядра симпласта та об'єму мітохондрії. Виявлено в посмугованих м'язах стрімке накопичення іонів тих металів, солі яких надходили до організму тварин у підвищеній кількості. Доведено, що препарат Мексикор® сприяє запобіганню розвитку атрофічних, склеротичних та набрякових процесів у скелетних м'язах щурів усіх вікових груп на фоні негативного впливу на організм комбінації солей важких металів.

**Ключові слова:** посмуговані м'язи, солі важких металів, морфологічні зміни, щури, препарат Мексикор®.

### АННОТАЦИЯ

**Тимошенко А. А. Морфологические изменения поперечно-полосатых мышц в условиях техногенных микроэлементозов в возрастном аспекте (анатомо-экспериментальное исследование).** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. – Сумский государственный университет, Сумы, 2016.

Диссертация посвящена изучению особенностей морфологической перестройки поперечно-полосатых мышц на различных уровнях организации и изменений их химического состава в условиях действия различных комбинаций солей тяжелых металлов у животных разных возрастных групп, а также исследованию возможности коррекции структурных изменений препаратом Мексикор®. Установлено, что наибольшие изменения строения скелетных мышц животных всех возрастных групп происходят на фоне воздействия комбинации солей хрома, цинка и свинца и преобладают у крыс старческого возраста. Морфометрически установлено снижение массы животных, абсолютной массы скелетной мышцы, увеличение абсолютного объема мышцы, диаметра мышечного волокна, ширины эндомизия, уменьшение артериоло-венулярного коэффициента, увеличение объема ядра симпласта и объема митохондрии. Обнаружено в полосатых мышцах стремительное накоплением ионов тех металлов, соли которых поступали в организм животных в повышенном количестве. Доказано, что препарат Мексикор® способствует предотвращению развития атрофических, склеротических и отечных процессов в скелетных мышцах крыс всех возрастных групп на фоне негативного влияния на организм комбинации солей тяжелых металлов

**Ключевые слова:** поперечно-полосатые мышцы, соли тяжелых металлов, морфологические изменения, крысы, препарат Мексикор®.

### ABSTRACT

**Tymoshenko A. A. Morphological changes of striated muscles in conditions of anthropogenic microelementosis in age aspect (anatomical and experimental examination).** – Manuscript.

Dissertation for degree of Ph. D. on speciality 14.03.01 – Normal Anatomy. – Sumy, State University, 2016.

Dissertation is devoted to studying the morphological restructuring features of striated muscles on different organization levels and changes of their chemical composition, examination of structural changes correction in skeletal muscle by drug Mexicor®.

The experiment was performed on 270 white male Wistar rats (age 4–22 months, weight 165–304 g). Animals were divided into five groups.

During the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> months rats of the first group drank water with mixture № 1 (ZnSO<sub>4</sub> 50 mg/l, CuSO<sub>4</sub> 20 mg/l, FeSO<sub>4</sub> 20 mg/l), rats of the second group – with mixture № 2 (MnSO<sub>4</sub> × 5H<sub>2</sub>O 5 mg/l, Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 3 mg/l, CuSO<sub>4</sub> 20 mg/l), rats of the third group – mixture № 3 (ZnSO<sub>4</sub> 50 mg/l, K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 10 mg/l, Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 3 mg/l).

The fourth experimental group included animals, which received mixture № 3 with water and also they received synthetic drug Mexicor® parenterally (water solution) in a dose of 38 mg/kg. The rest rats formed the control group. Animals of the control group during the examination used an ordinary qualitative drinking water. Rats were deduced from experiment by 6 creatures from each group every 30 days by euthanasia under thiopental anesthesia. The lateral head of triceps were examined.

Experiment was carried out in accordance with the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (Strasbourg, 1986); Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the Protection of Animals on September 22, 2010 used for scientific purposes; and The General Ethical Principles for Experiments on Animals, which were accepted by the First Bioethics National Congress.

During the examination of structural features of striated muscles and their chemical composition we used organometry – to study the growth and structural characteristics of skeletal muscles; histomorphometry – to study the structure and morphometric parameters of skeletal muscle at light optical level; cytometry – to study the structure and morphology of myocytes at ultramicroscopic level; trace element analysis – to quantify performance of the chemical composition of skeletal muscles; mathematical analysis – for the calculation of areas, volumes of anatomical structures, and also necessary coefficients; statistical methods – to determine the authenticity findings differences and to identify the fact and impact of controllable factors on resulting symptoms.

It was established that chronic effect of different combinations of copper salts manganese, chromium, lead, iron and zinc on striated muscles in subacute experiment leads to progressive morphological alterations in the rats of different groups. The degree of these structural changes is increasing with the age of animals and duration of exopollutants influence on the body. The most significant structural reorganization of skeletal muscles occurs due to age changes in experimental rats of regressive age, which drank water with salts of zinc, chromium and lead. Results of the morphometry revealed decreasing of the animals weight (at 5,13%;  $p = 0,032$ ), the absolute weight of muscle (at 4,43%;  $p = 0,0002$ ), increasing of the absolute volume of muscle (at 30,97%;  $p = 0,0001$ ), the diameter of muscle fiber (at 12,40%;  $p = 0,0001$ ) and the width of endomysium (at 21,99%;  $p = 0,001$ ), decreasing of arterio-venous coefficient (at 19,97%;  $p = 0,0004$ ), increasing of the volume of symplast core (by 22,02%;  $p = 0,0001$ ) and volume of mitochondria (at 22,86%;  $p = 0,0001$ ). Also we observed the massive development of connective tissue layers and accumulation of connective tissue in the walls of small blood vessels. At the same time we saw the signs of swelling, deformation and structural disorganization of the contractile apparatus as well as other functional apparatus of the muscle fibers.

The results of chemical-analytical examination of skeletal muscles of the rats of different age groups showed a rapid accumulation of those metal ions, the salts of which got into the body of animals in high quantities. Lead and chromium were characterized by the highest organotropism. Their content in skeletal muscles of experimental rats at the end of the

study was the largest (increasing of concentration at 103,64% ( $p = 0,0001$ ) and at 85,48% ( $p = 0,0001$ ) respectively). It also should be noted that structural changes of striated muscles in animals, who received salts of lead and chromium were maximal.

It was proved that the use of drug Mexicor® may be related to inhibition of the development of atrophic, sclerotic and edematous processes in the skeletal muscle of rats of all age groups. The negative impact of heavy metals was almost absent in young and mature animals. In addition, the aforementioned pharmacological agent doesn't influence on the character and intensity of metal accumulation in skeletal muscle of rats.

**Key words:** striated muscles, heavy metals salts, morphological changes, rats, Mexicor®.

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АВК	– артеріоло-венулярний коефіцієнт
АММ	– абсолютна маса м'яза
АОМ	– абсолютний об'єм м'яза
ВММ	– відносна маса м'яза
ДА	– діаметр артеріоли
ДВ	– діаметр венули
ДК	– діаметр капіляра
ДМВ	– діаметр м'язового волокна
ДМСЧ	– діаметр м'яза в середній частині
ДМФ	– діаметр міофібрили
ОМ	– об'єм мітохондрії
ОЯМ	– об'єм ядра міосимпласта
ПППВ	– площа поперечного перерізу м'язового волокна
ПППМ	– площа поперечного перерізу м'яза
ПЯМ	– площа ядра міосимпласта
Співв. I	– співвідношення I
ШЕ	– ширина ендомізю
ШП	– ширина перимізю

Підписано до друку 11.08.2016 р.  
Формат 60x84/16. Ум. друк. арк. 0,9. Тираж 100 пр. Зам. № \_\_\_\_\_

Видавець і виготовлювач  
Сумський державний університет,  
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007  
Свідоцтво суб`єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.