

УДК 614.2:613.16(477.52)  
КП  
№ держреєстрації 0105U002472  
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

**2009.12.23**

**З В І Т  
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ**

**„Вивчення впливу несприятливих зовнішніх чинників  
Сумської області на стан здоров'я населення”**

(заключний)

Начальник НДЧ  
к.т.н., доцент

В.А. Осіпов

керівник НДР  
д.мед.н., професор

А.М. Романюк

23 грудня

**2009**

Рукопис закінчений 23 грудня 2009р.

Результати роботи розглянуті науковою радою СумДУ, протокол від 25.12.2009, № 7

**СПИСОК ВИКОНАВЦІВ**

Керівник роботи доктор мед. наук, проф.	А.М. Романюк Реферат, вступ, підрозділ 1.1, 1.2, заключення
Виконавці: завідувач кафедри анатомії людини д.м.н., проф.	В.З.Сікора підрозділ 1.1
асистент кафедри травматології	В.А.Сміянов підрозділ 1.1
канд. біол. наук, доцент	В.І. Бумейстер підрозділ 1.1
канд. мед. наук, доцент	Л.І.Карпенко підрозділ 1.1
канд. мед. наук	Г.Ю.Будко підрозділ 1.1
канд. мед. наук, доцент	М.В. Погорелов підрозділ 1.1
канд. мед. наук, асист.	О.С. Погорелова підрозділ 1.1
асистент кафедри анатомії людини	І.В. Болотна 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

завідувач кафедри внутрішньої медицини д.м.н., проф.	Л.Н.Приступа підрозділ 1.2
канд. мед. наук, асист.	Н.М.Кириченко підрозділ 1.2
канд. мед. наук, асист.	О.В.Орловський підрозділ 1.2
лікар-анестезіолог	С. Савуляк 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	Є.В.Кузенко підрозділ 1.2
аспірант	А.Д.Волкогон підрозділ 1.2
аспірант	О.В.Кореньков підрозділ 1.2
аспірант	В.О.Петрашенко підрозділ 3.1
аспірант	І.Г.Тишлієва підрозділ 3.1
аспірант	Т.І.Циганкова підрозділ 3.1
аспірант	Г.А.Фадєєва підрозділ 3.1

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ГДК** – гранично-допустима концентрація
- АГЕТ** – товариство анатомів, гістологів та ембріологів
- ПМСД** – первинна медико-санітарна допомога
- ВООЗ** – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ЛПЗ** – лікувально-профілактичні заклади
- ОЗ** – охорона здоров'я
- ВМСД** – вторинна медико-санітарна допомога
- СМ** – сімейна медицина
- РЕМ** – растрова електронна мікроскопія
- ВГК** – велико-гомілкова кістка
- РНК** – рібо-нуклеїнова кислота
- НК** – нуклеїнова кислота
- ДНК** – дезоксі-нуклеїнова кислота
- ЧМС** – чиста маса серця
- МЛШ** – маса лівого шлуночка
- МПШ** – маса правого шлуночка
- КМЦ** – кардіоміоцит
- ГМЦ** – гемомікроциркуляторне русло
- ДКН** – діаметр кардіоміоцитів
- ДЯКМ** – діаметр ядер кардіоміоцитів
- ВОКШ** – відносний об'єм кардіоміоцитів шлуночків
- БА** – бронхіальна астма
- МС** – метаболічний синдром
- АГ** – артеріальна гіпертензія
- ІЛ** – інтерлейкін
- ХОЗЛ** – хронічне обструктивне захворювання легень
- ШКТ** – шлунково-кишковий тракт

## РЕФЕРАТ

**Об'єкт дослідження:** білі безпородні щурі самці; населення Сумської області, школярі шкіл м. Суми; регенерат кісткової тканини, печінка, головний мозок, щитоподібна залоза, підшлункова залоза, тонка кишка, зуби, яєчка, міокард, кістки скелета, легені щурів.

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

**Методи дослідження:** анатомічний, гістологічний, ультрамікроскопічний, біохімічний, морфометрія гістопрепаратів, електронна мікроскопія, статистична обробка цифрових даних.

**Результати досліджень:** При проведенні дослідження розкриті нові експериментальні дані про негативні порушення структури внутрішніх органів, кісток скелета та його регенерату під впливом змодельованих мікроелементозів та порушень водно-електролітного балансу. При збільшенні дози солей в досліджуваних органах відбувається перебудова від напруги функціональної активності, яка знаходиться в межах компенсаторно-приспосувальних можливостей органа, до зриву адаптації і переходу у фазу деструкції. Встановлено, що комбінована дія важких металів, накладаючись одна на одну, викликають у органах сінергічні ефекти.

СОЛІ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ, МІКРОЕЛЕМЕНТОЗИ, ВОДНО-ЕЛЕКТРОЛІТНІ РОЗЛАДИ В ОРГАНІЗМІ, МОРФОЛОГІЯ, РЕГЕНЕРАТ, КІСТКИ СКЕЛЕТА, ОСТЕОГЕНЕЗ, ЩИТОПОДІБНА ЗАЛОЗА, ПЕЧІНКА, ПІДШЛУНКОВА ЗАЛОЗА, ТОНКА КИШКА, ГОЛОВНИЙ МОЗОК, МІОКАРД, ЯЄЧКА.

## ЗМІСТ

Вступ.....	7
1 Оптимізація моделі системи медичної допомоги міського населення в сучасних умовах (на прикладі м. Суми).....	12
2 Морфофункціональні зміни печінки молодих щурів при гіпергідратаційних порушеннях водно-сольового обміну організму.....	28
3 Особливості репаративного остеогенезу в умовах гіпоосмолярної гіпергідрії у тварин молодого віку.....	37
4 Морфологічні аспекти репаративного остеогенезу довгих кісток тварин в умовах загального зневоднення організму.....	53
5 Структурні зміни в підшлунковій залозі щурів за дії солей важких металів.....	68
6 Морфофункціональні зміни у кістках скелета щурів за дії солей важких металів.....	76
7 Структурні зміни в корі головного мозку щурів за дії солей важких металів.....	84
8 Результати проведених досліджень на тваринах, що отримували з питною водою комбінацію солей важких металів (цинк + хром+ свинець) – Шостка, 2-й місяць.....	95
9 Зміни грушевидних нейронів кори мозочка щурів після двох місяців вживання комплексу солей важких металів.....	106
10 Структурні зміни в зубах за дії солей важких металів.....	116
11 Структурно-метаболичні зміни міокарда щурів за умов техногенних мікроелементозів Шосткинського району.....	118
12 Бронхіальна астма та метаболічний синдром: обґрунтування патогенетичних підходів до діагностики, лікування та профілактики.....	130
13 Системне запалення при ХОЗЛ та можливості його фармакотерапевтичного контролю статинами.....	150
14 Системна імунна відповідь на <i>helicobacter pylori</i> у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки та її корекція.....	166
15 Стан імунної системи та протеолізу у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки тяжкого перебігу та їх корекція імунофаном.....	175
16 Патогенетичне обґрунтування модифікації лікування бронхіальної астми, асоційованої з вісцеральним ожирінням.....	184
Висновки.....	191
Перелік посилань.....	203

## ВСТУП

### Актуальність теми

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 [12, 23,34].

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 [6,14, 28].

Питання про оцінку комбінованої дії металів актуальне, тому велике значення має взаємозв'язок між сполуками металів у біосередовищах та їх токсичністю [16].

Особливості змін внутрішніх органів при дії на організм несприятливих факторів (у тому числі і важких металів) 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[9,37].

Впливу важких металів на структуру та функцію різних органів присвячені поодинокі дослідження, які, в основному, характеризують дію окремих металів [14,24,28].

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 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 [18,27,32].

Перебуваючи в умовах сучасного екологічного оточення, організм додатково зазнає впливу різноманітних екоантропогенних факторів. Причому в більшості регіонів їх кількість постійно зростає [16,25].

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 [30].

Наукових досліджень присвячених вивченню впливу на організм та окремі органи комбінацій солей важких металів та порівняння їх дії у літературі не знайдено, тому дослідження змін різних органів під впливом різних комбінацій солей важких металів 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.

### **Мета роботи**

Вивчити закономірності морфофункціональних та реадaptaційних перетворень у різних органах, кістках, регенераті кісток статевозрілих щурів в умовах дії електролітних порушень в організмі різних комбінацій солей важких металів (цинку, міді, заліза; марганцю, свинцю, міді; цинку, свинцю, хрому), а також корекція виявлених змін медикаментозними засобами.

### **Задачі дослідження**

1. Вивчити особливості будови печінки, підшлункової залози, кісток скелета, регенерату кістки, головного мозку, серця, зубів, яєчка, тонкої кишки та інших органів інтактних тварин з метою проведення коректного порівняльного аналізу отриманих даних.



2. На експериментальній моделі дослідити морфологічні особливості та дати порівняльну морфологічну характеристику зазначених органів щурів статевозрілого віку за умов навантаження організму солями важких металів у різних комбінаціях та порушень водно-електролітного балансу.
3. Визначити хімічний склад досліджуваних органів щурів за умов підвищеного вмісту в питній воді солей важких металів та порушень водно-електролітного балансу.
4. Провести вивчення ультраструктури клітин органів щурів в умовах техногенних мікроелементозів та порушень водно-електролітного балансу.
5. Вивчити закономірності морфофункціональних та реадaptaційних змін у досліджуваних органах тварин статевозрілого віку після припинення впливу порушень водно-електролітного балансу та солей важких металів.
6. З'ясувати можливість застосування препарату-коректору для стимуляції відновних процесів у органах та тканинах білих щурів після впливу на організм солей важких металів, порушень водно-електролітного балансу.

**Методи дослідження** – анатомічний (морфометричні виміри маси та об'єму органів), мікроскопічне дослідження тканини різних органів, морфометрія гістопрепаратів; електронно-мікроскопічне вивчення клітин для визначення функціонального стану, кількісна оцінка показників хімічного складу (спектрофотометрія) органів, статистична обробка цифрових даних.

#### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше на експериментальному матеріалі за допомогою комплексу морфологічних методів дослідження розкриті основні закономірності морфологічних та реадaptaційних перетворень у різних органах та тканинах в умовах впливу на організм трьох різних комбінацій солей важких металів. Вивчені порушення на субклітинному рівні у різних органах та тканинах за дії змодельованих екологічних чинників Сумської області. Вперше визначений ступінь накопичення екзогенних елементів у тканині різних органів у різні терміни підгострого експерименту. Вперше виявлена залежність структурних змін органів

залежно від комбінації солей важких металів та терміну їх впливу. Досліджена та обґрунтована можливість застосування медикаментозних препаратів для стимуляції відновних процесів у різних органах та тканинах в умовах техногенних мікроелементозів та порушень водно-електролітного балансу.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Дослідження дозволить детально вивчити морфофункціональні зміни у різних органах та тканинах та можливості їх регенерації після порушень водно-електролітного балансу та споживання солей важких металів порушень водно-електролітного балансу, що знаходяться в надлишковій кількості у воді і ґрунті Сумської області. Отримані експериментальні дані можуть слугувати морфологічним підґрунтям для прогнозування змін у організмі, що може бути використано в функціональній анатомії різних систем, терапії, гастроентерології, ендокринології та екології. Доведена можливість покращення реадaptaційних змін у різних органах та тканинах при застосуванні метаболічних препаратів .

Результати експериментальних досліджень впроваджені в навчальний процес на кафедрах анатомії людини, патологічної анатомії у вищих навчальних закладах України (Івано-Франківська державна медична академія, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Вінницький медичний університет ім. М.І. Пирогова, Буковинська медична академія, медичний інститут Сумського державного університету).

### **Апробація результатів роботи**

Основні матеріали роботи оприлюднені на IV національному конгресі АГЕТ України (Сімферополь, 2006 р.), Міжнародних наукових-практичних конференціях викладачів, лікарів, молодих вчених та студентів “Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини” медичного інституту Сумського державного університету (2006, 2007, 2008 рр.), підсумковій науково-практичній конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2007 р.), V-й Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (Ужгород, 2007р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Патологоанатомічна діагностика

хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи ” (Чернівці, 2007 р.), IV-му Міжнародному конгресі з інтегративної антропології (Вінниця, 2007р.), Всеукраїнській науковій конференції “Актуальні проблеми сучасної морфології ” (Луганськ, 2008 р.), VIII міжнародному конгресі патологів України (Полтава, 2008 р.), науково-практичній конференції “Актуальні проблеми функціональної морфології та інтегративної антропології” (Вінниця, 2009 р.)

### **Публікації**

Основний зміст роботи відображений у 34 наукових працях, з яких 18 - у фахових наукових журналах, 16 - у матеріалах конференцій.

# **1 ОПТИМІЗАЦІЯ МОДЕЛІ СИСТЕМИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ МІСЬКОГО НАСЕЛЕННЯ В СУЧАСНИХ УМОВАХ (НА ПРИКЛАДІ м. СУМИ)**

За останні 5 років захворюваність населення Сумської області збільшилась на 14,6%, поширеність – на 24,6%. В структурі захворюваності і поширеності хвороб постійно зростає частка хвороб системи кровообігу, новоутворень, хвороб органів дихання.

Існуюча ситуація в системі охорони здоров'я зумовлена відсутністю дієвих зрушень в сфері управління і організації галузі, низькою ефективністю використання обмежених фінансів галузі. Аналіз структури витрат на надання окремих видів медичної допомоги залишається переважно спрямованим на надання стаціонарної допомоги і тільки біля 20,0% на надання амбулаторно-поліклінічної допомоги.

Незважаючи на певне скорочення ліжкового фонду, дороговартісна стаціонарна медична допомога, як і раніше, поглинає найбільше фінансових асигнувань, що виділяються на галузь (Підаєв А.В.,2002).

У відповідності до Концепції розвитку охорони здоров'я населення України передбачений пріоритетний розвиток первинної медико-санітарної допомоги на засадах сімейної медицини. Метою реформування ПМСД є покращення стану здоров'я населення, удосконалення системи медичної допомоги через забезпечення її доступності на первинному рівні. Більше того, технологія роботи лікаря загальної практики/сімейного лікаря, з соціально-гігієнічної точки зору, дає змогу відстрочити виникнення неспецифічних захворювань на більш пізній вік, а в їх перебігу забезпечити подовження ремісії, зменшення числа рецидивів та ускладнень за рахунок доступної, своєчасної, якісної медичної допомоги та формування в сім'ях ідеології здорового способу життя (Пономаренко В.М., Бодак В.М., 2002).

Актуальність організаційних перетворень в системі охорони здоров'я України на рівнях первинної і вторинної ланки надання медичної допомоги, невирішеність цього питання в науково-теоретичному і практичному плані зумовила проведення

нашого дослідження стосовно удосконалення моделі надання медичної допомоги міському населенню (на прикладі м. Суми).

Дослідження виконані для реалізації поставленої мети і завдань роботи, проводились з використанням сучасних методів.

Перший етап програми включав вибір та обґрунтування напрямку дослідження, формування мети і завдання, визначення методів і обсягу досліджень (рис.1.1). Метою другого етапу було вивчення та аналіз розвитку системи охорони здоров'я України за останнє десятиріччя та напрямки її реформування. Розгляд цього питання вийшов за рамки аналітичних досліджень української системи охорони здоров'я. Нами були розглянуті і питання розвитку національних систем охорони здоров'я країн світу, визначене єдине коло проблемних питань для цих країн, висвітлені стратегічні напрямки ВООЗ щодо ефективного функціонування систем охорони здоров'я. Розглянуті напрямки оптимізації системи медичної допомоги в Україні (впровадження сімейної медицини, удосконалення надання спеціалізованої допомоги населенню тощо). Виконання поставлених завдань другого етапу здійснювалось за допомогою структурно – логічного та історико-інформаційного методів.

Третій етап дослідження передбачав вивчення і аналіз показників здоров'я населення та показників діяльності ЛПЗ ( на прикладі м. Суми, як великого міста).

Було піддано статистичному аналізу здоров'я жителів м. Суми та діяльність медичних закладів міста за останні 15 років (1989-2004). Вивчені статистичні дані про смертність, народжуваність, природний приріст населення його захворюваність, а також про забезпеченість населення лікарськими кадрами та ліжками. Дані щодо забезпеченості кадровими ресурсами і ліжками були піддані динамічному аналізу.

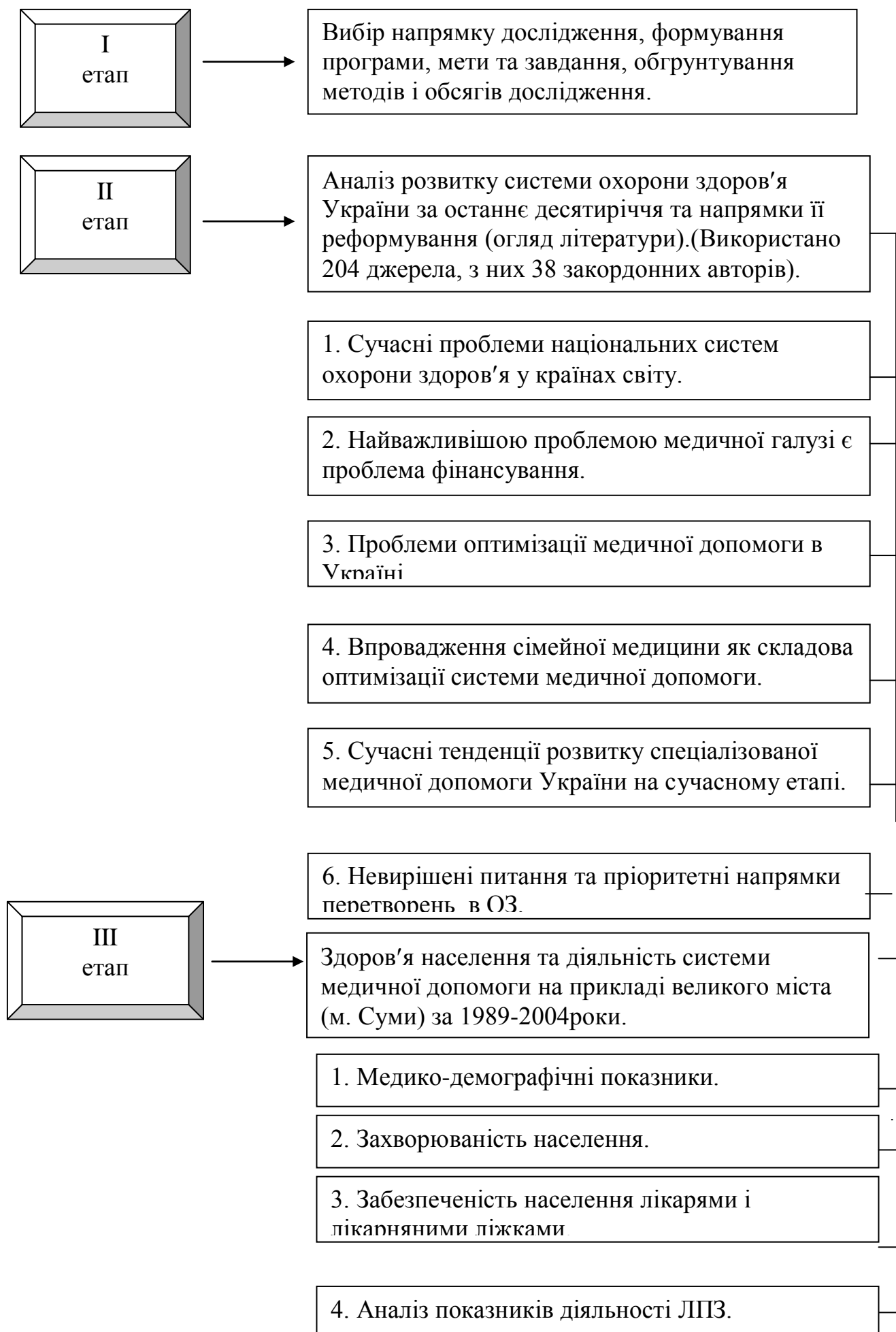




Рисунок 1.1 – Програма, методи, об'єкт та обсяги дослідження.

## МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ:

- |                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| 1. Системного підходу та аналізу. | 6. Експертних оцінок.                            |
| 2. Медико-статистичний.           | 7. Історико-інформаційний.                       |
| 3. Медико-соціологічний.          | 8. Проектування-інформаційно-аналітичних систем. |
| 4. Аналітично-статистичний.       | 9. Описового моделювання.                        |
| 5. Структурно-логічний.           |  |

Був визначений взаємозв'язок або кореляція між показниками, що характеризували смертність і захворюваність від окремих важливих хвороб, смертність або захворюваність від цих хвороб і забезпеченість лікарськими кадрами, смертність або захворюваність і середній термін лікування, забезпеченість кадрами і середній термін лікування, захворюваність і тимчасова непрацездатність тощо. Все це дозволило визначити тенденції здоров'я населення міста та діяльності системи медичної допомоги та якоюсь мірою визначити вплив, який система медичної допомоги чинить на здоров'я людей.

Далі було піддано детальному аналізу діяльність системи медичної допомоги по двом найважливішим параметрам: виконанню лікарями усіх фахів усіх медичних закладів міста нормативної функції та функції лікарняних ліжок.

Проблема стаціонарної допомоги нами була досліджена і з позицій достатності наявних ліжок. Потреба в ліжках, як відомо, зумовлюється показаннями до стаціонарного лікування, зайнятістю ліжка і термінами перебування хворого на ліжку. Спочатку нами була оцінена потреба в ліжках з позицій їхньої нормативної зайнятості і оптимальних термінів лікування, які встановлювались експертним шляхом. Причому в останньому випадку визначальними були терміни лікування, які досягнуті в кращих лікувальних закладах м. Суми тобто вони носили скоріше практичний, ніж теоретичний характер.

Для цього нами було обраховано число т. з. порожніх і надмірних ліжок.

Для вивчення поставлених завдань третього етапу нами використовувався медико - статистичний, аналітико - статистичний методи. Отримані дані після детального



аналізу сучасного стану здоров'я жителів міста та рівня його медичного забезпечення, були піддані структурно - логічному аналізу.

На цьому етапі в основному було використано метод експертних оцінок.

Наступним четвертим етапом дослідження було удосконалення моделі системи охорони здоров'я міському населенню ( на прикладі м. Суми).

Було піддано експертній оцінці медичне забезпечення жителів 4-х типових лікарських дільниць міста (двох терапевтичних і двох педіатричних) для відповіді на питання про доцільність запровадження сімейної медицини та наслідки, які тягли за собою це запровадження. Чисельність жителів на 4-х дільницях склала 4918 осіб. Збір матеріалу йшов згідно нижченаведеної програми.

У якості експертів виступили головні фахівці міського управління охорони здоров'я – терапевт, педіатр, акушер-гінеколог, хірург, невропатолог, окуліст, отоларинголог.

Обробка зібраних даних дозволила відповісти на такі питання:

1. Обсяг роботи, що її можуть виконувати сімейний лікар і вузький фахівець в умовах сімейної медицини.
2. Потребу в сімейних лікарях та вузьких фахівцях для роботи на первинному та вторинному рівнях.
3. Потребу в стаціонарній допомозі.

Для визначення потреби в лікарях різних фахів був розрахований термін робочого часу, який міг затратити один лікар протягом року на амбулаторному прийомі. Розрахунок проводився так: із 365 днів віднімалось 56 днів вихідних, 31 календарний день відпустки, 22 календарних дні втрат по тимчасовій непрацездатності (виходячи із 5,8% річного часу, що пересічно припадає на хворобу кожного лікаря) і 21 календарний день, що витрачається пересічно на кожного лікаря для удосконалення його знань.

Співставлення затрат робочого часу на амбулаторну допомогу і річного терміну робочого часу одного лікаря дозволило розрахувати число необхідних лікарських посад для надання амбулаторної допомоги на кожні 10 тис. мешканців.

Тепер все частіше обговорюється питання оптимізації стаціонарної допомоги, суть якого полягає в тому, що цю допомогу слід організувати не за фаховим принципом, а згідно інтенсивності лікування. Нами було вивчено це питання. Для цього двічі (взимку і влітку 2004р.) було зроблено одномоментний перепис стаціонарних хворих міста, що рівнозначно 10% - й виборці усіх госпіталізованих за рік. Всього було зібрано 2795 карт.

Обробка цих карт дозволила отримати дані щодо потреби в лікуванні різної інтенсивності та необхідних для цього матеріально-кадрових ресурсів.

Наступним етапом дослідження стало економічне обґрунтування оптимізації моделі системи медичної допомоги. Для цього було визначено оптимальну вартість лікування хвороб в амбулаторних і стаціонарних умовах.

Впровадження сімейної медицини, як основи первинної медико-санітарної допомоги є пусковим моментом у реформуванні української охорони здоров'я.

Актуальність такої трансформації галузі про переваги якої свідчить досвід функціонування інституту сімейної медицини (СМ) у багатьох країнах світу, підкреслено концепцією розвитку охорони здоров'я населення України, постановою Кабінету Міністрів України від 20 червня 2000 року № 989 „Про комплексні заходи щодо впровадження сімейної медицини в систему охорони здоров'я, Концепцією розвитку сімейної медицини в Україні, схваленою Першим з'їздом сімейних лікарів України, низькою галузевих наказів з організації охорони здоров'я. Було піддано експертній оцінці медичне забезпечення 4 лікарських дільниць міста (двох терапевтичних і двох педіатричних). Чисельність жителів на цих дільницях складала 4 918 осіб.

Розподіл звертань населення, що проживає на цих дільницях, в амбулаторно-поліклінічні заклади міста за 2004 рік мало такий вигляд. На долю дільничного лікаря припадало 48,7% звертань мешканців дільниць; 51,3% склали звертання до т. з. вузьких фахівців. Серед останніх переважне число звертань було до невропатолога, хірурга, отоларинголога, окуліста, дерматовенеролога. На долю цих п'яти фахівців припадала третина усіх звертань (33,6%). Це пов'язано з тим, що саме

ці фахівці найчастіше задіяні в проведенні профілактичних оглядів, що здійснюються за програмою щорічної диспансеризації.

Нами була проведена експертна оцінка щодо визначення припустимої питомої ваги звертань населення м. Суми до сімейного лікаря та вузьких фахівців. У якості експертів були залучені головні фахівці міського управління охорони здоров'я. Результати експертної оцінки звертань мешканців цих дільниць, за умови переходу до повноцінної сімейної медицини, показує, що частка сімейного лікаря може складати 85,7% усього обсягу амбулаторно-поліклінічної допомоги. Звертання до деяких вузьких фахівців не зазнають змін, як от до ендокринолога, гематолога, онколога, фтизіатра (загалом вони складають лише 2,2% усіх звертань). До більшості інших вузьких фахівців (дерматовенеролог, пульмонолог, отоларинголог, офтальмолог, кардіолог, хірург, невропатолог, гастроентеролог) звертальність скорочується в 3 – 5 рази.

За останні 15 років відбулося суттєве скорочення ліжкового фонду в місті. Але цей процес не можна вважати завершеним. Є реальні можливості дальшого скорочення ліжок при одночасному підвищенні якості й ефективності їхнього функціонування.

Нами проведено визначення потреби в ліжках для вторинного рівня надання медичної допомоги. Оптимальними термінами лікування ми рахували показники, які були досягнуті в кращих лікувальних закладах і відділеннях м. Суми за 2004 рік. Тому ці показники носять скоріше практичний ніж теоретичний характер. За двох умов – оптимізації відбору на госпіталізацію та оптимальних термінів лікування, число ліжок терапевтичного профілю повинно бути скорочено на 5,7%, хірургічного профілю – на 30,1%, пологові ліжка – на 47%, гінекологічні – на 74%, неврологічні – на 30%. В той же час педіатричні ліжка повинні бути збільшені на 12%, отоларингологічні – на 3%, офтальмологічні – на 30%, інфекційні – на 12%.

В цілому по м. Суми наші дослідження показали, що необхідне число ліжок із розрахунку на 10 тис. жителів може бути зменшено із 52,8% до 42,4%, або на 19,8%.

В абсолютному виразі для міста це означає скорочення 301 ліжка. При цьому слід відмітити, що з більшості ліжок оптимальний показник фактично досягнуто. Це

терапевтичні, педіатричні, отоларингологічні, офтальмологічні, інфекційні. Основну проблему складають хірургічні, гінекологічні, пологові і, меншою мірою, неврологічні. Ці розрахунки, в цілому, підтверджуються обрахуванням числа т.з. порожніх і надмірних ліжок. Впровадження сімейної медицини та певне скорочення ліжкового фонду має внести суттєві корективи щодо забезпеченості населення лікарськими кадрами. Їхнє спонтанне зростання, що спостерігалось протягом останнього 15-річчя, має бути не лише призупинено, а повернуто назад, бо це зводить нанівець усі зусилля з реформування системи медичної допомоги. Розрахунки функції лікаря в стаціонарі детально викладено в другому розділі. До розрахованої кількості лікарів ми додали ставки ургентних спеціалістів і завідуючих відділень. Аналізуючи проведені розрахунки, ми бачимо, що кількість сімейних лікарів потрібно збільшити до 240. Оптимальна кількість вузьких фахівців для амбулаторної допомоги повинна складати 74 ставки, або 2,54 на 10 тис. населення. Оптимальна кількість ставок вузьких фахівців для стаціонарної допомоги складає 143, або 4,9 на 10 тис. населення.

Загалом майже 40% лікарів, що працюють нині в лікувальних закладах первинного і вторинного рівнів, є непотрібними. З них на вторинному рівні має бути скорочено 62% лікарів. При цьому маємо дві протилежні проблеми: необхідності зростання числа сімейних лікарів і різкого скорочення т. з. вузьких фахівців.

Аналіз даних показує, що проблема скорочення числа вузьких фахівців знову-таки впирається у т. з. престижні спеціальності:

- хірургів, їхнє число має бути скорочене на 66%;
- урологів – на 65%;
- травматологів – на 53 %;
- акушер-гінекологів – на 78 %;
- отоларингологів – на 48 %;
- невропатологів – на 69 %;
- офтальмологів – на 58 %.

Впровадженням сімейної медицини і покращенням роботи ліжок в стаціонарах не вичерпуються можливості оптимізації системи медичної допомоги. Є

ще один вагомий важіль, який полягає в тому, щоб організувати роботу найскладнішої і найзатратнішої ланки медичної допомоги – стаціонарної – не за фаховим принципом, а за принципом інтенсивності лікування. Це надзвичайно складне завдання, яке вимагає всебічного наукового обґрунтування, передбачає докорінну перебудову усього стаціонарного процесу і потребує від організаторів охорони здоров'я неординарних рішень та сильної управлінської волі.

Нами в стаціонарах міста двічі (взимку і влітку 2004р.) був зроблений одномоментний перепис пацієнтів, що знаходились на стаціонарному лікуванні. Всього було заповнено 2795 карт. Аналіз і обробка цих карт дозволила отримати дані щодо потреби в лікуванні різної інтенсивності та необхідних для цього матеріально-кадрових ресурсів.

Контингент госпіталізованих хворих за гостротою перебігу патологічного процесу може бути поділений на три групи: першу - найчисельнішу, складають хворі з гострим перебігом хвороби (52,1%), другу – хронічні хворі в період загострення хвороби (39,0 %) і третю – хронічні хворі (8,9%) (рис 1.2).

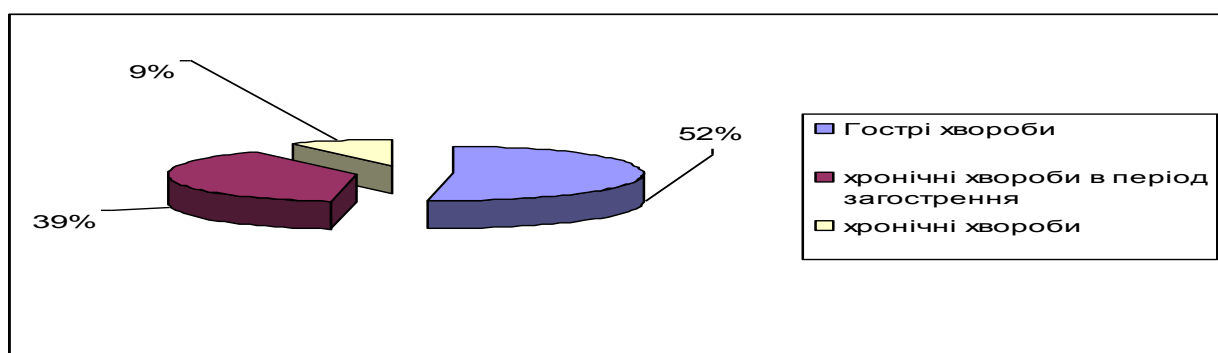


Рисунок 1.2 – Розподіл госпіталізованих хворих за гостротою перебігу патологічного процесу

Після експертного аналізу провідними фахівцями різних спеціальностей 2795 карт одномоментного перепису стаціонарних хворих міста, ми отримали дані щодо потреби в лікуванні різної інтенсивності та необхідних для цього матеріально – кадрових ресурсів.

Якщо розглядати структуру різних форм захворювань, то серед гострих форм переважали хвороби органів дихання (53,8%), інфекційні хвороби (11,7%) і травми

(10,7%), серед хронічних захворювань в стадії загострення – хвороби системи кровообігу (25,1%), хвороби органів травлення (15,3%) і хвороби органів дихання (12,4%), серед хронічних хвороб – хвороба шкіри та підшкірної клітковини (28,6%), хвороб системи кровообігу (22,2%) та хвороби органів травлення (15,9%).

У відділеннях інтенсивного лікування і відповідно у відділеннях для одужуючих, куди хворі переводяться після інтенсивного лікування, переважають травми (30,4%), хвороби системи кровообігу (26,1%) і хвороби органів травлення (21,7%). Загалом на ці три класи хвороб припадає 4 з 5 хворих, що потребують інтенсивного лікування.

У відділеннях для планових хворих та гострих хворих, що не потребують інтенсивного лікування представлені усі класи і групи хвороб у більшій чи меншій відповідності з їхньою “вагою” в структурі захворюваності.

У відділеннях соціальної та медичної реабілітації переважають хвороби системи кровообігу (25,3%), травми (20,7%), хвороби нервової системи (18,4 %), що складає дві третини усіх госпіталізованих.

Характер медичної допомоги у відділеннях з різною інтенсивністю лікування представлено в табл. 6.

Як видно із таблиці, у відділеннях інтенсивного лікування потрібні передовсім фахівці з реаніматології, кардіології, травматології і хірургії (їхня частка в загальному обсязі допомоги складає 75,9%). У відділеннях для планових хворих спектр допомоги значно ширший, однак переважають фахівці із пульмонології, невропатології, хірургії, кардіології, травматології, отоларингології та інфекційних (загалом 64,7%). У відділеннях соціальної та медичної реабілітації потрібні фахівці переважно із травматології (ортопедії), невропатології, дерматології, кардіології і пульмонології (загалом 74,6%).

Якщо розподілити усіх госпіталізованих згідно характеру або інтенсивності лікування, то 5,9% з них потребують інтенсивного лікування, після чого 5,6% мають бути переведені у відділення для одужуючих; 57,5% або більшість можуть лікуватись у відділеннях для планових хворих або тих, що не вимагають інтенсивного лікування; кожен п'ятий госпіталізований (22,3%) потребують

соціальної та медичної реабілітації і майже кожен десятий хворий (8,7%) може перебувати в денному стаціонарі або лікуватись удома (рис.1.3).

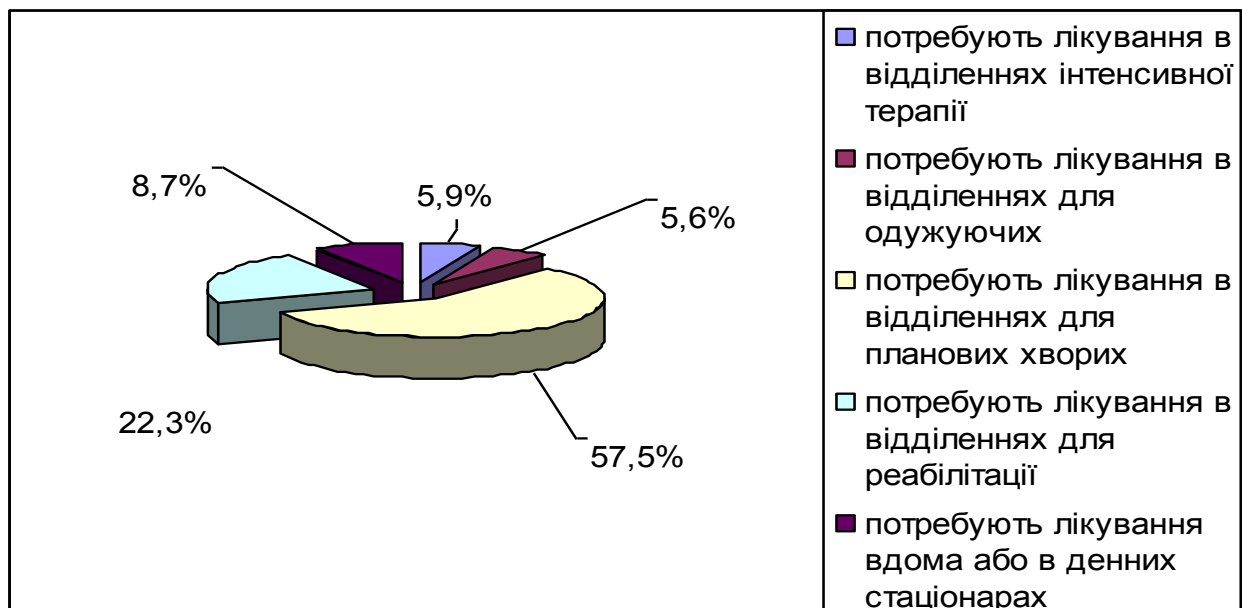


Рисунок 1.3 – Розподіл госпіталізованих згідно характеру або інтенсивності лікування

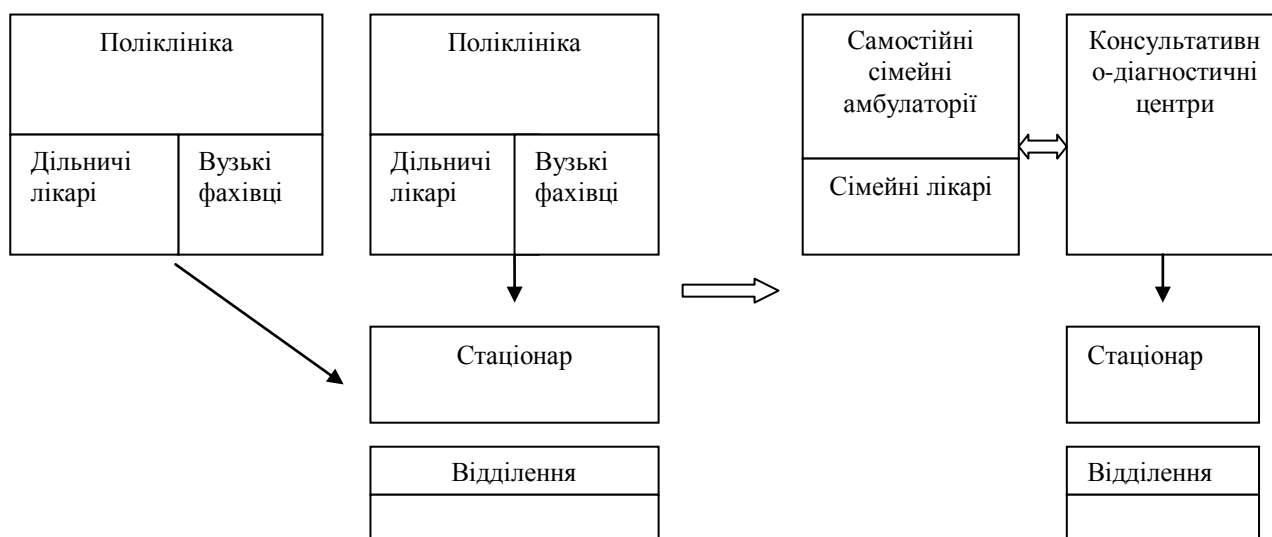
Результати експертного аналізу карт одномоментного перепису стаціонарних хворих показав, що перебудова стаціонарної допомоги за принципом інтенсивності лікування призводить до якісно нових змін щодо потреби в ліжках і кадрах.

Як показали наші дослідження оптимальні терміни лікування у відділенні інтенсивного лікування складають 2,8 дня, і відділенні для одужання 13,0 днів, у відділенні для хронічних хворих і хворих, що не вимагають інтенсивного лікування 12,3 дня, у відділенні реабілітації 20,9 дня, у денному стаціонарі 7,8 дня. Середнє число ліжок із розрахунку на одну посаду лікаря у відділенні інтенсивного лікування буде 1,1, у відділенні для одужуючих – 10 ліжок, у відділенні для хронічних хворих – 29 ліжок, у відділенні реабілітації – 38 ліжок, у денних стаціонарах – 20 ліжок. Таким чином, потреба в ліжках може бути зменшена на 57,1% і складатиме 791 ліжко (27,6 ліжок на 10 тис. населення), а потреба в лікарях – в 2,3 рази (37 посад).

Впровадження сімейної медицини та оптимізація числа вузьких фахівців вносять суттєві корективи в організацію системи медичної допомоги. Перш за все йдеться про створення повноцінних сімейних лікарських амбулаторій, яким

потрібно надати юридичну і економічну самостійність. Територіально-дільничий принцип формування контингенту обслуговування заміняється вільним вибором пацієнтом лікаря загальної практики сімейного лікаря. Вибір оформляють документально, він є своєрідним договором між пацієнтом і лікарем.

За умови створення повноцінної сімейної медицини, спеціалізовану медичну допомогу в місті якісно нового рівня на амбулаторному етапі здатні надати 74 вузьких фахівців. Розпорошувати їх по численних поліклініках стає недоцільно. Теперішній досвід наявності в поліклініці одного-двох вузьких фахівців свідчить про їхню вкрай неефективну роботу. Звідси випливає один висновок – теперішня поліклініка стала неефективною структурною одиницею. На місці поліклініки має постати консультативно-діагностичний центр, як функціональний підрозділ багатовузельного профільного стаціонару (лікарні). Кадрові і матеріальні можливості центру і стаціонару відкривають можливість надати спеціалізовану медичну допомогу на якісно вищому рівні; система медичної допомоги на перших двох рівнях набуває такої трансформації:



Більше 80% усієї амбулаторної допомоги здійснює самостійна лікарська амбулаторія. У тих випадках, коли сімейний лікар потребуватиме допомоги вузьких фахівців, він приходить зі своїм пацієнтом у консультативно-діагностичний центр,



де разом з вузькими фахівцями вирішує два питання: перше, уточнюється діагноз, коригується лікування хворого у сімейного лікаря; друге, хворий в разі необхідності скеровується на стаціонарне лікування. При цьому сімейний лікар є повноправним учасником стаціонарного лікування свого пацієнта.

Таким чином, оптимізація системи медичної допомоги потребує в ній радикальних організаційних змін: створення повноцінних самостійних сімейних лікарських амбулаторій, які повинні мати повну юридичну і економічну самостійність, і заміни сучасних поліклінік на консультативно-діагностичні центри, що створюються при стаціонарах.

Проаналізувавши карти вивчення вартості амбулаторно-поліклінічного лікування, карти вивчення вартості стаціонарного лікування було вираховано обсяг коштів, який потребувала б система медичної допомоги м. Суми, якби були здійснені ті організаційні перетворення, про які йшлося вище.

Аналізуючи дані, подані в таблицях можемо зазначити, що:

- по-перше, порівняння пересічної вартості лікування амбулаторного і стаціонарного хворого показує, що вартість першого (21,14 грн.) майже у 18 разів дешевша за другого (378,45 грн.)
- по-друге, за такої організації медичної допомоги витрати на її амбулаторну ланку (11 млн.767,5 тис. грн.) загалом виявляються значно більшими (на 39,3%) у порівнянні зі стаціонарною (8 млн. 450,3 тис. грн.). Іншими словами, досягається економічний пріоритет амбулаторної допомоги над стаціонарною, як підтвердження її визначального впливу на здоров'я людей. Адже тепер стаціонар забирає більше 80% усіх коштів, що їх витрачають на медицину.
- по-третє, суттєво змінюється розподіл коштів по окремим змінним факторам медичного виробництва.

Як видно, тепер фактично більше половини коштів забирає заробітня платня і нарахування на неї – 63,7%, хоча заробітня платня медичних працівників в країні і в Сумах зокрема, є недостатньою і всупереч “Основам законодавства України про охорону здоров'я” становить лише половину заробітньої платні загалом в народному господарстві. За умови оптимізації системи медичної допомоги частка

заробітної платні складає лише 31% тобто в 2 рази стає відносно нижчою у порівнянні з фактичною. Водночас частка витрат на медикаменти і на інструментальне обстеження зростає відносно вдвічі. Майже в 3,5 рази покращуються можливості капітальних витрат і 2 рази інструментальних і діагностичних досліджень.

Але основним результатом оптимізації є те, що наявних тепер коштів стає не тільки достатньо для забезпечення встановлених стандартів і нормативів, а відкривається можливість суттєво підвищити окремі стандарти і нормативи і усунути деформацію факторів медичного виробництва. Це вплине на ціноутворення медичних послуг, на підвищення вартості пересічної медичної послуги, а отже підвищення її якості й ефективності. Це станеться тому, що:

По-перше, забезпечується повне задоволення потреб пацієнтів у медикаментозному лікуванні: пацієнтам не треба буде, як тепер, значну частину медикаментів купляти за власні гроші.

По-друге, різко зростає використання сучасних медичних технологій.

По-третє, різниця у більше ніж 7 млн. грн. між фактичними і оптимальними витратами, дає можливість вдвічі підняти заробітню платню медичних працівників, значно послабивши неадекватність між ціною робочої сили і цінами на такі фактори медичного виробництва, як витрати на медикаменти і матеріально-технічне забезпечення, що спостерігається тепер.

Стає також можливим збільшити витрати на харчування хворих, яке тепер не відповідає фізіологічним нормам.

Звісно, це не означає, що тими коштами, які тепер виділяються на медичну допомогу, можна задовольнитись, адже вони не йдуть ні в яке порівняння зі світовими стандартами. Однак досягається основне: збільшення коштів, яке спостерігається із року в рік, буде сприяти реальному підвищенню якості й ефективності медичної допомоги.

На підставі вищесказаного можна зробити такі висновки:

1. В умовах нині існуючої дільничної медицини на долю дільничних лікарів припадає половина звертань з приводу амбулаторної допомоги. В умовах сімейної

медицини ця частка може бути піднята до 85,7%. Частка вузьких фахівців відповідно знижується із 51,3% до 14,3%.

2. Впровадження сімейної медицини вносить такі корективи в потребу населення в лікарських кадрах (без допоміжних служб та управлінських кадрів): для амбулаторної допомоги – 8,3 посад сімейних лікарів та 2,54 посади вузького фахівця на 10 тис. населення; 4,9 посади на те ж число населення для надання стаціонарної допомоги.

3. Оптимальну потребу в стаціонарній допомозі на вторинному рівні здатні забезпечити 42,4 ліжка на 10 тис. осіб.

4. Організація стаціонарної допомоги за принципом інтенсивності лікування замість фахового принципу здатна призвести до якісно нових змін щодо потреби в ліжках і кадрах. Потреба в ліжках може бути зменшена на 61%, а потреба в лікарях – у 2 рази.

5. За існуючої організації медичної допомоги в м. Суми в 2004р. на її утримання лікарень і поліклінік було виділено 27 861 млн. гривень. При цьому медичні працівники отримували мізерну заробітню платню, вдвічі меншу ніж загалом у народному господарстві, хоча ця заробітня платня забирала 63,7% усіх коштів. Пацієнти не отримували належного обстеження і лікування і значну частину власних коштів витрачали на придбання медикаментів і харчування.

6. За умови оптимізації системи медичної допомоги заробітна платня медичних працівників стає такою, як і в народному господарстві загалом, повністю забезпечуються потреби хворих в медикаментах, вдвічі зростають витрати на медичні технології та придбання медичного обладнання. Співвідношення факторів медичного виробництва стає економічно більш доцільним, вартість пересічної медичної послуги зростає, що стає економічним підґрунтям для реального зростання якості й ефективності медичної допомоги.

## **2 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ МОЛОДИХ ЩУРІВ ПРИ ГІПЕРГІДРАТАЦІЙНИХ ПОРУШЕННЯХ ВОДНО-СОЛЬОВОГО ОБМІНУ ОРГАНІЗМУ**

У першій групі експерименту вивчався вплив загальної гіпергідратації організму на печінку щурів молодого віку. Молоді щурі були розподілені на три підгрупи в залежності від ступеня отриманої гіпергідратації. Перша підгрупа (10 щурів) отримувала вплив гіпергідратації легкого ступеня, друга – (10 щурів) – вплив гіпергідратації середнього ступеня, третя – (10 щурів) – вплив гіпергідратації важкого ступеня. Кожен ступінь гіпергідратації був підтверджений пробою за Берхіним-Івановим. У цій групі експерименту вивчалися органо- і морфометричні показники, гісто- та ультраструктура печінки і її хімічний склад. Дослідження проводилися через день після закінчення експерименту.

Проведені спостереження за загальним станом молодих щурів, що піддавалися гіпергідратації легкого ступеня, відхилень від норми в їх поведінці не виявили. Тварини, які піддавалися впливу середнього і важкого ступенів гіпергідрії, були мляві та заторможені.

При дослідженні печінки молодих щурів, що піддавалися гіпергідрії легкого ступеня, виявлені суттєві зміни в цьому органі. Так, відносна маса печінки збільшилася на 14,5%, довжина, ширина і товщина збільшилися відповідно на 4,3%, 2,9% та 2,1% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою тварин відповідного віку. Кількість гепатоцитів на 100 полей зору збільшена на 10,1% ( $p > 0,5$ ). Відсоток двоядерних гепатоцитів збільшився на 17,4% ( $p < 0,05$ ). Площа гепатоцита, ядра та цитоплазми збільшені відповідно на 11,4%, 16,4% та 10,6% ( $p < 0,05$ ). Ядерно-цитоплазматичне відношення більше на 6,7% ніж у інтактних тварин ( $p > 0,5$ ).

Капсула печінки потовщена. Має місце повнокров'я судин, розширення синусоїдів, стази і перестази. Спостерігається тенденція до розростання сполучної тканини у портальних трактах, а навколо деяких судин з'явилися дрібні інфільтрати.

Структура печінкових часточок не порушена. Гепатоцити мають чіткі контури і звичайні розміри, помірні ознаки білкової та жирової дистрофії.

На ультраструктурному рівні в гепатоцитах виявлені зміни, що є характерними для адаптаційно-компенсаторної реакції. Цитоплазма цих клітин має неоднородну щільність. Ядра здебільшого овальної форми, мають по 1-2 осмієфільних дещо збільшених ядерця. Ядра мають центральне розташування в цитоплазмі. Ядерна оболонка добре контурована з невеликими випинаннями та інвагінаціями. Ядерний хроматин деконденсований і його гранули рівномірно розподілені по матриксу. Глибок конденсованого хроматину не виявлено, але інколи вони зустрічалися на ядерній мембрані. Перинуклеарні простори помірно розширені та заповнені електроннопрозорою речовиною.

Мітохондрій достатньо велика кількість, вони розташовані рівномірно по всій цитоплазмі. Слід відмітити, що мітохондрії суттєво збільшені та набряклі, матрикс їх вогнищево просвітлений, а кристи дезорганізовані. Зовнішня мембрана і кристи дещо розпушені. В деяких мітохондріях спостерігаються вогнища лізиса як зовнішніх мембран, так і крист. Частина мітохондрій мають кристи у вигляді вакуолей. Порівняно з групою інтактних молодих щурів в цій підгрупі тварин кількість крист в мітохондріях знижена.

Зменшена і кількість рибосом як зв'язаних з мембранами ендоплазматичної сітки, так і вільно розташованих в цитоплазмі. Гранулярна ендоплазматична сітка розвинута добре, однак її цистерни дещо розширені, мембрани розпушені і зустрічаються вогнища лізису.

Гладкі мембрани пластинчастого комплексу Гольджі втрачають паралельну орієнтацію і зменшується кількість дрібних везикул, які оточують його мембранну частину. Поблизу локалізації мембран пластинчастого комплексу Гольджі іноді зустрічаються вторинні лізосоми і дрібні включення ліпідів

Цитоплазма гепатоцитів набула меншої електронної щільності. Простір Діссе і жовчні капіляри дещо розширені і мають невелику кількість мікроворсинок. У цитоплазмі, порівняно з групою інтактних молодих щурів, зменшена кількість

гранул глікогену. Цитоплазматична мембрана гепатоцитів чітка без вогнищ розпушення і лізису.

Ядра ендотеліальних клітин синусоїдів мають витягнуту форму, ядерна мембрана утворює глибокі інвагінації, матрикс зниженої електронної щільності. Ядерний хроматин як в конденсованій, так і в деконденсованій формі. Перинуклеарні простори нерівномірно розширені. Деякі мітохондрії мали різний ступень набухання та розпушення зовнішніх мембран і крист, окремі з них підлягали вогнищевому лізису. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум розвинутий слабо і в цитоплазмі спостерігалися окремі розширені профілі цистерн, на мембранах яких розташована невелика кількість рибосом. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі суттєво редукований. Цитоплазматична мембрана високої електронної щільності та значно розпушена. В цитоплазмі відростків ендотеліоцитів знаходиться невелика кількість мікропіноцитозних пухирців. В просвіті капілярів спостерігаються клітинні елементи крові і конгломерати безструктурної речовини, що має різну електронну щільність і дегенеративно змінені органели та мембранні структури.

Купферовські клітини мають добре розвинуті мембрани гранулярного ендоплазматичного ретикулуму з великою кількістю зв'язаних з мембранами рибосом. Мітохондрії мають дрібногранулярний матрикс і велику кількість крист. В цитоплазмі спостерігаються численні рибосоми, полісоми, включення фагоцитованого матеріалу і вторинні лізосоми. В окремих ендотеліоцитах має місце лізис цитоплазматичної мембрани, що обернута в просвіт капіляра. Цитоплазматична мембрана чітка, утворює подовжені вирости.

Таким чином, ультраструктура клітин печінки молодих щурів, що піддавалися гіпергідрії легкого ступеня, свідчить про високий рівень обмінних внутрішньоклітинних процесів. Виявлені порушення структури мітохондрій вказують на початкові фази розвитку мітохондріальної дисфункції. Вогнищевий лізис мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулуму і помірна редукція пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі свідчать про порушення синтетичної активності внутрішньоклітинних органел. В цілому, легкий ступінь

гіпергідратації у молодих щурів викликає зміни, що є характерними для включення резервних механізмів компенсації. Ці зміни знаходяться в фізіологічних межах і є зворотними.

Отже, вплив легкого ступеня гіпергідрії на печінку молодих щурів спричиняє дистрофічні процеси у печінкових клітинах, а також викликає посилення захисно-компенсаторних реакцій у відповідь на подразнення збільшеною кількістю води.

За дії легкого ступеня гіпергідратації на організм молодих щурів порівняно з інтактною групою тварин збільшується мінералізація і вологість печінки відповідно на 32,3% і 14,1% ( $p < 0,05$ ). Кількість органічних речовин зменшена на 2,6% ( $p > 0,5$ ). Концентрація калію збільшена на 15,2%, натрію – на 17,4% ( $p < 0,05$ ), свинцю – на 10,6% ( $p > 0,5$ ). Одночасно вміст кальцію знижений на 20,9%, міді – на 18,5%, марганцю – на 28,7% ( $p < 0,05$ ), цинку – на 9,5%, заліза – на 19,4% ( $p > 0,5$ ).

Середній ступінь гіпергідратації організму викликає зростання дистрофічних змін у печінці молодих щурів і подальший розвиток деструктивних процесів. Так, відносна маса печінки збільшена на 22,4%, довжина, ширина і товщина також збільшені відповідно на 5,9%, 3,9% та 3,2% ( $p < 0,05$ ). Кількість гепатоцитів на 100 п.з. зменшена на 21,3%, а кількість двоядерних гепатоцитів – на 22,1% ( $p < 0,05$ ). Площа гепатоцитів, ядра та цитоплазми зменшені відповідно на 18,2%, 19,4% та 18% ( $p < 0,05$ ). Ядерно-цитоплазматичне відношення зменшено на 6,7% ( $p > 0,5$ ). Спостерігаються зміни з боку капсули печінки – вона ще більш потовщена, ніж у тварин попередньої групи. Строма печінки дещо набрякла. Перипортальна сполучна тканина інфільтрована. Подекуди відмічається набряк стінок судин з їх інфільтрацією та облітерацією судин. Судини з системи печінкових вен розширені, містять клітинні елементи крові. Спостерігається помірно виражена дисконкомплексація печінкових пластин. Загальний малюнок трабекул збережений. Поруч з нормальними гепатоцитами зустрічаються гепатоцити з ознаками зернистої та жирової дистрофії. Найбільша кількість нормальних гепатоцитів розташована у перипортальній зоні, а у центральній зоні часточок скопичені патологічно змінені гепатоцити. Вони дрібніші, їх цитоплазма втрачає базофільність, вакуолізована, має

дрібні ліпідні включення. Ядра дуже варіабельні – від дрібних за розмірами до великих, серед яких спостерігаються темні і пікнотичні, але зустрічаються і без'ядерні клітини.

При ультраструктурному дослідженні гепатоцитів спостерігаються їх дистрофічні зміни. Ядра зберігають округлу форму. Матрикс ядра дещо просвітлений, ядерний хроматин деконденсований.

Зустрічаються гепатоцити, які містять конденсований хроматин, що розташований на ядерній мембрані. Деконденсований хроматин дифузно розподілений в центральній частині ядра. Ядерна мембрана значно розпушена, місцями спостерігаються вогнища лізису. Нуклеолоплазма помірно просвітлена. Перинуклеарний простір значно розширений і заповнений електроннопрозорою речовиною. Цистерни гранулярного і агранулярного ендоплазматичного ретикулулу розширені. На мембранах гранулярного ендоплазматичного ретикулулу багато рибосом. В цитоплазмі розташовані рибосоми і полісоми, кількість яких дещо менше порівняно з інтактними щурами відповідного віку.

Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі представлений невеликою кількістю хаотично орієнтованих гладких мембран і поодинокими великими електроннопрозорими вакуолями. Поблизу комплексу Гольджі розташовані первинні та вторинні лізосоми, дрібні включення ліпідів.

У цитоплазмі визначається зниження кількості гранул глікогену. Жовчні капіляри і простори Діссе помірно розширені, містять невелику кількість коротких, набухлих мікроворсинок. Цитоплазматична мембрана потовщена і осмієфільна. Гіалоплазма має низьку електронну щільність.

Ендотеліоцити синусоїдних капілярів мають ядра неправильної подовженої форми, які містять конденсований хроматин, що концентрований вздовж ядерної мембрани, їх матрикс електроннопрозорий. Ядерна мембрана утворює глибокі інвагінації, має розпушену структуру. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулулу вакуолізовані і містять невелику кількість прикріплених до мембрани рибосом. Цитоплазма має низьку електронну щільність, в ній розташовані поодинокі рибосоми і полісоми. Мітохондрій мало, вони набухлі. Матрикс



мітохондрій просвітлений, в ньому виявлені поодинокі короткі кристи. Деякі мітохондрії мають лізовані кристи і зовнішні мембрани. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі редукований. В цитоплазмі окремих ендотеліоцитів знайдені вторинні лізосоми. Цитоплазма відростків ендотеліальних клітин електроннопрозора, в ній спостерігається невелика кількість мікропіноцитозних пухирців. Цитоплазматична мембрана, що обернута до току крові, гладка з вогнищами лізису. В просвіті синусоїдних капілярів, окрім клітинних елементів крові, спостерігається скупчення аморфної субстанції різної електронної щільності.

Ультраструктури клітин Купфера розвинуті добре. Ядра мають чітко контуровану мембрану. Деконденсований ядерний хроматин у вигляді гранул рівномірно розподілений по площині зрізу. Перинуклеарні простори не розширені.

Мембрани гранулярного ендоплазматичного ретикулуму розташовані паралельними рядами, на них містяться численні рибосоми. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму сплюснені. Мітохондрії мають типову для цих клітин будову. Спостерігається гіпертрофія пластинчастого цитоплазматичного комплексу Гольджі, стопки його гладких мембран оточені численними дрібними везикулами. В цитоплазмі збільшена кількість рибосом, полісом, включень ліпідів і продуктів фагоцитозу.

Таким чином, в даній групі експериментальних тварин виявлені дистрофічні зміни ультраструктурної організації гепатоцитів і ендотеліоцитів синусоїдних капілярів. Характерним є наявність внутрішньоклітинного набряку, що структурно проявляється зниженням електронної щільності гіалоплазми. Порушується внутрішньоклітинна біоенергетика, морфологічним підтвердженням чого є набухлість мітохондрій і поява вогнищевої деструкції мітохондріальних мембран. Порушення біоенергетики, напевно, є причиною зниження синтетичної активності печінкових клітин, що зумовлено зменшенням кількості як зв'язаних з мембранами рибосом, так і вільно розташованих в цитоплазмі рибосом і полісом. Зберігається висока метаболічна активність зірчастих макрофагоцитів.

За дії середнього ступеня гіпергідратації на організм молодих щурів ще більш посилюється мінералізація печінки і вологість її відповідно на 45,9% ( $p < 0,05$ ) і 22,7% ( $p < 0,01$ ) порівняно з контрольною групою. Кількість органічних речовин зменшена на 3,8% ( $p > 0,5$ ). Простежується подальше збільшення вмісту хімічних елементів у печінці: калію – на 27,4% ( $p < 0,01$ ), натрію – на 28,5%, свинцю – на 19,3% ( $p < 0,05$ ). Спостерігається одночасно зниження кальцію на 24,5%, міді – на 21,5%, марганцю – на 44,6%, цинку – на 19,6% ( $p < 0,05$ ), заліза – на 29,8% ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, у молодих тварин, що отримували дію гіпергідратації середнього ступеня, відбулися дистрофічні і некробіотичні процеси переважно локального характеру, а також спостерігається посилення захисно-компенсаторних реакцій організму у відповідь на подразнення гіпергідрією паренхіми печінки.

Важкий ступінь гіпергідратації організму викликає ще більш помітні дистрофічні зміни у печінці молодих щурів і подальший розвиток деструктивних процесів. Так, відносна маса печінки збільшилася на 34,9%, довжина, ширина і товщина збільшилися відповідно на 6,8%, 4,4%, 3,9% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою тварин відповідного віку. Кількість гепатоцитів на 100 полей зору зменшена на 31,1% ( $p < 0,01$ ), а кількість двоядерних гепатоцитів – на 44,3% ( $p < 0,05$ ) ніж у інтактних тварин. Площа гепатоцитів, ядра та цитоплазми зменшені відповідно на 24,1%, 35,7% та 22,4% ( $p < 0,05$ ). Ядерно-цитоплазматичне відношення знижено у порівнянні з контрольною групою тварин на 20% ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні гістоструктури печінки домінуючим явищем були зерниста та жирова дистрофія, некрози з локалізацією у центральній частині часточок. Місцями контури гепатоцитів нечіткі, а радіальне розташування печінкових пластинок і міжчасточкові межі не спостерігаються. Цитоплазма багатьох гепатоцитів спустошена. Дегенеративно-деструктивні явища, вакуольна та зерниста дистрофія особливо виражені в субкапсулярній зоні.

Спостерігається набряк строми порталних трактів, зустрічаються вогнища периваскулярних інфільтратів. Судини розширені, містять клітинні елементи крові. Ендотеліоцити судинних стінок набрякли. Жовчні протоки розширені. Цитоплазма

гепатоцитів зерниста з явищами перинуклеарного набряку. Деякі ядра у стані каріопікнозу. Виявлені різко розширені синусоїдні капіляри. Зірчасті макрофаги набряклі, деякі з них злуцнені у просвіт капіляра.

На ультрамікроскопічному рівні в клітинах печінки виявлені ще більш глибокі дистрофічні зміни, що часто переходять в деструктивну фазу.

Спостерігається внутрішньоядерний набряк. Матрикс ядра набуває низької електронної щільності. Зменшується кількість ядерців. Ядерна мембрана суттєво розпушена і має вогнища лізису. В перинуклеарних просторах є ділянки значного локального розширення. Ядерний хроматин нерівномірно розподілений по об'єму ядра. Частина хроматина знаходиться в конденсованому стані, його глибоки переважно розташовані на ядерній мембрані. В центральній ділянці матрикса зустрічаються як глибоки конденсованого хроматину, так і гранули деконденсованого хроматину. Значно знижена кількість мітохондрій і крист в них. Мітохондрії сильно набухають і мають електроннопрозорий матрикс. Іноді матрикс мітохондрій набуває грубоволокнистої структури. Спостерігається дезорганізація крист. В окремих мітохондріях розташовані лізовані кристи і вогнища лізису зовнішніх мембран. В матриксі мітохондрій відсутні внутрішньомітохондріальні гранули. Суттєво розширені цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. Зменшена кількість мембран як гранулярного, так і агранулярного ретикулуму. Значно стає менше зв'язаних з мембранами рибосом, а також рибосом і полісом, які вільно розташовані в цитоплазмі.

В цитоплазмі виявлено невелику кількість гранул глікогену. В деяких печінкових клітинах спостерігаються фрагментовані мембрани гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. Комплекс Гольджі редукований і він складається з окремих хаотично розташованих гладких мембран. Кількість дрібних вакуолей зменшується, а з'являються великі електроннопрозорі вакуолі, що оточують гладкі мембрани. В цитоплазмі гепатоцитів знаходиться велика кількість первинних і вторинних лізосом і включень ліпідів.

Жовчні капіляри розширені і практично не містять мікрворсинок. Цитоплазматична мембрана розпушена, осмієфільна і має вогнища локального руйнування. Гіалоплазма гепатоцитів набуває електроннопрозорого вигляду, що свідчить про розвиток внутрішньоклітинного набряку. Простори Діссе розширені, в них знаходяться вкорочені, набухлі мікрворсинки, частина з них лізована.

Ендотеліоцити синусоїдних капілярів мають електроннопрозору цитоплазму. Їх ядра набувають неправильної форми з глибокими інвагінаціями ядерної мембрани, на якій спостерігаються дрібні вогнища розпушення і лізису. В цитоплазмі міститься невелика кількість мітохондрій і профілей цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. Частина крист мітохондрій зруйнована. Мембрани гранулярного ендоплазматичного ретикулуму розпушені і мають вогнища деструкції. Цитоплазматична мембрана вогнищево зруйнована. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі редукований і майже не виявляється.

Іноді в цитоплазмі зустрічаються аутофагосоми, включення ліпідів і фагоцитованого матеріалу. В цитоплазмі відростків ендотеліоцитів практично відсутні мікропіноцитозні пухирці. В просвіті капілярів знайдений детрит, який складається з дегенеративно змінених органел, мембранних комплексів та безструктурної осмієфільної субстанції.

Активність зірчастих макрофагів дещо зменшена, але в цілому вони знаходяться в метаболічно активному стані, їх ультраструктурна архітектоніка розвинута добре. У їх цитоплазмі знаходиться велика кількість фагоцитованого матеріалу, включень ліпідів і вторинних лізосом. В цитоплазмі багато мітохондрій, мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, рибосом і полісом. Мітохондрії дещо набряклі, кількість крист зменшена, матрикс електроннопрозорий.

Спостерігається вакуолізація гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. Зменшена кількість зв'язаних і вільних рибосом та полісом. Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі гіпертрофований. Цитоплазматична мембрана без особливостей.

Аналіз хімічного складу печінки молодих щурів, що піддавалися дії гіпергідратації важкого ступеня, визначив подальше збільшення води в органі

порівняно з інтактними тваринами відповідного віку. Так, вміст води підвищився на 27,3% ( $p < 0,01$ ). Вміст калію, натрію, свинцю збільшено відповідно на 33,2% ( $p < 0,01$ ), 35,8%, 31,2 % ( $p < 0,05$ ). Одночасно відмічено зниження вмісту кальцію на 28,8%, міді – на 28,7%, марганцю – на 51,4 %, цинку – на 29,6% ( $p < 0,05$ ), заліза – на 39,8% ( $p < 0,01$ ). Кількість неорганічних речовин збільшена на 51,4% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою тварин, а кількість органічних речовин зменшена на 4,2% ( $p > 0,5$ ).

Таким чином, навантаження тварин водою, що відповідає гіпергідрії важкого ступеню, призводить до мітохондріальної дисфункції, яка веде за собою порушення внутрішньоклітинної біоенергетики, а також зниження синтетичної та репаративної активності гепатоцитів і ендотеліоцитів синусоїдних капілярів. Зниження кількості мікропіноцитозних пухирців в цитоплазмі відростків ендотеліоцитів свідчить про порушення трансцелюлярного транспорту води, речовин і електролітів через капілярну стінку. Отже, гіпергідратація важкого ступеня, що була змодельована на щурах молодого віку, призводить до глибоких дистрофічних і деструктивних процесів в печінці тварин на органному, клітинному і субклітинному рівнях. Слід зазначити, що всі ці зміни знаходяться в межах фізіологічної компенсації і є зворотними після усунення патогенного фактора.

### **3 ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ В УМОВАХ ГІПООСМОЛЯРНОЇ ГІПЕРГІДРІЇ У ТВАРИН МОЛОДОГО ВІКУ**

Через 3 дні після травми ділянка дефекту заповнена клітинами лейкоцитарно-фібробластичного та макрофагального диферонів. В центрі дефекту помітні залишки посттравматичної гематоми у вигляді острівців, площа яких не перевищує аналогічний показник контрольної групи тварин. Серед клітин переважають макрофаги, лімфоцити та фібробласти. Макрофаги знаходяться на стадії активного фагоцитозу, зустрічаються гинучі клітини та їх секреторний фенотип.

По периферії дефекту починають формуватися капіляри синусоїдного типу з великою кількістю периваскулоцитів та фіброblastів навколо. Морфологія материнської кістки не має відмінностей від тварин контрольної серії. Спостерігаються поодинокі пусті остеочитарні лакуни, в періості відмічаються мітози камбіальних клітин, посилюється базофілія цитоплазми пре- та остеобlastів.

Гістоморфометрія регенерату характеризується порушенням співвідношення клітинного складу. Так вміст фіброblastів та макрофагів зменшується у порівнянні з контролем на 7,92%, макрофагів – на 8,15%, натомість вміст лімфоцитів, плазмоцитів та нейтрофілів зростає на 6,41%, 6,03% та 6,92%, при цьому площа гематоми достовірно не змінюється.

Через 10 днів після моделювання перелому в умовах гіпоосмолярної гіпергидрії легкого ступеню відмічається різке порушення співвідношення тканинного складу регенерату, що є наслідком зрушення міжклітинної кооперації в першу стадію остеогенезу (Рис. 3.1). Так значно зменшується вміст грубоволокнистої кісткової тканини – на 17,04%, новоутворені балочки витончені з низьким вмістом клітин. Зниження синтетичної активності характеризується уповільненням регресії грануляційної тканини, площа якої перевищує контроль на 13,47%. Значними за площею є також залишки гематоми, відсоток якої складає в даній групі 4,80%. Не зважаючи на значну площу грануляційної тканини, на 8,03% зменшується також площа судинного русла, що має знизити метаболічну активність тканин, які формуються в місці травми.

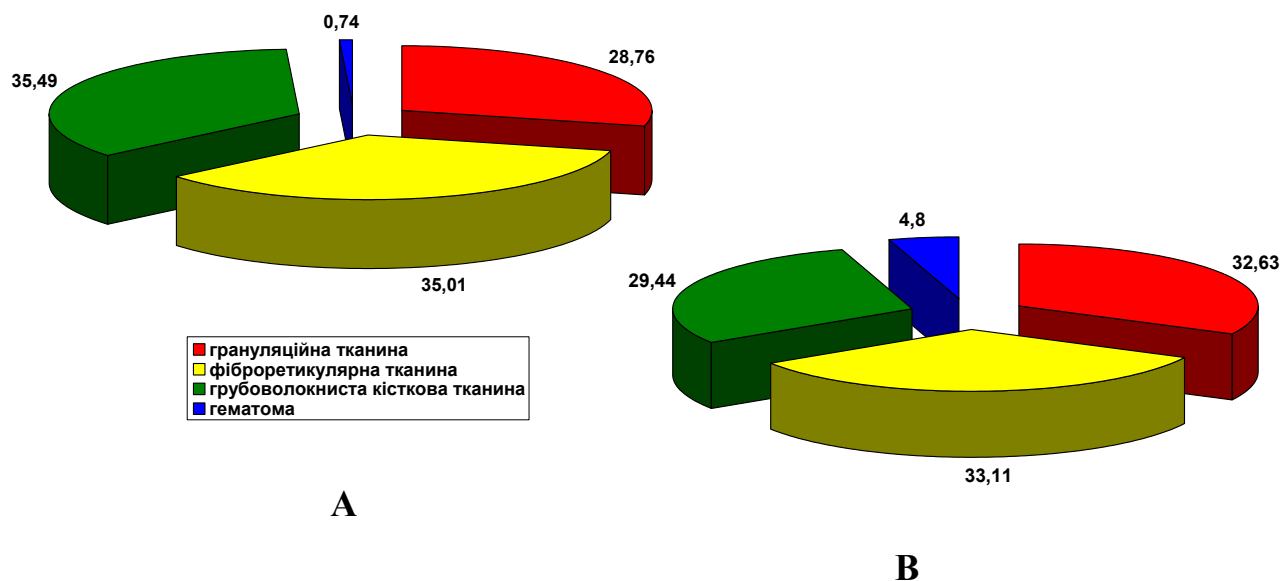


Рисунок 3.1 – Процентне відношення тканинного складу регенерату великогомілкової кістки щура молодого віку через 10 діб після нанесення дефекту (А – контроль, В – за умов гіпоосмолярної гіпергідрії легкого ступеню)

Через 15 діб після нанесення дефекту зона регенерату заповнена характерним для даної стадії тканинним складом. Але їх співвідношення значно відрізняється від контролю, що вказує на значні порушення в перебігу репаративного процесу. Регенерат представлений переважно фіброретикулярною та грубоволокнистою кістковою тканиною з незначним вмістом пластинчастої кістки в кортикальному шарі. Новоутворені трабекули витончені з незначною кількістю остеобластів на їх поверхні, місцями зустрічаються розриви між балками. Їх товщина зменшена у порівнянні з контролем на 7,41% - 9,72%. Міжбалочний простір виповнений фіброретикулярною тканиною та червоним кістковим мозком. Судини, площа яких менше за контроль на 6,79%, повнокровні з периваскулярним набряком, місцями зустрічається стаз еритроцитів та їх діapedез. Відсотковий склад регенерату характеризується зменшенням вмісту грубоволокнистої та пластинчастої кісткової тканини на 14,32% та 10,48% відповідно і зростанням площі фіброретикулярної тканини на 6,59%.

Основним морфологічним субстратом кортикальної пластинки через 24 доби є пластинчаста кісткова тканина, однак її кількість зменшується на 13,29%. Вона утворена рівномірно розміщеними остеонами з різнонаправленими вставними пластинами. Часто остеонні структури утворені всього 2-3 концентричними пластинами, що характеризує їх як первинні (рис. 3.2). Місцями зустрічаються лакуни резорбції, що характеризує зниження швидкості перебудови грубоволокнистої кістки в пластинчасту. Площа грубоволокнистої тканини зростає на 7,54% в порівнянні з контролем. Товщина трабекул в центрі дефекту менша за контроль на 10,28%, по периферії – на 7,13%. Забарвлення кісткових балок та пластинчастої кісткової тканини менш інтенсивне та більш мозаїчне ніж у контрольних тварин, що може свідчити про порушення осифікації новоутвореного матриксу. Судинне русло представлено капілярами та повнокровними артеріолами, загальна площа яких менше за контроль на 9,85%.

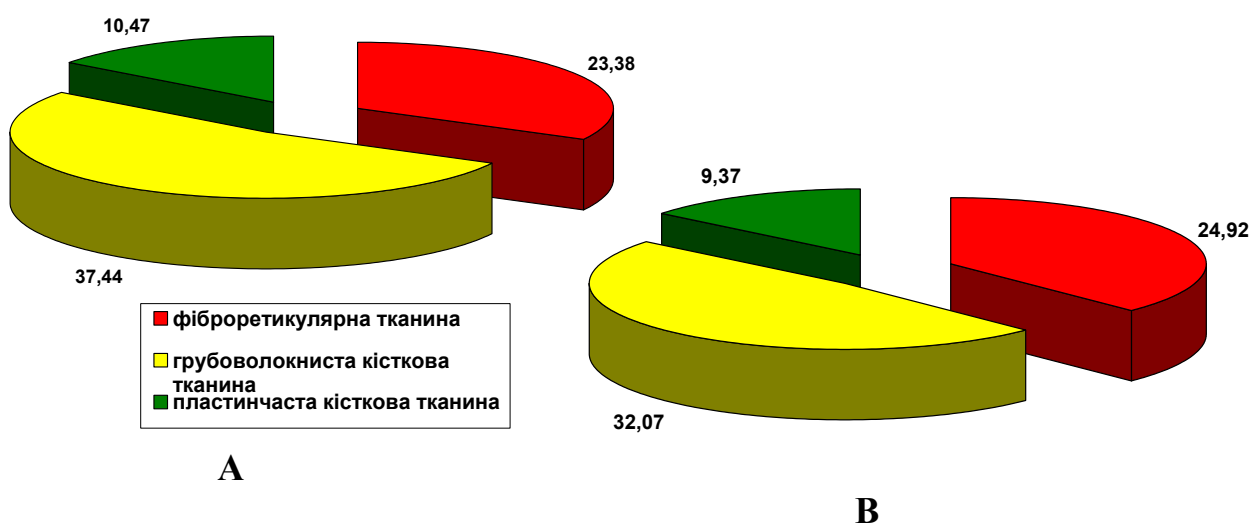


Рисунок 3.2 – Процентне відношення тканинного складу регенерату великогомілкової кістки щура молодого віку через 15 діб після нанесення дефекту (А – контроль, В – за умов гіпоосмолярної гіпергідрії легкого ступеню)

Не зважаючи на легкий ступінь гіпергідрії, у тварин молодого віку відмічаються значні зміни біохімічних показників крові, які характеризують порушення метаболізму кісткової тканини. Зменшення швидкості мінералізації



супроводжується зменшенням вмісту кальцію крові, вміст якого менше за контроль відповідно стадіям регенерації на 5,82%, 6,09%, 8,93% та 7,64%. Зниження процесів ремоделювання супроводжується зменшенням активності лужної фосфатази, рівень якої зменшується відповідно на 12,66%, 11,08%, 14,52% та 9,81%. Натомість відмічається відносно підвищення вмісту білка через 5 днів на 6,89%, через 10 – на 7,16%, через 15 – на 6,93% та через 24 доби – на 5,28% 5). Значні зрушення біохімічних показників характеризують високу чутливість щурів молодого віку до порушень водно-сольового обміну, що обумовлює ранній розвиток дисрегенеративних процесів при легкому ступеню гіпергідрії.

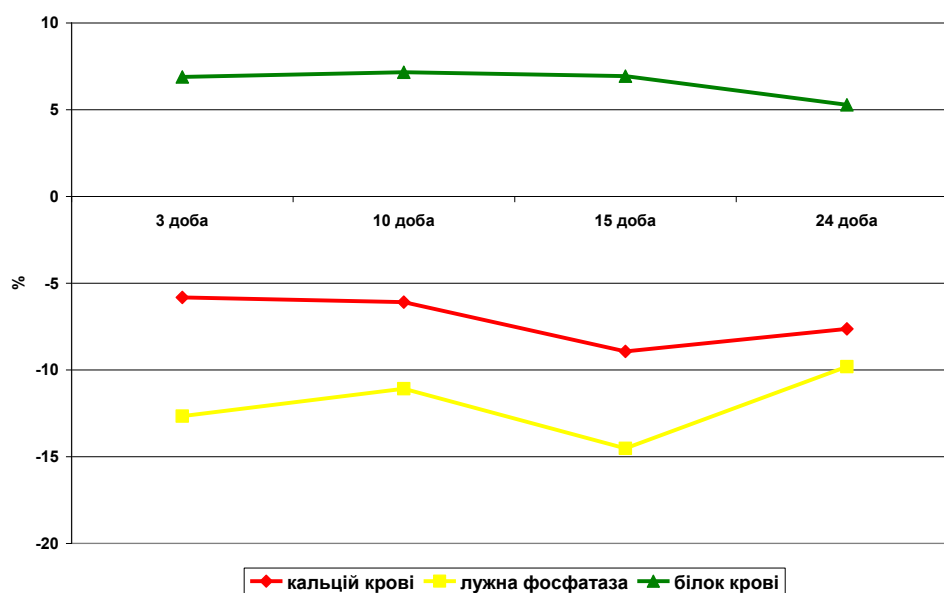


Рисунок 3.3 – Динаміка змін біохімічних показників крові щурів молодого віку в умовах гіпоосмолярної гіпергідратації легкого ступеню в різні терміни репаративного остеогенезу.

Вивчення поверхні травмованих кісток методом растрової електронної мікроскопії показало зниження остеосинтетичних процесів, що виявляється у зменшенні товщини новоутворених трабекул, збільшенні міжбалочного простору, наявності розривів та пустот поміж кістковими пластинками, відсутності тісних контактів між новоутвореною та материнською кісткою. Проведення зондового мікроаналізу поверхні показало уповільнення кальцифікації тканини регенерату та

зниження активності кістки в цілому. Так в ділянці дефекту рівень кальцію та фосфору через 15 днів менше за показники контролю відповідно на 6,82% та 4,39%, через 24 доби – на 6,49% та 5,84%. Вміст кальцію на межі з дефектом на у віддалених ділянках через 15 діб перевищує контроль на 5,97% та 7,01%, через 24 доби – відповідно на 6,75% та 5,03%. Рівень фосфору у відповідні терміни зростає недостовірно.

Метод атомної абсорбційної спектрофотометрії показав наявність надлишкової вологи в досліджуваних кістках, зменшення вмісту мінеральних речовин та дисбаланс макро- і мікроелементів. Так рівень води перевищував контроль відповідно строкам спостереження на 9,24%, 12,64%, 8,83% та 9,41%. Вміст мінеральних речовин зменшився від 9,33% до 12,55% в основному за рахунок кальцію, рівень якого був меншим за контроль через 5 днів на 11,09%, через 10 днів – на 9,73%, через 15 – на 9,89% та через 24 доби – на 7,82%. Також відмічається дефіцит марганцю, міді та цинку, вміст яких був меншим за контрольні показники через 5 днів на 8,21%, 7,21% та 6,88%, через 10 днів – на 7,53%, 9,02% та 8,25%, через 15 днів – на 7,89%, 4,29% та 7,44% і через 24 доби – відповідно на 6,37%, 5,74% та 6,43%.

Не зважаючи на деяку затримку репаративного остеогенезу на початкових стадіях, тривкісні параметри досліджуваних кісток через 24 доби після травми майже не відрізняються від контролю. Так повздовжня сила, необхідна для руйнації зразка зменшується лише на 2,45% при розтягненні та на 1,89% при стисканні. Модуль Юнга при цьому менше за контрольні показники всього лише на 1,85 – 2,49%. Мікротвердість кісткової тканини також незначно відрізняється від контролю. Так через 15 днів після травми мікротвердість в дефекті складає 22,80 кгс/мм<sup>2</sup>, на віддалених ділянках кістки – 149,79 кгс/мм<sup>2</sup>. При цьому різниця з контролем складає відповідно 2,57% та 6,62%. Через 24 дні від початку регенерації мікротвердість на досліджуваних ділянках менша відповідно на 4,02% та 3,68%, складаючи 35,30 кгс/мм<sup>2</sup> та 96,60 кгс/мм<sup>2</sup>.

Гістологічна картина регенерата у тварин молодого віку в умовах змодельованої гіпергідратації середнього ступеню характеризується подібними до

попередньої групи змінами. Через 5 днів після нанесення травми більша частина зони дефекту заповнена гематомою, площа якої складає 67,35%, що на 4,67% перевищує контрольні показники. Відсоток грануляційної та фіброретикулярної тканини достовірно зменшується, відповідно на 7,98% та 9,53%. Клітинний склад гематоми також достовірно змінюється. Превалюючим дифероном є макрофагально-фібробластичний, але кількість макрофагів зменшується на 8,92%, фібробластів – на 9,44%. При цьому відмічається достовірне збільшення вмісту прозапальних клітин – лімфоцитів, плазмоцитів та лейкоцитів, відповідно на 8,12%, 7,53% та 7,28%. Подібний клітинний дисбаланс на фоні порушення тканинних співвідношення є несприятливим фактором подальшого перебігу остеогенезу.

Через 10 днів після травми спостерігається значне порушення тканинних співвідношень у регенераті. Помітні знічні залишки гематоми в центральних ділянках дефекту, площа якої становить 5,00% від загального об'єму тканин. Значно перевищує контрольні показники також відсоток грануляційної тканини, розташованої в основному по переиферії та між новосформованими балочками грубоволокнистої кістки. Різниця з контролем становить 13,47% (рис. 3.2.1.7). Натомість кількість фіброретикулярної та грубоволокнистої тканин менше в даний термін відповідно на 5,41% та 17,04%. Кісткові балочки до кінця не сформовані з низькою клітинною щільністю. Не зважаючи на значну кількість грануляційної тканини, площа судин менша за контроль на 11,76%, що є несприятливим чинником подального перебігу остеогенезу.

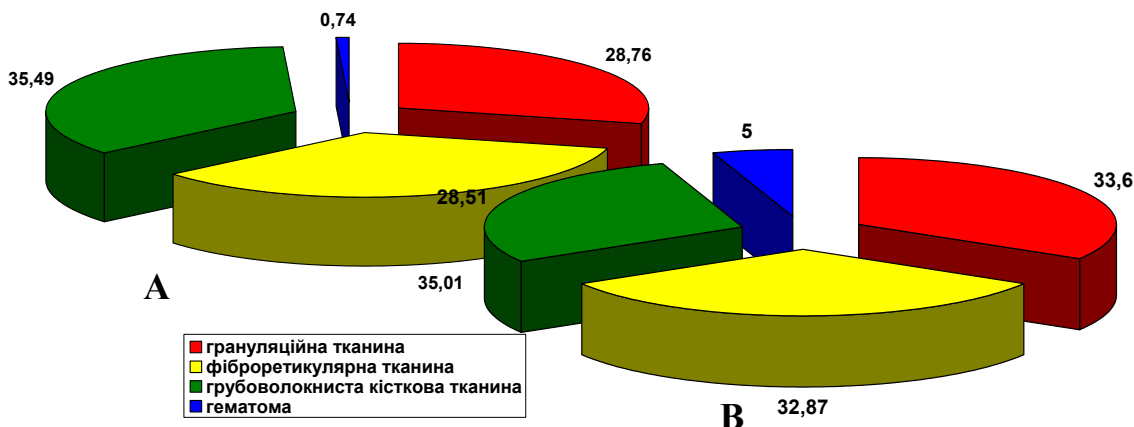


Рисунок 3.4 – Процентне відношення тканинного складу регенерату великогомілкової кістки щура молодого віку через 10 діб після нанесення дефекту (А – контроль, В – за умов гіпоосмолярної гіпергідрії середнього ступеню)

Порушення остеогенезу, виявлені в попередній термін спостереження, призводять до значних змін структури регенерату через 15 днів після травми. В периферійних ділянках зустрічаються залишки грануляційної тканини (4,57%), яка відсутня у контрольній групі тварин, що вказує на глибоку затримку репаративного остеогенезу. Разом з тим зростає вміст фіброретикулярної тканини на 8,43%, рівень якої був менший за контроль у попередній термін спостереження. Це також вказує на затримку перебудови тканин регенерату. Натомість зменшується вміст грубоволокнистої тканини на 16,83% та пластинчастої кісткової тканини на 13,42%. Новоутворені кісткові трабекули витончені, різниця з контролем у їх ширині складає 12,82% в периферійних відділах та 16,03% - в центральних. Забарвлення трабекул менш інтенсивне, кількість клітин на їх поверхні значно зменшена у порівнянні з контролем, зустрічаються порожні остеоцитарні лакуни на порожнини резорбції. Затримка перебудови кісткової тканини характеризується появою ліній склеювання на поверхні материнської кістки.

Ділянка дефекту великогомілкової кістки молодих тварин через 24 доби після травми виповнена грубоволокнистою та пластинчастою кістковою тканиною. На відміну від контрольної серії, кортикальна пластинка відновлюється за рахунок обох

видів кісткової тканини. Площа грубоволокнистої кістки перевищує контроль на 10,54%, пластинчастої зменшується на 17,81%. Структурно спостерігається значне витончення кісткових трабекул, різниця з контролем складає по периферії дефекту 13,69%, в центрі – 15,28%. Новоутворені балочки характеризуються багаточисельними пустуючими остеоцитарними лакунами, ферестрацією, наявністю порожнин резорбції та нерівномірним забарвленням. В кортикальній пластинці формуються поодинокі остеоцитарні структури, більшість з яких неправильної форми., що утворені 2-3 концентричними пластинками.

Біохімічне дослідження крові щурів молодого віку характеризує уповільнення кісткової перебудови та переважання катаболічних процесів на всіх стадіях репаративного процесу. Так через 5 днів рівень кальцію зменшується на 7,31%, в наступні терміни спостереження різниця з контролем складає відповідно 7,92%, 7,54% та 8,39%. Активність лужної фосфатази достовірно зменшується в усі терміни спостереження: через 5 днів на 15,63%, через 10 днів - на 16,91%, через 15 днів – на 13,29% та через 24 доби – на 13,87%. Вміст протеїну перевищує показники контролю відповідно термінам спостереження на 7,82%, 7,69%, 6,93% та 5,01%. Звертає на себе увагу рівномірне порушення всіх показників в різні терміни спостереження, що характеризує глибокі порушення метаболізму кісткової тканини щурів молодого віку в умовах середнього ступеню гіпоосмолярної гіпергідрії.

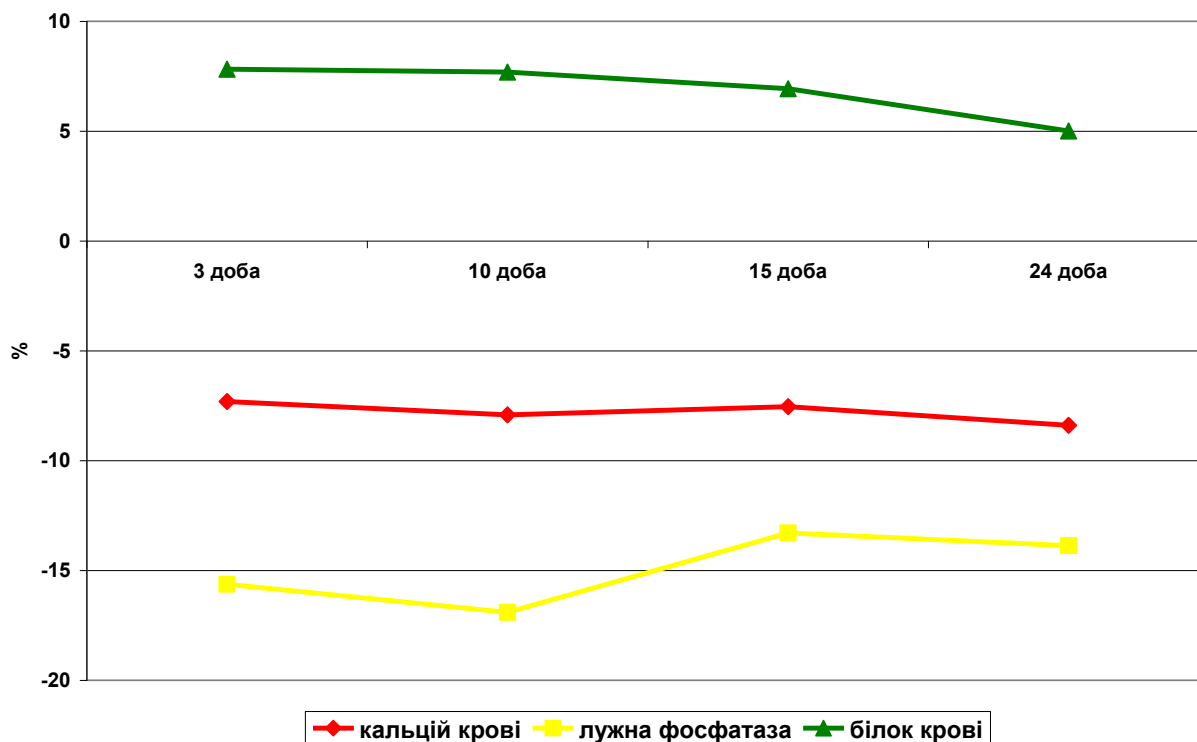


Рисунок 3.5 – Динаміка змін біохімічних показників крові щурів молодого віку в умовах гіпоосмолярної гіпергідратації середнього ступеню в різні терміни репаративного остеогенезу.

Морфологія поверхні травмованої кістки, визначена методом растрової електронної мікроскопії підтверджує данні гістологічного дослідження. Спостерігається порушення співвідношення тканин, що виповнюють зону дефекту, витончення балочок, наявність розривів між кістковими пластинами, порожнин резорбції, пустих остеоцитарних лакун. Визначення вмісту рівнів кальцію та фосфору в різних ділянках кістки показало зниження швидкості мінералізації тканин регенерату та зниження ремоделюючої активності материнської кістки. В період найбільшого приросту вмісту основних мінеральних елементів кістки – через 15 днів від початку формування регенерату, рівень Са менше за контроль на 8,21%, фосфору – на 4,88%, через 24 доби їх вміст зменшується відповідно на 8,74% та 5,79%. На поверхні материнської кістки достовірна різниця спостерігається тільки відносно вмісту кальцію, відсоток якого перевищує показники контрольної серії

біля зони дефекту через 15 днів на 6,85%, чрез 24 доби – на 7,23%, на віддалені від місця травми різниця складає відповідно 6,32% та 6,82%.

Гіпергідратація організму призводить до збільшення вмісту води в досліджуваних кістках. Так через 5 днів після нанесення травми рівень вологи зростає на 10,52%, не зважаючи на нормалізацію питного режиму у тварин, вміст води залишається вищим в усі терміни спостереження і через 24 доби перевищує контроль на 9,93%. В той же час вміст мінеральних речовин кістки зменшується відповідно строкам регенерації на 11,72%, 13,17%, 12,07% та 14,69%. Зниження мінеральної насиченості кістки відбувається в основному за рахунок кальцію, вміст якого менше за аналогічний показник тварин контрольної серії через 5 днів на 14,26%, через 10 днів – на 13,65%, через 15 днів – на 14,02% та через 24 доби – на 9,64%. Разом з тим відбувається зменшення вмісту марганцю від 7,92% до 11,72%, міді – від 6,79% до 14,81% та цинку – від 7,47% до 9,61%. Зважаючи на участь даних елементів у обмінних процесах кістки, їх дефіцит може убутовлювати зниження процесів синтезу органічної складової регенерату та його мінералізації.

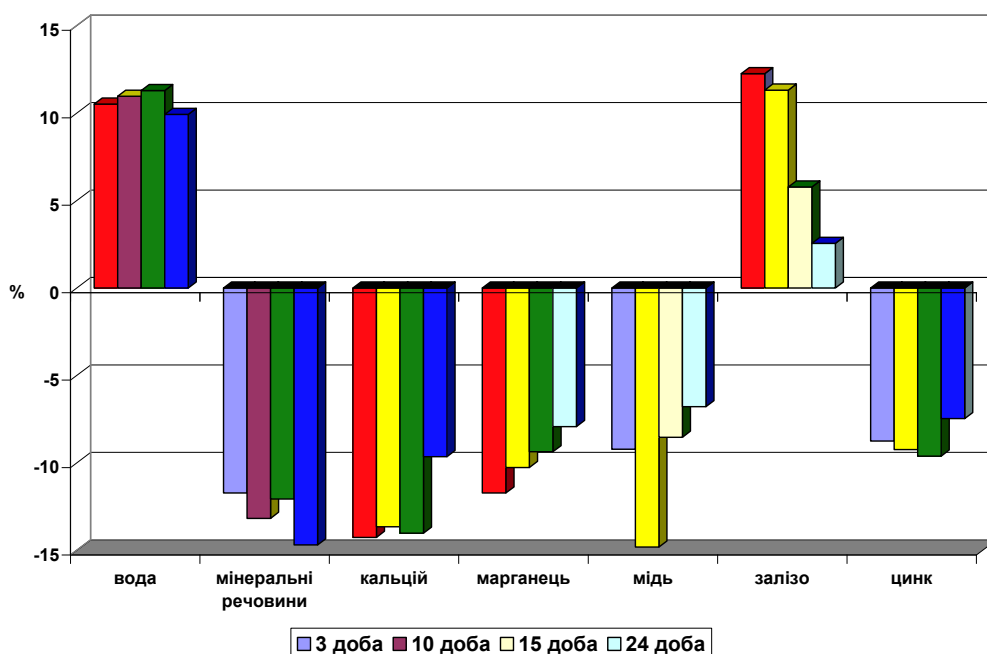


Рисунок 3.6 – Динаміка змін хімічного складу регенерату кісток щурів молодого віку в умовах гіпоосмолярної гіпергідратації середнього ступеню в різні терміни репаративного остеогенезу.

Зміни в органічній та неорганічній складових досліджуваних кісток призводять до значного зменшення тривкісних характеристик. Зменшується повздовжня сила, що необхідна для руйнації зразка при розтягненні на 8,57%. При цьому межа тривкості знижується на 10,94% і складає 3,62 кгс/мм<sup>2</sup>, модуль Юнга зменшується на 11,00%. Межа тривкості на розтягнення менша за контроль у тварин даної групи в середньому на 11,85% та складає 13,76 кгс/мм<sup>2</sup>, модуль Юнга при цьому зменшується на 11,94%. Мікротвердість на поверхні регенерату зменшується на 6,78% через 15 днів та на 8,23% – через 24 доби після травми. Число твердості на віддалених ділянках кістки менше за контроль у відповідні строки на 7,32% та 9,61%.

Зміни будови регенерату великогомілкових кісток в умовах гіпоосмолярної гіпергідрії важкого ступеню набувають загрозливого характеру.

Через 3 доби після нанесення травми відбувається виражене порушення співвідношення клітинного складу регенерату. Значно зменшується кількість клітин фібробластично-макрофагального диферону – вміст фібробластів менше за контроль на 14,51%, макрофагів – на 13,81% та плазмоцитів – на 6,88%. При цьому зростає відсоток лімфоцитів, нейтрофілів та малодиференційованих клітин відповідно на 10,14%, 7,82% та 26,93%. Площа гематоми становить 62,52%, що перевищує контроль на 6,49%. Натомість значно зменшується відсоток тканин регенерату, що свідчить про зниження синтетичної активності клітин. Так вміст грануляційної та фіброретикулярної тканини менше за показники контрольної серії відповідно на 10,55% та 14,64%.

Через 10 днів після нанесення травми спостерігаються значні залишки гематоми, відсоток якої складає 6,16%. Значно перевищує контроль також площа грануляційної тканини, яка розташована по всій площі регенерату. Її відсоток становить 33,60% від загальної площі тканин, що на 19,21% перевищує показники контролю. В даній групі тварин спостерігається значна затримка остеогенезу, що полягає у зменшенні відсотка грубоволокнистої кісткової тканини в середньому на 23,81%. Новоутворені кісткові трабекули витончені, з низькою щільністю клітин на їх поверхні. Значно зменшується також площа судинного русла, в основному за



рахунок зменшення кількості капілярів та артеріол. Різниця з контролем при цьому складає 15,68%.

Важкий ступінь гіпергідрії викликає значні зрушення остеогенезу в третій термін репаративної регенерації. Тканинний склад характеризується значними залишками грануляційної та фіброретикулярної тканини. Площа останньої перевищує контроль на 11,15%. Новоутворена пластинчаста кістка займає всього 8,75% від загальної площі регенерату, що на 16,38% менше за контрольні показники. Також значно зменшується відсоток грубоволокнистої кісткової тканини – в середньому на 17,90%. Кісткові трабекули значно витончені, різниця з контролем складає в периферійних ділянках 19,62%, в центральних – 24,79%. На їх поверхні зустрічаються поодинокі остеобласти, міжбалочний простір виповнений фіброретикулярною та грануляційною тканинами і острівцями червоного кісткового мозку. Судини регенерату повнокрівні, зустрічаються стази та крововиливи, площа судинного русла зменшена на 17,66%.

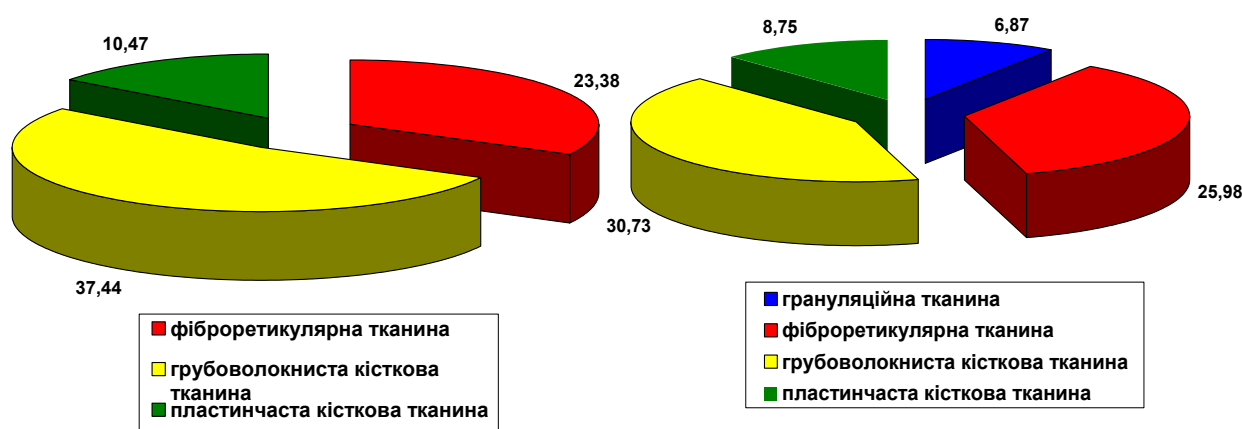


Рисунок 3.7 – Процентне відношення тканинного складу регенерату великогомілкової кістки щура молодого віку через 15 діб після нанесення дефекту в умовах важкого ступеню гіпергідрії (А – контроль, В – за умов гіпоосмолярної гіпергідрії важкого ступеню)

Через 24 доби після травми спостерігаються явища дисрегенерації. Тканинний склад представлений грубоволокнистою та пластинчастою кістковою тканиною і значними залишками фіброретикулярної, що не спостерігається при легкому та

середньому ступенях гіпергидрії. Серед тканин переважає пластинчата кісткова, але її площа менше за контроль в середньому на 22,54%. Вперше в даний термін спостерігається зменшення вмісту грубоволокнистої кісткової тканини на 8,77%, що свідчить про значну затримку остеогенезу. Новоутворені тканини мозаїчно забарвлені з незначною кількістю клітин на їх поверхні. Остеонні структури здебільшого овальної чи неправильної форми, що утворені 2 – 3 пластиками. Товщина кісткових трабекул зменшена на 15,08% в периферійних відділах регенерату та на 18,15% – в центральних. Площа судин менше за контроль в середньому на 12,44%.

Зміни біохімічних показників крові в умовах важкого ступеню гіпоосмолярної гіпергидрії значно перевищують ступінь змін при легкому та середньому ступені. Так вміст кальцію крові зменшується відповідно строкам спостереження на 19,49%, 24,07%, 18,55% та 20,73%. Подібна тенденція характерна також для активності лужної фосфатази, що вказує на значні порушення функціонування кісткових клітин. Її рівень менше за контрольні показники на 14,52 – 21,17%. Зменшення анаболічних процесів та швидкості утворення органічного матриксу призводить до збільшення вмісту білка плазми. Найбільша різниця з контролем спостерігається на 10 та 15 добу після нанесення травми і складає відповідно 21,03% та 25,82%.

Вивчення поверхні регенерату методом растрової електронної мікроскопії показало гетерогенність структури регенерату в усі строки спостереження, що не було характерним для менших ступеней гіпергидрії. Наявні значні розриви в кісткових пластинках, збільшення площі міжбалочних просторів та витончення новоутворених трабекул. Основні зміни вмісту кальцію та фосфору, визначені методом зондового аналізу, виявлені через 15 та 24 добу після травми – строк максимальної кальцифікації новоутвореного матриксу. Так в зоні регенерату рівень кальцію та фосфору через 15 днів менше за контроль відповідно на 12,49% та 8,32%, через 24 різниця складає 14,61% та 10,22%. Зниження вираженості реакції неушкодженої кістки на травму проявляється у затримці макроелементів та підвищенні їх кількості в порівнянні з контролем. Так через 15 днів ми спостерігали зростання вмісту кальцію на 17,52% біля дефекту та на 9,69% - на віддалених

ділянках кісток. В цих же місцях вміст фосфору перевищує контроль відповідно на 9,795 та 8,68%. Через 24 доби після травми різниця вмісту макроелементів кістки біля дефекту становить 14,98% та 7,34%, у віддалених ділянках – 6,83% та 8,02%. Таким чином данні мікроаналізу вказують на значну затримку швидкості звапнення регенерату та зменшення реакції неушкоджених ділянок кістки на травму.

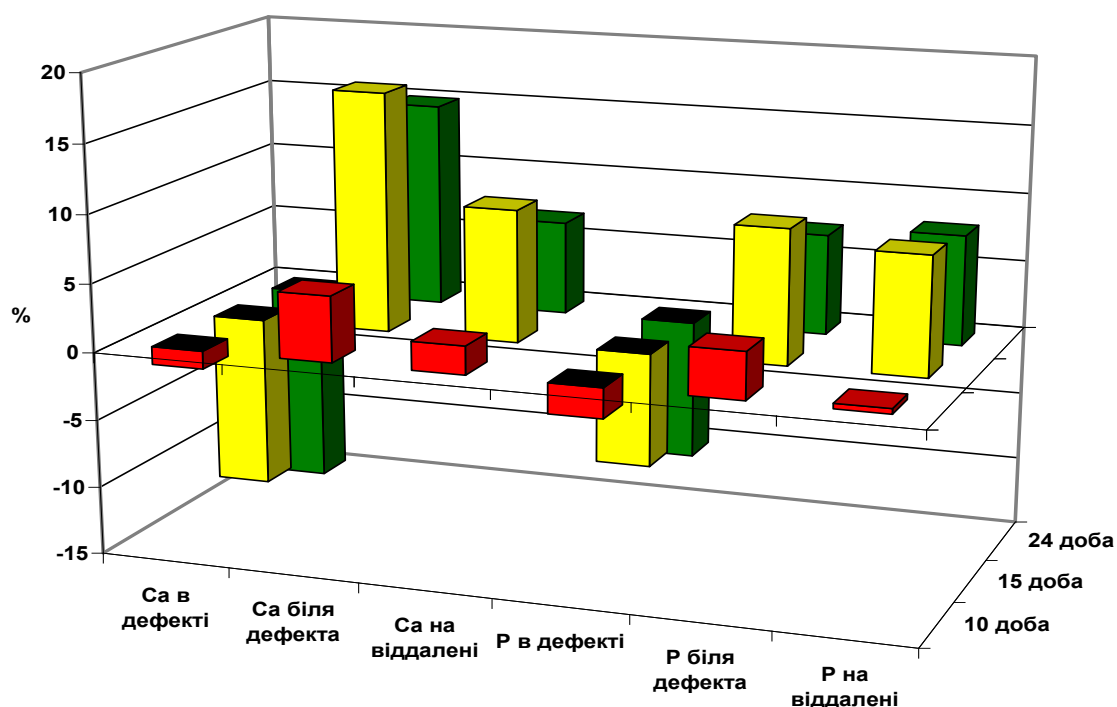


Рисунок 3.8 – Динаміка змін вмісту кальцію та фосфору на поверхні травмованої кістки (PEMMA) щурів молодого віку в умовах гіпоосмолярної гіпергідратації важкого ступеню в різні терміни репаративного остеогенезу.

Хімічний склад регенерату характеризується значним накопиченням води та втратою мінеральних речовин. Вологість кісток зростає відповідно строкам спостереження на 19,55%, 18,30%, 13,28% та 14,08%. Вміст мінеральних речовин зменшується при цьому відповідно на 15,33%, 19,62%, 14,66% та 15,14%. Основною причиною зниження мінеральної складової регенерату є кальцій, рівень якого зменшується через 3 дні на 15,51%, через 10 днів – на 14,27%, через 15 днів – на 12,04% та через 24 доби – на 8,74%. Зміни вмісту інших елементів кісткового матриксу характеризуються зменшенням іонів марганцю, міді та цинку і зростанням рівню заліза. Вміст останнього перевищує контроль тільки через 3 та 10 днів, що

характеризує зменшення швидкості регресії гематоми. Різниця з контролем складає при цьому відповідно 12,50% та 14,22%. Найбільший ступень зниження вмісту марганцю, міді та цинку спостерігається через 10 днів після травми – час формування органічного матриксу та попочаток процесів кальцифікації. Різниця з контролем для даних елементів складає відповідно 12,41%, 12,09% та 9,95%.

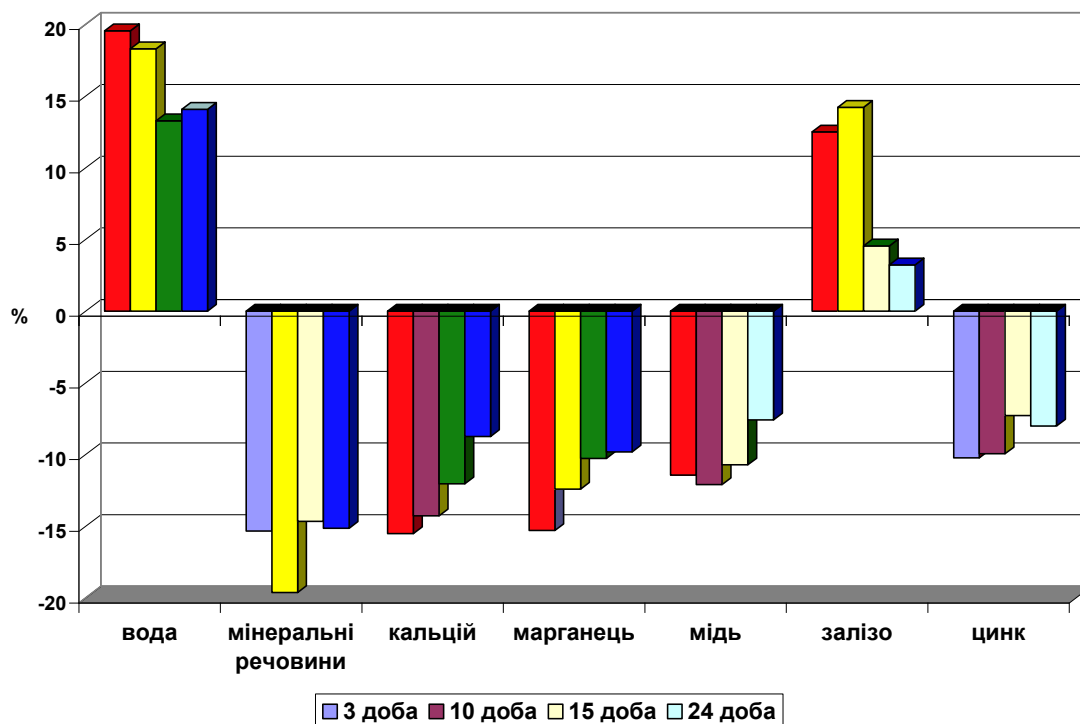


Рисунок 3.9 – Динаміка змін хімічного складу регенерату великогомілкової кістки щурів молодого віку в умовах гіпоосмолярної гіпергідратації важкого ступеню в різні терміни репаративного остеогенезу.

Значні порушення тканинних зв'язків та мінеральної складової кісток при важкому ступені гіпергідрії призводить до значної втрати міцності кісткової тканини. Повздовжня сила, прикладена для руйнації органа при розтягнення зменшується на 14,56%, при стисканні – на 18,74%. Межа тривкості при цьому знижується відповідно на 17,84% та 19,78%, що є показником втрати кісткою основної опорної функції. Значно зменшується також мікротвердість як в новоутвореній кістковій тканині так і на нетравмованих ділянках. Число твердості сформованого регенерату менше за контроль на 12,67% через 15 днів та на 10,09% -

через 24 доби після травми. На віддалених ділянках різниця з контролем у відповідні терміни становить 15,44% та 12,89%.

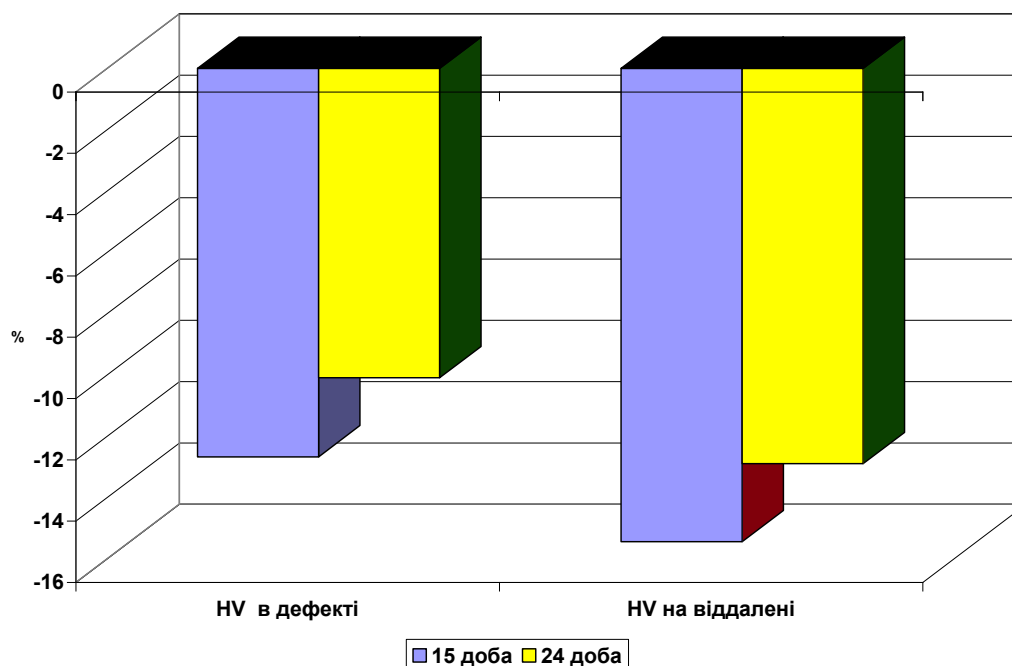


Рисунок 3.10 – Динаміка змін тривкісних показників великогомілкових кісток щурів молодого віку в умовах гіпоосмолярної гіпергідратації важкого ступеню в різні терміни репаративного остеогенезу.

#### **4 МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ ДОВГИХ КІСТОК ТВАРИН В УМОВАХ ЗАГАЛЬНОГО ЗНЕВОДНЕННЯ ОРГАНІЗМУ**

##### **1. Легкий ступінь дегідратації**

Мікроскопічно на 3 добу формування регенерату великогомілкової кістки тварин, яким моделювався легкий ступінь загального зневоднення, в зоні дефекту виявляються залишки гематоми у вигляді окремих острівців, площа якої аналогічна площі гематоми контрольної групи тварин. Крововилив піддається організації за рахунок вростаючих кровоносних судин.

Остеогенний компонент дефекту представлений великою кількістю клітин (рис. 4.1), серед яких переважають фібробласти, макрофаги та лімфоцити (рис. 4.2). Між остеогенним компонентом та лінією перелому розташовується зона безструктурної тканини. Спостерігаються поля незрілої грануляційної тканини. По периферії дефекту починають проростати капіляри, навколо яких знаходиться велика кількість периваскулоцитів та фібробластів. Фібробласти знаходяться в стадії активного синтезу міжклітинної речовини, яка формує прошарки фіброретикулярної тканини.

При вивченні біохімічних показників крові спостерігається зниження вмісту кальцію та лужної фосфатази на 5,10% та 6,22%, відповідно, але ці зміни є недостовірними. Одночасно збільшується кількість білка на 5,08% ( $p < 0,05$ ).

Аналіз хімічного складу регенерату вказує на відсутність достовірних змін, окрім натрію. Кількість майже всіх показників залишається на рівні з показниками контрольної групи. Серед всіх досліджуваних параметрів можна виділити найбільш суттєву тенденцію до зменшення вмісту натрію, калію та води – на 6,01% ( $p < 0,05$ ); 4,10% та 3,21%, відповідно.

Методом зондового мікроаналізу поверхні дефекту відмічається відсутність кальцію в зоні дефекту, мізерна кількість фосфору –  $0,25 \pm 0,04$ . Спостерігається тенденція до зменшення кількості цих елементів біля дефекту і на віддаленні від дефекту, але всі ці показники є недостовірними.

На 10 добу в фіброгенному компоненті регенерату виявляється ізольоване поле поліморфноядерних елементів, в яких спостерігається утворення остеїдної тканини. Остеогенний компонент регенерату у вигляді дрібнопетлястої сітки остеїдних трабекул збільшується. Спостерігається формування густої сітки незрілих кісткових трабекул.

В кістковій тканині материнської кістки відмічається розширення просвітів гаверсових каналів за рахунок інтенсивного розсмоктування їх стінок і появи резорбційних порожнин.

Гістоморфометрія показників в порівнянні з контролем показала збільшення грануляційної тканини на 8,74% ( $p < 0,01$ ) і зменшення фіброретикулярної - на 2,69%. Середній діаметр судини знизився на 1,67%, а площа судин – на 5,27% ( $p < 0,05$ ).

Субмікроскопічна характеристика остеобластів, які виділені із зони регенерату даної групи тварин через 10 днів після травми, вказує на їх дистрофічні зміни. Спостерігається втрата чітко контурованої структури мембрани, вона має множинні вогнища лізису. Ендоплазматичний ретикулум представлений хаотично орієнтованою системою мембран, які нерідко мають лізовані ділянки, на поверхні котрих виявляються рибосоми. Мембрани ендоплазматичного ретикулума нерідко мають лізовані ділянки. Цитоплазма остеобластів просвітлена, в ній виявляються поодинокі рибосоми і полісоми. Мітохондрії надмірно набряклі, кристи дезорганізовані і частково лізовані. Зовнішні мембрани мітохондрій часто зруйновані, їх матрикс електроннопрозорий з включеннями аморфної субстанції. Ядра остеобластів округлої форми, мають електроннопрозорий матрикс, по якому хроматин розподіляється дрібними брилами.

При аналізі біохімічних показників крові відмічається подальше зниження вмісту кальцію та лужної фосфатази на 5,93% ( $p < 0,05$ ) і 4,34%, відповідно. Вміст білка підвищується на 9,25% ( $p < 0,01$ ).

Зміни хімічного складу регенерату аналогічні попередній стадії. Кількість натрію та калію знижується на 6,41% та 3,66%, відповідно. Майже на одному рівні з контролем залишається вміст кальцію, магнію і заліза.

Відбувається падіння вмісту кальцію та фосфору в зоні дефекту на 2,23% і 2,10 %, відповідно. Разом з тим спостерігається несуттєве підвищення кількості цих елементів біля дефекту та на віддаленні від нього.

На 15 добу після операції в регенераті відмічається потовщення периостальних кісткових нашарувань, які утворюють наплив у бік перелому. Остеогенний компонент представлений густою сіткою кісткових трабекул грубоволокнистої кісткової тканини, площа якої на 21,69% ( $p < 0,001$ ) менша, ніж у контролі. Трабекули, товщина яких зменшилася на 3,48% - по периферії і на 6,55% -

в центрі, мають нечіткі контури за рахунок продовжуючого відкладання остеоїда. Новоутворені кісткові структури розташовуються на значній відстані від лінії пошкодження. Резорбція компактної речовини материнської кістки призводить до появи широких порожнин, в глибині яких виявляється велика кількість остеокластів.

Через 15 діб структура ядер остеобластів нормалізується. Плазматична мембрана зберігає типову будову і утворює короткі потовщені цитоплазматичні вирости. Разом з тим комплекс Гольджі редукований і являє собою поодинокі гладенькі мембрани, які оточені невеликою кількістю вакуолей. Матрикс ядра просвітлений, хроматин конденсується вздовж мембрани, спостерігається вогнещевий лізис нукліолеми.

Через 15 діб після нанесення дефекту вміст білка крові підвищується в порівнянні з контролем на 9,76% ( $p < 0,01$ ), а кількість кальцію та лужної фосфатази зменшується на 3,27% та 4,50%, відповідно.

Хімічний склад регенерату характеризується зниженням води на 3,36%, калію на – 4,18% та натрію – на 7,09% ( $p < 0,01$ ). Вміст магнію, заліза, мінеральних речовин залишається на одному рівні з контрольними показниками.

Методом зондового аналізу поверхні регенерату визначено зменшення кількості кальцію та фосфору в зоні дефекту на 6,18% ( $p < 0,001$ ) та 5,23%, відповідно. Вміст кальцію біля дефекту збільшується на 9,05%, фосфору - на 8,54% ( $p < 0,001$ ), на віддаленні від дефекту показник кальцію досягає  $17,82 \pm 0,53$  ваг% ( $p < 0,05$ ), фосфору –  $9,22 \pm 0,48$  ваг%.

Через 24 доби наростають процеси мінералізації кісткової частини регенерату. Новоутворена грубоволокниста кісткова тканина піддається перебудові. Відмічається формування структур, подібних за архітектонікою до первинних остеонів. Вони закладаються навколо міжбалочних проміжків, заповнених сполучною тканиною з кровоносними судинами, периваскулоцитами і елементами остеобластичного диферону. В цей період виражена реакція остеокластів, які приймають участь в ремоделюванні кісткового регенерату. Зона дефекту заповнена грубоволокнистою тканиною, площа якої збільшена в порівнянні з контролем на



21,69% ( $p < 0,001$ ) та пластинчастою кістковою тканиною, площа якої зменшена – на 1,49%.

В останній строк спостереження зберігається невелика кількість остеобластів, які містять мітохондрії зі зміненими кристами, що мають структуру мієліноподібних утворень з високою електронною густиною. У деяких мітохондріях виявляються лізовані кристи або навіть їх повна відсутність і електроннопрозорий матрикс. Цистерни ендоплазматичного ретикулула помірно розширені. Матрикс ядра просвітлений, хроматин конденсується у вигляді невеликих глибок по всій площині ядра. При легкому ступені загальної дегідратації на 24 добу після перелому відбуваються наступні зсуви в біохімічних показниках крові: вміст білка збільшується на 5,02% ( $p < 0,05$ ), а кількість кальцію та лужної фосфатази падає в порівнянні з контролем до  $2,18 \pm 0,05$  та  $2542,79 \pm 29,54$ , відповідно.

Хімічний склад регенерату даної групи тварин характеризується зниженням калію та натрію на 4,23% та на 6,97% ( $p < 0,05$ ). Кількість води знизилася до  $18,92 \pm 0,26$ . Вміст інших досліджуваних компонентів залишається на рівні (або майже) на рівні контрольних показників.

Мікроаналіз поверхні регенерату вказує на зменшення кількості кальцію та фосфору в зоні дефекту на 9,51% ( $p < 0,0501$ ) та на 7,16% ( $p < 0,001$ ), відповідно (рис. 4.10). Вміст кальцію та фосфору біля дефекту підвищується до  $15,45 \pm 0,39$  ваг% та  $7,30 \pm 0,08$  ваг% ( $p < 0,01$ ).

При остеометрії спостерігається зменшення довжини кістки на 8,37% ( $p < 0,01$ ), ширини проксимального та дистального епіфізів - на 4,15% ( $p < 0,05$ ) і 3,78%, відповідно. Знижуються і показники тривкісних властивостей кістки: межа тривкості при розтягуванні - на 9,06% ( $p < 0,01$ ), при стисканні – на 10,17% ( $p < 0,05$ ), модуль Юнга при розтягуванні – на 13,61% ( $p < 0,01$ ), при стисканні – на 14,66% ( $p < 0,001$ ).

## **2. Середній ступінь дегідратації**

При мікроскопічному дослідженні регенерату великогомілкової кістки тварин, яким моделювався середній ступінь загального зневоднення, встановлено, що на 3 добу після виконання травматичного ушкодження більша частина дефекту

виповнена кров'яним згустком. Молода грануляційна тканина містить велику кількість тонкостінних капілярів та клітин, таких як макрофаги, фібробласти, лімфоцити, малодиференційовані клітини. Кількість лімфоцитів, макрофагів та фібробластів знижена відповідно на 2,10%, 3,95% та 7,02% в зрівнянні з контролем, кількість нейтрофілів та плазмоцитів навпаки збільшена на 31,09% ( $p < 0,001$ ) та 3,58%, відповідно.

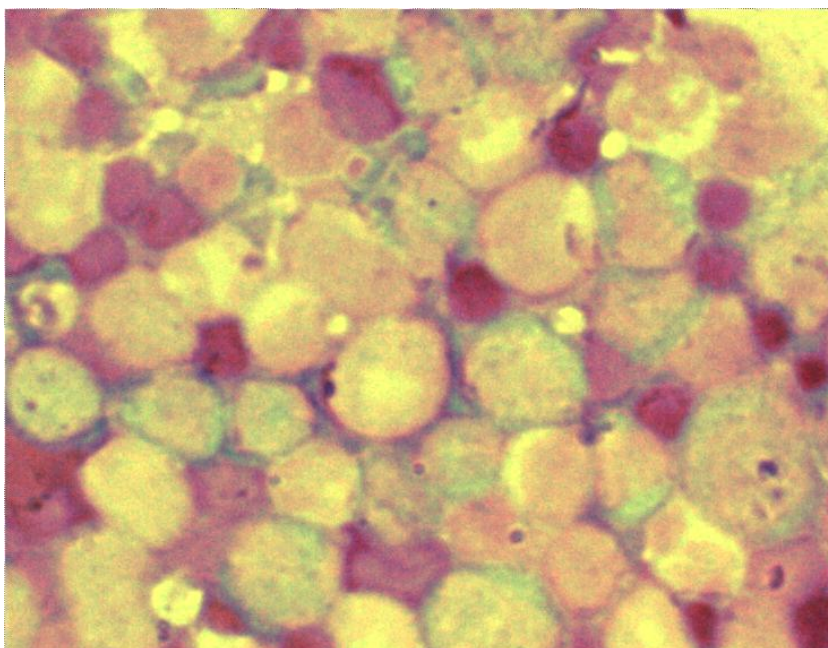


Рисунок 4.1 – Регенерат діафіза великогомілкової кістки щура за умов середнього ступеню загального зневоднення на 3-ту добу після перелому.

Забарвлення за Романовським-Гімзе. Zoom X 1000.

Аналіз біохімічних показників крові показав зменшення кількості кальцію на 8,53% ( $p < 0,05$ ), лужної фосфатази - на 9,93% ( $p < 0,001$ ) та одночасне підвищення вмісту білка на 6,97% ( $p < 0,01$ ). Хімічний склад регенерату кістки в даний термін характеризується падінням вмісту всіх досліджуваних показників, за виключенням магнію, кількість якого залишається на рівні контрольної –  $0,19 \pm 0,06$ , та заліза, відсоток якого має тенденцію до незначного збільшення (на 1,12%). Найбільші зміни в бік зменшення відбуваються з натрієм - 13,18% ( $p < 0,01$ ) та калієм - 10,12% ( $p < 0,01$ ). Вміст кальцію, міді та фосфору знизився на 8,36% ( $p < 0,05$ ), 9,89% ( $p < 0,01$ ) та 8,22%, відповідно.

Методом зондового аналізу поверхні регенерату встановлено відсутність кальцію і незначний вміст фосфору в зоні регенерату. В даний термін дослідження майже всі показники мають недостовірну різницю з контрольними.

Через 10 діб в регенераті відмічається збільшення грануляційної тканини на 8,20% ( $p < 0,01$ ) з одночасним зменшенням фіброретикулярної – на 3,46%. Відбувається формування кісткових трабекул грубоволокнистої кісткової тканини, на поверхні яких зменшується кількість секретуючих остеобластів та фібробластів. Спостерігається вогнещеве порушення інтеграції тканини регенерату з материнською кісткою, формування на межі деструктивних щілин.

На 10-й день в більшості остеобластів визначається гіперплазія гранулярної ендоплазматичної сітки, цистерни якої заповнені субстанцією низької електронної густини. На її мембранах містяться окремі рибосоми і полісоми. Ядра багатьох остеобластів овальної форми, матрикс низької електронної густини. Гранули хроматину розташовуються осередково по об'єму ядра, конденсуючися переважно в центрі, утворюючи осміофільні скупчення. Перинуклеарні простори розширені, ядерна мембрана утворює численні інвагінації. Мембрани мітохондрій слабо контуровані, матрикс прозорий, кристи згладжені.

Дослідження біохімічних показників крові показало зростання вмісту білка на 12,18% ( $p < 0,001$ ) та зменшення кількості кальцію та лужної фосфатази на 10,45% ( $p < 0,01$ ) та 7,29% ( $p < 0,05$ ), відповідно.

Відбуваються зміни в порівнянні з контролем і в хімічному складі регенерату. Падає вміст кальцію, калію, натрію, марганцю, міді, фосфору, води на 7,98% ( $p < 0,05$ ), 9,47% ( $p < 0,01$ ), 12,97% ( $p < 0,01$ ), 9,98% ( $p < 0,05$ ), 10,02% ( $p < 0,001$ ), 7,75%, 6,79% ( $p < 0,01$ ), відповідно. Менш суттєво змінюється кількість цинку та мінеральних речовин.

Мікроаналіз поверхні дефекту показав зниження в порівнянні з контролем вмісту кальцію та фосфору в зоні дефекту на 2,97% та 2,53% відповідно. Кількість кальцію та фосфору біля дефекту вища ніж в контролі на 2,82% та 4,56%, відповідно, а якщо порівнювати з попередньою стадією, то цей відсоток становить 9,65% та 5,81%.

На 15 добу в кістковому мозолі спостерігається збільшення дрібнопетлястої сітки кісткових трабекул. Периферичний ріст кісткових перекладок призводить до збільшення їх в об'ємі. В окремих ділянках регенерату вони зливаються, формуючи поля кісткової тканини грубопучкової будови з великопетлястими трабекулами (рис. 4.14), площа якої в зрівнянні з контролем зменшується на 6,46% ( $p < 0,05$ ). Товщина трабекул по периферії зменшена на 9,19% ( $p < 0,05$ ), а в центрі – на 11,57% ( $p < 0,05$ ). Формування періостального регенерату відбувається на відстані від лінії перелому і весь простір між остеогенним компонентом займають поля сполучної тканини. У цьому фіброгенному компоненті виявляються окремі ділянки некрозу з інтенсивною клітинною реакцією навколо них.

В цей строк спостереження відбуваються дистрофічні зміни остеобластів регенерату, які проявляються в загальному розпушуванні мембран клітинних структур. Ядра остеобластів із множинними інвагінаціями клітинних мембран. Матрикс ядра втрачає електронну густину, хроматин конденсується у вигляді кільця вздовж ядерної мембрани. Цитоплазматична мембрана часто розірвана, міжклітинна речовина головним чином електроннопрозора і має бездоганно орієнтовані колагенові волокна. Найбільш яскраво виражені порушення в субмікроскопічній організації мітохондрій, які сильно набухають, їх матрикс стає електроннопрозорим, значна кількість крист лізована. Зовнішні мембрани розпушені і мають ділянки лізису. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулула розширені, на їх мембранах виявляються рибосоми.

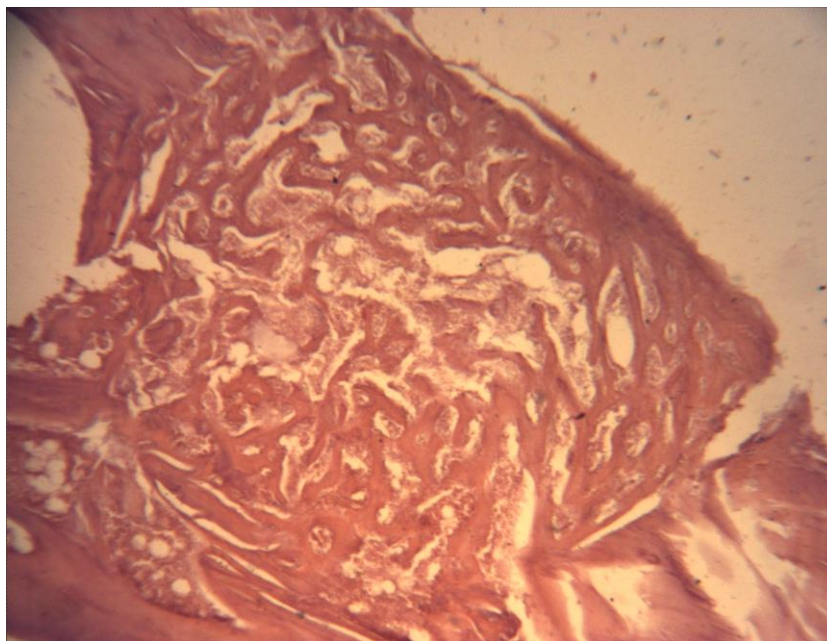


Рисунок 4.2 – Регенерат діяфіза великогомілкової кістки щура за умов середнього ступеню загального зневоднення на 15-ту добу після перелому. Забарвлення гематоксилін-еозин. Zoom X 200.

Аналіз біохімічних показників крові показав збільшення вмісту білка в порівнянні з контролем на 14,26% ( $p < 0,001$ ), але в порівнянні з попередньою стадією його вміст не змінився. Кількість кальцію та лужної фосфатази зменшився на 7,21% та 8,27% ( $p < 0,01$ ) в порівнянні з контролем, та на 39,75% і на 18,04% - в порівнянні з попередньою стадією, відповідно.

Вивчення хімічного складу регенерату показало, що найбільших змін зазнав вміст калію, натрію та міді, кількість яких знизилася на 10,03% ( $p < 0,05$ ), 13,29% ( $p < 0,001$ ), 9,78% ( $p < 0,05$ ), відповідно. Майже на одному рівні в порівнянні з контролем знаходиться показник вмісту заліза, але якщо порівнювати його з кількістю в попередній стадії, то він зменшився в 4 рази.

Зондовий аналіз поверхні вказує на зниження кількості кальцію та фосфору в зоні дефекту в порівнянні з контролем на 11,42% ( $p < 0,001$ ) та 8,46% ( $p < 0,05$ ), але відбувається різке підвищення цих елементів по відношенню до попередньої стадії. Так кількість кальцію та фосфору збільшилася в 6,5 разів.

На 24 добу після нанесення перелому зона регенерату представлена грубоволокнистою кістковою тканиною здебільшого крупнопетлястої будови з низьким вмістом остеобластів. В кортикальному шарі разом з пластинчастою спостерігаються ділянки грубоволокнистої тканини, що інтенсивно резорбуються. Регенерат тісно спаяний з материнською кісткою та добре васкуляризований. В даний термін спостерігається зменшення кількості пластинчастої кісткової тканини на 8,07% ( $p < 0,05$ ) і підвищення грубоволокнистої – на 16,56% ( $p < 0,01$ ).

Субмікроскопічно відмічається функціональна напруженість метаболічних процесів, що структурно виявляється в нормалізації компонентів пластинчастого комплексу Гольджі та ендоплазматичної сітки. Мітохондрії з просвітленим матриксом та розпушеними кристами. При аналізі біохімічних показників крові спостерігається зменшення кількості кальцію на 5,33%, а лужної фосфатази – на 5,63%. Вміст білка підвищився на 6,07% ( $p < 0,05$ ) в порівнянні з контролем. При аналізі хімічного складу регенерату спостерігається та ж тенденція, що і в попередній стадії. Найбільш суттєві зміни відбуваються з калієм, натрієм, міддю, кальцієм та фосфором, кількість яких зменшилася на 10,17%, 12,73% ( $p < 0,01$ ), 8,96% ( $p < 0,05$ ), 7,33% ( $p < 0,01$ ) і 7,28% ( $p < 0,001$ ), відповідно. Вміст води нижчий за контрольний показник на 5,07%. Практично без змін залишається кількість магнію.

Дослідження поверхні дефекту показало підвищення кількості кальцію та фосфору як біля дефекту, так і на віддаленні від нього. Вміст цих елементів в зоні дефекту продовжує знижуватися в порівнянні з контролем: кальцію - на 14,60% ( $p < 0,001$ ), фосфору – на 10,28% ( $p < 0,001$ ). Але якщо порівнювати цей показник з попереднім строком, то вміст і кальцію, і фосфору підвищується на 27,8% та 37,75% відповідно. Дані остеометрії показали збільшення ширини діафізу кістки на 7,26% і зменшення довжини кістки на 10,26% ( $p < 0,01$ ).

Відбувається погіршення і тривкісних властивостей пошкоджених кісток. Так межа міцності при стисканні знижується на 12,08% ( $p < 0,01$ ), при розтягуванні - на 11,45% ( $p < 0,01$ ), модуль Юнга при стисканні і розтягуванні - на 18,21% ( $p < 0,001$ ) і 17,62% ( $p < 0,001$ ), відповідно. Зменшується і число твердості: в регенераті – на 5,63% ( $p < 0,05$ ), на віддаленні – на 3,75% ( $p < 0,05$ ).

### 3. Важкий ступінь дегідратації

Важкий ступінь загального зневоднення призводить до більш суттєвих змін в процесі репаративної регенерації великогомілкової кістки. Через 3 доби помітне уповільнення процесів резорбції посттравматичної гематоми. В центрі дефекту зустрічається велика кількість еритроцитів, лімфоцитів. Уповільнюється формування грануляційної тканини та судин.

Кількість фібробластів менша за контрольні показники на 19,41% ( $p < 0,001$ ), а нейтрофілів - збільшена на 85,80% ( $p < 0,001$ ).

Аналіз біохімічних показників крові показав зменшення вмісту кальцію на 14,85% ( $p < 0,01$ ). Також відбувається падіння рівня лужної фосфатази на 9,85% ( $p < 0,001$ ) і підвищення вмісту білка на 9,84% ( $p < 0,001$ ).

В ході спостереження хімічний склад регенерату змінювався наступним чином: відсотковий вміст мінеральних речовин знизився на 16,49% ( $p < 0,01$ ), води - на 21,48% ( $p < 0,001$ ). Наряду зі зменшенням вологості регенерату відбувалося і падіння вмісту гідрофільних мікроелементів: концентрація натрію нижча від контролю на 27,89% ( $p < 0,001$ ), калію – на 24,87% ( $p < 0,001$ ). Аналогічним чином змінювався і вміст гідрофобних елементів - кальцію і фосфору, кількість яких зменшилася на 24,35% ( $p < 0,001$ ) та 23,85%, відповідно.

Дослідження поверхні регенерату встановили показники вмісту кальцію та фосфору, які в зоні дефекту аналогічні показникам контрольної групи. Відбувається незначне збільшення кількості кальцію та фосфору біля зони дефекту та на віддаленні від неї, але ці показники є недостовірними.

Через 10 діб ще досить великою залишається площа крововиливу. Відбувається заповнення дефекту грануляційною тканиною з нижчим, ніж у контролі вмістом судин на 8,57% ( $p < 0,01$ ) та клітинних елементів. Площа грануляційної тканини збільшена на 10,54% ( $p < 0,01$ ). Серед клітинних елементів переважають фібробласти та лімфоцити, тільки частина остеобластів мають секреторний фенотип. По периферії регенерату відмічається формування фіброретикулярної тканини, відсоток якої на 8,56% ( $p < 0,05$ ) нижчий за контроль, та поодиноких балок грубоволокнистої тканин із блідим забарвленням.

Субмікроскопічно через 10 діб дослідження ядра остеобластів кісткового мозолю мають неправильну овальну форму, ядерна мембрана утворює досить глибокі інвагінації, гранули хроматину конденсуються по периферії ядра. У центральній частині ядра утворюються зони електронної прозорості з рідкісними вкрапленнями гранул хроматину. Ядерна мембрана місцями розпушена, а місцями лізована. Ендоплазматичний ретикулум представлений вакуолоподібними розширеними цистернами з пошкодженими мембранами і має вигляд безструктурного поля. Цитоплазматична мембрана утворює пальцеподібні вирости. Спостерігаються не тільки дистрофічні, але вогнищеводеструктивні зміни внутрішньоклітинних органел, що свідчить про зниження активності процесів внутрішньоклітинної регенерації і процесів синтезу колагену. Пластинчастий комплекс Гольджі оточений дрібними вакуолями і в його цитоплазмі наявні кристалоїдні включення. Мембрани і кристи мітохондрій мають ділянки деструкцій. В їх матриксі зустрічаються зони електронної прозорості.

Біохімічні показники крові показали підвищення вмісту білка на 18,34% ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з контролем, але якщо порівнювати з вмістом білка в попередній термін, то його кількість знизилась на 12,17%. Одночасно відбувається зменшення вмісту кальцію та лужної фосфатази на 17,63% ( $p < 0,001$ ) та 13,51% ( $p < 0,001$ ), відповідно.

Хімічний склад регенерату характеризується суттєвим зменшенням кількості вологості на 21,75% ( $p < 0,001$ ), кальцію, калію, натрію та марганцю на 20,17% ( $p < 0,001$ ), 23,53% ( $p < 0,001$ ), 27,42% ( $p < 0,001$ ) та 26,47% ( $p < 0,001$ ), відповідно. Вміст заліза в порівнянні з контролем зазнає незначних змін, його кількість більша лише на 4,59%, але в порівнянні з попередньою стадією відбувається стрімке падіння вмісту заліза – в 8 разів.

Дослідження поверхні мозоля методом мікроаналізу показало падіння вмісту кальцію і фосфору в дефекті, в порівнянні з контролем, на 4,26% і 3,04%, відповідно. Якщо порівнювати з попередньою стадією, то відбувається підвищення вмісту цих мікроелементів - до  $1,24 \pm 0,02$  - кальцію і до  $0,63 \pm 0,03$  - фосфору. Біля



дефекту кількість кальцію збільшена на 4,34%, а фосфору – на 5,24%, на відстані від дефекту – на 4,23% і 2,04%, відповідно.

На 15 добу відновлення кістки в міжвідламковій зоні все ще виявляються незначні вогнищеві залишки гематоми, які оточені фіброгенним компонентом, спостерігаються ділянки молоді грануляційної тканини, яка не зустрічалася у даний термін у попередніх груп тварин. Відсоток фіброретикулярної тканини збільшився в порівнянні з контролем лише на 2,75%. Грубоволокниста кісткова тканина, вміст якої зменшений на 16,22% ( $p < 0,001$ ), представлена великопетлястими трабекулами, що розташовані в основному біля материнської кістки. Клітинний склад регенерату представлений остеобластами, поодинокими остеокластами біля материнської кістки та фібробластами, які не зустрічаються в цей термін у регенераті контрольної групи тварин.

На 15 добу майже не відбувається змін в порівнянні з попереднім строком.. У міжклітинній речовині деструкція колагенових волокон, з'являються слабозабарвлені остеобласти, ядра яких заповнені дрібнодисперсним хроматином. Пухирці ендоплазматичної сітки гранулярного типу заповнені вмістом низької електронної густини. Мітохондрії з лізованими зовнішніми мембранами і кристами. Частіше зустрічаються рибосоми і полісоми.

Таким чином, у цей термін з'являються ознаки підвищеної функціональної активності внутрішньоклітинних органел, які не досягають рівня контрольних щурів. Вивчені біохімічні показники крові вказують на зниження кількості кальцію та лужної фосфатази в порівнянні з контролем на 13,51% ( $p < 0,01$ ) і 14,72% ( $p < 0,001$ ), відповідно. Вміст білка підвищується на 23,51% ( $p < 0,001$ ).

Хімічний склад регенерату характеризується зменшенням кількості кальцію в порівнянні з контролем на 19,78%, ( $p < 0,001$ ) але в порівнянні з попереднім терміном його вміст підвищився в 2,5 рази. Аналогічні зміни відбуваються і з фосфором – його вміст нижчий на 19,04% ( $p < 0,001$ ) ніж в контролі і майже в 3,5 рази вищий за показник попередньої стадії. Також спостерігається зниження кількості калію, натрію, марганцю, міді і води в порівнянні з відповідним контролем на 22,73%

( $p < 0,001$ ), 25,67% ( $p < 0,001$ ), 24,53% ( $p < 0,001$ ), 23,87% ( $p < 0,001$ ) і на 20,46% ( $p < 0,001$ ), відповідно.

Дослідженням поверхні дефекту встановлено зменшення кількості кальцію та фосфору в зоні дефекту на 18,29% ( $p < 0,001$ ) та 18,23% ( $p < 0,001$ ), але в той же час їх вміст в порівнянні з попередньою стадією збільшився майже в 6 разів. Вміст цих елементів біля дефекту та на відстані від дефекту підвищується (кальцію – на 17,56% ( $p < 0,01$ ) і 13,38% ( $p < 0,05$ ), фосфору – на 13,48% ( $p < 0,001$ ) і 13,49% ( $p < 0,05$ ), відповідно.

Через 24 доби регенерат ВГК експериментальних щурів, які перебували в умовах важкого ступеню загальної дегідратації, виповнений великопетлястими трабекулами грубоволокнистої кістки, між якими знаходяться залишки фіброретикулярної тканини та кісткового мозку. Кількість остеогенних клітин на поверхні трабекул менша за контроль, інтенсивність їх забарвлення нижча та неоднорідна. Кортикальний шар також виповнений трабекулярною сіткою, але місцями помітно формування пластинчастої кісткової тканини, площа якої на 23,51% ( $p < 0,001$ ) нижча ніж в контролі. На межі з материнською кісткою помітні розриви, місточки з кісткових трабекул та лінії склеювання неоднорідної товщини, подекуди відмічаються остеокластичні лакуни.

Через 24 доби після перелому в остеобластах регенерату дещо збільшується кількість крист мітохондрій, що вказує на підвищення рівня внутрішньоклітинної енергетики. Це підтверджує також гіпертрофія пластинчастого комплексу Гольджі. Більшість остеобластів все ще мають ознаки дегенеративних змін органел, зокрема мітохондрій. Міжклітинна речовина електроннопрозора і має безладно орієнтовані колагенові волокна. Трапляється лізис ядерної мембрани. В центральній частині ядра утворюються поля дуже низької електронної густини.

Визначені біохімічні показники крові показали зменшення кількості кальцію на 10,46% ( $p < 0,05$ ) та лужної фосфатази на 9,85% ( $p < 0,01$ ), а також підвищення вмісту білка на 7,19% ( $p < 0,01$ ) в порівнянні з контролем.

Хімічний склад регенерату характеризується нижчою ніж в контролі кількістю кальцію, марганцю, міді та фосфору на 18,76% ( $p < 0,001$ ), 22,76% ( $p < 0,001$ ), 22,26%

( $p < 0,001$ ) та 18,92% ( $p < 0,001$ ), але якщо порівнювати ці показники з попередньою стадією, то їхній вміст підвищується. Так кількість кальцію, міді і фосфору збільшилася в 1,8; 2,4 та 2,0 рази відповідно, вміст марганцю вищий на 21,18%. Кількість калію, натрію, заліза, цинку і води нижча як в порівнянні з контрольними показниками, так і з показниками попередньої стадії.

Дослідження поверхні дефекту методом зондового аналізу показало зменшення вмісту кальцію та фосфору в зоні дефекту на 21,54% ( $p < 0,001$ ) і 17,24% ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з контролем, але кількість цих елементів вища за показники третьої стадії регенерації. Вміст кальцію і фосфору біля дефекту підвищується на 14,02% ( $p < 0,05$ ) і 12,03% ( $p < 0,001$ ), а на віддаленні від нього на 8,47% ( $p < 0,05$ ) і 8,49% ( $p < 0,001$ ) відповідно.

Відбувається зниження тривкісних характеристик травмованої кістки. Майже однаково змінюється поздовжня сила при розтягуванні і стисканні – на 18,47% ( $p < 0,001$ ) і 18,96% ( $p < 0,001$ ). Мікротвердість зменшилася в регенераті на 8,04% ( $p < 0,01$ ), а на віддаленні – на 6,18% ( $p < 0,001$ ).

Остеометричні показники характеризують затримку росту кістки в довжину на 16,18% ( $p < 0,001$ ), і ширини як проксимального, так і дистального епіфізів на 5,56% ( $p < 0,01$ ) і 7,07% ( $p < 0,001$ ), відповідно.

Таким чином, загальна дегідратація призводить до гальмування процесів резорбції посттравматичної гематоми, сповільнення формування грубоволокнистої і пластинчастої кісткових тканин регенерату. Його остеобласти зазнають дистрофічних змін у вигляді конденсації хроматину по периферії ядра, розпушення ядерної мембрани, розширення цистерн ендоплазматичного ретикулума, лізісу мембран і крист мітохондрій. В порівнянні з контролем знижується вміст мінеральних речовин в зоні дефекту з перерозподілом їх у віддалені ділянки травмованої кістки. Помірно страждають і тривкісні властивості великогомілкових кісток на стискання і розтягнення. Біохімічні показники крові вказують на зниження ремоделюючих процесів в кістковому мозолі – збільшення кількості білка і зменшення лужної фосфатази та кальцію. Тобто, загальне зневоднення викликає

сповільнення репаративної регенерації довгої кістки скелета, яке пропорційне ступеню дегідратації організму.

## **5 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

М1 на 5,1% ( $p \geq 0,05$ ), серії М2 – 6,2% ( $p \geq 0,05$ ), серії М3 – 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 ІІ 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 М1 на 5,6% ( $p \geq 0,05$ ), серії М2 – 6,7% ( $p \leq 0,05$ ), серії М3 – 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 М1 на 5,1% ( $p \geq 0,05$ ), серії М2 – 7,5% ( $p \geq 0,05$ ), серії М3 – 9,0% ( $p \leq 0,05$ ).

При подальшому навантаженні організму солями важких металів (група ІІІ) 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 М1, у результаті атрофічних процесів, зменшувалась у порівнянні з групою ІІ, але була більше контролю на 2,4% ( $p \geq 0,05$ ), у серії М2 - менше контролю на 3,2% ( $p \geq 0,05$ ), серії М3 – на 4,8% ( $p \geq 0,05$ ), площа панкреатичного ацинуса у серії М1 більше контролю на 3,5% ( $p \geq 0,05$ ), у серіях М2 та М3 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 М1 – 8,5% ( $p \leq 0,05$ ), серії М2 – 9,8% ( $p \leq 0,05$ ), серії М3 – 13,0% ( $p \leq 0,05$ ). Даний процес свідчить про пригнічення процесів внутрішньоклітинного синтезу. Достовірна різниця з

контролем у пізні терміни спостереження підтверджує наростання морфологічних змін з терміном експерименту.

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

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

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

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

При дослідженні ендокринного апарату у I групі усіх серій більшість панкреатичних острівців виразних змін не зазнавали. Окремі острівці виділялись збільшеним розміром, набряком строми та клітин, стазом у мікроциркуляторному руслі, точковими крововиливами. Площа острівця збільшилась у серії M1 на 6,8% ( $p \geq 0,05$ ), серії M2 – 7,6% ( $p \geq 0,05$ ), серії M3 – 8,8% ( $p \geq 0,05$ ). Кількість  $\beta$ -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% ( $p \geq 0,05$ ),  $\alpha$ -клітин відповідно на – 1,8% ( $p \geq 0,05$ ), 2,4% ( $p \geq 0,05$ ), 3,6 % ( $p \geq 0,05$ ). Співвідношення  $\beta/\alpha$  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  $\beta$ -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  $\alpha$ -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  $\beta/\alpha$  зміщується у бік  $\alpha$ -клітин: 4,7:1 у серії M1 та M2 та 4,5:1 у серії M3, що вказує не тільки на переважну загибель  $\beta$ -клітин, але й на більшу стійкість  $\alpha$ -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  $\beta$ -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% ( $p \leq 0,05$ ),  $\alpha$ -клітин на – 7,3% ( $p \geq 0,05$ ), 8,6% ( $p \geq 0,05$ ), 10,7% ( $p \geq 0,05$ ). Співвідношення  $\beta/\alpha$  у серії M1 - 4,6:1, серії M2 – 4,4:1, серії M3 – 4,3:1, що свідчить про переважну загибель  $\beta$ -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 лізосом, 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 лізисом 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.

## **6 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У КІСТКАХ СКЕЛЕТА ЩУРІВ ЗА ДІЇ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ**

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

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

надходження в організм цинку, хрому та свинцю.

У тварин репродуктивного віку також виявлена різниця в остеометричних показниках в порівнянні з інтактними тваринами, але у порівнянні з молодими тваринами відставання виражене у меншій мірі. Так, довжина кісток після місячного вживання тваринами солей важких металів зменшувалася від 7,44% до 11,42% ( $p < 0,05$ ), на закінчення термінів експериментів ця різниця досягає 13,23% ( $p < 0,05$ ) у тварин IV серії. Ширина проксимального та дистального епіфізів впродовж дослідження також відставала від 5,48% до 4,17% ( $p < 0,05$ ) та від 10,12% до 9,76% ( $p < 0,05$ ) відповідно у II та IV серіях. Найбільша ширина середини діяфіза 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 діяфіза 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 сплюснена, 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 діафіза 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 діафізах кісток молодих тварин зазнають руйнування, яке починається з пластинок навколо судинних каналів, і характеризуються деформацією округлих контурів внутрішніх стінок пластин навколо судин і наявністю остеокластів по периферії.

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



22,87% ( $p < 0,05$ ). Зі збільшенням термінів спостереження виявлені зміни посилюються і максимально виражені у тварин молодого віку.

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

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

При вивченні мінерального складу досліджуваних кісток піддослідних щурів після впливу солей важких металів виявлено глибокі порушення макро- та

мікроелементного складу. Відсотковий вміст води 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 води 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 великоомілковій 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.

## **7 СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ЗА ДІЇ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ**

Дослідження стану нейронів у корі головного мозку щурів показало різну ступінь пошкодження нейронів в залежності від терміну досліду та умов експерименту.

Так, згідно даних гістологічних досліджень – морфофункціональні зміни в корі великих півкуль головного мозку розвивались на тлі порушень мікроциркуляції. Гемодинамічні зміни проходять за типом гіпоксичних. Капіляри звужені, мають вигляд клітинних тяжів. Судини середнього калібра, помірного кровонаповнення, заповнені гомогенною блідо-рожевою масою з невеликою кількістю еритроцитів, що розміщуються в більшості ексцентрично. Поряд з вищеописаною картиною також виявлені розширені гемокапіляри, просвіти яких заповнені форменими елементами крові. Навколо капілярів-периваскулярний набряк. Це є проявом стрес-адаптації капілярів на дію пошкоджуючого фактору.

При електронномікроскопічному дослідженні в ультраструктурній організації капілярів головного мозку спостерігаються зміни, характерні для розвитку помірно вираженої гіпоксії. В цитоплазмі ендотеліоцитів спостерігається суттєве розширення цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. Зменшується кількість зв'язаних з його мембранами рибосом. Мембрани гранулярного ендоплазматичного ретикулуму мають ділянки розпушення.

Мітохондрії ендотеліоцитів набрякли, а кристи в них - дезорганізовані. В окремих мітохондріях кристи з частковою редукацією.

Слід відмітити наявність загального набряку цитоплазми, котра ставала електронно-прозорою. Спостерігається зменшення кількості вільних рибосом та полісом, а також зменшення числа мікропіноцитозних міхурців у цитоплазмі відростків ендотеліоцитів. В цей же термін експерименту в цитоплазмі ендотеліальних клітин з'являються вторинні лізосоми.

Ядерний хроматин ендотеліальних клітин частково переходить у конденсовану форму, його гранули концентруються в осміофільні грудки, котрі розташовуються на периферії матриксу ядра. Ядерна мембрана чітко контурована, без ділянок лізису. Вона утворює неглибокі інвагінації. Цитоплазматична мембрана ендотеліоцитів, звернена у просвіт капілярів, розпушується, стає осміофільною та потовщеною.

М'які мозкові оболонки великих півкуль та мозочка мали вигляд фрагментів, були пухкі, під оболонками – еозинофільна маса, що свідчить про набряк мозкових оболонок.

Макроскопічно виявляли напруження та набряк мозкових оболонок, повнокрів'я судин.

Згідно літературних даних, такі зміни зумовлені порушенням трофіки клітин соматосенсорної зони кори головного мозку, а отже, викликають зміни їх функціонального стану. Нейрони перебувають у стані гострого набряку. Клітини - збільшені в розмірах, контури їх заокруглені. Ядра також дещо збільшені в розмірах, в деяких клітинах – гіперхромні, займають ексцентричне положення. У частини клітин спостерігається потовщення відростків, які контуруються і стають видимими на значній відстані від тіла клітини.

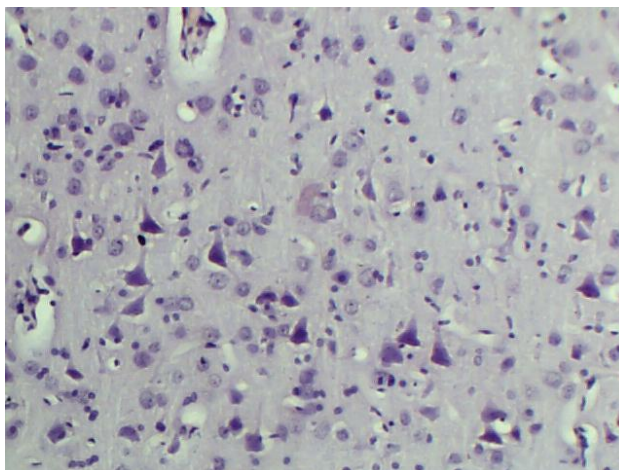


Рисунок 7.1 – Морфологічні зміни нейронів кори великих півкуль (перичелюлярний та периваскулярний набряк). Гематоксилін-еозин. х260.

Глія помірно активізована. Але реактивної гліальної реакції не спостерігається. Виявлено перичелюлярний набряк, на деяких ділянках—диспозиція клітинних елементів, з утворенням ділянок згущення і розрідження, збільшення спонгіозності мозкової тканини.

При цитохімічному дослідженні після 30-ти денного терміну експерименту у піддослідних тварин на цитохімічному рівні відмічається незначна активізація синтезу білка. Морфологічні зміни в нейронах мають проліферативний характер. Нейрони кори мали нечіткі контури, в основному, овальну форму. Від цитоплазми відходять один або два відростки. Ядра клітин поліморфні, мають дрібні, середні та великі розміри. Ядерно-цитоплазматичне відношення коливається у межах 1:1-1:3. В декотрих клітинах ядра займають всю цитоплазму. Хроматинова сітка більшої частини ядер (в основному, великих розмірів) придатна для дослідження, флуоресцує зеленим, або жовто-зеленим кольором. Каріомембрана має чіткі розміри, каріоплазма – ніжну, дрібнопетлисту хроматинову сітку. В ядрах відмічено знаходження 1 ядерця, яке вільно лежить у каріоплазмі, займаючи центральне положення, без зв'язку з внутрішньою каріомембраною. Ядерця в ядрах контуруються чітко, мають яскраво-червоний колір. Це не відрізняє їх за розмірами, формою та розташуванням у ядрі від ядерць у контрольних тварин. Ступінь конденсації хроматину в ядрі мінімальна. Цитоплазма нейронів мала сіре

забарвлення, з напilenістю червоного кольору різної насиченості. Запilenість червоного кольору передається на ядра та відростки таких клітин. Ядра люмінесцують жовтим кольором. Брилки РНК розташовуються, головним чином, у перикаріоні та дендритах, проєктуються на ядра (тигроїд утворює згущення – капішон). Нервова глія мала зелене фарбування як ядер, так і міжклітинної речовини, напilenості червоного кольору в глії не відмічалось.

Кількість РНК в клітинах оцінювалась за ступенем насиченості перикаріона нейронів напilenістю червоного кольору, що відповідає речовині Ніссля. Розрахунки кількості РНК проводилися в умовних одиницях на одну клітину за формулою Кеплоу.

Ступінь насиченості РНК – структурами: відмічено незначне зростання насиченості РНК структурами цитоплазми нейронів та їх відростків. Оцінка за формулою Кеплоу: 2-3, а в поодиноких клітинах – до 4-х умовних одиниць, що свідчить про середню та високу насиченість РНК- структурами нейронів цих тварин.

При електронномікроскопічному дослідженні ультраструктура пірамідних нейронів знаходилась в стані розвитку компенсаторних і адаптаційних процесів. Досліджувані нейрони зберігали цілістність та типову структуру цитоплазматичної мембрани. Ядра таких клітин мали помірно розпушену ядерну мембрану. Хроматин знаходився, переважно, у деконденсованому стані, його гранули дифузно розподіляються по всій площі зрізу ядра. Матрикс ядра має низьку електронну щільність, в ньому вбачаються поодинокі грудки конденсованого хроматину (гетерохроматину). Перинуклеарні простори зберігали рівну ширину на всьому протязі каріолеми.

Цитоплазма нейронів має добре розвинутий гранулярний ендоплазматичний ретикулум, але цистерни його були суттєво розширені. Кількість вільно розташованих рибосом і полісом у цитоплазмі не відрізняється від групи інтактних тварин.

Мітохондрії пірамідних нейронів були набряклі, мали, в основному, округлу форму і різні розміри. Матрикс мітохондрій мав дрібну гранулярну структуру і середню електронну щільність. Деструкції зовнішніх мембран та крист не виявлено.

Іноді зустрічались ділянки розпушення зовнішніх мембран мітохондрій. Кількість мітохондрій залишалась незмінною в порівнянні з групою інтактних експериментальних тварин. Пластинчатий цитоплазматичний комплекс Гольджі був суттєво гіпертрофований. Гладенькі мембрани його були оточені значною кількістю великих та дрібних електронно-прозорих вакуолей. В зоні його локалізації виявляються первинні лізосоми. Ліпофусцинові брилки та включення ліпідів зустрічались вкрай рідко.

### Узагальнення

В умовах дії на організм комбінації солей важких металів виникає комплекс складних морфологічних змін, які після 30-ти денного терміну спостереження починаються з розладів кровообігу (гемодинамічних змін). В основі виникнення деструктивних змін ультраструктури пірамідних нейронів, імовірно, лежить гіпоксія, яка викликала порушення субмікроскопічної архітектоники ендотеліоцитів капілярів. Структурним підтвердженням цього є дистрофічні зміни мітохондрій, ендоплазматичного ретикулума, розпушування цитоплазми мембран і відсутність у цитоплазмі відростків ендотеліоцитів мікропіноцитозних пухирців, що свідчить про порушення трансцелюлярного транспорту речовин, електролітів та кисню.

На тлі порушень кровообігу виникають дистрофічні зміни в нейронах кори головного мозку у вигляді гострого набряку.

Ультраструктура пірамідних нейронів знаходилась у стані розвитку компенсаторно-приспосувальних процесів.

Так, виявлені зміни ультраструктурної організації пірамідних нейронів після 30-ти денного терміну прийому комбінації солей важких металів, свідчить про початкові етапи порушення внутрішньоклітинної біоенергетики та зниження синтетичних та репаративних процесів, що структурно проявляється набряком мітохондрій, поодиноких явищах розпушування зовнішніх мембран мітохондрій. Описані явища є початковими у розвитку мітохондріальної дисфункції.

Наслідком цього є початкові порушення структури гладенького ендоплазматичного ретикулума, цистерни котрого розширюються, але білок-



синтезуючий апарат пірамідних нейронів ще не зазнає суттєвих порушень. Про це свідчить:

1. Насиченість цитоплазми клітин РНК, що зберігається на рівні цієї НК у контрольних тварин, або зазнає незначної активації синтетичних процесів на рівні синтезу білка, що до вмісту РНК у цитоплазмі нейронів. Про це свідчить збільшення ступеня світіння РНК у цитоплазмі нейронів (середній та високий ступінь насиченості нейронів цією НК). Про розгортання у нейронах внутрішньоклітинних адаптаційних процесів свідчать наступні факти:

1. Добре розвинутий у цитоплазмі нейронів гранулярний ендоплазматичний ретикулум;

2. Кількість вільно розташованих рибосом і полісом у цитоплазмі клітин не зменшується;

3. Незмінна кількість у цитоплазмі клітин мітохондрій;

4. Гіпертрофія пластинчатого цитоплазматичного комплексу Гольджі з утворенням первинних лізосом та поодиноких гранул ліпофусцину і включенням ліпідів.

5. Деконденсованість хроматину ядра;

6. Проліферація ядер та ядерця (Збільшення розмірів ядерця та ступеня світіння в ньому РНК-структур). Вказані зміни можна віднести до компенсаторно-приспосувальних, у відповідь на дію пошкоджуючого фактору мікроелементозів.

7. Низька електронна щільність матриксу ядра, що свідчить про його досить високу синтетичну активність.

Зміни у нейронах мають неспецифічний характер. Збереження та стан ядра і ядерця у клітинах свідчить про зворотність зазначених змін.

### **Морфологічні зміни у корі мозочка.**

У мозочку зміни носять подібний характер. При гістологічному дослідженні клітин мозочка—цитоархітектоніка клітин збережена, але спостерігаються морфологічні зміни в грушеподібних нейронах. Зміни представлені гострим набряком та гіпоксичними змінами з прогресуючими ознаками дистрофії. Нейрони у стані гострого набряку мають збільшені розміри клітинного тіла, з заокругленими

контурами цитоплазми. Відростки потовщені, не контуруються. При чіткій структурі ледь збільшеного ядра спостерігаються початкові етапи розпилення тигроїду. У препаратах переважають гіпохромні клітини Пуркінє. Ядро подекуди займає ексцентричне положення та може бути гіперхромним, з добре контурованим, гіпертрофованим ядерцем, що займає, в основному, центральне положення. У поодиноких клітинах ядерце, як і ядро, займає ексцентричне положення, зміщене до внутрішньої каріомембрани ядра; в декотрих ядрах відмічається красвий гіперхроматоз хроматину ядер.

Частина клітин перебуває у стані ішемічних змін з прогресуючими ознаками дистрофії (гомогенізуюче розщеплення клітин Пуркінє). Нейрони з ознаками деструктивних змін, мають бліду, гомогенну цитоплазму, тигроїд якої підлягає частковому, або повному хроматолізу. Ядра різко гіперхромні. Ядерця не контуруються, або, в поодиноких клітинах, гіперхромні та гіпертрофовані. Подекуди клітини Пуркінє оточені гліоцитами, але без проявів невронофагії. Поодинокі клітини та їх групи у стані каріоцитолізу, що має ознаки вогнищевості (при збереженні молекулярного та зернистого шарів клітин кори мозочка).

Зміни у мікроциркуляторному руслі кори мозочка подібні до змін у судинах кори великих півкуль головного мозку.

Глія помірно активізована. Але реактивної гліальної реакції не спостерігається.

При електронномікроскопічному дослідженні в ультраструктурній організації грушевидних нейронів мозочка виявляються дистрофічні зміни органел та внутрішньоклітинних мембран.

Ядра нейронів мозочка шурів, мали звичайні, або дещо збільшені розміри. У матриксі ядра рівномірно розподілені гранули деконденсованого хроматину та були присутні одне – два досить великих за розмірами ядерець. Декотрі клітини Пуркінє мали ядра, хроматин котрих перебував у стані часткової конденсації і у вигляді щільних брилок локалізувався біля ядерної мембрани.

Матрикс ядра був помірно прояснений. Ядерна мембрана чітко контурована, однак мала невеликі ділянки розпушення. Іноді вона утворювала неглибокі

інвагінації. У перинуклеарній зоні цитоплазми дещо зменшилась кількість органел. Перинуклеарні простори були рівномірно розширені.

Цитоплазма окремих грушеподібних нейронів була суттєво розріджена, а гіалоплазма мала знижену електронну щільність. Число мітохондрій і цистерн ендоплазматичного ретикулума суттєво знижувалася. Також зменшується кількість вільних рибосом та полісом у цитоплазмі.

Більша частина грушеподібних нейронів мала значну кількість мітохондрій, розміри котрих варіювали у широких межах. В основному, мітохондрії мали паличкоподібну форму. Матрикс мітохондрій був дрібнозернистий і мав середню електронну щільність. Окремі мітохондрії мали розпушені зовнішні мембрани і кристи.

Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулума були розширені, на його мембранах зменшується кількість рибосом у порівнянні з групою інтактних щурів.

Пластинчатий цитоплазматичний комплекс Гольджі був сильно гіпертрофований, паралельне розміщення його гладеньких мембран порушене. Навколо них розміщуються великі електронно-прозорі вакуолі. Цитоплазматична мембрана розпушена, втрачає типову структуру, що характерна для елементарної мембрани.

При цитохімічному дослідженні, після закінчення експерименту, у піддослідних тварин 1-го місяця вживання солей зміни у нейронах незначні, та мало чим відрізняються від контролю. Вміст РНК - структур у цитоплазмі досліджуваних клітин коливається у межах +++ та ++++ за формулою Кеплоу ( середня та висока ступінь насиченості). Ядра середньої величини, ядерно-цитоплазматичне співвідношення 0,5:1- 1:1, ядерця в більшості ядер не виявляються. В поодиноких ядрах клітин зустрічаються ядерця червоного кольору, розміри яких та ступінь світіння (вміст РНК - структур) більші, а ніж у контрольних тварин. Ядерця розміщуються в каріоплазмі центрально, декілька, або повністю зміщені до внутрішньої оболонки ядра. Хроматинова сітка в ядрах цих клітин дещо конденсована, великопетлиста. Крім того, в деяких клітинах змінюються і розміри

ядер та ядерець, кількість ядерець. Ядра збільшуються в розмірах, кількість ядерець збільшується до 2.

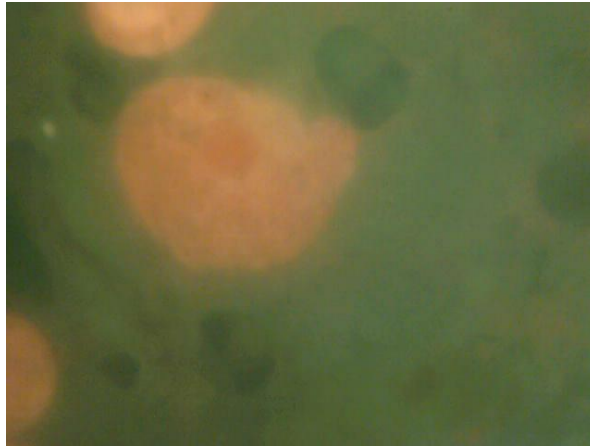


Рисунок 7.2 – Активація синтезу білка в нейронах кори мозочка тварин першого місяця досліду. Акридиновий оранжевий, Об. 90\*, ок. 10\*.

### Узагальнення

1. Після 1-го місяця експерименту зміни в судинному руслі носять ішемічний характер та є проявом стресс-адаптації кори мозочка до дії пошкоджуючого агента.

2. У клітинах Пуркінє ці зміни носять неспецифічний, поліморфний характер та є, в більшості клітин, зворотними. Але, разом з зворотними змінами, у частини нейронів спостерігаються зміни, характер котрих є незворотнім. Про зворотність змін у більшості клітин вказує стан ядра та ядереця (їх збереженність).

3. На ультрамікроскопічному рівні у грушеподібних нейронах кори мозочка виявляються дистрофічні зміни органел та внутрішньоклітинних мембран.

Це, насамперед, початкові етапи переходу деконденсованого хроматину (еухроматина) у конденсовану форму (гетерохроматин), а також початкові етапи зниження біоенергетичного забезпечення метаболічних процесів у частини нейронів. Про це свідчить суттєве зниження числа мітохондрій і цистерн ендоплазматичного ретикулума, а також зменшення кількості вільних рибосом та полісом у цитоплазмі таких клітин. Побічним підтвердженням вище викладеного є також початкові процеси вакуолізації цистерн гладенького ендоплазматичного ретикулума, порушення паралельного розміщення його гладеньких мембран, а також порушення типової структури цитоплазматичної мембрани окремих нейронів.

На рівні з деструктивними змінами у частини нейронів під дією пошкоджуючого фактору негайно включаються адаптаційні процеси регенерації на внутрішньоклітинному рівні, як у цитоплазмі нейронів, так і у ядрах. Підтвердженням цьому є: Незначна активація синтетичних процесів на рівні синтезу білка, про що свідчить збільшення світіння РНК в цитоплазмі окремих нейронів (+++ та ++++), проліферація ядер(збільшення їх розмірів, збільшення об'єму ядерець та ступеня світіння в них РНК – структур, кількості ядерець (до 2). Так, згідно робіт відомого нейроморфолога Яригіна: збільшення числа ядерець в ядрі відображує не процес поділу нервових клітин, а активізацію синтезу в них рибонуклопротеїдів та інших речовин, необхідних для посилення функції нейронів. Таким чином, у даному випадку репаративна регенерація нейронів завершується їх компенсаторною гіпертрофією, основу якої складає проліферація внутрішньоклітинних структур. Все це забезпечує повне, або часткове відновлення функцій нервової системи.

На ультрамікроскопічному рівні у більшій частині грушеподібних нейронів мозочка: У цитоплазмі збільшується кількість мітохондрій, розміри котрих варіювали у широких межах та мали середню електронну щільність їх матриксу. Відмічається поява неглибоких інвагінацій у ядерній мембрані, внаслідок чого збільшується площа її контакту з цитоплазмою. Розвивається гіпертрофія пластинчатого цитоплазматичного комплексу Гольджі.

Порівняльна характеристика морфологічних змін у нейронах кори великих півкуль головного мозку та мозочку щурів 1-го місяця досліджу.

Дослідження стану тіл нейронів у корі великих півкуль головного мозку та мозочку щурів 1-го місяця досліджу дає змогу визначити різні морфологічні зміни перикаріоцитів та різну ступінь пошкодження тіл нейронів в залежності від їх приналежності до того, чи іншого відділу центральної нервової системи. Як відомо з літературних джерел, аферентні нейрони кори мозочка ( гангліозні клітини, клітини Пуркінє ) характеризуються виключною чутливістю до нестачі кисню та до деяких отрут, таких як алкоголь та інші. Дегенерація цих клітин веде до порушення координації рухів. Кора мозку чинить реципрокний вплив на структури мозочка.

Детальний аналіз змін у нейронах кори великих півкуль головного мозку та мозочку після 1-го етапу експерименту на морфологічному, цитохімічному, морфометричному та ультрамікроскопічному рівні дає підстави стверджувати, що найбільш глибокі морфологічні зміни спостерігаються у клітинах Пуркин'є кори мозочка.

Так, на морфологічному рівні – клітини Пуркин'є кори мозочка зазнають більш глибоких поліморфних змін своєї структури, ніж нейрони кори великих півкуль головного мозку (гострий набряк та гомогенізуюче розщеплення з початковими фігурами каріоцитолізу як поодиноких клітин, так і їх груп).

На ультрамікроскопічному рівні: ультраструктура пірамідних нейронів знаходиться у стані розвитку компенсаторно – пристосувальних процесів;

Клітини Пуркин'є кори мозочка, в основному, зазнають дистрофічних змін органел та внутрішньоклітинних мембран. У декотрих ядрах клітин кори мозочка вже намічається тенденція до конденсації хроматинової сітки, тоді як у ядрах пірамідних нейронів кори головного мозку – хроматинова сітка знаходиться у деконденсованому стані, та має лише поодинокі включення брилок конденсованого хроматину( гетерохроматину).Згідно літературним даним, згущення хроматину у вигляді щільних брилок уздовж ядерної мембрани може бути причиною порушення транспорту макромолекул між ядром та цитоплазмою.

Це є побічним підтвердженням початкових етапів зниження білок-синтезуючої функції ядра в окремих нейронах кори мозочка.

Крім того, у частини клітин Пуркин'є кори мозочка спостерігаються початкові етапи зниження біоенергетичного забезпечення метаболічних процесів. Про це свідчить суттєве зниження числа мітохондрій і цистерн ендоплазматичного ретикулума, а також зменшення кількості вільних рибосом та полісом у цитоплазмі таких клітин. Побічним підтвердженням вище викладеного є також початкові процеси вакуолізації цистерн гладенького ендоплазматичного ретикулума, порушення паралельного розміщення його гладеньких мембран, а також порушення типової структури цитоплазматичної мембрани окремих нейронів.

Вищевикладене свідчить про більшу початкову вразливість клітин Пуркин'є кори мозочка до дії пошкоджуючого фактору ( комбінації солей важких металів ), а ніж пірамідних нейронів кори головного мозку. Пірамідні нейрони мають більш збережену структуру органел на ультрамікроскопічному рівні.

Як для клітин Пуркин'є, так і для пірамідних нейронів притаманні процеси внутрішньоклітинної регенерації, що включаються в дію негайно під впливом пошкоджуючого фактору.

Стан ядра та ядерця пірамідних нейронів кори головного мозку та більшості клітин Пуркин'є кори мозочка, що не зазнали каріоцитолізу, вказує на зворотність змін у цих клітинах на даному етапі експерименту.

## **8 РЕЗУЛЬТАТИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА ТВАРИНАХ, ЩО ОТРИМУВАЛИ З ПИТНОЮ ВОДОЮ КОМБІНАЦІЮ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ( ЦИНК + ХРОМ+ СВИНЕЦЬ) – ШОСТКА, 2-Й МІСЯЦЬ**

У тварин після 60-ти денного терміну досліду, у корі головного мозку спостерігаються більш виражені морфологічні зміни. Зменшується кількість нейронів із зворотними морфологічними змінами і, в той же час, зростає кількість дистрофічно змінених клітин. Вказані морфологічні зміни супроводжуються подальшими гемодинамічними розладами в судинах головного мозку щурів, серед яких переважають зміни гіпоксичного характеру. Спостерігається нерівномірне кровозабезпечення: стінка кровоносних капілярів на окремих ділянках стає хвилястою, а просвіти судин змінюються на різних ділянках по різному. Місцями просвіти були значно розширені, а на інших ділянках- звужені, що вказує на дистонічний характер морфологічних змін. Навколо судин посилювався периваскулярний набряк, зберігалася повнокрів'я та прояви стазів і сладжів у більшості дрібних артерій, вен та капілярів, які переважно розширені, більшість з проявами стазу. Під дією пошкоджуючого фактору порушується проникливість

судинної стінки, що супроводжується виходом еритроцитів із судинного русла. Про це свідчить розширені периваскулярні простори, які заповнені плазмою.

При електронномікроскопічному дослідженні в ультраструктурній організації капілярів головного мозку спостерігаються зміни, характерні для подальшого розвитку гіпоксії. Порушується субмікроскопічна архітекtonіки ендотеліоцитів кровоносних капілярів. Структурним підтвердженням цього є дистрофічні зміни мітохондрій, ендоплазматичного ретикулула, розпушення цитоплазматичної мембрани та відсутність у цитоплазмі відростків ендотеліоцитів мікропіноцитозних пухирців.

Згідно літературних даних, все це зумовило подальше порушення трофіки чутливих клітин, а отже і вплинуло на їх функціональний стан.

Порушується цитоархітекtonіка клітин кори. Зростає кількість гіпохромних та гіперхромних нейронів у порівнянні з контрольними тваринами. Наростають дистрофічні зміни клітин.

У нервових клітинах спостерігаються, в основному, чотири типи морфологічних змін. Це: гострий набряк, гіпоксичні зміни та тяжкі зміни нейронів з появою клітин-тіней. Так, в клітинах превалює гострий набряк та поряд з ним-гіпоксичні та важкі зміни нейронів з явищами сателітозу та нейронофагії зі сторони глії, з'являються клітини – тіні з розвитком неспецифічної відповідної реакції клітин нейроглії на дію пошкоджуючого фактору.

Нейрони у стані гострого набряку мають збільшені розміри цитоплазми, набряк відростків з поступовим розчиненням тигроїду, що надає їй блідо – блакитний колір та гомогенний вид. Клітини збільшуються, контури їх заокруглені, відростки потовщені та стають видимими на значній відстані від тіла клітини. Ядра збільшені у розмірах, часто займають всю цитоплазму; у декотрих ядрах каріомембрана не чітка, у іншій частині ядер – каріоплазма світла, ядра набряклі з премембранним гіперхроматозом, каріомембрана добре контурується. Ядерця контуруються чітко, збільшені в розмірах, гіперхромні, часто розміщені ексцентрично, в стані ектопії.



Частина клітин змінена за ішемічним типом. Це проявляється наступними морфологічними ознаками: лізисом тигроїду, змінами форми, розмірів та різким гіперхроматозом ядра, поліморфізмом ядерця. Клітинне тіло таких нейронів зберігає чіткі контури, має трикутну, або неправильну вуглувату форму. Деякі клітини витягнуті у довжину. Цитоплазма-бліда, гомогенна, просвітлена. Ядра також неправильної форми, дещо зменшені у розмірах, різко гіперхромні. У поодиноких клітин ядра зморщені, зернисті, з нечіткими контурами каріомембрани. У ядрах більшості змінених нейронів ядерця не контуруються, або різко збільшені у розмірах та розташовані у ядрі ексцентрично. Зустрічаються також пікноморфні форми нейронів.

Поряд з клітинами у стані гострого набряку та ішемічних змін, частина клітин перебуває у стані дезінтегративного типу важких змін, котрі є незворотними. Грубо порушені структури усіх основних компонентів нейрона (цитоплазма, ядро, ядерце). Ядра цих нервових клітин у стані різкого набряку, деформовані, зернисті. Спостерігається ектопія та емісія ядерця. Цитоплазма з нечіткими контурами, гомогенна, у більшій частині клітин у вигляді вузького світлого ободка, деформована, містить лише поодинокі гранули хроматофільної речовини і лише збереженість ядра свідчить про можливість зворотності процесу. Окремі відростки клітин в стані різкого набряку. Ядра з нечіткими контурами, або зовсім без контурів, зменшені в розмірах, майже не контуруються. Ядерце збільшене у розмірах, гіперхромне. Важкі зміни нейронів перебігають за типом каріоцитолізу, каріорексису, цитолізу, з явищами сателітозу. Нерідко навколо важко змінених клітин групуються клітини глії з розвитком нейронофагії. Частина важко змінених нейронів зазнають подальших процесів деструкції (каріоцитолізу). Цитоплазма та ядра бліді, тигроїд у стані дифузного тотального лізису. Частина клітин перетворюється у ледь помітну клітину-тінь. Виявляються ділянки активної нейронофагії з утворенням клітин-тіней, каріоцитоліз зустрічається в окремих нейронах, супроводжується сателітозом та нейронофагією. Зі сторони глії відмічається її проліферація, котра представляє собою неспецифічну відповідну реакцію клітин нейроглії на дію токсичного агента, домінують морфологічні зміни

регресивного типу з порушенням регенеративних процесів. Спостерігається збільшення кількості гліальних клітин на одиницю площі. Це може бути пов'язано не тільки з їх проліферацією, а і з міграцією клітин глії до місць активно функціонуючих, або гинучих нейронів.

Поява нейронів у стані важких змін та клітин-тіней свідчить про пригнічення активності нейронів на 60-добу експерименту та зрив компенсаторно-приспосувальних процесів у корі головного мозку піддослідних тварин.

У мозковій тканині кори півкуль зустрічаються вогнища випадіння нервових клітин. Утворюються ділянки згущення та розрідження.

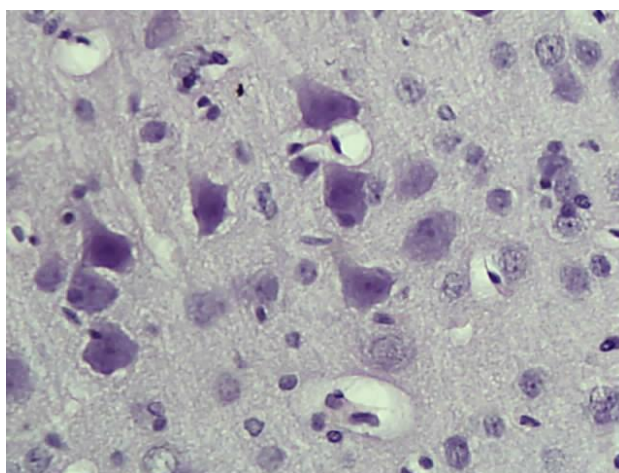


Рисунок 8.1 – Каріолізис у нейроцитах кори великих півкуль.

Гематоксилін-еозин. х260

Поряд з деструктивно зміненими нейронами, у частини клітин, на цитохімічному та субмікроскопічному рівні, виявляються ознаки внутрішньоклітинних репаративних процесів, що, насамперед, торкаються змін у стані ядра та внутрішньоядерних структур, стану білкового обміну у ядрі та цитоплазмі нейронів та приводять до повного, або часткового відновлення структури ядра та білкового синтезу в нейронах. Репаративні зміни у нейронах найкраще виявляються на цитохімічному на субмікроскопічному рівнях.

У піддослідних тварин 2-го місяця експерименту на цитохімічному рівні спостерігається зменшення вмісту РНК – структур у цитоплазмі частини клітин, підвищення конденсації хроматинової сітки ядер нейронів та деструкція ядер.

Знижується рівень насичення РНК- структурами цитоплазми нейронів, що відображається у зменшенні ступеню насиченості цитоплазми нейронів запиленістю червоного кольору (речовиною Ніссля). Оцінка за формулою Кеплоу: ++ та +++ умовні одиниці, що свідчить про середню та низьку ступінь насиченості РНК нейронів цих тварин. На фоні нейронів середнього та низького ступеня світіння РНК – структур у цитоплазмі зустрічається незначна кількість клітин з високим ступенем світіння РНК-структур (++++).

Відмічається підвищення ступеня конденсації хроматинової сітки ядер клітин (нейронів), а також ступінь їх деструкції. Хроматин ядер нейронів знаходиться у більш конденсованому вигляді, ніж у тварин першої серії. Одна третина ядер має пошкоджену або нечітку каріомембрану, нечітку, гомогенну, грубо- та дрібнопетлисту хроматинову сітку. Ядра мають більші розміри, з наростаючою конденсацією еухроматину у вигляді множинних грудок. Від 1 до 8 грудок конденсованого гетерохроматину вільно розташовуються у каріоплазмі, без зв'язку з ядерцем та внутрішньою каріомембраною. Вони мають різний розмір (від малих до великих), овальну або сферичну форму. У деяких ядрах хроматин має схильність до згущення біля внутрішньої оболонки ядра. У клітинах з малим вмістом РНК структур у цитоплазмі, а їх переважаюча більшість, ядерця в ядрах не контуруються, або контуруються слабо, люмінісцують яскраво- жовтим світінням. Це вказує на недостатню кількість в ядерцях РНК-структур. У тих поодиноких нейронах, що мають достатню насиченість РНК структурами (++++), ядерця також мають достатню кількість вказаних структур, лімінісцують яскраво-червоним кольором (++++). Контури цитоплазми чіткі, без ушкоджень. Глія в усіх піддослідних тварин мало зелене забарвлення ядер та міжклітинної речовини, напиленості червоного кольору не відмічалось.

Електронно-мікроскопічне дослідження пірамідних нейронів головного мозку щурів цієї групи показало наявність поліморфних змін в їх субмікроскопічній архітектоніці.

Ядра пірамідних нейронів зберігали округлу форму і типову локалізацію у цитоплазмі. Слід зазначити істотне просвітлення матриксу ядра, пов'язане з

перерозподілом брилок конденсованого хроматину, що концентруються переважно у зоні каріолеми. У значної кількості пірамідних нейронів матрикс ядра ставав електронно-прозорим.

Ядерна мембрана гладка, осміофільна та потовщена. Вона втрачала чітко контуровану структуру. У незначної кількості ядер каріолема мала дрібні вогнища лізису. Перинуклеарні простори були помірно розширеними. Часто зустрічалися нейрони, каріолема яких утворювала глибокі і дрібні інвагінації. Ядерця також зазнавали морфологічних змін. У частини клітин вони мають знижену кількість гранул та представляють собою щільні фібрилярні тільця з вираженою осміофілією. Ядерця зменшені у розмірах, пікнотичні, гранулярні та фібрилярні зони їх відокремлені. Декотрі ядерця повністю втрачають гранулярний компонент та перебувають у стані розпаду.

Ядерця інших клітин, навпаки, зважаючи на активний синтез у них РНК-структур, містять значну кількість гранул, гіпертрофовані, з досить добре розвинутими фібрилярним та гранулярним компонентами.

У перинуклеарній зоні цитоплазми нейронів спостерігалось зменшення кількості внутрішньоклітинних органел. У цілому гіалоплазма нейронів була істотно просвітлена, у ній виявлялася невелика кількість рибосом і полісом.

Найбільш виражених змін зазнавали мембрани гранулярного ендоплазматичного ретикулума і мітохондрії. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум вакуолізований, його цистерни представляли собою збільшені у розмірах вакуолі, вміст яких виглядав електронно-прозорим. На поверхнях мембран гранулярної ендоплазматичної сітки спостерігалось істотне зниження кількості рибосом у порівнянні з групою інтактних експериментальних тварин. У цей термін спостереження з'являються вогнища лізису мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулуму.

Разом із змінами ультраструктури ендоплазматичного ретикулуму виявляються і порушення ультраструктури мітохондрій, які широко варіювали по величині і формі і були значно набряклими. Відносно групи інтактних тварин спостерігається різке зниження числа крист у мітохондріях. Зовнішні мембрани

мітохондрій втрачали чітко контуровану структуру, розпушувалися. В окремих мітохондріях зустрічалися ділянки лізису зовнішньої мембрани і крист. У частини мітохондрій матрикс набував грубо волокнистої будови і середньої електронної щільності. Нерідко виявлялися мітохондрії з частково лізованими кристами.

Пластинчатий цитоплазматичний комплекс Гольджі, в цілому, помірно гіпертрофований і представляв собою групи паралельно орієнтованих гладких мембран, оточених невеликою кількістю дрібних і великих електронно-прозорих вакуолей. В області його локалізації виявлялися, в достатньо великій кількості, первинні лізосоми. У цитоплазмі пірамідних нейронів досить часто виявлялися ліпофусцинові включення.

Мембрана цитоплазми зберігала цілісність на всьому протязі, проте вона була істотно потовщена, з високим ступенем осміюфільності.

### **Узагальнення**

В умовах тривалої дії на організм комбінації солей важких металів, на тлі подальших розладів гемодинаміки, в організації пірамідних нейронів продовжують розвиватися неспецифічні зміни нейронів та глії поліморфного характеру. У динаміці інтоксикації суттєво збільшується спектр морфологічних змін нейронів (набряк речовини мозку, ішемічні та важкі зміни пірамідних нейронів, порушення мікроциркуляції), що свідчить про деструктивний характер дії комплексу солей важких металів. На 60-добу експерименту разом з нейронами, у яких зберігалися ознаки зворотності змін, збільшувалася кількість дистрофічно змінених клітин з ознаками їх руйнації. Спостерігалася поява клітин-тіней. Зменшувалась кількість нейронів із зворотними змінами У нервовій тканині наростали дистрофічні процеси. І тільки збереження та стан ядра і ядерця у частини клітин свідчить про зворотність описаних змін у них.

Все це свідчить про поступове зниження резервних механізмів фізіологічної компенсації кори головного мозку піддослідних тварин. Морфологічні перетворення клітин та судинного русла кори головного мозку знаходяться у прямій залежності від тривалості експерименту.

Так, в судинному руслі, у розвитку стрес-реакції прослідковується певна фазність (стадійність), яка направлена на нормалізацію порушень гомеостазу. Стрес-адаптація судин до дії пошкоджуючого фактору 1-го місяця експерименту змінюється стадією резистентності на 2-му місяці досліду. Первинна рефлекторна реакція у вигляді спазма судин і, відповідно, малокрів'я, змінюється другою фазою реакції- розширенням та повнокрів'ям. Це є універсальною компенсаторно-приспосувальною реакцією. Розширення судин змінюється змінами за дистонічним типом, з розвитком змін реологічних властивостей крові. Мікроскопічно це проявляється стазами, утворенням у просвіті судин складів. Разом з тим, спостерігається збільшення проникненості судинної стінки з виходом еритроцитів із судинного русла. Вказаний факт, на думку багатьох авторів, пов'язаний з безпосередньою дією на організм сполук свинцю, що входять у склад комбінації солей важких металів. Тобто, різноманітність порушень кровонаповнення внутрішньомозкових судин є незаперечним доказом ролі судинного фактору у механізмі розвитку зазначених морфологічних змін нейронів.

При електронномікроскопічному дослідженні в ультраструктурній організації капілярів головного мозку спостерігаються зміни, характерні для подальшого розвитку гіпоксії, що є, на наш погляд, причиною виникнення деструктивних змін ультраструктур пірамідних нейронів. Доказом цього є порушення субмікроскопічної архітекτονіки ендотеліоцитів кровоносних капілярів, що структурно підтверджується дистрофічними змінами мітохондрій, ендоплазматичного ретикулума, розпушенням цитоплазматичної мембрани та відсутністю у цитоплазмі відростків ендотеліоцитів мікропіноцитозних пухирців. Всі ці морфологічні зміни свідчать про порушення трансцелюлярного транспорту речовин, електролітів та кисню.

Морфологічні зміни в ультраструктурній організації пірамідних нейронів (осередкова деструкція мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулума, цитоплазматичної мембрани) свідчать про поступове вичерпання резервних механізмів фізіологічної компенсації. Разом з тим, згідно сучасних літературних даних та аналізуючи морфологічні зміни в організації пірамідних нейронів на

ультраструктурному рівні в умовах нашого експерименту можна стверджувати наступне:

-збереженість форми ядра і його типової локалізації у цитоплазмі більшості клітин, говорить про зворотність змін частини деструктивно змінених нейронів. Про морфологічні зміни у ядрі свідчить просвітлення матриксу ядра, що пов'язане з перерозподілом брилок конденсованого хроматину. Як відомо з літературних джерел, (Шкорбатов) конденсація хроматину супроводжує процеси зниження його біосинтетичної активності, саме тому виявлений ефект конденсації хроматину, певно, свідчить про зниження активності синтезу РНК. Структурним проявом інактивації активних ділянок транскрипції ДНК у ядрі і передвісником загибелі клітин є конденсація еухроматинових структур ядра. Накопичення грудок хроматину біля ядерної оболонки (феномен маргінації хроматину) є, за даними багатьох авторів, побічним доказом вираженого набряку ядра.

Про зміну нормальної ядерної мембрани свідчить втрата нею чітко контурованої структури, дрібні вогнища лізису у невеликого числа ядер нейронів, а про пошкодження- розширення перинуклеарних просторів. Разом з тим, у більшості нейронів, каріомембрана утворювала глибокі і дрібні інвагінації, що зумовлює збільшення його поверхні і свідчить про підвищену синтетичну активність ядра досліджуваних нейронів і розвиток в них внутрішньоклітинних репаративних процесів.

Стан ядерця в ядрах клітин є досить чутливою системою до зміни активності синтетичних процесів у клітині та впливу пошкоджуючого фактору. У клітинах з малим вмістом РНК-структур у цитоплазмі прослідковується чітка кореляція між станом ядерця у патологічно змінених клітин та вмістом РНК-структур в їх цитоплазмі. У клітинах з малим вмістом РНК структур у цитоплазмі, а їх переважаюча більшість, ядерця в ядрах не контуруються, або контуруються слабо, люмінісують яскраво- жовтим світінням. Це вказує на недостатню кількість в ядерцях РНК-структур. В тих поодиноких нейронах, що мають достатню, високу насиченість РНК структурами, ядерця також мають достатню кількість вказаних структур, люмінісують яскраво-червоним кольором.

Тобто, у частини змінених клітин з неконтурованим, або нечітко контурованим ядерцем, з малим вмістом РНК-структур, спостерігається енергетичний дефіцит у клітинах. Розвивається гальмування та припинення ядерцевої транскрипції. Ядерця- конденсовані, зменшені у розмірах, не мають достатнього вмісту РНК- структур. Навколо ядерць вбачаються скупчення гетерохроматину, що на наш погляд та погляд ряду авторів також може бути механічною перешкодою для транспорту РНК у нуклеоплазму.

В іншій частині клітин, з репаративними процесами, з підвищеною функціональною активністю, спостерігається гіпертрофія ядерць та достатній вміст у них РНК- структур.

Із літературних джерел відомо, що найбільш чутливими і лабільними серед органел до дії пошкоджуючого фактору є мітохондрії та гранулярний ендоплазматичний ретикулум.

Морфологічні зміни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму завжди поєднуються зі змінами рибосом. Вакуалізація цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, виникнення вогнищ лізису мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулума та істотне зниження кількості рибосом на поверхні його мембран, тобто атрофія органел, а також зменшення кількості внутрішньоклітинних органел у перинуклеарній області цитоплазми свідчить про зниження синтезу білка у частині нейронів. Візуальним підтвердженням зниження рівня РНК у цитоплазмі таких клітин є показники цитохімічних досліджень. При цьому, згідно формулі Кеплоу, ступінь насиченості РНК-структурами цитоплазми таких клітин - середня та низька. Стан ядерця таких нейронів, нуклеоплазми та каріолеми ядра свідчить про зміну активного мембранного транспорту РНК між ядерцем, нуклеоплазмою та каріолемою.

Ще одним підтвердженням гіпоксичних змін у нейронах є значна набряклість мітохондрій. Порушується ультраструктура мітохондрій, зокрема їх крист. Це є проявом зниження активності мітохондрій. Знижується число крист, в окремих мітохондріях зустрічаються ділянки лізису крист, нерідко виявляються мітохондрії з частково лізованими кристами.



Про прогресуючі зміни у мітохондріях під дією солей важких металів свідчить приєднання до набухання мітохондрій – ущільнення їх матриксу, який набував грубоволокнистої будови і середньої електронної щільності.

Розпушення мембран мітохондрій та втрата ними чіткоконтурованої структури свідчить про порушення їх проникливості для різних речовин.

Порушення діяльності пластинчатого комплексу Гольджі проявляється в його помірній гіпертрофії. Збільшення кількості мембранних утворень є проявом підвищеного синтезу і секреції білків, гліколіпідів та полісахаридів. Оточення гладких мембран пластинчатого комплексу Гольджі невеликою кількістю різного розміру вакуоль вказує на накопичення в цих структурах продуктів синтезу в результаті порушення секреції та виведення їх.

Присутність у цитоплазмі клітин у достатньо великій кількості первинних лізосом можливо є підготовчим процесом клітини до активного фагоцитозу і утворення вторинних лізосом.

Хоча цитоплазматична мембрана зберігає цілісність на всьому протязі, однак її потовщення і осміофільність є результатом порушення проникливості мембрани. Таким чином:

1. На 60-ту добу експерименту разом з деструктивними змінами пірамідних нейронів відмічається досить висока репаративна активність у решти непошкоджених клітин, що проявляється, насамперед, досить високим рівнем їх функціональної активності (синтезу білка).

2. В умовах впливу на організм солей важких металів у клітинах кори головного мозку спостерігається зміна синтетичної активності нейронів.

Збільшення тривалості експерименту викликає пригнічення білкового синтезу у клітинах, з розвитком дистрофічних та деструктивних змін у цитоплазмі та ядрах нейронів, що підтверджується результатами світлооптичних, цитохімічних та електронно-мікроскопічних методів дослідження.

## **9 ЗМІНИ ГРУШЕВИДНИХ НЕЙРОНІВ КОРИ МОЗОЧКА ЩУРІВ ПІСЛЯ ДВОХ МІСЯЦІВ ВЖИВАННЯ КОМПЛЕКСУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ**

У тварин після другого місяця досліджу, у корі мозочка спостерігаються більш виражені, у порівнянні з 1-м місяцем експерименту, прогресуючі морфологічні зміни. Зменшується кількість нейронів із зворотними морфологічними змінами і, в той же час, зростає кількість дистрофічно змінених клітин, процеси в яких мають незворотній характер.

Макроскопічно відмічається повнокрів'я м'яких мозкових оболонок та речовини мозочка. Морфологічні зміни зумовлені подальшими гемодинамічними розладами мікроциркуляторного русла щурів, серед яких переважають зміни гіпоксичного характеру. Зміни у мікроциркуляторному руслі кори мозочка подібні до змін у судинах кори великих півкуль головного мозку. Капіляри звужувалися, мали вигляд клітинних тяжів. Судинні сплетення заповнені гомогенною еозинофільною масою з включенням еритроцитів, помірного кровонаповнення.

М'які мозкові оболонки великих півкуль та мозочка мали вигляд фрагментів, були пухкі, під оболонками – еозинофільна маса, що свідчить про набряк мозкових оболонок. Виявлено також периваскулярний набряк, розширення гемокапілярів, просвітлення яких заповнені форменими елементами крові, що є проявом стрес-адаптації капілярів до дії пошкоджуючого фактору. Гемокапіляри характеризуються порушенням проникності судинної стінки, що супроводжуються виходом еритроцитів. Судини мікроциркуляторного русла нерівномірно кровонаповненні, дистонічні, з переважним застоєм у венозному руслі. Добре виражений периваскулярний набряк. У деяких мілких артеріях та артеріолах мозочка зустрічаються „подушечки” – пристосувальне судинне утворення, що регулює кровонаповнення в ділянці їх кровозабезпечення і направлене на збереження гомеостазу. Морфологічно „подушечки” представляють собою пучки продольних м'язових волокон, які трохи підіймаючи інтиму, вибухають у просвіт судини.

Електронно-мікроскопічне дослідження грушевидних нейронів кори мозочка щурів після двох місяців вживання комплексу солей важких металів показало наявність поліморфних змін у їх субмікроскопічній архітектоніці. Дистрофічні порушення ультраструктурної організації грушевидних нейронів мозочка наростають. В ядрах клітин Пуркінє розвивається внутрішньоядерний набряк, що структурно виражається зниженням електронної щільності матриксу ядра та розпушенням ядерної мембрани. З'являються глибокі інвагінації ядерної мембрани. Перинуклеарні простори ядерної оболонки помірно розширені. Ядерний хроматин знаходиться у конденсованому стані, частина його гранул зібрана в осміофільні брилки, що концентрувались вздовж внутрішньої каріомембрани. Друга частина конденсованого хроматину, у вигляді осміофільних брилок дифузно розподілялась у матриксі. Зменшується, у порівнянні з попереднім терміном експерименту, кількість та розмір ядерець.

Мітохондрії мають витягнуту, палочкоподібну форму, електронно - щільний матрикс та незначну кількість крист. Зустрічаються мітохондрії з локально розпушеною зовнішньою мембраною та кристами.

Пластинчастий цитоплазматичний комплекс Гольджі практично у всіх грушеподібних нейронах редукувався, зменшувалось число гладких мембран, вони втрачали паралельну орієнтацію. В області локалізації пластинчатого цитоплазматичного комплексу Гольджі знаходились включення ліпідів та вторинні лізосоми. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум слабо розвинутий, а його цистерни сильно розширені. На мембранах зменшується кількість вільно розташованих у цитоплазмі рибосом і полісом, у порівнянні з групою інтактних експериментальних тварин.

На другому місяці досліду відмічається порушення цитоархітектоніки клітин кори мозочка. Відмічаються різноманітні зміни клітин Пуркінє та утворення зон запустівання (лакун) в зернистому шарі кори. Морфологічні зміни клітин Пуркінє достатньо виражені та поширені, носять різнобічний характер, з вираженим поліморфізмом. Спостерігається гострий набряк клітин Пуркінє та їх ядер з формуванням перицелюлярного набряку. Клітинне тіло дещо збільшене у розмірах,

відросток набрякає, у деяких клітинах добре контурується на значній відстані. Контури клітин нечіткі, неправильні, заокруглені. Ядра-- нечіткі, збільшені у розмірах, подекуди займають ексцентричне положення та можуть бути гіперхромним, з добре контурованим, гіпертрофованим ядерцем, що займає у частини ядер центральне положення. У декотрих нейронів ядро займає майже всю цитоплазму. У частини клітин ядерце, як і ядро, займає ексцентричне положення, зміщене до внутрішньої каріомембрани ядра; у деяких ядрах відмічається красвий гіперхроматоз хроматину ядер. Цитоплазма-бліда, гіпохромна.

Поряд з клітинами у стані гострого набряку знаходяться нейрони у стані гіпоксичних змін (гомогенізуюче розщеплення клітин Пуркіньє) та тяжко змінені клітини з утворенням клітин – тіней.

Незначна частина клітин перебуває у стані гіпоксичних змін з прогресуючими ознаками дистрофії (гомогенізуюче розщеплення клітин Пуркіньє). Нейрони, з ознаками цих деструктивних змін, мають бліду, гомогенну цитоплазму, тигроїд якої знаходиться у стані часткового, або повного хроматолізу. Ядра різко гіперхромні. Ядерця не контуруються, або, у окремих клітин, гіперхромні та гіпертрофовані. Подекуди клітини Пуркіньє оточені гліоцитами.

У мозочку піддослідних тварин переважають нейрони, які знаходяться у стані каріоцитолізу та каріолізису з утворенням клітин – тіней. Зустрічаються множинні вогнища випадіння клітин Пуркіньє при збереженні молекулярного та зернистого шарів кори мозочка.

Цитоплазма таких змінених нейронів- гіпохромна, з тотальним дифузним лізисом тигроїду, відростки яких не контуруються. Ядра та ядерця деформовані, ядра-гіпохромні, займають ексцентричне положення, ледь помітні. У деяких клітинах зміни мають тотальний характер з перетворенням нейронів у клітини – тіні. Такі нейрони мають нечіткі контури, відростки їх не контуруються, ядра піддаються рексису, або лізису. Ядерця збільшені у розмірах, ексцентрично зміщені. На деяких ділянках каріоцитоліз супроводжується нейронофагією з утворенням численних вогнищ випадіння клітин Пуркіньє.

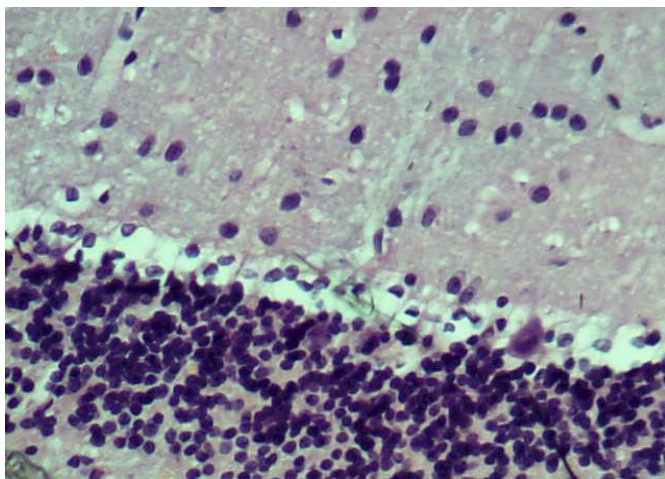


Рисунок 9.1 – Кора мозочка. Ділянка випадіння клітин Пуркін'є.  
Азур-еозин, збільшення 400х

Поряд з деструктивно зміненими нейронами, у частини клітин, на цитохімічному та субмікроскопічному рівні, виявляються ознаки внутрішньоклітинних репаративних процесів, що, насамперед, торкаються змін у стані ядра та внутрішньоядерних структурах, стану білкового обміну у ядрі та цитоплазмі нейронів та призводять до повного, або часткового відновлення структури ядра та білкового синтезу у нейронах.

У піддослідних тварин 2-го місяця експерименту на цитохімічному рівні спостерігається зменшення вмісту РНК – структур у цитоплазмі частини клітин, збільшення розміру ядерця та наростаюча конденсація хроматинової сітки ядер, деструкція ядер. Знижується рівень насиченості РНК- структурами цитоплазми нейронів, що відображається у зменшенні ступеню насичення цитоплазми нейронів запиленістю червоного кольору (речовиною Ніссля). Оцінка за формулою Кеплоу: ++ та +++ умовних одиниць, що свідчить про середню та низьку ступінь насиченості РНК нейронів цих тварин. На тлі нейронів середнього та низького ступеня світіння РНК – структур у цитоплазмі, зустрічається незначна кількість клітин з високим ступенем світіння РНК-структур (++++).

Хроматин ядер нейронів знаходиться у більш конденсованому вигляді, ніж у тварин першої серії. Одна третина ядер, проаналізованих у препаратах, має

пошкоджену або нечітку каріомембрану, нечітку, гомогенну, грубо- та дрібнопетлисту хроматинову сітку.

Ядра мають більші, ніж контрольні розміри, з наростаючою конденсацією еухроматину у вигляді множинних брилок. Від 1 до 6 грудок конденсованого гетерохроматину вільно розташовуються у каріоплазмі, без зв'язку з ядерцем та внутрішньою каріомембраною, мають різний розмір (від малих до великих), овальну або сферичну форму. У декотрих ядрах хроматин має схильність до згущення у внутрішньої оболонки ядра. У клітинах з малим вмістом РНК структур у цитоплазмі, а їх переважаюча більшість, ядерця в ядрах не контуруються, або контуруються слабо, люмінісцують яскраво-жовтим або блідо-червоним світінням, в залежності від їх насиченості РНК-структурами. Це вказує на недостатню кількість в ядерцях РНК-структур. У тих поодиноких нейронах, що мають достатню насиченість РНК структурами (++++) цитоплазми, ядерця також мають достатню кількість зазначених структур, люмінісцують яскраво-червоним кольором (++++). Такі ядерця (по 1 в ядрі) збільшені у розмірах у порівнянні з контролем в 1,5-2 рази, зміщені до внутрішньої каріомембрани ядра. Контури цитоплазми чіткі, без ушкоджень.

Глія в усіх піддослідних тварин мала зелене забарвлення ядер та міжклітинної речовини, напilenості червоного кольору не відмічалось.

### **Узагальнення**

Після 2-го місяця морфологічні зміни клітин Пуркінє зумовлені подальшими гемодинамічними розладами мікроциркуляторного русла щурів, серед яких переважають зміни гіпоксичного характеру та є проявом подальшої стресс-адаптації кори мозочка до дії пошкоджуючого агента.

Морфологічні зміни клітин Пуркінє достатньо виражені та поширені, носять різнобічний характер, характеризуються поліморфізмом, носять неспецифічний, поліморфний характер та є, в частини клітин, незворотними. Морфологічні показники клітин кори мозочку характеризуються розвитком в основній масі клітин набряку із зменшення відносної щільності клітин та їх ядер. Зменшується кількість

нейронів із зворотніми морфологічними змінами і, в той же час, зростає кількість дистрофічно змінених клітин, процеси в яких мають незворотній характер. Відмічається активізація глії з розвитком процесу сателітозу та нейронофагії навколо тяжко змінених клітин. Гліальну реакцію клітин можна розцінювати як свідчення компенсаторної реактивності тканини мозочка.

Про незворотність змін у більшості клітин вказує стан ядра та ядерця, котрі перебувають у стані тяжких незворотніх змін ( рексис, лізис).

На ультрамікроскопічному рівні у грушеподібних нейронах мозочка виявляються подальші дистрофічні зміни органел та внутрішньоклітинних мембран. Проведені електронно-мікроскопічні дослідження динаміки трансформацій ультраструктурних компонентів грушеподібних нейронів кори мозочка виявили ряд змін, характерних для розвитку дистрофічних та деструктивних процесів. У результаті двох місяців прийому комплексу солей важких металів в ультраструктурній організації грушевидних нейронів мозочка спостерігається розвиток вогнищевих деструкцій ядерної мембрани, що супроводжується переходом деконденсованого хроматина у конденсовану форму.

Тяжкі незворотні зміни ядра і його типової локалізації у цитоплазмі частини клітин, говорить про незворотність змін частини деструктивно змінених нейронів. Про патологічні зміни у ядрі свідчить прояснення матриксу ядра, що пов'язане з перерозподілом брилок конденсованого хроматину. Як відомо з літературних джерел, ( Шкорбатов) конденсація хроматину супроводжує процеси зниження його біосинтетичної активності, саме тому відмічений ефект конденсації хроматину, певно, свідчить про зниження активності синтезу РНК. Структурним проявом інактивації активних ділянок транскрипції ДНК у ядрі і передвісником загибелі клітин є конденсація еухроматинових структур ядра. Накопичення грудок хроматину біля ядерної оболонки ( феномен маргінації хроматину) є, за даними багатьох авторів, побічним доказом вираженого набряку ядра.

Про зміну нормальної морфології ядерної мембрани свідчить втрата нею чітко контурованої структури, дрібні вогнища лізису у незначного числа ядер нейронів, а про пошкодження- розширення перинуклеарних просторів. Але, в той же час, у

більшості нейронів, каріомембрана утворювала глибокі і дрібні інвагінації, що зумовлює збільшення його поверхні і свідчить про підвищену синтетичну активність ядра досліджуваних нейронів і розвиток у них внутрішньоклітинних репаративних процесів.

Крім того, відмічаються початкові етапи зниження біоенергетичного забезпечення метаболічних процесів у частини нейронів. Про це свідчать сутеві морфологічні зміни мітохондрій і цистерн ендоплазматичного ретикулума, а також зменшення кількості вільних рибосом та полісом у цитоплазмі таких клітин. Сутеві зміни виявляються, у першу чергу, в мітохондріях, котрі набрякають, у них зменшується кількість крист. У подальшому з'являються ділянки деструкції крист та зовнішніх мембран, що свідчить про дефіцит біоенергетичного забезпечення метаболічних процесів на рівні мембран. Ці зміни свідчать про порушення біоенергетики і пов'язаною з нею білково-синтезуючою функцією.

Редукція пластинчатого комплексу Гольджі практично у всіх нейронах є проявом зниження його функціональної активності. Атрофія може бути зумовлена недостатністю білкових запасів або порушенням взаємодії пластинчатого комплексу з ендоплазматичною сіткою, тобто пошкодженням внутрішньоклітинного конвеєра.

Присутність у цитоплазмі клітин ліпідів та вторинних лізосом (аутофагосом) є доказом активного фагоцитозу у клітинах та їх значної ролі в процесах деградації.

Побічним підтвердженням зниження активності репаративних і синтетичних процесів є різке зменшення у клітинах кількості рибосом та полісом, вакуолізація цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулума, часткова фрагментація його мембран, редукція пластинчатого цитоплазматичного комплексу Гольджі. У результаті цих змін на внутрішньоклітинному рівні починають розвиватися катаболічні процеси, структурним проявом яких є поява у цитоплазмі аутофагосом та ліпідних включень.

На рівні з деструктивними змінами у частини нейронів під дією пошкоджуючого фактору негайно включаються адаптаційні процеси регенерації на внутрішньоклітинному рівні, як у цитоплазмі нейронів, так і у ядрах.



Підтвердженням цьому є збереженість синтетичних процесів на рівні синтезу білка у частини клітин.

Але, разом з адаптивними змінами в клітинах тварин 2-го місяця спостереження відмічаються і зміни деструктивного характеру:

1. Поступове пригнічення білкового синтезу в цитоплазмі – хроматоліз;

2. Наростання реактивних змін у нейронах (збільшення розмірів ядерця, утворення у хроматині ядра гетерохроматинових брилок, зменшення кількості РНК в ядерцях). Але, в деяких ядерцях нейронів ще зберігається досить високий рівень вмісту РНК – структур. Це, на наш погляд, можна пояснити як збільшенням синтезу РНК – структур та білків в поодиноких клітинах (адаптивно-приспосувальні зміни), так і гальмуванням переходу речовин із ядерця в ядро і далі в цитоплазму (це і може привести до гальмування синтезу в ядрі та в цитоплазмі).

3. Зменшення біосинтетичної активності хроматину ядра. Згідно сучасним уявам (Шкорбатов, 2005): збільшення ступеня конденсованості хроматину в ядрі під впливом екзогенних факторів можна розцінювати як прояв неспецифічної реакції клітин. Як відомо, конденсація хроматину супроводжує процеси зниження його біосинтетичної активності, саме тому відмічений ефект конденсації хроматину, певно, свідчить про зниження активності синтезу РНК. Процес конденсації хроматину супроводжує зниження його функціональної активності, а тобто і функціональної активності ядер. Стан хроматину в ядрі безпосередньо пов'язаний з рівнем його функціональної активності, тому що деконденсація хроматину є передумовою підвищення його біосинтетичної активності.

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 нуклеїновою 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 ядерць в ядрах зменшується. Ядерця в ядрах здебільшого не контуруються. В окремих ядрах нараховується від одного до двох ядерць, що зміщені до каріомембрани. Розміри ядерць не відрізняються від розмірів ядерць у тварин після двох місяців спостереження, вони не мають достатнього вмісту РНК-структур.

Таким чином, у тварин після 3-х місячного досліду у нейронах кори великих півкуль головного мозку спостерігаються дистрофічні та атрофічні зміни, а адаптивні (компенсаторно-пристосувальні) 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.

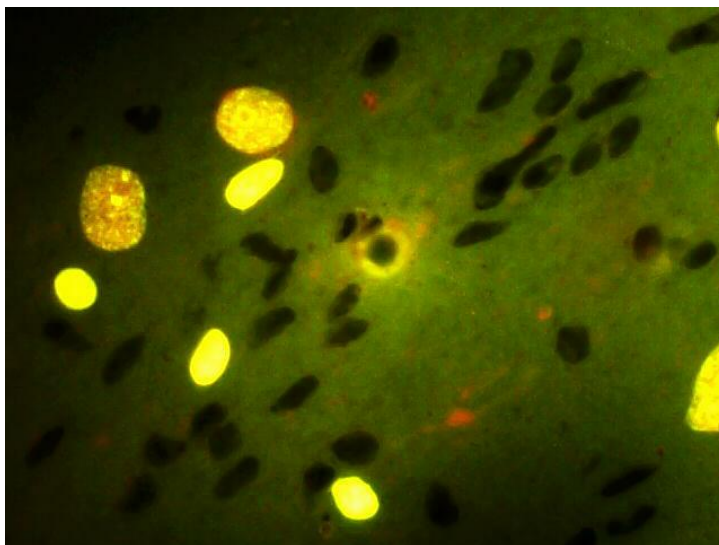


Рисунок 9.2 – Відновлення синтетичної активності ядерця.

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[6].

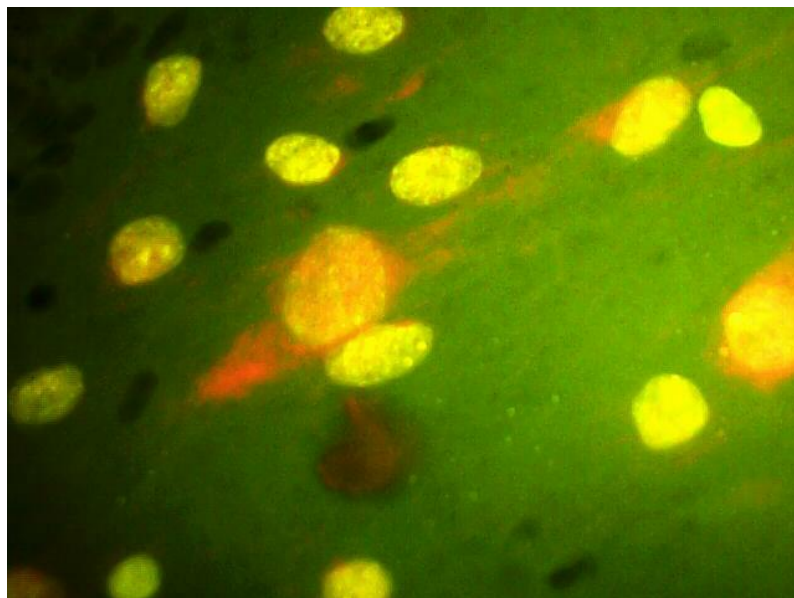


Рисунок 9.3 – Збільшення кількості РНК – структур у цитоплазмі нейрона.

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

## 10 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. 10.1) 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. 10.2) 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  $0,53 \pm 0,23$  мкм, 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: Ва, Mg, Cr і т.п. (ізоморфне заміщення). Друга причина змін в складі гідроксиапатиту 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  $\text{Ca}^{++}$  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 Х, амелогенін Y), які відіграють важливу роль у процесах біомінералізації. Насамперед це стосується тафтеліну, він відноситься до сигнальних білків і адсорбує іони  $\text{Ca}^{++}$  з ротової рідини та енамеліну, який є енуклеатором біомінералізації кристалів гідроксиапатиту.

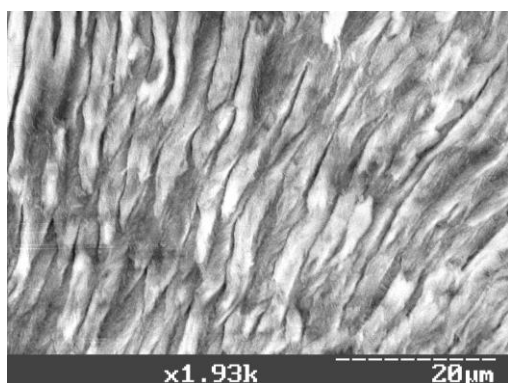


Рисунок 10.1 – Сканограма  
приземної емалі мешканців  
м. Тростянець

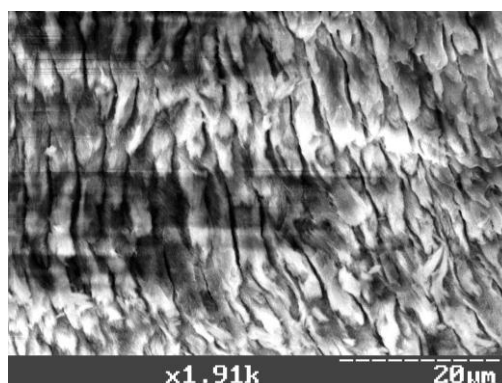


Рисунок 10.2 – Сканограма  
приземної емалі мешканців  
м. Шостки

## 11 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 ШШ. 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, відмічалася розволокнення м'язових волокон, нерівномірне забарвлення, зернистість цитоплазми КМЦ. Також спостерігалася 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 відмічалася 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 (рис. 3.20). 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. 3.22).

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% ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 3.23).

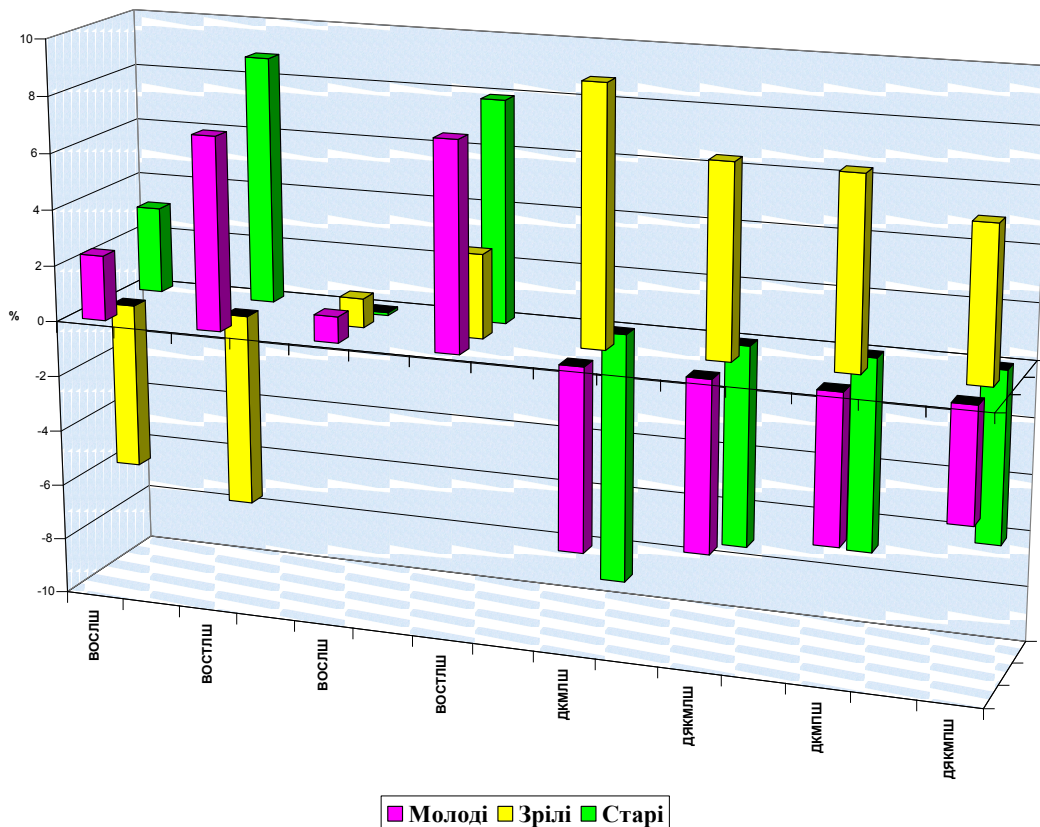


Рисунок 11.1 – Відсоткове співвідношення морфометричних показників міокарда щурів II серії різного віку через 1 місяць експерименту.

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 ШШ 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 підтверджувалось 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 збільшилося 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 екзополітантив 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 спостерігалася 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. Відмічалися судинні розлади, які характеризувалися явищами стромального та перваскулярного набряків, капіляростазами та крововиливами. Стінки артерій інфільтровані, потовщені, набряклі, просвіт звужений, спостерігалася 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 виріс 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 набряки, 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 компонента 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 екзополітантами 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 відмічалася 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% ( $p \leq 0,05$ ), ПІ 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. 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% ( $p \leq 0,05$ ).

## **12 БРОНХІАЛЬНА АСТМА ТА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: ОБҐРУНТУВАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ**

У процесі виконання дисертаційного дослідження проведено клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 878 хворих на БА з метою діагностики компонентів МС. У всіх пацієнтів діагностовано персистувальну форму захворювання: у 8,66% - легкий перебіг, у 20,5% - середньої тяжкості та у 70,8% – тяжкий, чоловіків було 30%, жінок - 70%. ЗМТ мали 45,7% хворих, ожиріння – 36,7%, а НМТ – 17,6%. Ожиріння не траплялось у хворих із легким перебігом, а при перебігах середньої тяжкості і тяжкому виявлено у 34,4% і 41,8% хворих відповідно. ВТЖ встановлено у 50,9% хворих із ЗМТ і у 89,1% хворих з ожирінням. У цих хворих ОВЖТ був вищим у порівнянні з хворими із периферичним типом ожиріння ( $p < 0,001$ ), а за ОЗЖТ вірогідної різниці не знайдено. У цілому ВТЖ як ключовий компонент МС виявлено у 55,9% обстежених хворих на БА із ІМТ, вищим  $25 \text{ кг/м}^2$ . Після проведення малої дексаметазонової проби із подальшого дослідження виключено 11,8% хворих на БА із ВО, у яких було підтверджено екзогенний гіперкортицизм.

АГ діагностовано у 56,8% обстежених, причому, 91,4% випадків припадало на хворих із ЗМТ і ожирінням. Частота АГ у хворих з легким і середньої тяжкості перебігом складала 15,8% і 21,7% відповідно, а при тяжкому - 67%.

Порушення глікемії натще виявлено у 2,5 % хворих із НМТ, у 20,9% - із ЗМТ та у 39,1 % - із ожирінням, а за наявності ВТЖ при ІМТ  $25-29,9 \text{ кг/м}^2$  - у 41,2%, при ІМТ  $> 30 \text{ кг/м}^2$  – у 49,8 %, а частота порушення ТТГ - у 37,3% та 49% хворих відповідно. Причому порушення ТТГ діагностовано у 12,1 % хворих із нормальною глікемією натще. ЦД II типу встановлено у 2,94% хворих із ЗМТ та у 3,56% із ВО.

Гіпертригліцеридемію встановлено у 43,8 % причому із них у 41,9% хворих із ІМТ, вищим  $25 \text{ кг/м}^2$ , й у 1,9% із НМТ. Знижений вміст ХС ЛПВЩ виявлено у 56,8% пацієнтів, причому серед них 54,5% мали надлишкову масу тіла і 2,25% - НМТ.

Гіперхолестеринемію встановлено у 18,1% хворих із НМТ, у 25,9% - із ЗМТ та у 33,9% - із ожирінням.

МС діагностовано у 32,9% хворих на БА, що перевищує аналогічний показник у загальній популяції, який коливається від 14 до 24%, а за наявності ожиріння становить 50 % (Бутрова С.А., 2004). МС виявлено у 23,4% хворих на БА із ЗМТ та у 63,9% хворих із ожирінням, а за наявності ВТЖ - у 46,1% хворих на БА із ІМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> та у 72,7% із ІМТ, вищим 30 кг/м<sup>2</sup>. Серед 278 хворих із поєднанням БА і МС у 7,2% діагностовано перебіг БА середньої тяжкості, у 92,8% – тяжкий.

У I групу увійшли 39 хворих на ізольовану БА, серед яких 51,3 % мали перебіг середньої тяжкості, а 48,7% - тяжкий. Середній вік пацієнтів становив (42,6±2,1) року. Чоловіків було 46,2%, жінок - 53,8%. ІМТ складав (22,5±1,36) кг/м<sup>2</sup>, КЦЖ у чоловіків – (0,85±0,002) ум. од., у жінок – (0,81±0,002) ум. од. Середній АТ становив (126,7±1,18/79,6±0,82) мм рт. ст., а його підвищення відмічено у 17,9% хворих, причому у 12,8 % діагностовано I ступінь, а у 5,13% – II ступінь АГ. Глікемію натще виявлено у 2,56%, порушення ТТГ – у 5,13% хворих цієї групи. Вміст ХС був підвищеним у 17,9% хворих, ТГ – у 10,3 %, а ХС ЛПВЩ зниженим у 12,8%. Дані показники відповідають таким у загальній популяції (Ащеулова Т.В., 2004; Бутрова С.А., 2004).

У II групу увійшли 162 хворих на БА із ВТЖ, серед яких 46,9% мали перебіг середньої тяжкості, а 53,1% - тяжкий. Середній вік пацієнтів складав (44,2±1,91) року; чоловіків було 33,3 %, жінок - 66,7 %. ІМТ становив (32,1±1,52) кг/м<sup>2</sup>, КЦЖ у чоловіків – (0,96±0,002) ум. од., у жінок – (0,9±0,001) ум. од. Середній АТ становив (149±1,21/89,6±0,78) мм рт. ст., його підвищення виявлено у 46,9 % хворих, причому у 10,5 % - I ступінь АГ, у 26,5 % – II, а у 9,8 % – III. Глікемію натще виявлено у 37 %, порушення ТТГ – у 40,7 %, що значно перевищує відсоток у звичайній популяції відповідного віку. Вміст ХС був підвищеним у 23,5% хворих, ТГ – у 14,2%, а ХС ЛПВЩ у 42,6% був зниженим.

У III групу хворих увійшли 110 хворих на БА у поєднанні із МС, серед яких 41,8% хворих мали перебіг БА середньої тяжкості, а 58,2% - тяжкий. Середній вік пацієнтів – (46,8±2,41) року; чоловіків було 43,6%, жінок - 56,4%. ІМТ становив (32,8±1,65) кг/м<sup>2</sup>,

КЦЖ у чоловіків –  $(0,96 \pm 0,011)$  ум. од., у жінок –  $(0,9 \pm 0,001)$  ум. од. Середній АТ був  $(159 \pm 1,34/98,7 \pm 0,98)$  мм рт. ст. Підвищений АТ виявлено у 87,3% хворих, факт гіпотензивної терапії - у 7,3%. Причому у 6,25% хворих діагностовано I ступінь АГ, у 81,3% – II, а у 12,5% – III. Підвищену глікемію натще виявлено у 92,7%, порушення ТТГ – у 100%, причому у 7,27% на фоні нормальної глікемії натще. Вміст ХС був підвищеним у 44,5% хворих, ТГ – у 60,9%, а ХС ЛПВЩ - зниженим у 73,6%. Частота виявлення гіпертригліцеридемії та зниження ХС ЛПВЩ у цих хворих перевищувала частоту даних компонентів у складі МС у загальній популяції. Дексаметазонова проба була позитивною у 96,9% хворих.

У IV групу хворих увійшли 59 пацієнтів із тяжкою БА, які протягом тривалого часу вживали системні ГКС і мали ознаки екзогенного гіперкортицизму: ВО (100%), відкладення жиру на обличчі та шиї - 81,4%; атрофію м'язів рук – 78%, нижніх кінцівок – 59,3%, витончення шкіри на тильних поверхнях кистей рук – 15,3%, м'язову слабкість – 52,5%, АГ – 78%, зниження вмісту калію у крові – 50,8% та підвищення натрію – 23,7%. Дексаметазонова проба була негативною у всіх хворих даної групи. Середній вік пацієнтів -  $(49,6 \pm 2,31)$  року, жінок було 59,3%, чоловіків - 40,7%. ІМТ становив  $(31,6 \pm 1,17)$  кг/м<sup>2</sup>. Порушення глікемії натще виявлено у 64,4%, ТТГ – у 69,5%. Рівень ХС ЛПВЩ був зниженим у 64,4% хворих, а загального ХС та ТГ був підвищеним у 50,8% та у 74,6% хворих відповідно. Середній АТ становив  $165 \pm 1,46/99,4 \pm 0,92$  мм рт. ст. Підвищення АТ виявлено у 78% хворих, а у 13,6% - факт гіпотензивної терапії. Причому, у 10,9% хворих діагностовано I ступінь АГ, у 71,7% – II, а у 17,4% – III ступінь.

Таким чином, за наявності МС у хворих на БА встановлено наявність ВТЖ і порушень вуглеводного обміну у 100%, гіпертригліцеридемії – у 60,9%, зниженого вмісту ХС ЛПВЩ – у 73,6%, АГ – у 87,3%, факт гіпотензивної терапії – у 7,3% хворих. Якщо у загальній популяції чотири компоненти МС були виявлені у 29% хворих, три – у 60%, всі – в 11% (Бутрова С.А., 2004), то у хворих на БА – у 60%, 31,8% і 8,2% відповідно.

У пацієнтів із БА, ускладненою екзогенним гіперкортицизмом, були виявлені порушення з боку антропометричних параметрів, вуглеводного та ліпідного обмінів,

АГ ідентичні таким у хворих на БА у поєднанні із МС. Проте наявність у них патогномонічних ознак синдрому Іценко-Кушинга та негативної малої дексаметазонової проби дозволили виключити МС.

Наші дослідження доводять, що у хворих на БА у поєднанні із ВТЖ висока частота компонентів МС. Тому цілком логічно можна припустити, що до вже існуючих змін у респіраторній системі, які виникають на фоні хронічного запалення бронхів, приєднуються порушення, пов'язані із ожирінням, АГ, розладами вуглеводного та ліпідного обмінів. Встановлено зниження життєвої ємності легень (ЖЄЛ) у пацієнтів із ВТЖ ( $56,4 \pm 1,37\%$ ) порівняно із такою у пацієнтів I групи ( $65,8 \pm 2,92\%$ ,  $p < 0,01$ ), що співзвучно із даними інших дослідників (Schachter L. et al., 2001; Царев В.П., 2002; Tantisira K.G. et al., 2003). У хворих на БА у поєднанні із МС ЖЄЛ ( $49,5 \pm 1,42\%$ ) була нижчою порівняно із такою у хворих I та II груп ( $p < 0,001$ ) та ідентичною такій у пацієнтів IV групи ( $50,6 \pm 1,64\%$ ). У хворих усіх груп було виявлено порушення бронхіальної прохідності. Так, у пацієнтів II групи ОФВ<sub>1</sub> ( $54,9 \pm 1,94\%$ ) мав тенденцію до зниження порівняно із такими у хворих I групи ( $58,6 \pm 2,76\%$ ), а у хворих III ( $47,5 \pm 1,38\%$ ) і IV груп ( $48,6 \pm 1,69\%$ ) був нижчим у порівнянні із таким у хворих I ( $p < 0,01$ ) й II груп ( $p < 0,05$ ). Таким чином, наявність ВТЖ та МС у хворих на БА сприяла поглибленню зрушень ФЗД.

Зважаючи на обтяжливий вплив ВТЖ та МС на перебіг БА, ми провели дослідження його клітинно-молекулярних імунних механізмів. Встановлено тенденцію до зменшення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>) у хворих на БА із НМТ, а у хворих на БА із ЗМТ ( $45,8 \pm 3,86\%$ ), ВО ( $41,2 \pm 3,51\%$ ) та МС ( $38,1 \pm 2,06\%$ ) – їх зниження порівняно із контролем ( $p < 0,05$ ). Дефіцит Т-клітинної ланки імунітету у хворих із ВО та МС був зумовлений, на відміну від хворих на БА із НМТ, зниженням кількості CD4<sup>+</sup>-клітин на 15 % і 20 % відповідно. Оскільки рецептор CD4<sup>+</sup> несуть клітини із властивостями запуску і регуляції Т-клітинно-залежних імунних реакцій (Хаитов Р.М., 2002), то їхній дефіцит при асоціації даних захворювань є свідченням більш глибокої дискоординації функцій імунної системи.

Дослідженнями Т-супресорної ланки лімфоцитів встановлено депресію CD8<sup>+</sup> у хворих всіх обстежених груп із найбільш вираженим їх дефіцитом у II-а ( $12,3 \pm 1,07\%$ ) і

III-а ( $13,4 \pm 1,52\%$ ,  $p < 0,001$ ) підгрупах. Пригнічення функції Т-супресорів сприяє активації В-лімфоцитів, підвищенню рівня медіаторів алергічного запалення та пригніченню продукції інтерферонів (Мальшева Н.Н. и соавт., 2000; Хаитов Р.М., 2002), що може призводити до посилення та персистенції алергічного запалення бронхів. Приєднання ВО та МС у хворих на БА сприяли поглибленню Т-лімфопенії, депресії їх регуляторної субпопуляції - цитотоксичних Т-лімфоцитів, що узгоджується із даними інших авторів при БА (Фещенко Ю.И. и соавт., 2002; Чернушенко К.Ф., 2003), ожирінні (Tanaka S. et al., 2001; Гришкевич Н.Ю. и соавт., 2004), ЦД (Паньків В., 2002; Отченашенко В.А., 2005).

Встановлено пригнічення функції імунного нагляду з боку кілерної фракції лімфоцитів із CD16<sup>+</sup>-маркерами, число яких у хворих на БА із ВО ( $8,6 \pm 0,61\%$ ) та МС ( $8,9 \pm 0,73\%$ ) було нижчим порівняно із контролем ( $p < 0,001$ ) та із таким у хворих I групи ( $p < 0,01$ ). Рівень адгезивних молекул CD11b<sup>+</sup> був підвищеним у 1,6 разу у хворих I та II-а підгруп із ЗМТ порівняно із контролем та вдвічі у хворих із ВО та МС. Наявність високої експресії CD11b<sup>+</sup> свідчить про підвищену готовність мононуклеарів до вивільнення ними медіаторів запалення (Лукина Е.А., 1998). Експресія CD54<sup>+</sup> була підвищеною однаковою мірою у хворих усіх груп, що також порушує імунний гомеостаз.

Виявлено підвищення експресії рецепторів до IL-2 у хворих I групи до  $18,8 \pm 1,64$  (%), а у хворих II-а та III-а підгруп – до  $25,4 \pm 1,26$  (%) і  $27,6 \pm 2,11$  (%) ( $p < 0,001$ ) відповідно. Експресія HLA-DR<sup>+</sup>-молекул була підвищеною в 1,4 разу у хворих I групи, в 1,5 разу у хворих II-а підгрупи із ЗМТ та вдвічі у хворих із ВО та МС. Встановлено підвищення вмісту В-лімфоцитів із CD22<sup>+</sup>-маркерами у хворих II-а підгрупи із ВО ( $34,2 \pm 2,44$  %) та III-а підгрупи ( $36,8 \pm 3,05$  %), що вище порівняно із таким у хворих I групи ( $p < 0,001$ ). Високий рівень CD22<sup>+</sup> у хворих на БА у поєднанні із ВО і МС при зниженому вмісті у них CD3<sup>+</sup> відображає превалювання В-лімфоцитів над Т-лімфоцитами. Підтверджує дану гіпотезу також підвищена експресія CD23<sup>+</sup>-рецепторів до IgE, які забезпечують контакт Th<sub>2</sub>-клітин із В-лімфоцитами (Viksmann M.Y. et al., 2002). Рівень CD23<sup>+</sup> був максимально високим у хворих на БА із ВО ( $14,5 \pm 0,86$  %) і МС ( $13,8 \pm 1,06$  %), що свідчить про наявність високої спроможності до участі у запуску IgE-

залежних реакцій. Експресія CD45RA<sup>+</sup> мала тенденцію до зростання, а пізнього активаційного маркера лімфоцитів (CD71<sup>+</sup>) знижувалась у хворих усіх груп.

Таким чином, у фазу загострення БА у хворих усіх груп спостерігались різною мірою виражені зрушення у структурі клітинно-молекулярних імунних механізмів запалення, причому найбільш виражені - у хворих на БА із ВО та МС. Виявлені зрушення у хворих на БА із ЗМТ мали проміжний характер між такими у хворих із НМТ та ВО. Порівняно із хворими з НМТ у них встановлено вірогідно нижчий рівень CD16<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup> та вірогідно вищий рівень CD25<sup>+</sup>. При порівнянні досліджуваних показників між хворими на БА із ВО та МС вірогідної відмінності не виявлено. При порівнянні параметрів у хворих із ВО та МС із такими у хворих із НМТ встановлено вірогідно нижчий рівень CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup> поряд із вірогідно вищим рівнем CD22<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> та HLA-DR<sup>+</sup>-молекул. Отже, наявність ВО та МС може сприяти більш вираженій активації гуморальної ланки імунітету, зниженню резистентності до інфекційних агентів і посиленню запального процесу.

Важливі висновки щодо впливу ВО і МС на зрушення у клітинному імунітеті можна зробити, проаналізувавши їх зміну в ході лікування. Так, наприкінці лікування у хворих I групи та II-а підгрупи із ЗМТ спостерігалась нормалізація кількості Т-лімфоцитів, Т-хелперів, експресії CD11b<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>-молекул. Поряд із цим залишався на зниженому рівні вміст: CD8<sup>+</sup> (18,2±1,38 і 17,3±1,34 %), CD16<sup>+</sup> (9,9±0,9 і 13±1,05 %), CD71<sup>+</sup> (1,3±0,17 і 2,6±0,29 %), а на підвищеному: CD23<sup>+</sup> (8,1±0,66 і 8,1±0,45 %), CD25<sup>+</sup> (13,9±1,37 і 15,2±1,41 %) та молекул адгезії CD54<sup>+</sup> (38,8±3,07 і 40,9±2,12 %). У хворих II-а підгрупи із ВО і III-а підгрупи зберігався зниженим рівень CD3<sup>+</sup> (40±2,37 і 39,1±2,49 %), CD8<sup>+</sup> (14,1±1,17 і 14,4±1,20 %) та підвищеним CD11b<sup>+</sup> (35,1±2,28 і 41,7±2,21 %), CD54<sup>+</sup> (45±2,14 і 53,9±3,49 %). Одним із протизапальних механізмів ГКС є гальмування експресії рецепторів молекул адгезії (Barnes P., 1998), проте у хворих на БА із ВО та МС даний ефект не реалізовувався повною мірою та їх рівень залишався підвищеним.

Експресія CD25<sup>+</sup> зберігалась на підвищеному рівні у пацієнтів II-а підгрупи із ВО (19,8±1,2 %) і III-а підгрупи (17,8±0,99 %), залишаючись вищою порівняно із такою у хворих I групи (p<0,05). Відомо, що CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Т-лімфоцити

пригнічують проліферацію клонів Th<sub>1</sub>-клітин (Cosmi L. et al., 2004), а CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> продукують ІЛ-4, гальмуючи продукцію ІФН-γ (Pontoux C. et al., 2002; Bellinghausen I. et al., 2003) та цитотоксичну активність натуральних кілерів, Т-супресорів (Azuma T. et al., 2003). Тому підвищена експресія CD25<sup>+</sup> може сприяти збереженню активності персистуючого алергічного запального процесу у хворих на БА у поєднанні із ВО та МС.

Рівень експресії пізнього активаційного маркера HLA-DR<sup>+</sup> у хворих на БА із ВО (28,1±1,67 %) та МС (35±2,22 %) залишався вищим порівняно із показником у хворих І групи (p<0,01). Оскільки Т-клітини, що експресують HLA-DR<sup>+</sup>-молекули, спонтанно продукують ІЛ-4 (Резник И.Б., 1998), то виражене підвищення їх рівня у хворих із ВО і МС у фазу відносної ремісії свідчить про подальшу активацію Th<sub>2</sub>-хелперів і хронізацію алергічного запалення. Рівень експресії пізнього маркера активації (CD71<sup>+</sup>) залишався зниженим у хворих усіх груп, що свідчить про наявність порушень функції фагоцитозу, оскільки даний рецептор є одним із важливих компонентів протимікробного захисту (Жаворонков А.А. и соавт., 1999).

Таким чином, протизапальний ефект ЗПЛ проявився у зниженні рівня експресії активаційних маркерів лімфоцитів (CD25<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>), молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>) та вмісту CD22<sup>+</sup> у хворих усіх груп. Поряд із цим, спостерігалось стійке зниження вмісту цитотоксичних клітин (CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>). У пацієнтів із ВО показники експресії CD11b<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup> залишалися вірогідно відмінними від таких у контролі, а рівень CD11b<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> був вірогідно відмінним від таких у хворих на БА із НМТ. У хворих на БА у поєднанні із МС спостерігалась ідентична динаміка, лише рівень молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>) та HLA-DR<sup>+</sup>-молекул залишався вищим за такий у хворих на БА із ВО.

Оскільки виражені зміни з боку клітинного імунітету спостерігались у пацієнтів із БА та ВО ще до формування повного МС, вони потребують уваги у плані розроблення методів їх корекції з метою профілактики більш виражених зрушень, які спостерігаються за наявності МС.

Вивчення антигенного складу мембран НГ показало підвищення кількості клітин, що мають здатність до адгезії в 1,6 разу у хворих І групи та II-а підгрупи із ЗМТ, вдвічі -



у хворих II-а підгрупи із ВО та III-а підгрупи. Підвищена експресія CD11b<sup>+</sup> на НГ свідчить про підвищену їх готовність до активації, яка призводить до звільнення лізосомальних ферментів і сприяє прогресуванню запального ураження бронхів. Про це свідчить наявність позитивного кореляційного взаємозв'язку між концентрацією ІЛ-8, ФНП-α та експресією CD11b<sup>+</sup> у хворих на БА у поєднанні із ВО та МС.

Рівень експресії рецепторів ІЛ-2 (CD25<sup>+</sup>) у пацієнтів усіх груп перевищував показник у контролі, але у хворих на БА із ВО (55,8±4,68 %) та МС (54,5±4,76 %) був вищим порівняно із контролем (25,6±3,08 %, p<0,001) та із таким при НМТ (40,9±4,53 %, p<0,01). Аналіз відносного вмісту НГ, що експресують CD16<sup>+</sup>, показав його підвищення, причому, їх рівень був вищим у хворих II-а та III-а підгруп у порівнянні із таким у хворих I групи (p<0,05). У результаті лікування знижувалась експресія CD11b<sup>+</sup> та CD16<sup>+</sup> до показника контролю у хворих I і III-а підгруп. Нормалізація експресії CD11b<sup>+</sup> у хворих III-а підгрупи, на нашу думку, зумовлена застосуванням статинів, які мають виражену протизапальну активність поряд із ГКС. Рівень експресії CD25<sup>+</sup> у хворих II-а (15,5±1,03 %) та III-а підгруп (7,5±0,51 %) залишався вищим за такий у хворих із НМТ (3,4±0,38 %, p<0,001), що свідчить про гіперергічний характер у них функціональної активності НГ.

Зважаючи на те що визначення рівнів продукції про- та протизапальних цитокінів є важливим показником оцінки імунного стану (Сепиашвили Р.И., 2003; Симбирцев А.С., 2004), ми дослідили вплив ВО та МС на стан цитокінової регуляції у хворих на БА. Вміст ІЛ-4 був підвищеним у хворих усіх груп (83,7±5,2; 82,6±5,53; 82,8±3,51 і 86,3±5,3 пг/мл, p<0,001), причому відмінностей між групами не виявлено. Наприкінці лікування встановлено зниження рівня ІЛ-4, проте у хворих на БА із ЗМТ, ВО і МС він залишався вищим (38,7±2,77; 47,8±3,37 і 57,8±4,13 пг/мл відповідно) за такий у хворих із НМТ (30,4±1,8 пг/мл, p<0,05). Причому, у хворих на БА із ВО він був вищим, ніж у хворих із ЗМТ (p<0,05), а у хворих на БА у поєднанні із МС – вищим, ніж у хворих із ЗМТ та ВО (p<0,001).

Паралельно встановлено зменшення ІФН-γ у хворих I групи до (91,8±6,01) пг/мл (p<0,01), II-а підгрупи із ЗМТ – до (77±5,0) пг/мл (p<0,001), а із ВО – до (69,5±5,49) пг/мл (p<0,001). Наприкінці лікування вміст ІФН-γ підвищувався у хворих I групи до

показника контролю, а у пацієнтів із ЗМТ та ВО мав лише тенденцію до зростання. Оскільки ІФН- $\gamma$  має супресивну дію на синтез ІgЕ, то його дефіцит при надлишку ІЛ-4 зумовлює посилення алергічного запалення (Зайцева О.В., 2001). Вміст ІФН- $\gamma$  у пацієнтів ІІІ-а підгрупи до лікування становив  $(185,8 \pm 12,6)$  пг/мл, що було вищим порівняно із показником контролю ( $p < 0,01$ ) та із таким у хворих із НМТ та ЗМТ ( $p < 0,001$ ). Виявлене підвищення рівнів ІЛ-4 та ІФН- $\gamma$  у фазу загострення у хворих на БА у поєднанні із МС відображає підвищення активності як Th<sub>2</sub>-, так і Th<sub>1</sub>-типів клітин серед CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів. У фазу відносної ремісії захворювання спостерігалось збереження на попередньому рівні ІФН- $\gamma$  поряд із одночасним зниженням рівня ІЛ-4, що свідчить про переключення імунних реакцій із Th<sub>2</sub>-типу на Th<sub>1</sub>-тип клітин. Згідно з даними літератури індукція Th<sub>1</sub>-хелперної відповіді у випадку Th<sub>2</sub>-опосередкованої гіперреактивності бронхів здатна посилювати її запальний характер (Yssel H., 2001).

Виявлено збільшення вмісту ФНП- $\alpha$  втричі у хворих І групи та у 6 разів у хворих ІІ-а підгрупи із ЗМТ. Найвищі цифри ФНП- $\alpha$  виявлені у хворих ІІ-а підгрупи із ВО  $(204 \pm 11,5)$  пг/мл та ІІІ-а підгрупи  $(228 \pm 11,6)$  пг/мл і на відміну від хворих І групи вони залишались підвищеними у фазу відносної ремісії.

Встановлено підвищення ІЛ-6 у хворих І групи до  $(110 \pm 7,43)$  пг/мл, у хворих ІІ-а підгрупи – до  $(176 \pm 11,6)$  пг/мл. За наявності ВО та МС рівні ІЛ-6 становили  $(254 \pm 16,9)$  та  $(254 \pm 13,3)$  пг/мл відповідно. Наприкінці лікування рівень ІЛ-6 знижувався до норми лише у пацієнтів І групи. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  та ІМТ, сильний - із ОВЖТ. Отримані результати свідчать про те, що не лише активовані ІКК, а і ВЖТ є джерелом продукції ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$ .

Вміст ІЛ-8 був підвищеним у 3-6 разів порівняно із контролем, причому найвищий рівень відмічено у хворих на БА із ВО  $(142 \pm 8,25)$  пг/мл і МС  $(138 \pm 9,9)$  пг/мл. Після лікування вміст ІЛ-8 у хворих І групи знижувався до  $(48 \pm 4,29)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), у хворих ІІ-а підгрупи із ЗМТ – до  $(72 \pm 5,22)$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), що було вищим за такий показник у хворих із НМТ ( $p < 0,001$ ). У хворих ІІ-а підгрупи із ВО та ІІІ-а підгрупи рівень ІЛ-8 знижувався до  $(101 \pm 6,15)$  пг/мл і  $(102 \pm 9,8)$  пг/мл відповідно перевищуючи при цьому показник у контролі ( $p < 0,001$ ) і такий у хворих із НМТ ( $p < 0,001$ ).

Збереження прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$ ) на підвищеному рівні у хворих на БА у поєднанні із ВО та МС у фазу відносної ремісії свідчить про подальше персистування хронічного запального процесу, яким є за своєю суттю і БА, і ожиріння, оскільки підвищення вмісту маркерів запалення в осіб із ізольованим ожирінням дозволяє розглядати його як хронічний запальний стан малої інтенсивності (Yidkin J.S. et al., 1999). Отже, підтверджена раніше ефективність ГКС щодо гальмування синтезу прозапальних цитокінів (Waserman S. et al., 2000; Шапорова Н.Л. и соавт., 2003) у хворих із асоційованою патологією проявлялась не на належному рівні.

Порівняльне дослідження апоптозу лімфоцитів і нейтрофілів показало, що вміст апоптичних лімфоцитів був підвищеним у хворих І групи ( $12,7 \pm 0,68$  %,  $p < 0,01$ ) та II-а підгрупи із ЗМТ ( $10,9 \pm 0,87$  %,  $p < 0,01$ ), а у хворих на БА із ВО та МС знижувався до ( $5,2 \pm 0,46$ ) % ( $p < 0,001$ ) та ( $4,5 \pm 0,37$ ) % ( $p < 0,001$ ) відповідно. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між ОВЖТ та вмістом апоптичних лімфоцитів.

Феномен затримки апоптозу лімфоцитів є важливим, ключовим фактором патогенезу алергічного запалення при БА (Hamzaoui K. et al., 1999; Vignola A.V. et al., 2001) і призводить до інфільтрації ними бронхів із звільненням широкого спектра цитокінів, які здатні посилювати запалення (Melis M. et al., 2002). Відомий проапоптичний ефект ГКС по відношенню до лімфоцитів не був реалізованим повною мірою у хворих на БА у поєднанні із ВО і МС, що може свідчити про превалювання у них антиапоптичних стимулів.

У хворих II-а підгрупи із ВО та III-а підгрупи зниження вмісту апоптичних лімфоцитів супроводжувалось зниженням експресії CD95<sup>+</sup> до ( $22,6 \pm 2,04$ ) % ( $p < 0,01$ ) і ( $16,7 \pm 1,07$ ) % ( $p < 0,001$ ) відповідно. Причому у хворих на БА у поєднанні із ВО і МС рівень експресії CD95<sup>+</sup> був нижчим порівняно із таким у хворих І групи ( $p < 0,001$ ). Знижений вміст CD95<sup>+</sup> та апоптичних лімфоцитів у периферичній крові може бути зумовлений біологічною активністю жирової тканини, зокрема підвищеною продукцією прозапальних цитокінів.

Встановлено зниження вмісту апоптичних НГ у пацієнтів усіх груп із мінімальним їх рівнем у II-а підгрупи із ВО ( $3,4 \pm 0,38$ ) % і III-а підгрупи ( $1,8 \pm 0,18$ ) %;  $p < 0,001$ ). Проведене нами дослідження взаємозв'язку між апоптозом НГ та експресією ними

CD95<sup>+</sup> показало, що у міру зменшення числа апоптичних нейтрофілів знижувалась експресія маркера готовності до апоптозу. Так, мінімальний її рівень відмічався у хворих на БА у поєднанні із ВО та МС – (3,8±0,29) % (p<0,01) і (2,8±0,3) % (p<0,05) відповідно. Отже, можна думати про те, що гальмування апоптозу нейтрофілів при БА відбувається на рівні Fas-залежних механізмів.

Після лікування у хворих I групи та II-а підгрупи із ЗМТ вміст апоптичних лімфоцитів і нейтрофілів наближався до контролю, а у пацієнтів II-а підгрупи із ВО та III-а підгрупи залишався зниженим порівняно із контролем та із таким у хворих із НМТ. Подовжене виживання лімфоцитів і нейтрофілів може сприяти персистенції та прогресуванню алергічного запального ураження дихальних шляхів.

Дослідження системи протеолізу показало підвищений вихідний рівень СПА у пацієнтів обстежених груп із максимальним її рівнем у хворих II-а підгрупи із ВО (43,8±3,5 мкмоль/хв×л, p<0,001) та III-а підгрупи (48,8±4,24 мкмоль/хв×л, p<0,001). Причому рівень СПА у них був вищим порівняно із таким у хворих I групи (p<0,001), а у пацієнтів III-а підгрупи - вищим за такий у хворих II-а підгрупи (p<0,001).

Виявлено підвищення ЕПА у хворих I групи - до (179±7,84) мО/мл (p<0,05) та до (198±9,43) мО/мл (p<0,001) у хворих II-а підгрупи із ЗМТ. ЕПА була максимально високою у хворих на БА у поєднанні із ВО (396±16,9 мО/мл, p<0,001) та МС (398±18,9 мО/мл, p<0,001). При цьому рівень ЕПА був вищим не лише порівняно із контролем, а і з таким у хворих на БА із НМТ (p<0,001). Виявлені зміни у системі протеолізу призводять до неконтрольованого протеолізу сполучної тканини легень, прогресування обструктивних змін у легенях (Веремеєнко К.Н. и соавт., 1988, 2005; Федосєєв Г.Б., 1998; Miravittles M. et al., 2002), зумовлює порушення з боку імунної, фібринолітичної (Vignola A. et al., 1998) та серцево-судинної систем (Самохіна Л.М., 2004, 2005).

Рівень  $\alpha_1$ -ІІІ був максимально підвищеним у хворих на БА у поєднанні з ВО до (2,68±0,18) г/л (p<0,001) і МС - до (2,84±0,17) г/л (p<0,001), що можна оцінити як компенсаторну реакцію, спрямовану на ліквідацію надмірного протеолізу. Підтверджено також роль гіперпродукції ІІІ-6 у синтезі  $\alpha_1$ -ІІІ встановленим позитивним кореляційним зв'язком між їх рівнями.

Вміст  $\alpha_2$ -МГ, що є одним із інгібіторів фібринолізу, і основним інгібітором Кк (Веремеєнко К.Н. и соавт., 2005), був підвищеним у пацієнтів II-а підгрупи із ВО до  $(2,55 \pm 0,14)$  г/л ( $p < 0,001$ ), III-а підгрупи до  $(2,68 \pm 0,18)$  г/л ( $p < 0,001$ ), що може свідчити про високу активність запального процесу та про зниження антитромбінового потенціалу. У хворих на БА у поєднанні із ВО і МС встановлено позитивний кореляційний зв'язок між вмістом  $\alpha_2$ -МГ та ФНП- $\alpha$ , а також між продукцією ІЛ-6 та  $\alpha_2$ -МГ, що підтверджує відому роль ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 у стимуляції синтезу білків гострої фази запалення.

Вивчення сумарного вмісту інгібіторів плазміну ( $\alpha_2$ -антиплазміну,  $\alpha_2$ -МГ,  $\alpha_1$ -ІІ) показало їх підвищення у хворих із ВО та МС ( $274 \pm 17,3$ ;  $289 \pm 18,9$  ум. од. відповідно  $p < 0,001$ ), що свідчить про сповільнення фібринолізу. Поряд із цим виявлено зниження ХЗФА до  $(2,9 \pm 0,16)$  ммоль/год. $\times$ л та  $(3,1 \pm 0,19)$  ммоль/год. $\times$ л відповідно. Встановлено позитивний зв'язок між ІМТ пацієнтів і рівнем продукції прозапальних цитокінів, а також між вмістом інгібіторів плазміну та ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, що свідчить про зростання у них прокоагулянтного потенціалу, про що повідомляли й інші автори (Витковский Ю.А. и соавт., 2001).

Дослідження кініногенезу у пацієнтів I та II-а підгрупи із ЗМТ показало зниження вмісту ПКк, кінінази II та зростання активності Кк. У хворих на БА у поєднанні із ВО та МС, незважаючи на високу СПА, спостерігалось зниження вмісту Кк ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалось зменшенням рівня ПКк, зростанням інактивууючої дії плазми по відношенню до кінінів – підвищенням кінінази II.

У результаті проведеного лікування СПА і ЕПА та вміст  $\alpha_1$ -ІІ наближались до показника у контролі у хворих I групи та II-а підгрупи із ЗМТ зберігались на підвищеному рівні у хворих II-а підгрупи із ВО ( $38,2 \pm 3,61$  мкмоль/хв $\times$ л;  $239 \pm 17,9$  МО/мл відповідно) та III-а підгрупи ( $39,9 \pm 3,98$  мкмоль/хв $\times$ л;  $265 \pm 15,8$  МО/мл). Вміст інгібіторів плазміну у хворих II-а підгрупи із ВО і III-а підгрупи знижувався до  $(239 \pm 11,9)$  ум. од. і  $(230 \pm 10,2)$  ум. од. відповідно ( $p < 0,01$ ). ХЗФА у хворих II-а та III-а підгруп залишалась нижчою за контрольний показник на 15,6 % і 14,6 % відповідно, та за такий показник у хворих I групи ( $p < 0,001$ ). Збереження на підвищеному рівні

інгібіторів плазміну та на зниженому ХЗФА у хворих на БА у поєднанні із ВО і МС у фазу відносної ремісії свідчить про те, що у даного контингенту пацієнтів, на відміну від хворих із ізольованим перебігом БА, зберігаються зрушення у системі фібринолізу.

Вміст ПКк, кінінази II знижувався у пацієнтів I та II-а підгруп із ЗМТ, а вміст Кк підвищувався. У хворих із ВО та МС, незважаючи на високу СПА, спостерігалось зниження вмісту Кк, ПКк, підвищення кінінази II. Таким чином, у хворих на БА базисна ступенева терапія сприяла зменшенню дисбалансу у системі протеоліз-інгібітори, хоча у пацієнтів із БА у поєднанні із ВО і МС повної його ліквідації не настало.

Зважаючи на те що пацієнти із БА та ВО відрізняються від таких із НМТ більш високим вмістом маркерів запалення та наявністю метаболічних розладів, що може обтяжувати перебіг БА і сприяти формуванню повного МС, до їх лікування було включено См.

Виявлено, що щоденні напади ядухи після лікування були у 52,3 % хворих II-б та у 76,7 % хворих II-а підгрупи ( $p < 0,05$ ), а щодобові нічні напади - у 9,1 % та 25,6 % хворих відповідно ( $p > 0,05$ ). Щодо тяжкості нападів, то у хворих II-а і II-б підгруп тяжкі напади спостерігались у 32,6 % та 13,6 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Таким чином, залучення См до лікування хворих на БА із ВТЖ сприяло вірогідному зниженню частоти денних нападів, тяжких нападів ядухи та тенденції до зниження частоти нічних нападів.

Тривалість ремісії, більшу 3 місяців, після лікування зафіксовано у 25,6 % II-а та у 63,6 % II-б підгруп ( $p < 0,001$ ). Тривалість ремісії, менша 3 місяців, зберігалась у 74,4 % хворих II-а і у 36,4 % хворих II-б підгрупи ( $p < 0,001$ ). Поряд із цим встановлено скорочення сумарної тривалості загострень після лікування: менше 3 місяців спостерігалась частіше у хворих II-б (65,9 %) порівняно із такою у хворих II-а підгрупи (41,9 %) ( $p < 0,05$ ), а тривалість більше 6 місяців, навпаки, – рідше (4,6 % проти 18,6 %,  $p > 0,05$ ).

У хворих на БА із ЗМТ поряд із зростанням ОФВ<sub>1</sub>, МОШ<sub>75</sub> та ПШВ ( $p < 0,001$ ) порівняно із вихідним рівнем спостерігалась тенденція до збільшення ЖЄЛ, МОШ<sub>25-50</sub>. У пацієнтів із ВО зростали ОФВ<sub>1</sub> ( $p < 0,01$ ), МОШ<sub>50</sub> ( $p < 0,01$ ), МОШ<sub>75</sub> ( $p < 0,01$ ) і ПШВ

( $p < 0,001$ ), а ЖЄЛ мала також тенденцію до збільшення. Отже, запропонований метод лікування сприяв поліпшенню ФЗД, зменшуючи вірогідно обструктивні розлади.

Залучення до комплексного лікування СМ сприяло позитивній динаміці з боку ліпідного спектра крові: підвищенню ХС ЛПВЩ на 7,6 %, зниженню ХС на 10,5 % і ТГ – на 14 %. Частота порушень глікемії натще у хворих II-б підгрупи зменшувалась із 34,8 % до 17,4 % ( $p > 0,05$ ), а порушень ТТГ - із 41,7 % до 12,5 % ( $p < 0,05$ ). Отже, зменшення вмісту глюкози натще мало лише характер тенденції, а частота порушень ТТГ вірогідно зменшувалась. У хворих II-а підгрупи частота метаболічних порушень зберігалась на попередньому рівні.

СМ не впливав на вміст  $CD3^+$ ,  $CD8^+$  у хворих II-б підгрупи, у той час як вміст  $CD4^+$  наближався до контрольного показника. Рівень Т-супресорів у хворих II-б підгрупи ( $14,8 \pm 0,87$ ) %, як і у хворих II-а, залишався нижчим від показника у контролі, що сприяло збереженню ІРІ на підвищеному рівні.

Під впливом СМ виявлено зниження експресії молекул адгезії  $CD11b^+$  та  $CD54^+$ , яка наближалась до показника контролю, що узгоджується із механізмами дії статинів (Weber K.S. et al., 1997; Serrano C.V. et al., 2001). Рівень В-лімфоцитів ( $17,6 \pm 1,59$  %) та рецепторів ІgE -  $CD23^+$  ( $9,2 \pm 0,69$  %) був нижчим у хворих II-б підгрупи ( $p < 0,05$ ) порівняно із такою у II-а підгрупі. Експресія активаційних маркерів знижувалась:  $CD25^+$  до ( $15,3 \pm 1,18$ ) %, а HLA-DR<sup>+</sup>-молекул - до ( $27,6 \pm 1,61$ ) % у хворих, які отримували СМ, що свідчить про його протизапальну дію. Поряд із позитивним впливом СМ, який полягав у зниженні активності запального процесу та ослабленні гуморальної ланки імунітету, не виявлено відмінностей у вмісті  $CD16^+$ ,  $CD45RA^+$  та  $CD71^+$  у хворих II-а і II-б підгруп.

Дослідження антигенного складу мембран НГ показало, що у хворих II-б підгрупи рівень експресії  $CD11b^+$  та  $CD16^+$  наближався до контрольного показника, чого не спостерігалось у хворих II-а підгрупи. Експресія активаційного маркера  $CD25^+$  знижувалась до ( $4,9 \pm 0,57$ ) %, але залишалась вищою за показник контролю та нижчою у порівнянні із такою у хворих II-а підгрупи ( $p < 0,001$ ). Отже, доповнення лікування хворих на БА у поєднанні із ВТЖ СМ забезпечувало більш вагоме зниження кількості НГ, що експресують  $CD11b^+$ ,  $CD16^+$  та  $CD25^+$  у порівнянні із ЗПЛ.

Протизапальна ступенева терапія у поєднанні із С<sub>м</sub> сприяла більш вираженому зменшенню вмісту прозапальних цитокінів: ІЛ-6 ( $96 \pm 8,5$  пг/мл), ІЛ-8 ( $66 \pm 5,7$  пг/мл), ФНП- $\alpha$  ( $52 \pm 8,1$  пг/мл) та ІЛ-4 ( $34,7 \pm 3,94$  пг/мл) у порівнянні із хворими, які отримували лише ЗПЛ ( $p < 0,05$ ). Це можна пояснити тим, що, блокуючи ГМГ-КоА-редуктазу і попереджаючи утворення мевалонової кислоти, статини гальмують експресію ядерного фактора каппа, рекрутування запальних клітин у стінку судин та вироблення ними прозапальних цитокінів (Weber K.S. et al., 1997; Serrano C.V. et al., 2001; Братусь В.В. и соавт., 2004).

З боку апоптозу ІКК виявлено, що рівень апоптичних лімфоцитів і НГ у хворих II-б підгрупи наближався до контрольного показника, що супроводжувалося зростанням експресії маркера готовності до апоптозу.

Залучення С<sub>м</sub> сприяло статистично достовірній позитивній динаміці як з боку СПА та ЕПА, так і з боку білків гострої фази запалення:  $\alpha_1$ -ІІ і  $\alpha_2$ -МГ. Встановлено зниження вмісту інгібіторів плазміну до контрольного показника у хворих II-б підгрупи із ВО, чого не спостерігалося у хворих II-а підгрупи ( $p < 0,001$ ). ХЗФА у хворих II-б підгрупи із ВО вірогідно зростала, перевищуючи її рівень у хворих II-а підгрупи ( $p < 0,01$ ). Все це свідчить про ліквідацію зрушень у системі коагуляційного гемостазу та узгоджується з раніше отриманими даними щодо механізмів дії статинів (Глушко Л.В і співавт., 2004; Якимчук Р.В., 2004).

З метою ліквідації зрушень з боку імунної системи, підвищення клінічної ефективності ЗПЛ у хворих II-в та III-б підгруп було включено ПО. Встановлено зменшення частоти щоденних нападів, які виявлялися у 52,5 % хворих II-в підгрупи проти 76,7 % у хворих II-а підгрупи ( $p < 0,01$ ) і у 61,1 % хворих III-б підгрупи проти 82,1 % у хворих III-а підгрупи ( $p < 0,05$ ). Констатовано зменшення частоти нічних нападів: щодобові були у 7,5 % хворих II-в проти 25,6 % у хворих II-а підгрупи та у 14,8 % хворих III-б проти 31,5 % у хворих III-а підгрупи. Спостерігалися зміни у характеристиці нападів: рідше виявлялися тяжкі напади у хворих II-в і III-б підгруп (7,5 % і 14,8 % відповідно) у порівнянні із пацієнтами II-а і III-а підгруп (32,6 % і 42,9 % відповідно) ( $p < 0,01$ ).



Відмічено також збільшення сумарної тривалості періодів ремісії: ремісію тривалістю більше 3 місяців констатовано у 62,5 % хворих II-в підгрупи порівняно із 25,6 % у хворих II-а підгрупи ( $p < 0,01$ ), у 33,3 % хворих III-б підгрупи порівняно із 3,57 % у III-а підгрупі ( $p < 0,001$ ). Сумарна тривалість загострень, навпаки, скорочувалася і її тривалість, менша 3 місяців, констатована у 77,5 % хворих II-в підгрупі й у 76,8 % хворих III-б підгрупи, що вище у порівнянні із такою у хворих II-а і III-а підгруп ( $p < 0,001$ ). Тривалість загострень за 1 рік, вищу 6 місяців, виявлено лише у 7,5 % і 7,14 % хворих II-в і III-б підгруп відповідно, що було нижче за таку у хворих порівнюваних груп ( $p < 0,01$ ). Клінічну ефективність застосування ПО підтверджено зростанням  $ОФВ_1$ ,  $МОШ_{50}$ ,  $МОШ_{75}$  і ПШВ у хворих II-в і III-б підгруп ( $p < 0,01$ ).

Дослідження впливу ПО на клітинний імунітет у хворих II-в і III-б підгруп показало зростання кількості Т-лімфоцитів до  $(54,2 \pm 4,29) \%$  та  $(54,3 \pm 3,89) \%$ , Т-супресорів - до  $(24,3 \pm 1,32) \%$  та  $(25,9 \pm 2,26) \%$  відповідно. Одночасно відбувалась нормалізація ІРІ, що підтверджує дані літератури щодо механізмів впливу ПО (Мастернак Ю.А. и соавт., 2002; Чоп'як В.В. і співавт., 2003). Експресія  $CD11b^+$  наближалася до показника у ПЗО, а експресія  $CD54^+$  знижувалася до  $(39,4 \pm 3,54) \%$  та до  $(39,2 \pm 3,31) \%$ , відповідно, і була нижчою за таку у порівнюваних групах ( $p < 0,01$ ). Активація клітинного імунітету виявлялася зростанням вмісту  $CD16^+$  до  $(16,4 \pm 1,45) \%$  та  $(16,9 \pm 1,38) \%$  відповідно. Рівень В-лімфоцитів становив  $(21,8 \pm 2,12) \%$  та  $(19,6 \pm 1,74) \%$  відповідно, а  $CD23^+$  -  $(7,4 \pm 0,06) \%$  та  $(6,4 \pm 0,07) \%$ , що було нижчим у порівнянні із таким у пацієнтів II-а і III-а підгруп ( $p < 0,001$ ). Експресія  $CD25^+$  та  $HLA-DR^+$ -молекул наближалася до показника у ПЗО.

З боку НГ виявлено наближення до контрольного показника експресії молекул адгезії  $CD11b^+$ ,  $CD16^+$ , зниження активаційного маркера  $CD25^+$  ( $p < 0,001$ ).

Отже, застосування ПО ліквідувало зрушення, зумовлені негативними ефектами наявності ВО і МС у хворих на БА, який проявився підвищенням кількості Т-лімфоцитів, клітин із цитотоксичними властивостями, нормалізацією хелперно-супресорної рівноваги, зниженням експресії адгезивних молекул та активаційних маркерів лімфоцитів і нейтрофілів.

Вплив ПО на цитокінову регуляцію виявився у хворих II-в і III-б підгруп зниженням вмісту ФНП- $\alpha$  до  $(53,2 \pm 5,64)$  пг/мл і  $(63,5 \pm 6,98)$  пг/мл відповідно, ІЛ-6 до  $(104 \pm 9,9)$  пг/мл та  $(105 \pm 11,3)$  пг/мл відповідно, що було нижчим у порівнянні із таким у хворих II-а і III-а підгруп ( $p < 0,001$ ). Вміст ІЛ-8 та ІЛ-4 наближався до показника контролю. Це співвідносно із даними інших авторів щодо впливу ПО на продукцію прозапальних цитокінів (Петров Р.В. и соавт., 2000; Дьяконова В.А. и соавт., 2002). Цікаві результати отримані щодо вмісту ІФН- $\gamma$ : він мав тенденцію до підвищення у хворих II-в підгрупи і знижувався у хворих III-б підгрупи, наближаючись до норми.

Проведене лікування у хворих II-в і III-б підгруп сприяло підвищенню рівня апоптичних лімфоцитів та нейтрофілів, експресії маркера готовності до апоптозу на мононуклеарах та НГ до показника контролю, що розкриває один із механізмів його протизапальної дії.

Вважаємо, що результатом впливу ПО на клітинно-молекулярні та цитокінові механізми запалення був його позитивний клінічний ефект, який виявився у вірогідному зменшенні частоти денних і нічних нападів, збільшенні сумарної тривалості ремісії та скороченні тривалості загострень за 1 рік, зменшенні обструктивних розладів у порівнянні із хворими II-а і III-а підгруп.

Зважаючи на те, що ВО є і ключовим чинником виникнення МС, і чинником, який водночас здатний обтяжувати перебіг БА, ми використали РДТ з метою зменшення маси тіла. Аналізуючи клінічні зміни у хворих на БА у поєднанні із ВО (II-г підгрупа), ми встановили зменшення частоти денних і нічних нападів ( $p < 0,05$ ). У порівнянні із хворими II-а підгрупи тривалість ремісії більше 3 місяців була частішою у хворих II-г підгрупи ( $p < 0,01$ ), а короткі ремісії (1-2 місяці) були рідшими ( $p < 0,05$ ). Мінімальна тривалість загострень виявлялася частіше у хворих II-г підгрупи ( $p < 0,05$ ).

У кінці розвантажувального періоду у хворих II-г підгрупи вірогідно зростали показники: ОФВ<sub>1</sub> ( $68,4 \pm 2,76$  %), МОШ<sub>50</sub> ( $54,4 \pm 3,41$  %), МОШ<sub>75</sub> ( $53,7 \pm 2,63$  %), ПШВ ( $67,4 \pm 3,49$  %). На відміну від базисного та комплексного лікування із залученням СМ, РДТ сприяла підвищенню ЖЄЛ до  $(72,6 \pm 2,95)$  % ( $p < 0,05$ ).

Встановлено зниження систолічного АТ на 13,3 %, діастолічного – на 15 %. Середня маса тіла пацієнтів зменшувалася на 7,6 %, а ІМТ – на 2,6 кг/м<sup>2</sup>.

Описаний коригувальний вплив РДТ на ліпідний обмін (Лисенко М.В и др., 1999) проявився зниженням вмісту ХС до  $(5,3 \pm 0,04)$  ммоль/л, ТГ – до  $(1,6 \pm 0,01)$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) та підвищенням рівня ХС ЛПВЩ до  $(1,2 \pm 0,01)$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Частота порушень вуглеводного обміну зменшувалася: глікемія натще не виявлялася, а порушення ГТГ було у 17,1 % проти 40 % до початку лікування.

Як відомо, РДТ стимулює синтез ендogenous кортизолу та сприяє зниженню потреби організму в екзогенних ГКС (Кокосов А.Н. и др., 1998). Після закінчення РДТ у 14,3 % хворих вдалося відмінити системні ГКС, а у 20 % - зменшити їх дозу.

Встановлено зростання вмісту Т-лімфоцитів із  $(42,6 \pm 4,41)$  % до  $(54,8 \pm 4,72)$  % ( $p < 0,05$ ), Т-супресорів із  $(13,8 \pm 1,35)$  % до  $(24,1 \pm 2,12)$  % ( $p < 0,001$ ) та CD16<sup>+</sup> із  $(9,6 \pm 0,48)$  % до  $(17,9 \pm 1,64)$  % ( $p < 0,001$ ), що свідчить про підвищення неспецифічної резистентності організму на фоні РДТ.

Гіпосенсибілізуюча та гіпоалергенна дія РДТ підтверджена зниженням вмісту В-лімфоцитів до  $(15,8 \pm 1,47)$  % та експресії рецепторів IgE до  $(6,3 \pm 0,42)$  %. Позитивний ефект РДТ полягав у пригніченні активації лімфоцитів: експресія CD25<sup>+</sup> знижувалася до  $(11,6 \pm 1,02)$  %, HLA-DR<sup>+</sup>-молекул до  $(26,9 \pm 2,84)$  %. Поряд із цим зменшувалася експресія молекул адгезії CD11b<sup>+</sup> до  $(29,9 \pm 2,44)$  % і CD54<sup>+</sup> до  $(35,8 \pm 3,25)$  % та кількість НГ, що експресують CD11b<sup>+</sup> ( $32,5 \pm 2,16$  %), CD16<sup>+</sup> ( $23,4 \pm 1,58$  %) та CD25<sup>+</sup> ( $5,9 \pm 0,89$  %). Аналіз показників клітинного імунітету через 3 місяці після проведеного лікування показав, що усі показники не зазнавали вірогідних змін у порівнянні із такими наприкінці відновного періоду.

Таким чином, застосування РДТ у лікуванні хворих на БА у поєднанні із ВО сприяло більш повній ліквідації зрушень з боку імунної системи завдяки підвищенню кількості Т-лімфоцитів, цитотоксичних клітин, відновленню клітинного складу ІКК, їх функціональної активності, сприяючи зменшенню виразності системного запального процесу та посиленню неспецифічної резистентності організму.

Застосування РДТ сприяло зниженню вмісту ІЛ-8 до  $(69,3 \pm 6,4)$  пг/мл, ІЛ-6 - до  $(126 \pm 13,8)$  пг/мл та ФНП-α - до  $(73 \pm 6,4)$  пг/мл, що було нижчим у порівнянні із показниками у хворих II-а підгрупи ( $p < 0,01$ ). Вміст маркера Th<sub>2</sub>-хелперів – ІЛ-4 після РДТ становив  $(35 \pm 2,41)$  пг/мл і був нижчим за такий у хворих II-а підгрупи ( $p < 0,01$ ). РДТ

сприяла також ліквідації існуючого дефіциту ІФН- $\gamma$ . Це розкриває один із протиалергічних механізмів, описаних раніше, дії РДТ у хворих на БА (Кокосов А.Н. и соавт., 1998; Маслова Л.А. и соавт., 2001). Таким чином, включення до комплексної терапії хворих на БА у поєднанні із ВО РДТ сприяло, поряд із зменшенням маси тіла пацієнтів, зниженню продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ), ІЛ-4, нормалізації вмісту ІФН- $\gamma$  і відповідно більш повній ліквідації запалення.

Встановлено зростання вмісту апоптичних лімфоцитів ( $8,1 \pm 0,59$  %) та нейтрофілів ( $7,2 \pm 0,16$  %), що було вищим за такий показник у хворих II-а підгрупи ( $p < 0,05$ ) та експресії на них CD95<sup>+</sup> ( $29,3 \pm 2,17$  % та  $9,8 \pm 0,24$  % відповідно). Зважаючи на те, що на фоні РДТ посилення апоптозу ІКК супроводжувалося посиленням на них експресії рецептора активаційного апоптозу, можна думати, що даний метод лікування стимулює Fas-залежні механізми апоптозу, що є одним із механізмів позитивного впливу РДТ.

З боку системи протеолізу виявлено підвищення ХЗФА та зниження вмісту інгібіторів плазміну до ( $204 \pm 11,7$ ) ум. од. у порівнянні із таким у хворих II-а підгрупи ( $p < 0,05$ ). Тобто на протигагу ЗПЛ РДТ зменшує виразність змін у системі протеолізу, що, на нашу думку, є одним із механізмів настання більш тривалої клінічної ремісії.

Таким чином, у хворих на БА у поєднанні із ВО виявлено такі позитивні ефекти РДТ: відновлення складу ІКК, зниження експресії молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>) та активаційних маркерів лімфоцитів (CD25<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>), що забезпечує протизапальну дію; зниження вмісту В-лімфоцитів, ІЛ-4 та експресії рецепторів IgE – гіпоалергенну дію; підвищення загальних і цитотоксичних Т-лімфоцитів – імуномодулюючу дію; нормалізація експресії CD11b<sup>+</sup> і CD16<sup>+</sup> та ліквідація гіперактивації НГ; зниження продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ), ІЛ-4 та підвищення рівня ІФН- $\gamma$ ; підвищення вмісту апоптичних лімфоцитів і нейтрофілів, експресії маркерів готовності до апоптозу; зростання ХЗФА та зниження вмісту інгібіторів плазміну.

Проведені дослідження у хворих на тяжку БА, ускладнену синдромом Іценко-Кушинга, показали наявність Т-клітинного імунодефіциту ( $37,2 \pm 2,64$  %), зниження вмісту цитотоксичних клітин: CD8<sup>+</sup> ( $12,6 \pm 1,17$  %); CD16<sup>+</sup> ( $8,6 \pm 0,52$  %); гіперекспресії адгезивних молекул: CD11b<sup>+</sup> ( $43,4 \pm 3,45$  %), CD54<sup>+</sup> ( $48,9 \pm 4,13$  %) та активаційних

маркерів лімфоцитів: CD25<sup>+</sup> (29,6±1,92 %), HLA-DR<sup>+</sup> (34,8±2,69 %), підвищення В-лімфоцитів (38,2±2,18 %) та рецепторів до IgE (11,6±1,13 %). Порівняння показників клітинного імунітету між хворими на БА у поєднанні із МС (III-а підгрупа) та хворими на БА, ускладнену синдромом Іценко-Кушинга (IV-а підгрупа), не виявило вірогідних відмінностей за досліджуваними показниками до початку лікування. Після ЗПЛ у хворих III-а підгрупи спостерігалось вірогідне зниження вмісту В-лімфоцитів та експресії маркерів активації (CD25<sup>+</sup> і HLA-DR<sup>+</sup>), чого не відбувалося у хворих IV-а підгрупи. Залучення ПО до лікування хворих IV-б підгрупи сприяло зростанню вмісту цитотоксичних Т-лімфоцитів (p<0,01), зниженню експресії CD11b<sup>+</sup> (p<0,001), CD54<sup>+</sup> (p<0,05) та вмісту В-лімфоцитів (p<0,05). Незважаючи на проведене лікування, зберігався дефіцит загальних Т-лімфоцитів (42,7±3,24 %), Т-хелперів (34,3±2,98 %), незмінною залишалася експресія активаційних маркерів: CD23<sup>+</sup> (9,1±0,72 %), HLA-DR<sup>+</sup> (32,6±2,94 %), CD25<sup>+</sup> (27,2±2,19 %). Таким чином, залучення ПО до комплексного лікування хворих на тяжку БА, ускладнену синдромом Іценко-Кушинга, не забезпечувало належної імунологічної ефективності. Це стосувалося і впливу ПО на продукцію прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-6, ІФН-γ) та ІЛ-4, рівень яких суттєво не змінювався у ході лікування. Застосування ПО мало незначний ефект щодо посилення протизапальної активності ГКС, який виявився лише на прикладі суттєвого зниження вмісту ІЛ-8 (99±8,61 пг/мл).

У хворих IV-а та IV-б підгруп встановлено підвищення СПА та ЕПА крові, що є свідченням високої дегрануляційної активності нейтрофілів та маркером активності запальної реакції. СПА та ЕПА вірогідно знижувались у хворих IV-б підгрупи (p<0,05), чого не спостерігалось у хворих IV-а підгрупи. Це, на нашу думку, пов'язане із гальмуванням продукції ІЛ-8, який є дегранулятором НГ (Симбирцев А.С., 2004), а також прямою дією ГКС на продукцію ензимів (еластази, колагенази тощо) (Федосеев Г.Б., 1998). ХЗФА підвищувалася до такої у ПЗО. У хворих IV-а підгрупи зберігалися на підвищеному рівні СПА (38,2±3,45 мкмоль/хв×л), ЕПА (321±13,2 МО/мл), вміст інгібіторів плазміну (231±9,8 ум. од.) та α<sub>1</sub>-ІІІ (2,4±0,12 г/л). У пацієнтів IV-б підгрупи наближався до норми вміст α<sub>1</sub>-ІІІ, а рівні СПА (31,2±2,61 мкмоль/хв×л), ЕПА (216±17,2

МО/мл) та інгібіторів плазміну ( $229 \pm 12,9$  ум. од.) залишалися також вірогідно вищими за показник у контролі. Отже, ні ЗПЛ, ні залучення до нього ПО не сприяли повній ліквідації зрушень з боку системи протеолізу.

Запропоновані та апробовані нами програми лікування мають виражений терапевтичний вплив на основні патогенетичні ланки формування обтяжливого впливу ВО та МС на перебіг БА. Їм притаманні простота, доступність, можливість застосування їх у стаціонарних і амбулаторних умовах, висока клінічна ефективність, відсутність побічної дії. Наведені аргументи дозволяють рекомендувати залучення СМ та РДТ до комплексного лікування хворих на БА у поєднанні із ВТЖ як з метою попередження формування повного МС, так і з метою корекції відзначених ланок патогенезу обтяжливого впливу ожиріння на перебіг БА, а використання ПО – для корекції виявлених імунних розладів у хворих на БА у поєднанні із ВО і МС.

### **13 СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХОЗЛ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНОГО КОНТРОЛЮ СТАТИНАМИ**

Обстежено 126 хворих на ХОЗЛ II і III стадії у віці 42-69 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні Сумської обласної клінічної лікарні та амбулаторному - у пульмонологічному кабінеті цієї ж лікарні за період 2007-2009 років. Всі пацієнти звертались із приводу загострення основного захворювання та на момент обстеження не отримували адекватної базисної терапії.

Одним із самих інформативних маркерів активності запального процесу при ХОЗЛ є СРБ, який стимулює експресію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ), хемокинів, активує функцію імунокомпетентних клітин, експресію адгезивних молекул, що активує запальний каскад (Wouters E.F., 2006; Perys M.V., 2006; Sin D.D., 2008). Рівні СРБ у хворих на ХОЗЛ пов'язані із рівнем смертності та є незалежним предиктором смертності цих хворих (Man S.F., 2005; De Torres J.P., 2006; Anderson G.P., 2006; Karadag F., 2008).

Встановлено підвищення вмісту СРБ до  $(7,3 \pm 0,12)$  мг/л у хворих I-а групи ( $p < 0,001$ ) та до  $(8,4 \pm 1,42)$  мг/л у хворих II-а групи ( $p < 0,05$ ), що вірогідно вище за показник у контролі ( $p < 0,05$ ). Це співзвучно із даними інших авторів, які встановили, що рівень СРБ зростає у міру зниження ОФВ<sub>1</sub> (Gan W.Q., 2004). Отже, концентрація СРБ була вищою у хворих на ХОЗЛ, ніж у здорових, і зростала у міру прогресування захворювання. Підтвердженням взаємозв'язку між рівнем СРБ і тяжкістю перебігу ХОЗЛ є тісний позитивний взаємозв'язок виявлено між концентрацією СРБ та ОФВ<sub>1</sub> у хворих I-а ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ) та II-а груп ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ). Вплив СРБ може реалізовуватись через ацетилхолін-залежні механізми, оскільки він здатний зв'язувати ацетилхолін, впливати на його фізіологічну активність і розщеплення холінестеразою (Назаров П.Г., 2006), що відіграє важливу роль у формуванні бронхіальної обструкції.

Прозапальні цитокіни ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$  відіграють важливу роль у патогенезі запалення при ХОЗЛ, визначають специфічність механізмів розвитку даного захворювання (Takabatake N., 2000; Sin D.D., 2008; Бархатова Д.А., 2008). У нашому дослідженні виявлено збільшення вмісту ФНП- $\alpha$  у хворих I-а групи до  $(37,4 \pm 6,19)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), а у хворих II-а групи – до  $(75,2 \pm 15,3)$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Це свідчить про залучення імунозапальної відповіді до патогенезу загострення даного захворювання, оскільки ФНП- $\alpha$  контролює ступінь інфільтрації стінки бронхів нейтрофілами та є медіатором, що відповідає за хронізацію запалення (De Godoy I., 1996; Profita M., 2003). Підвищення вмісту даного цитокіну у хворих II-а групи у порівнянні із таким у хворих I-а групи ( $p < 0,05$ ) свідчить про те, що продукція ФНП- $\alpha$  збільшувалась у міру наростання тяжкості перебігу ХОЗЛ та прогресування бронхіальної обструкції. Взаємозв'язок рівня ФНП- $\alpha$  та тяжкості перебігу ХОЗЛ підтверджено наявністю зворотного зв'язку між рівнем ФНП- $\alpha$  та ОФВ<sub>1</sub> у хворих I-а та II-а груп ( $r_1 = -0,29$ ;  $p_1 < 0,05$ ;  $r_2 = 0,36$ ;  $p_2 < 0,05$ ).

ІЛ-6 – прозапальний цитокін, що викликає запальні ефекти. Встановлено підвищення ІЛ-6 в індукованому мокротинні, БАЛ і крові пацієнтів із ХОЗЛ, особливо у фазу загострення (Man S.F., 2005; Bucchioni E., 2003; Carpagnano G.F., 2004). При дослідженні рівня ІЛ-6 - білка гострої фази запалення, індуктора синтезу

СРП у печінці (Симбирцев А.С., 2004) виявлено його підвищення у хворих I-а групи до  $(124,6 \pm 25,7)$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), а у хворих II-а групи – до  $(179,4 \pm 26,9)$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), що у 2,8 та у 4 рази, відповідно, перевищувало показник контролю  $(45,2 \pm 4,92)$  пг/мл.

Дослідження вмісту наступного цитокіну ІЛ-8 зумовлене тим, що він є хемоатрактантом для нейтрофілів та еозинофілів, реалізовує свої функції на початкових етапах запалення та сприяє підтриманню його у бронхолегеневій системі (Анциферова М.А., 2002; Швыдченко М.Н., 2005). Вміст ІЛ-8 у плазмі крові хворих I-а та II-а груп був підвищеним у 1,5  $(36,3 \pm 3,14)$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та у 2 рази  $(49,6 \pm 6,43)$  пг/мл у порівнянні із контролем відповідно у хворих обох груп.

Визначення маркерів системного запалення є важливим не лише для оцінки ступеня активності запального процесу, а і для оцінки ефективності лікування (Прибылов С.А., 2007). У динаміці лікування встановлено зниження вмісту СРБ у хворих I-а та II-а груп до  $(6,2 \pm 0,42)$  мг/л,  $p < 0,05$ ) та  $(7,5 \pm 0,61)$  мг/л,  $p < 0,001$ ) відповідно, а через 3 місяці встановлено наближення вмісту СРБ у пацієнтів I-а групи  $(5,9 \pm 0,46)$  мг/л до показника контролю, а у пацієнтів II-а групи рівень СРБ залишався на підвищеному рівні  $(6,3 \pm 0,56)$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Це стверджує те, що рівень СРБ у хворих із III стадією ХОЗЛ зберігається на підвищеному рівні при стабільному перебігу, що у свою чергу свідчить про подальшу персистенцію запалення.

Встановлено зниження на фоні лікування рівня ФНП- $\alpha$  до показника контролю лише у хворих I-а групи  $(30,1 \pm 4,08)$  пг/мл, а у хворих II-а групи залишався на підвищеному рівні  $(55,7 \pm 9,51)$  пг/мл у порівнянні з контролем ( $p < 0,01$ ) та таким у хворих I-а групи ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці рівень ФНП- $\alpha$  зберігався на підвищеному рівні у хворих II-а групи у порівнянні із контролем ( $p < 0,01$ ) та таким у хворих I-а групи ( $p < 0,05$ ).

Рівень ІЛ-6 знижувався у порівнянні із вихідним рівнем у хворих I-а групи до  $(65,2 \pm 12,5)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів II-а групи – до  $(99,7 \pm 13,6)$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), що перевищувало показник контролю ( $p < 0,001$ ). через 3 місяці він наближався до



контрольного показника у хворих I-а групи, а у хворих II-а групи залишався на підвищеному рівні у порівнянні із контролем ( $p < 0,01$ ).

Вміст ІЛ-8 у хворих I-а групи зменшувався, наближаючись до показника у контролі, а у хворих II-а групи залишався вірогідно вищим за такий у контролі ( $p < 0,01$ ) та у порівнянні із таким у хворих I-а групи ( $p < 0,05$ ). ІЛ-8 сприяє міграції різних типів лейкоцитів у слизову оболонку бронхів, виділенню гістаміну із базофілів (Чалый Ю.В., 2002), тим самим підтримуючи запальний процес у бронхах.

Комплексне визначення вмісту маркерів запалення у сироватці крові хворих на ХОЗЛ служить маркером виразності запальної реакції та повинне стати критерієм індивідуального підходу до адекватної протизапальної терапії ХОЗЛ. Базисне лікування ХОЗЛ у пацієнтів із II та III стадією сприяло зменшенню вмісту маркерів запалення у сироватці крові. Це свідчить про те, що проведення базисної терапії у пацієнтів із II стадією ХОЗЛ не забезпечує досягнення цільових рівнів маркерів запалення, а залучення до базисного лікування інгаляційними глюкокортикоїдами при III стадії ХОЗЛ також не корегує до норми глибинні механізми запалення у даного контингенту хворих. Наявність персистуючого системного запального процесу повинна стати підставою для модифікації загальноприйнятого методу лікування шляхом доповнення його препаратами із протизапальною дією.

Підсумовуючи отримані результати, слід відмітити, що при ХОЗЛ реєструється активний запальний процес як при загостренні, так і при стабільному перебігу захворювання, що підтверджується гіперцитокінемією за рахунок прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ) і підвищеного рівня СРБ. Характер змін маркерів запалення при ХОЗЛ має чітку тенденцію до збільшення по мірі прогресування захворювання та визначає важливу роль СРБ та цитокінопосередкованих механізмів в патогенезі даного захворювання та в механізмах його прогресування.

Згідно даних проведених досліджень з вивчення ролі Т-лімфоцитів у патогенезі ХОЗЛ встановлено, що дана патологія є лімфоцитозалежною запальною реакцією за типом  $CD8^+$ -відповіді. Встановлено тісний кореляційний зв'язок між рівнем топічних  $CD8^+$ -лімфоцитів і тяжкістю бронхіальної обструкції (Wouters E.F., 2002). Стосовно системних  $CD8^+$ -лімфоцитів, то вони менш вивчені, але результати проведених

досліджень свідчать також про аномальне функціонування циркулюючих Т-лімфоцитів (Barnes P.J., 2003; Di Stefano A., 2002).

Дослідження змін з боку субпопуляцій Т-лімфоцитів периферичної крові у хворих I-а та II-а груп показало, що рівень загальних Т-лімфоцитів не відрізнявся від показника контролю у хворих I-а групи, а у хворих II-а групи був нижчим за такий у контролі ( $37,3 \pm 2,49$  %) ( $p < 0,05$ ) та у хворих I-а групи ( $p < 0,05$ ). Вміст Т-хелперів та Т-супресорів був зниженим у хворих обох груп, причому їх рівні були вірогідно нижчими у хворих II-а групи у порівнянні із такими у хворих I-а групи ( $p < 0,05$ ). Отримані дані співзвучні із даними Кубишевої Н.І. та ін. (2007), Wouter E.F. (2005), які поряд із констатацією зменшення вмісту  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  виявили кореляцію числа цитотоксичних Т-клітин і тяжкості бронхіальної обструкції. Це на думку більшості авторів пов'язано із їх посиленою міграцією із циркулюючого русла в легеневу тканину під впливом цитокінів і оксидантного стресу (Куйбишева Н.И. и др., 2007; Маянский А.Н., 2003).

Імунорегуляторний індекс не змінювався у хворих I-а групи за рахунок одночасного зниження вмісту Т-хелперів та Т-супресорів, збільшувався у хворих II-а групи за рахунок більш вираженого зниження рівня Т-супресорів у порівнянні із Т-хелперами. Дослідження вмісту натуральних кілерів в крові є важливим, оскільки вони забезпечують «першу лінію захисту» вірусних та інших інфекційних агентів. Зменшення кількості клітин із мембранним антигеном натуральних кілерів ( $CD16$ ) встановлено у пацієнтів I-а та II-а груп, що співзвучно із даними інших авторів, причому їх кількість була однаковою як у крові, так і в легеневій паренхімі (Rennard S.I., 2004; de Bree G.J., 2005).

Низкою досліджень у хворих на ХОЗЛ встановлено підвищення рівня молекул сімейства міжклітинної адгезії на нейтрофілах та мононуклеарах периферичної крові (Noguera A, 2004; Александров А.В., 1997). Молекули адгезії ( $CD11b^+$ ,  $CD54^+$ ) забезпечують міжклітинну взаємодію та необхідні для міграції лейкоцитів в ділянку запалення, їх помірна експресія необхідна при локалізації та ліквідації запальних реакцій, а знижена навпаки сприяє хронізації запалення. У випадку вираженого підвищення експресії  $CD54^+$  -антигенів посилюється руйнування тканин, що може

служити причиною прогресування хронічного запалення (Александров А.В., 1997). Експресія CD54<sup>+</sup>-антигенів була підвищеною у хворих I-а групи до (43,6±4,03) % та до (52,6±3,68) % у хворих II-а групи. Експресія CD11b<sup>+</sup> у хворих I-а та II-а груп зростала до (32,5±3,31) % та (43,6±3,68) % (p<0,05) відповідно. Це свідчить про підвищену функціональну активність клітинної ланки імунітету та може сприяти посиленому руйнуванню тканин легень та прогресуванню запалення.

CD38<sup>+</sup>-антиген також функціонує як молекула адгезії та регулює переміщення попередників дентритних клітин із крові в тканини і міграцію зрілих дентритних клітин із зон запалення в лімфатичні вузли, має ферментативну активність, має здатність регулювати активацію лімфоцитів і їх ефекторних функцій і таким чином приймає участь в реалізації імунних реакцій (Allesio M., 1990). Рівень CD38<sup>+</sup>-Т-лімфоцитів крові в обстежених пацієнтів був підвищений лише у хворих II-а групи (35,9±3,42) % (p<0,05).

Рівень маркерів активації Т-лімфоцитів CD25<sup>+</sup> був підвищений у хворих I-а та II-а груп до (16,8±1,44) % та (28,4±2,64) % відповідно, що може свідчити про розвиток гіперергічної імунної відповіді.

Дослідження клітинно-молекулярних механізмів запалення у фазу запалення у хворих обстежених груп показав, що у хворих із III стадією захворювання у порівнянні із хворими із II стадією були більш виражені порушення, які полягали у вірогідному зниженні загальних Т-лімфоцитів, їх Т-хелперної та Т-супресорної субпопуляцій, клітин-кілерів (CD16<sup>+</sup>) поряд із вищими рівнями молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>), активаційних маркерів (CD25<sup>+</sup>), що, у цілому, може призводити до хронізації та посилення запального процесу та прогресування захворювання.

Через 2 тижні від початку лікування виявлено зниження рівнів експресії активаційних маркерів лімфоцитів (CD25<sup>+</sup>), молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup> та CD54<sup>+</sup>) у хворих обох груп, збереження на низькому рівні вмісту CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>. Так, у хворих I-а групи залишались вірогідно нижчими вміст CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, а експресія маркерів активації CD25<sup>+</sup> - вищою за аналогічний показник у контролі. У пацієнтів II-а групи залишався вірогідно нижчим вміст CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, а вірогідно вищим -

CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, причому, рівень CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD11b<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> був вірогідно відмінним від аналогічних показників у хворих на ХОЗЛ II стадії.

Аналіз показників через 3 місяці від початку базисного лікування показав, що у пацієнтів I-а групи рівні загальних Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів та імунорегуляторний індекс наближались до контрольних величин. У пацієнтів II-а групи залишались зниженими рівні загальних Т-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ), цитотоксичних Т-лімфоцитів ( $p < 0,001$ ), вищим за показник у контролі зберігався імунорегуляторний індекс ( $p < 0,001$ ).

Рівень експресії молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>) у хворих I-а групи наближався до контрольних показників, а у пацієнтів II-а групи рівень експресії CD11b<sup>+</sup> та CD54<sup>+</sup> залишався на підвищеному рівні ( $40,3 \pm 3,01$ ) % та ( $41,2 \pm 3,04$ ) % відповідно у порівнянні із контролем ( $p < 0,05$ ) і з таким у хворих I-а групи ( $p < 0,05$ ). Експресія молекул адгезії CD38<sup>+</sup> та CD45RA<sup>+</sup> наближалась до показника ПЗО. Рівень експресії активаційних маркерів CD25<sup>+</sup> у хворих II-а групи залишався удвічі вищим за показник у ПЗО ( $p < 0,001$ ) і вищим за такий у хворих I-а групи ( $p < 0,001$ ).

Поряд із мононуклеарами в запальний процес при ХОЗЛ залучаються нейтрофіли, на яких підвищується експресія поверхневих молекул адгезії CD11b, що є одним із маркерів їх активації (Noguera A., 2004). У хворих I-а та II-а груп виявлено підвищення кількості НГ, що експресують CD11b<sup>+</sup> до ( $37,4 \pm 3,24$ ) % ( $p < 0,05$ ) та до ( $52,3 \pm 3,46$ ) % ( $p < 0,05$ ), відповідно. Відомо, що ІЛ-8 має здатність виступати у якості хемоатрактанту для нейтрофілів та є їх активатором та специфічним дегранулятором нейтрофілів (Анциферова М.А., 2002; Тополян А.А., 2001). Встановлено позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-8 та експресією CD11b<sup>+</sup> у хворих I-а ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ) та II-а груп ( $r = 0,37$ ;  $p < 0,05$ ), що можна пояснити стимулюючим впливом ІЛ-8 на адгезивну здатність нейтрофілів, що співзвучно із даними інших авторів (Noguera A., 2004).

Встановлено, що у пацієнтів I-а та II-а груп кількість клітин, що експресують CD25<sup>+</sup>, перевищувала показник у контролі і становила ( $5,6 \pm 0,16$ ) % ( $p < 0,05$ ) та ( $12,6 \pm 1,34$ ) % ( $p < 0,05$ ), відповідно ( $p < 0,05$ ). Причому, експресія CD25<sup>+</sup> була вищою у хворих II-а-групи у порівнянні із такою у хворих I-а групи ( $p < 0,05$ ), що свідчить

про зростання функціональної активності нейтрофілів по мірі зростання тяжкості захворювання.

Дослідження взаємозв'язку між експресією CD25<sup>+</sup> нейтрофілів та ЕПА сироватки крові показало, що у хворих на ХОЗЛ II та III стадій існує позитивний середньої сили взаємозв'язок між ступенем активності нейтрофілів і рівнем ЕПА ( $r_1=0,33$ ;  $p_1<0,05$ ;  $r_2=0,39$ ;  $p_2<0,05$ ).

При обстеженні через 2 тижні та 3 місяці встановлено зниження експресії CD11b<sup>+</sup> та CD25<sup>+</sup> у хворих обох груп виявлено їх зниження, проте ці показники перевищували показник контролю ( $p<0,05$ ). Відомо, що активовані нейтрофіли виділяють ензими (еластаза, катепсин), які здатні руйнувати епітеліальні клітини, зумовлювати метаплазію келихоподібних клітин, деградувати колаген та протеоглікани при недостатній кількості інгібіторів. Тому збереження високого рівня активації НГ на фоні лікування є маркером вираженого деструктивного потенціалу у хворих на ХОЗЛ, що може сприяти прогресуванню захворювання та свідчить про гіперергічний характер їх функціональної активності, що можна трактувати як компенсаторну реакцію системи нейтрофільних гранулоцитів на фоні депресії клітинного імунітету.

Оцінка стану системи протеолізу показала зростання СПА та ЕПА у хворих I-а та II-а груп у порівнянні із контролем ( $p<0,05$ ), що може свідчити про де грануляційну активність нейтрофілів (Luo B.L., 2008; Higashimoto Y., 2009). Зважаючи на вагому роль еластази у персистенції запального процесу та у ремоделюванні дихальних шляхів (Stockley R.A., 2007), ми провели кореляційний аналіз взаємозв'язку між рівнем ЕПА та рівнем хемоатрактанту ІЛ-8. Встановлено вірогідний позитивний кореляційний зв'язок між ІЛ-8 та ЕПА у хворих I-а та II-а груп ( $r_1=0,42$ ;  $p_1<0,05$  та  $r_2=0,49$ ;  $p_2<0,05$ ); між ЕПА і ФНП ( $r_1=0,36$ ;  $p_1<0,05$  та  $r_2=0,39$ ;  $p_2<0,05$ ); між ЕПА і ІЛ-6 ( $r_1=0,31$ ;  $p_1<0,05$  та  $r_2=0,33$ ;  $p_2<0,05$ ); між ЕПА і СРБ ( $r_1=0,39$ ;  $p_1<0,05$  та  $r_2=0,41$ ;  $p_2<0,05$ ). Наявність взаємозв'язку між ЕПА та рівнями прозапальних цитокінів і СРБ свідчить про існування взаємозв'язку між рівнем активності системи протеолізу та вираженістю системного запального процесу у хворих на ХОЗЛ. Аналіз взаємозв'язку між рівнем ЕПА і ОФВ<sub>1</sub>, показав,

що ступінь активності нейтрофільної еластази знаходиться у зворотній залежності від показника бронхіальної обструкції – ОФВ<sub>1</sub> ( $r_1=-0,31$ ;  $p_1<0,05$  та  $r_2=-0,43$ ;  $p_2<0,05$ ). Тобто, чим тяжча бронхіальна обструкція, тим вища активність еластази, що співзвучно із даними інших авторів (Culpitt S.V., 2002; Morris A., 2008).

Дослідження вмісту інгібіторів протеїнази показало підвищення вмісту  $\alpha_1$ -ІІІ у хворих I-а та II-а груп у порівнянні із контролем ( $p<0,05$ ). В обстежених хворих підвищення  $\alpha_1$ -ІІІ становило 25 % у порівнянні із показником контролю у той час, як ЕПА зростала на 50 %, що свідчить про дисбаланс системи протеази-антипротеази у хворих на ХОЗЛ, що виникає внаслідок надлишкової активації протеїнази та водночас недостатнього зростання вмісту їх інгібіторів.

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та вмістом  $\alpha_1$ -ІІІ у хворих на ХОЗЛ I-а групи ( $r_1=0,34$ ;  $p_1<0,05$ ) та у хворих II-а групи ( $r_2=0,36$ ;  $p_2<0,05$ ); між рівнем ФНП- $\alpha$  та  $\alpha_1$ -ІІІ - слабкої сили позитивний зв'язок ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ) у хворих I-а групи, середньої сили ( $r=0,49$ ;  $p<0,05$ ) – у хворих II-а групи. Даний взаємозв'язок підтверджує роль гіперпродукції прозапальних цитокінів у підвищеному синтезі білка гострої фази запалення  $\alpha_1$ -ІІІ.

Вміст  $\alpha_2$ -МГ був підвищеним у хворих I-а та II-а груп до ( $2,55\pm 0,14$ ) г/л ( $p<0,05$ ) та до ( $2,68\pm 0,19$ ) г/л ( $p<0,05$ ), відповідно. Роль  $\alpha_2$ -МГ не обмежується його антипротеазними властивостями, оскільки він відіграє важливу роль в імунологічних реакціях, модуляції активності цитокінів, тощо (Зорин Н.А., 2004; Stockley R.A., 2007).

Аналіз показників системи протеолізу через 2 тижні на фоні лікування показав зменшення СПА у хворих I-а групи до ( $29,7\pm 1,81$ ) мкмоль/хв $\times$ л, ( $p<0,05$ ) і до ( $32,9\pm 1,69$ ) мкмоль/хв $\times$ л у хворих II-а групи ( $p<0,001$ ). ЕПА також зменшувалась у хворих I-а та II-а груп, але залишалась вищою за показник у контролі ( $p<0,01$ ). При цьому вірогідної відмінності між даними показниками у хворих I-а та II-а груп не виявлено. Відомо, що протизапальна терапія із використанням ГКС сприяє стабілізації мембран лізосом, зниженню виходу ферментів і судинної проникливості, зумовлюючи вазоконстрикцію та зменшення ексудації (Soriano J.B.,

2003; Falk J.A., 2008). Проте, не зважаючи на проведену протизапальну терапію, рівні СПА і ЕПА зберігались на підвищеному рівні через 2 тижні від початку лікування.

Протизапальний ефект базисної терапії у хворих на ХОЗЛ проявлявся у зменшенні вмісту  $\alpha_1$ -ІІІ у хворих I-а (до  $1,84 \pm 0,02$  г/л) ( $p < 0,001$ ) та у хворих II-а груп ( $1,66 \pm 0,07$  г/л). Динаміка рівня  $\alpha_2$ -МГ показала його зниження із наближенням до показника контролю у хворих I-а групи ( $2,38 \pm 0,08$ ) г/л та до ( $2,35 \pm 0,09$ ) г/л у хворих II-а групи ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників системи протеолізу через 3 місяці від початку базисного лікування показав наближення до показника у контролі рівнів СПА,  $\alpha_1$ -ІІІ та  $\alpha_2$ -МГ у хворих обох груп. У пацієнтів II-а групи зберігалась на підвищеному рівні ЕПА ( $p < 0,05$ ), що може сприяти персистенції запального процесу, розвитку і/чи прогресуванню емфізематозних змін легень, ремоделюванню дихальних шляхів.

Зважаючи на збереження маркерів системного запалення на підвищеному рівні на фоні стабільного перебігу до лікування хворих на ХОЗЛ було включено симвастатин, який здатний гальмувати індуковану сигаретним димом емфізему через супресію запалення і ММП-9 (Lee J.H. et al., 2005), має позитивний протизапальний близький та віддалений ефекти (Mancini G.B., 2006; Barr R.G., 2009), знижує рівень СРБ – маркера летальності від серцево-судинних захворювань і ХОЗЛ (Albert A.M., 2001; Soyseth V., 2007; Lee T.M., 2008), гальмує виділення ІЛ-17 та ТФР при нейтрофільному запаленні в легенях, зменшуючи його вираженість та сповільнюючи процеси ремоделювання дихальних шляхів (Murphy D.M., 2008).

Проведено вивчення впливу симвастатину у поєднанні із базисним лікуванням у хворих на ХОЗЛ II та III стадій на основні клінічні прояви захворювання. Клінічну ефективність оцінювали за вираженістю клінічних симптомів ХОЗЛ (кашель, кількість мокротиння, характеристика мокротиння, задишка), а також - за аускультативною картиною захворювання та показниками ФЗД.

Клінічна картина ХОЗЛ у пацієнтів I групи ХОЗЛ характеризувалась наявністю кашлю у всіх обстежених пацієнтів, який був помірно вираженим у переважній більшості хворих I-а та I-б груп (у 66,7 % та у 65,6 % пацієнтів відповідно).

Кількість мокротиння за добу найбільш часто (у 50 % пацієнтів I-а групи та у 53,1 % I-б групи) становила менше 50 мл; у більшості пацієнтів мокротиння було світлого жовто-зеленого кольору (у 53,3 % і 53,1 % пацієнтів відповідно). При аускультатії вислуховувались переважно дифузні множинні сухі хрипи у 66,7 % пацієнтів I-а групи та у 68,8 % I-б групи. Задишка у переважній більшості пацієнтів I-а та I-б груп (53,3 % та 56,3 % відповідно) виникала при швидкій ході або при значному фізичному навантаженні (у 30 % та 28,1 % відповідно).

Аналіз клінічних показників у балах показав, що виразність кашлю до лікування становила у хворих I-а та I-б груп ( $2,2 \pm 0,06$ ) та ( $2,3 \pm 0,05$ ) балів; виділення мокротиння - ( $2,5 \pm 0,12$ ) та ( $2,4 \pm 0,04$ ) балів; колір мокротиння за бальною шкалою становив ( $1,9 \pm 0,08$ ) і ( $2,1 \pm 0,05$ ) балів; виразність задишки - ( $1,9 \pm 0,07$ ) та ( $2,0 \pm 0,03$ ) балів; рівень вислуховування хрипів - ( $2,7 \pm 0,06$ ) та ( $2,5 \pm 0,04$ ) балів відповідно. Таким чином, виразність кашлю, кількість виділеного мокротиння, задишка та кількість хрипів до початку лікування були ідентичними у хворих I-а та I-б груп.

У динаміці лікування через 2 тижні встановлено покращення клінічного перебігу захворювання за рахунок зменшення вираженості симптомів захворювання у хворих обох груп. Причому, виразність кашлю, кількість виділеного мокротиння, задишка та кількість хрипів через 2 тижні від початку лікування вірогідно зменшувались та були ідентичними у хворих I-а та I-б груп.

Аналіз даних клінічних показників через 3 місяці показав більш наглядне зменшення вираженості симптомів у хворих I-б групи, причому найбільш вираженим було зменшення кількості виділення мокротиння – у 7,5 разів з ( $2,4 \pm 0,04$ ) до ( $0,32 \pm 0,02$ ) балів ( $p < 0,001$ ). У хворих I-а групи даний параметр зменшувався у 3,1 разу – з ( $2,5 \pm 0,12$ ) балів до ( $0,8 \pm 0,02$ ) балів ( $p < 0,001$ ). Кількість сухих хрипів над легенями знижувалась в 2,97 разу у хворих I-а групи ( $0,91 \pm 0,03$  балів;  $p < 0,001$ ) та в 5,9 разу у хворих I-б групи до ( $0,42 \pm 0,03$  балів;  $p < 0,001$ ). Задишка зменшилась в 1,94 рази у хворих I-а групи та у 3,2 рази у хворих I-б групи ( $p < 0,001$ ), а кашель - в 2,3 разу у хворих I-а групи ( $p < 0,001$ ) та в 2,8 разу у хворих I-б групи ( $p < 0,001$ ).



У пацієнтів II-а та II-б груп із III стадією ХОЗЛ у 100 % були скарги на кашель: у 48,3 % хворих II-а групи та у 45,7 % хворих II-б групи – помірний, у 48,3 % і 45,7 % відповідно – виражений. Практично у всіх пацієнтів (96,6 % і 97,1 % відповідно) кашель супроводжувався виділенням мокротиння переважно у значній кількості – у 55,2 % та 48,6 % пацієнтів; характер мокротиння мав переважно світлий жовто-зелений (55,2 % і 45,7 % відповідно) та темний жовто-зелений (41,4 % і 51,4 % відповідно) кольори. Задишка виникала у пацієнтів II групи переважно при звичайній ході (62,1 % і 62,9 %). Аускультативно вислуховувались переважно множинні сухі постійні хрипи – у 79,3 % та у 80 % відповідно.

Аналіз клінічних показників у балах показав, що виразність кашлю становила у хворих II-а та II-б груп ( $2,6 \pm 0,06$ ) та ( $2,5 \pm 0,08$ ) балів; виділення мокротиння – ( $3,1 \pm 0,02$ ) та ( $3,2 \pm 0,08$ ) балів; колір мокротиння - ( $2,3 \pm 0,05$ ) і ( $2,4 \pm 0,06$ ) балів відповідно. Виразність задишки становила ( $3,1 \pm 0,04$ ) та ( $3 \pm 0,12$ ) балів відповідно. Оцінка хрипів у балах становила ( $2,9 \pm 0,04$ ) та ( $2,8 \pm 0,06$ ) балів відповідно. Таким чином, виразність кашлю, кількість виділеного мокротиння, задишка та кількість хрипів були ідентичними у пацієнтів II-а та II-б груп.

У динаміці лікування через 2 тижні встановлено зменшення виразності кашлю, кількості виділеного мокротиння, задишки та кількості хрипів через 2 тижні від початку лікування вірогідно зменшувались та були ідентичними у хворих II-а та II-б груп.

Аналіз даних клінічних показників через 3 місяці показав більш наглядне зменшення вираженості симптомів у хворих II-б групи, причому найбільш вираженим було зменшення кількості виділення мокротиння – у 5,2 разів з ( $3,2 \pm 0,08$ ) до ( $0,61 \pm 0,02$ ) балів ( $p < 0,001$ ). У хворих II-а групи даний параметр зменшувався у 3,4 разу – з ( $3,1 \pm 0,02$ ) балів до ( $0,9 \pm 0,01$ ) балів ( $p < 0,001$ ). Кількість сухих хрипів над легенями знижувалась в 2,8 разу у хворих II-а групи ( $1,04 \pm 0,02$  балів;  $p < 0,001$ ) та в 4,4 разу у хворих II-б групи до ( $0,63 \pm 0,03$  балів;  $p < 0,001$ ). Задишка зменшилась в 3 рази у хворих II-а групи та у 3,6 рази у хворих II-б групи

( $p < 0,001$ ), а кашель - в 2,3 разу у хворих II-а групи ( $p < 0,001$ ) та в 2,6 разу у хворих II-б групи ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, встановлено, що залучення симвастатину до лікування хворих на ХОЗЛ сприяло покращанню клінічної картини, які виражались в зміні кількості мокротиння та його характеру, зниженні інтенсивності кашлю та задишки.

Отримані дані щодо клінічної ефективності симвастатину у хворих на ХОЗЛ можна пояснити його протизапальними, імуномодулюючими, антипротеолітичними ефектами, що ми вивчили у нашому дослідженні. Так, дослідження стосовно впливу симвастатину на маркери системного запалення, зокрема - на СРБ показало, що у хворих I-б та I-а груп з ідентичним до початку лікування рівнем СРБ, через 3 місяці лікування встановлено наближення його до показника контролю хворих I-б групи, чого не спостерігалось у хворих на фоні лише базисного лікування. Вміст ІЛ-6 у хворих I-б групи до лікування становив ( $126,8 \pm 15,7$ ) пг/мл, через 2 тижні знижувався до ( $52,3 \pm 4,16$ ) пг/мл, а через 3 місяці – до ( $42,6 \pm 3,28$ ) пг/мл. Вміст ІЛ-8 знижувався та через 2 тижні наближався до контрольного показника і продовжував зберігатись на цьому рівні до кінця спостереження. Рівень ФНП- $\alpha$  знижувався у порівнянні із вихідним рівнем ( $p < 0,05$ ) через 3 місяці від початку лікування і не відрізнявся від такого у хворих I-а групи ( $p > 0,05$ ).

Аналіз вмісту маркерів запалення у хворих II-б групи на фоні лікування симвастатином показав, що рівень СРБ знижувався з ( $8,5 \pm 1,28$ ) мг/л до до ( $4,9 \pm 0,36$ ) мг/л через 3 місяці ( $p < 0,05$ ), що відповідало показнику контролю і вірогідно відрізнялось від аналогічного показника у хворих II-а групи ( $p < 0,05$ ). Це стверджує один із відомих протизапальних механізмів дії статинів – здатність знижувати рівень білка гострої фази запалення – СРБ, який найбільш суттєво корелює із тяжкістю ХОЗЛ, виконує медіаторну, транспортну та імуномодулюючу роль, активує систему комплементу, регулює функції імунокомпетентних клітин і стимулює експресію прозапальних цитокінів і хемокінів, адгезивних молекул, що посилює запальний процес у легенях (Soyseth V., 2007; Janda S., 2009).

Поряд із цим, встановлено у хворих II-б групи зниження ІЛ-6 через 2 тижні від початку лікування до ( $97,8 \pm 7,26$ ) пг/мл ( $p < 0,001$ ) у порівнянні із вихідним рівнем та

аналогічним у хворих II-а групи ( $p < 0,05$ ), а через 3 місяці - до ( $47,3 \pm 3,12$ ) пг/мл, що відповідало показнику контролю та було нижчим за показник у хворих II-а групи ( $69,4 \pm 7,13$ ) пг/мл ( $p < 0,01$ ). Вміст ІЛ-8 мав лише тенденцію до зниження та не відрізнявся від такого у хворих II-а групи. У хворих II-б групи рівень ФНП- $\alpha$  знижувався через 2 тижні у порівнянні із вихідним рівнем ( $p < 0,05$ ), а через 3 місяці наближався до показника у контролі, відрізняючись при цьому від аналогічного показника у хворих II-а групи ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, результати дослідження демонструють більш виражене зниження вмісту СРБ у хворих на ХОЗЛ II стадії при використанні базисного лікування у поєднанні із симвастатином у порівнянні лише із базисним лікуванням. При III стадії ХОЗЛ залучення симвастатину сприяло більш вираженому зменшенню маркерів системного запалення СРБ, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , які були вірогідно нижчими у порівнянні із такими у хворих, які отримували лише базисну терапію. Отже, симвастатин при тримісячному застосуванні посилює протизапальну ефективність базисного лікування у пацієнтів із ХОЗЛ II та III стадій, сприяючи сповільненню прогресування захворювання.

Порівняльне вивчення впливу базисного лікування та його поєднання із симвастатином показало вірогідне зростання  $CD4^+$  та  $CD8^+$  лімфоцитів у хворих I-а та I-б групи. Імунорегуляторний індекс наближався до показника у ПЗО. У пацієнтів I-б групи виявлено наближення до контрольних величин рівня експресії молекул адгезії ( $CD11b^+$ ,  $CD54^+$ ,  $CD38^+$ ), активаційних маркерів лімфоцитів ( $CD25^+$ ). Встановлено збільшення вмісту натуральних кілерів  $CD16^+$ , рівень яких був вірогідно вищим за аналогічний у хворих I-а групи ( $p < 0,001$ ). Експресія молекул адгезії  $CD11b^+$  на нейтрофілах периферичної крові у хворих I-б групи зменшувалась і вже через два тижні наближалась до показника ПЗО та була ідентична такій у хворих I-а групи. Експресія активаційного маркеру  $CD25^+$  у пацієнтів I-б групи знижувалась до ( $1,3 \pm 0,14$ ) % та була нижчою за таку у хворих I-а групи ( $p < 0,001$ ). Таким чином, залучення до лікування симвастатину сприяло реалізації протизапального ефекту лікування через більш вагоме зниження експресії активаційного маркеру  $CD25^+$ .

У хворих II-б групи вміст загальних Т-лімфоцитів, Т-супресорів зростав у динаміці лікування і через 3 місяці наближався до показника у ПЗО та перевищував такий у хворих II-а групи ( $p < 0,05$ ). Рівень експресії  $CD4^+$  наближався до контрольного показника та не відрізнявся від такого у хворих II-а групи. Імунорегуляторний індекс знижувався і наближався до показника у ПЗО та був нижчим за такий у хворих II-а групи ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів II-б групи також виявлено позитивну динаміку з боку натуральних кілерних клітин  $CD16^+$ , рівень експресії яких через 3 місяці наближався до показника у ПЗО і перевищував такий у хворих II-а групи ( $p < 0,001$ ). Рівень експресії молекул адгезії  $CD11b^+$ ,  $CD54^+$  та  $CD38^+$  через 3 місяці від початку лікування наближався до контрольної величини і був нижчим за такий у хворих II-а групи ( $p < 0,05$ ). Протизапальна активність даного лікування була підтверджена і рівнями активаційних маркерів Т-лімфоцитів  $CD25^+$ , рівень експресії яких наближався до показника у ПЗО і був нижчим за такий у хворих II-а групи ( $p < 0,01$ )

Протизапальний ефект симвастатину у пацієнтів II-б групи проявився у більш вираженому зниженні експресії молекул адгезії нейтрофілів  $CD11b^+$  і  $CD25^+$ , які через 2 тижні були вірогідно нижчими у порівнянні із такими у хворих II-а групи ( $p < 0,05$ ). У кінці лікування встановлено зниження експресії молекул адгезії та активаційних маркерів із наближенням їх до таких у ПЗО.

Таким чином, перевагами залучення симвастатину до комплексного лікування у хворих на ХОЗЛ II стадії були: підвищення вмісту натуральних кілерів  $CD16^+$ , і нормалізація експресії активаційних маркерів нейтрофілів ( $CD25^+$ ). У хворих II-б групи вірогідно вищою була кількість загальних Т-лімфоцитів, цитотоксичних клітин ( $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ), вірогідно нижчою була експресія мононуклеарами молекул адгезії ( $CD11b^+$ ,  $CD54^+$ ,  $CD38^+$ ) і активаційних маркерів  $CD25^+$ , а також експресія нейтрофілами  $CD11b^+$  і  $CD25^+$ . Таким чином, протизапальними ефектами симвастатину є підвищення кількості клітин із цитотоксичними властивостями ( $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ), зменшення експресії мононуклеарами молекул адгезії та активаційних маркерів, а нейтрофілами -  $CD11b^+$  і  $CD25^+$ .

Зважаючи на важливу роль системи протеолізу у патогенезі ХОЗЛ, нами проведено вивчення динаміки показників, що характеризують активність протеїназ та їх інгібіторів на фоні базисного лікування у поєднанні із симвастатином. На відміну від I-а групи, у хворих I-б групи спостерігалась нормалізація СПА, вмісту  $\alpha_1$ -ІІІ та  $\alpha_2$ -МГ через 2 тижні від початку лікування. Залишалась на підвищеному рівні ЕПА, яка відрізнялась від показника у контролі ( $p < 0,05$ ), але була нижчою за таку у хворих I-а групи ( $p < 0,05$ ). Через 3 місяці СПА, вміст  $\alpha_1$ -ІІІ та  $\alpha_2$ -МГ зберігались на попередньому рівні, а рівень ЕПА наближався до показника у контролі. Наприкінці лікування відмінностей показників системи протеолізу у хворих I-а та I-б груп не виявлено. Позитивним ефектом від застосування симвастатину у хворих на ХОЗЛ II стадії можна вважати більш швидку позитивну динаміку СПА, вмісту  $\alpha_1$ -ІІІ та  $\alpha_2$ -МГ, які наближались до показників у контролі вже через 2 тижні від початку лікування. Отже, застосування симвастатину сприяло більш швидкій та повній корекції виявлених зрушень з боку системи протеолізу у пацієнтів із II стадією ХОЗЛ.

До початку лікування показники системи протеолізу у хворих II-б групи були ідентичними таким у хворих II-а групи, а через 2 тижні спостерігалось зниження СПА, ЕПА та інгібіторів протеолізу, хоча всі показники були вищими за їх контрольні рівні та не відрізнялись від таких у хворих II-а групи не виявлено. Через 3 місяці від початку лікування встановлено зниження СПА та ЕПА до показника контролю, чого не спостерігалось у хворих II-а групи. Підвищення еластазної активності при хронічному запальному процесі сприяє руйнуванню компонентів тканинного матриксу, епітелію дихальних шляхів, метаплазії келихоподібних клітин (Lucatelly M., 2005). Вміст інгібіторів протеолізу  $\alpha_1$ -ІІІ та  $\alpha_2$ -МГ також наблизився до показника у контролі.

Таким чином, залучення симвастатину до лікування хворих на ХОЗЛ сприяє більш швидкій нормалізації порушених показників у хворих із II стадією захворювання та більш повній у хворих із III стадією ХОЗЛ. Симвастатин при тривалому використанні сприяє зменшенню виразності системного запалення шляхом зменшення вмісту маркерів запалення. Отримані результати стосовно

механізмів протизапальної та анти протеолітичної дії симвастатину дають підстави для його широкого застосування у клінічній практиці для лікування хворих на ХОЗЛ.

#### **14 СИСТЕМНА ІМУННА ВІДПОВІДЬ НА HELICOBACTER PYLORI У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ**

Наявність абдомінального больового синдрому встановлено у хворих усіх досліджуваних груп. Найчастіше локалізація болю спостерігалася в пілородуоденальній зоні, яку відмічали біля 50,00% пацієнтів кожної досліджуваної групи. Локальний біль в епігастральній ділянці також був поширений з однаковою частотою серед обстежених хворих (біля 15,00% хворих у кожній групі). Дещо частіше хворі Ів підгрупи відмічали локальну болючість у правому підребер'ї, а дифузні болі в пілородуоденальній зоні частіше спостерігались у пацієнтів Іа підгрупи, але статистично значущими ці відмінності не були ( $p > 0,05$ ). У переважній частини хворих усіх груп (біля 70,00%) біль був помірного характеру. Серед пацієнтів Ів підгрупи дещо частіше спостерігався біль до прийняття їжі та нічний біль, але статистично ці відмінності виявились недостовірними ( $p > 0,05$ ). У хворих Ів підгрупи знеболювальний ефект прийняття їжі та медикаментів був дещо нижчим, порівняно з групами із засіяністю Нр I та II ступенів, але знову ж таки це не підтвердилось статистично ( $p > 0,05$ ).

Синдром кишкової диспепсії спостерігався також у хворих усіх досліджуваних груп. Переважно він був представлений порушенням випорожнення. Так, більше ніж у половини хворих Іа і Іб підгруп відзначалися закрепи, а у хворих Ів підгрупи вони були більш як у 60,00% випадків. Нормальне випорожнення у пацієнтів Ів підгрупи траплялося рідше, а здуття живота частіше, порівняно з хворими Іа і Іб підгруп. Однак при математичній обробці ці відмінності підтвердити не вдалося.

У результаті проведених спостережень можна зробити висновок, що клінічні прояви захворювання не мають чіткої залежності від ступеня засіяності СО пілородуоденальної зони Нр та не можуть використовуватися як прогностичні критерії стосовно перебігу захворювання та результатів АХТ.

У всіх хворих на ПВ ДПК ендоскопічно та морфологічно (n=80) був підтверджений АГ. Причому I ступінь активності – у 33,70% випадках, II - у 36,30%, III – у 30,00%. При дослідженні СО ДПК дуоденіт різного ступеня вираженості гістологічно був підтверджений також у всіх хворих. Дуоденіт I ступеня активності було виявлено в 31,25% випадках, II ступеня – у 36,25%, III ступеня – у 32,50%. Інфікованість I ступеня в антральному відділі шлунка відзначалась у 21 (26,25%) хворих, II - у 34 (42,50%), III – у 25 (31,25%). У СО фундального відділу шлунка Нр виявлено в 13,80% випадках, причому I ступінь засіяності – у 72,70%, II ступінь - у 27,30%. У СО ДПК Нр було знайдено в 13 (16,30%) пацієнтів, в основному у тих хворих, що мали засіяність антрального відділу III ступеня. Отримано тісний прямий кореляційний зв'язок між ступенем засіяності Нр та вираженістю антрального гастриту ( $r=0,71$ ;  $p<0,001$ ).

Згідно даних інтрагастральної рН кислотоутворююча функція шлунка між обстеженими підгрупами з різними ступенями засіяності Нр статистично не відрізнялась і становила 1,6-1,7 в тілі та 2,9-3,1 в антральному відділі шлунка

Результати імунофенотипування лімфоцитів периферійної крові показали зменшення вмісту Т-лімфоцитів ( $CD3^+$ ) у хворих Ia підгрупи до  $(52,20\pm 2,37)\%$ , ( $p>0,05$ ), Ib – до  $(45,90\pm 2,12)\%$ , ( $p_{Ib}<0,01$ ) та Ib – до  $(39,60\pm 1,71)\%$ , ( $p_{Ib}<0,001$ ) проти  $(56,10\pm 2,29)\%$  у здорових. Вміст Т-лімфоцитів знижувався в міру підвищення ступеня засіяності й достовірно різнився між групами ( $p_{Ia-Ib}<0,05$ ;  $p_{Ib-Ib}<0,05$ ).

Рівень Т-хелперів ( $CD4^+$ ) у хворих Ia підгрупи не змінювався  $(38,80\pm 1,75)\%$ , ( $p>0,05$ ), був зниженим у хворих Ib  $(32,30\pm 1,46)\%$ , ( $p_{Ib}<0,01$ ) і Ib  $(27,90\pm 1,42)\%$ , ( $p_{Ib}<0,001$ ) підгруп у порівнянні зі здоровими  $(39,66\pm 1,77)\%$ . Отже, наявність вищого ступеня засіяності СО Нр сприяла зниженню Т-хелперів у порівнянні не тільки зі здоровими, а й із досліджуваними підгрупами хворих ( $p_{Ia-Ib}<0,01$ ;  $p_{Ib-Ib}<0,05$ ).

Вміст цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8<sup>+</sup>) у пацієнтів Іа групи не відрізнявся від такого в здорових (24,70±1,21) %, був зниженим у хворих Іб та Ів підгруп до (21,40±1,26)%, (p<sub>Іб</sub><0,01) та (20,10±0,91)%, (p<sub>Ів</sub><0,001) відповідно проти (26,60±1,13)% у здорових.

Дослідження молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>) показало їх підвищення до (33,50±1,39)%, (p<0,001) у пацієнтів Іа підгрупи в порівнянні зі здоровими (22,50±0,86)%; до (43,80±1,97)%, (p<0,001) - у хворих Іб підгрупи; до (55,60±2,69)%, (p<0,001) - у хворих Ів підгрупи, (p<0,001). Експресія (CD54<sup>+</sup>) була також вищою порівняно з показником у здорових (32,10±1,12)% у пацієнтів всіх обстежених груп: Іа підгрупи - (43,80±2,03)%, Іб – (51,90±1,88)%, Ів – (62,80±2,51)%, (p<0,001). Встановлено тісний прямий кореляційний зв'язок між експресією CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> та ступенем обсіменіння Нр (r=0,51, p<0,001; r=0,53, p<0,001, відповідно).

У міру зростання активності запального процесу в СО шлунка спостерігалось статистично достовірне підвищення експресії молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>) лімфоцитами периферійної крові. Так, експресія CD11b при I ступені активності АГ становила (36,70±1,62)%, при II – (44,90±1,76)%, при III – (59,30±2,84)%, (p<0,05). Експресія CD54 при I ступені активності АГ становила (45,90±2,32)%, при II – (52,00±1,93)%, при III – (59,40±3,16)%, (p<0,05). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> (r=0,47; r=0,68, відповідно p<0,05) та ступенем активності АГ. Відповідну динаміку мала експресія молекул адгезії залежно від активності дуоденіту.

Вміст В-лімфоцитів (CD19<sup>+</sup>) у пацієнтів Іа підгрупи становив (19,10±0,89)% і не відрізнявся від показника в здорових (20,40±1,01)%, у хворих Іб і Ів підгруп він був зниженим (15,80±0,66)%, (p<0,05); (14,80±0,76)%, (p<0,05) відповідно. Вміст натуральних кілерних (НК) клітин із маркерами CD16<sup>+</sup> у пацієнтів Іа підгрупи був вищим (24,10±1,22)%, (p<0,01), ніж у здорових (19,10±0,88)%. У хворих Іб та Ів підгруп виявлено зниження вмісту НК у порівнянні зі здоровими ((16,04±0,73)%, (14,90±0,72)%, (p<0,001) відповідно). Експресія рецептора до трансферину (CD71) у хворих Іа підгрупи була підвищена (7,67±0,37)%, (p<0,01), а у хворих Іб та Ів підгруп цей показник був нижчим (5,36±0,26)%, (p<0,05); (4,53±0,28)%, відповідно



( $p < 0,001$ ) проти  $(6,20 \pm 0,32)\%$  у здорових. У хворих Іб групи експресія CD71<sup>+</sup> була нижчою у порівнянні з показником у Іа групі ( $p_{Ia-Ib} < 0,001$ ), а у хворих Ів підгрупи – меншою у порівнянні з такою в Іб групі ( $p_{Ib-Ib} < 0,05$ ), що є ще одним свідченням зменшення рівня протимікробного захисту в цих пацієнтів.

Експресія маркера CD95<sup>+</sup> у хворих Іа і Іб підгруп не відрізнялася від показника в здорових і складала  $(32,80 \pm 1,56)\%$ ,  $(33,90 \pm 1,53)\%$ , відповідно ( $p > 0,05$ ), проти  $(30,90 \pm 1,52)\%$  у здорових, а в пацієнтів Ів підгрупи становила  $(38,70 \pm 1,72)\%$ , ( $p < 0,001$ ), що свідчить про підвищену готовність до апоптозу лімфоцитів периферійної крові в пацієнтів із III ступенем засіяності Нр та може бути однією з причин більш глибокої депресії клітинного імунітету.

За результатами дослідження вміст ІЛ-8 у крові пацієнтів Іа підгрупи зростав в 1,5 рази і становив  $(32,60 \pm 1,72)$ пг/мл, у хворих Іб -  $(52,80 \pm 2,84)$ пг/мл, Ів –  $(129,70 \pm 5,94)$ пг/мл, ( $p < 0,01$ ) проти  $(22,60 \pm 1,23)$ пг/мл у здорових. Вміст ФНП- $\alpha$  у крові, до лікування також був підвищеним у хворих Іа підгрупи – до  $(52,70 \pm 2,59)$ пг/мл, Іб – до  $(89,10 \pm 4,93)$ пг/мл, Ів – до  $(118,60 \pm 4,71)$ пг/мл, ( $p_{Ib} < 0,01$ ) у порівнянні з  $(29,30 \pm 1,52)$ пг/мл у здорових. Вміст ІЛ-4 у крові хворих Іа підгрупи становив  $(64,80 \pm 4,85)$ пг/мл, Іб -  $(42,60 \pm 3,29)$ пг/мл, Ів –  $(28,60 \pm 2,56)$ пг/мл, ( $p < 0,001$ ) проти  $(33,50 \pm 2,74)$ пг/мл у здорових.

Таким чином, у міру зростання ступеня засіяності СО Нр рівні прозапальних ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$  прямо пропорційно збільшувалися ( $r=0,86$ ;  $r=0,74$ , відповідно, ( $p < 0,01$ ). Рівень протизапального ІЛ-4 у сироватці крові хворих Іа і Іб підгруп збільшувався, а у хворих Ів підгрупи з високим ступенем інфікованості СО Нр, зменшувався. Така ж закономірність зберігалася і при зіставленні вмісту цих цитокінів зі ступенем активності АГ. На нашу думку, зростання вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$  без належного росту вмісту протизапального ІЛ-4 у сироватці крові хворих на ПВ ДПК додатково свідчить про хронізацію запального процесу в СО і може бути маркером персистенції Нр-інфекції, критерієм несприятливого перебігу захворювання та одним із чинників формування резистентності до АХТ. Виявлений імунологічний дисбаланс диктує необхідність розроблення тактики імуномодуючої терапії на додаток до загальноприйнятого

лікування хворих на ПВ ДПК, зумовлену інфекцією Нр із III ступенем засіяності СО.

У хворих Ia та Ib груп використання стандартної АХТ призвело до ліквідації абдомінального синдрому, синдрому кишкової диспепсії та симптомів, що їх супроводжують у середньому на 4-5-й день від початку лікування, у пацієнтів Iv групи - на 5-7-й день. Через місяць від початку лікування у всіх досліджуваних хворих при проведенні ФГДС відмічено рубцювання виразкового дефекту та досягнута клінічна ремісія ПВ ДПК. Ерадикація в Ia підгрупі склала  $(94,30 \pm 3,98)\%$ , у Ib –  $(86,40 \pm 5,23)\%$ , у Iv –  $(64,00 \pm 9,80)\%$ . Таким чином, ефективність АХТ у хворих із I і II ступенями засіяності статистично не відрізнялась і була достатньо високою, а у хворих із III ступенем обсіменіння - нижчою у порівнянні з такою у хворих Ia і Ib підгруп ( $p_{Ia-Ib} < 0,01$ ;  $p_{Ib-Iv} < 0,05$ ).

Після проведеної загальноприйнятої АХТ спостерігалось підвищення вмісту Т-лімфоцитів у пацієнтів Ia підгрупи до показника здорових  $(55,70 \pm 2,5)\%$ , ( $p > 0,05$ ), у хворих Ib та Iv підгруп їх вміст залишався зниженим у порівнянні зі здоровими  $(46,8 \pm 2,36)\%$ , ( $p_{Ib} < 0,05$ );  $(46,80 \pm 2,32)\%$ , ( $p_{Iv} < 0,01$ ). Вміст Т-хелперів також залишався зниженим у пацієнтів Ib та Iv підгруп у порівнянні з показником у здорових  $(33,90 \pm 1,52)\%$ , ( $p_{Ib} < 0,05$ );  $(31,60 \pm 1,62)\%$ , ( $p_{Iv} < 0,05$ ), а у хворих Ia підгрупи наближався до такого в здорових і становив  $(37,30 \pm 1,55)\%$ , ( $p > 0,05$ ). Кількість цитотоксичних лімфоцитів після стандартного лікування відновлювалась у хворих Ia групи  $(25,90 \pm 1,18)\%$ , ( $p > 0,05$ ), тоді як у пацієнтів Ib та Iv підгруп залишалася зниженою в порівнянні зі здоровими  $(22,60 \pm 1,34)\%$ , ( $p_{Ib} < 0,05$ );  $(20,70 \pm 1,62)\%$ , ( $p_{Iv} < 0,01$ ). Вміст В-лімфоцитів у хворих Ia групи наближався до показника в здорових  $(19,70 \pm 0,85)\%$ , ( $p > 0,05$ ), а в пацієнтів Ib і Iv – залишався на зниженому рівні  $(17,50 \pm 0,82)\%$ , ( $p_{Ib} < 0,05$ );  $(16,80 \pm 0,84)\%$ , ( $p_{Iv} < 0,01$ ).

У хворих Ia підгрупи після лікування експресія  $CD11b^+$  знижувалася до  $(26,90 \pm 1,07)\%$ ,  $CD54^+$  - до  $(35,90 \pm 1,21)\%$ , але залишалася вищою, ніж у здорових ( $p_{Ia} < 0,01$ ;  $p_{Ia} < 0,05$ ). У пацієнтів Ib підгрупи рівень  $CD11b^+$  і  $CD54^+$  залишався підвищеним  $(28,70 \pm 1,43)\%$  і  $(44,70 \pm 1,25)\%$  відповідно в порівнянні зі здоровими

( $p < 0,001$ ). У хворих Ів підгрупи експресія  $CD11b^+$  становила  $(36,80 \pm 1,35)\%$ , а рівень  $CD54^+$  –  $(55,90 \pm 2,76)\%$ , ( $p_{Ів} < 0,01$ ).

Експресія  $CD16^+$  після лікування наблизилася до показника в здорових у пацієнтів Іа групи  $(18,80 \pm 0,71)\%$ , ( $p > 0,05$ ), але залишалася зниженою у пацієнтів Іб  $(16,20 \pm 0,82)\%$ , ( $p_{Іб} < 0,05$ ) і Ів  $(15,70 \pm 0,73)\%$ , ( $p_{Ів} < 0,01$ ) підгруп. Експресія  $CD71^+$  на фоні АХТ у хворих Ів підгрупи залишалася зниженою  $(4,30 \pm 0,21)\%$ , ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів Іа і Іб підгруп не відрізнялася від такого у порівнянні зі здоровими  $(5,70 \pm 0,37)\%$  і  $(5,90 \pm 0,26)\%$  відповідно ( $p > 0,05$ ).

Експресія маркера готовності до апоптозу ( $CD95^+$ ) не відрізнялася від показника в здорових у пацієнтів Іа та Іб підгруп  $(29,40 \pm 1,27)\%$  та  $(32,20 \pm 1,6)\%$  відповідно ( $p > 0,05$ ), але залишалася вищою у хворих Ів підгрупи  $(37,30 \pm 1,54)\%$ , ( $p_{Ів} < 0,05$ ).

Отже, проведена стандартна АХТ привела до нормалізації показників клітинного імунітету в пацієнтів Іа підгрупи, поліпшення їх у хворих Іб підгрупи та збереження на попередньому рівні в пацієнтів Ів підгрупи. Таким чином, у фазі ремісії ПВ ДПК високий ступінь засіяності Нр СО сприяє збереженню дефіциту клітинної ланки імунітету, зокрема Т-лімфопенії за рахунок Т-хелперів і Т-супресорів, зниженої кількості клітин із цитотоксичними властивостями, що експресують  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD71^+$ -маркери, молекул адгезії  $CD11b^+$  і  $CD54^+$ . Це свідчить про те, що у хворих на ПВ ДПК Ів підгрупи у фазу клінічної ремісії повної ліквідації запального процесу в СО не відбувається, що сприяє його подальшій персистенції та рецидивуванню захворювання.

Під впливом проведеного базового лікування рівень ІЛ-8 у сироватці крові у хворих Іа підгрупи наблизився до рівня здорових  $(25,60 \pm 1,46)$ пг/мл, ( $p > 0,05$ ), а у пацієнтів Іб і Ів підгруп він залишався підвищеним у порівнянні зі здоровими  $(50,60 \pm 3,32)$ пг/мл, ( $p_{Іб} < 0,001$ );  $(112,20 \pm 5,42)$ пг/мл, ( $p_{Ів} < 0,001$ ).

Вміст ФНП- $\alpha$  у хворих Іа підгрупи після лікування наближався до показника у здорових  $(31,40 \pm 1,52)$ пг/мл, ( $p > 0,05$ ), а у хворих Іб та Ів підгруп був вищим від такого в здорових  $(71,90 \pm 4,96)$ пг/мл,  $(99,80 \pm 5,64)$ пг/мл, ( $p < 0,01$ ), що вказує на збереження у них системної запальної відповіді.

Вміст ІЛ-4 після лікування підвищився у хворих Іа підгрупи до  $(88,40 \pm 6,85)$  пг/мл, ( $p < 0,01$ ) у пацієнтів Іб - становив  $(67,40 \pm 7,25)$  пг/мл, ( $p < 0,001$ ) у Ів –  $(32,40 \pm 4,25)$  пг/мл, тобто залишався майже таким, як і до лікування.

При порівнянні клінічної ефективності запропонованої схеми із стандартною АХТ встановлено, що симптоми з боку шлунково-кишкового тракту було ліквідовано в пацієнтів ІІ групи на 2-3 дні раніше, ніж у хворих Ів групи. Нічний біль і біль натщесерце у хворих ІІ групи зникали протягом трьох діб, а в пацієнтів Ів підгрупи - на другому тижні лікування ( $p < 0,05$ ). Біль після прийому їжі та печія на другому тижні лікування у хворих ІІ групи спостерігалися майже втричі рідше, ніж у пацієнтів Ів підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Стосовно ендоскопічних симптомів, то при однакових показниках на початку лікування на кінець місячного терміну лікування гіперемія та набряк СО шлунка та СО ДПК зберігалися у  $(84,00 \pm 7,48)\%$  хворих Ів і лише у  $(30,80 \pm 9,23)\%$  хворих ІІ групи ( $p_{Ів-ІІ} < 0,01$ ), у всіх обстежених відмічено рубцювання виразкового дефекту. Особливої уваги заслуговують результати ерадикаційної терапії, яка на фоні загальноприйнятого лікування у хворих на ПВ ДПК із ІІІ ступенем обсіменіння становила  $(64,00 \pm 9,80)\%$ , а у хворих, які у комплексі з антибактеріальною терапією отримували ПО, досягла  $(90,60 \pm 5,24)\%$ , ( $p < 0,05$ ).

У результаті проведеного лікування кількість  $CD3^+$  у хворих ІІ групи наблизилась до показника в здорових  $(54,80 \pm 2,70)\%$  і відрізнялась від такої до лікування ( $p < 0,05$ ) та в пацієнтів, що отримували стандартну АХТ ( $p_{Ів-ІІ} < 0,05$ ). Відповідну динаміку мав показник Т-хелперів по закінченні лікування. У хворих ІІ групи відновлювалася кількість  $CD4^+$ -клітин  $(36,90 \pm 1,70)\%$ , чого не спостерігалось у хворих Ів підгрупи ( $p_{Ів-ІІ} < 0,05$ ). Позитивні зміни сталися з боку вмісту  $CD8^+$  у хворих ІІ групи, який не відрізнявся від такого в здорових на момент закінчення курсу лікування  $(26,20 \pm 1,40)\%$  і був вищим за аналогічний у пацієнтів Ів підгрупи ( $p_{Ів-ІІ} < 0,05$ ). Вміст В-лімфоцитів ( $CD19^+$ ) підвищився до  $(19,20 \pm 0,86)\%$ , не відрізнявся від показника здорових і був вищим за показник до лікування ( $p_{ІІ} < 0,01$ ), але достовірності у порівнянні з Ів групою не спостерігалось.

Експресія CD11b<sup>+</sup> і CD54<sup>+</sup> під впливом ПО у хворих II групи знижувалася до (27,60±1,40)% і до (34,60±1,36)% відповідно та була нижчою порівняно з такими у вихідному стані (p<0,001), але у той же час залишалася вищою, ніж у здорових (p<0,05). Залучення ПО призвело до зменшення експресії CD11b<sup>+</sup> і CD54<sup>+</sup> у порівнянні з аналогічними показниками у хворих Iв групи (p<sub>Iв-II</sub><0,01; p<sub>Iв-II</sub><0,01 відповідно).

Після проведеного лікування у хворих II групи спостерігалася підвищення кількості НК (CD16<sup>+</sup>) до (17,90±0,89)% (p<0,05) та його наближення до показника у здорових (p>0,05). Спостерігалася статистично достовірна різниця експресії CD16<sup>+</sup> між показниками у хворих Iв та II груп (p<sub>Iв-II</sub><0,05). Експресія рецептора до трансферину (CD71<sup>+</sup>) у хворих II групи підвищилася до (5,90±0,28)% (p<0,01) і не відрізнялася від такої у здорових, була вищою за показник у хворих Iв підгрупи (p<sub>Iв-II</sub><0,05).

Експресія маркера готовності до апоптозу (CD95<sup>+</sup>) у хворих II групи після лікування не відрізнялася від показника в здорових і становила (32,40±1,23)% (p>0,05). Спостерігалася статистична різниця між Iв і II групами (p<sub>Iв-II</sub><0,05). Отже, застосування ПО призводить до зниження експресії CD95<sup>+</sup>, результатом чого може бути підвищення вмісту Т- і В-клітин у крові хворих із високим ступенем обміненіння Нр.

Таким чином, результати дослідження впливу ПО на механізми запалення у хворих на ПВ ДПК, зумовлені інфекцією Нр, демонструють позитивні зрушення показників клітинного імунітету, що проявилися в збільшенні загальної кількості Т- і В-лімфоцитів, посиленні бактерицидних властивостей імунокомпетентних клітин шляхом підвищення вмісту цитотоксичних лімфоцитів (CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>); протизапальною дією через зменшення експресії молекул адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>).

У результаті проведеного лікування з залученням ПО рівень ІЛ-8 знизився в пацієнтів II групи у 2,6 рази, порівняно з показником до лікування, і становив (50,55±2,60)пг/мл, (p<0,001) і у 2,2 рази - у порівнянні з результатом, отриманим у хворих Iв групи (p<sub>Iв-II</sub><0,001).

Рівень ФНП- $\alpha$  у хворих II групи зменшився більше ніж удвічі ( $p_{II} < 0,001$ ) і становив  $(53,90 \pm 3,50)$  пг/мл та був нижчим порівняно із показником Iв групи ( $p_{Iв-II} < 0,001$ ). Вміст ІЛ-4 у пацієнтів II групи підвищився до  $(66,40 \pm 5,85)$  пг/мл, що статистично відрізнялося від показника у хворих Iв групи ( $p_{Iв-II} < 0,01$ ).

Таким чином, встановлено, що залучення ПО до комплексного лікування хворих на ПВ ДПК із III ступенем засіяності Нр забезпечує посилення протизапальної ефективності лікування шляхом зменшення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ) та підвищення вмісту протизапального ІЛ-4, зниження експресії молекул адгезії; а також імуномодуючим ефектом за рахунок відновлення вмісту популяцій і субпопуляцій лімфоцитів. Це, на нашу думку, забезпечило більш швидку позитивну клінічну динаміку.

Проведене спостереження за хворими обох груп показало, що серед хворих які отримували базову терапію, рецидиви уражень гастродуоденальної зони через шість місяців після лікування спостерігалися в  $(47,80 \pm 10,60)\%$  випадків, а серед пацієнтів, яким призначали ПО - у  $(4,20 \pm 4,20)\%$  ( $p < 0,001$ ). На кінець першого року від початку спостережень частота рецидивів становила  $(68,20 \pm 10,20)\%$  та  $(9,50 \pm 6,60)\%$  випадків ( $p < 0,001$ ) відповідно у хворих Iв і II груп. Переважно рецидиви захворювання спостерігались серед хворих, в яких рівень ІЛ-8 перевищував 100 пг/мл, експресія молекул адгезії CD11b<sup>+</sup> була вищою за 50% та CD54<sup>+</sup> - вищою за 60%.

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що включення до комплексного лікування хворих на ПВ ДПК, зумовлену наявністю інфекції Нр, імуномодулятора ПО не тільки підвищувало частоту ерадикації Нр, а й сприяло більш швидкій позитивній клінічній та ендоскопічній динаміці, статистично достовірно зменшувало число рецидивів ПВ ДПК протягом року спостережень. Вважаємо, що ці ефекти зумовлені посиленням протизапальної ефективності лікування шляхом зменшення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ ) та підвищення вмісту протизапального ІЛ-4, зниження експресії молекул адгезії; відновлення вмісту популяцій і субпопуляцій лімфоцитів.

## 15 СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ПРОТЕОЛІЗУ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ІМУНОФАНОМ

У процесі виконання дослідження встановлено, що переважна більшість хворих у кожній групі (із неускладненою ПВ ДПК та ускладненою ШКК, відповідно 55,2 % та 58,0 %) припадала на вік до 40 років. У хворих із неускладненим перебігом ПВ ДПК співвідношення між чоловіками та жінками також статистично не відрізнялось за десятилітніми віковими діапазонами. Тільки у віці старшому 50 років спостерігалось деяке превалювання осіб жіночої статі (відповідно  $(17,5 \pm 5,48)$  % та  $(23,3 \pm 7,85)$  %,  $p > 0,05$ ). У групі хворих на ПВ ДПК, ускладнену кровотечею, до 39 років відсоток чоловіків становив  $71,1 \pm 5,50$ , а жінок лише -  $29,0 \pm 8,29$  ( $p < 0,001$ ). Жінки у віковій групі за 40 років складали 71,0 %, а чоловіки лише 29,0 %. Особливо слід звернути увагу на хворих у віці старшому 50 років, серед яких кількість жінок більш, ніж у два рази перевищувала кількість чоловіків (відповідно  $(38,7 \pm 8,58)$  % та  $(15,9 \pm 4,44)$  %). Ці дані дозволяють стверджувати, що жінки фертильного віку мають меншу схильність до ускладнення ПВ ДПК кровотечею. Перш за все, це можна пояснити захисною дією естрогенного фону у цієї групи хворих, а настання менопаузи позбавляє їх цього захисту (В.Ф.Орловський, 1995).

Нами не знайдено відмінностей між хворими I та II груп у залежності від тривалості захворювання та обтяженої спадковості, проявів больового абдомінального та диспепсичного синдромів, які могли б використовуватись як діагностичні або прогностичні критерії тяжкого перебігу ПВ ДПК.

В обох групах пацієнтів виразковий дефект частіше локалізувався по передній та латеральній стінках луковиці ДПК, але достовірності у кількісних показниках локалізації, а також і в розмірах виразок між обстеженими групами виявлено не було.

Серед супутніх захворювань, з боку органів травного тракту превалювали дискінезії позапечінкових жовчовивідних шляхів, хронічний панкреатит та

гастроезофагеальна рефлюксна хвороба без суттєвої різниці між групами обстежених хворих.

При порівнянні груп за частотою ступеню засіяності Нр серед обстежених виявилось, що засіяність I ступеню у хворих із неускладненою ПВ ДПК спостерігалась у  $(34,5 \pm 4,73)$  % хворих, а у хворих II групи – у  $(16,0 \pm 3,68)$  % ( $p < 0,05$ ). Частота засіяності II ступеню була однаковою в обох групах, а засіяність III ступеню у хворих II групи була вищою  $(40,0 \pm 4,92)$  % проти  $(23,0 \pm 4,54)$  % у хворих I групи ( $p < 0,05$ ). Отже, у хворих на ПВ ДПК, ускладнену кровотечею, переважає більш інтенсивне засівання СО антрального відділу шлунка Нр, що зумовлене більш вираженими явищами вторинного імунодефіциту у цієї групи хворих і може виступати як один із етіологічних чинників розвитку ШКК (Ю.С. Малов, 1990; Я.С. Циммерман, Е.Н. Михалева, 2003).

Оскільки цитокіни є безпосередніми учасниками імунних реакцій, залученими у кожен ланку імунітету і запалення, їм надається важливе значення і в ульцерогенезі (А.В. Кононов, 1999; А.С. Симбирцев, 2002). Як показали результати нашого дослідження, у хворих на ПВ ДПК обох груп виявлено зростання ІЛ-4 у порівнянні з контрольними показниками ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_2 < 0,01$ ). При цьому у хворих II групи цей показник зростав до  $(58,4 \pm 6,22)$  пг/мл, що було вищим за такий показник у хворих на неускладнену ПВ ДПК ( $p < 0,01$ ).

Проведена АХТ призводила до зниження вмісту ІЛ-4 з наближенням до контрольного показника у хворих із неускладненим перебігом захворювання. У пацієнтів II групи рівень ІЛ-4 залишався вищим у порівнянні із контролем ( $p < 0,01$ ) та із таким у хворих I групи ( $p_{2-1} < 0,05$ ). Зниження ІЛ-4 у хворих на неускладнену ПВ ДПК в період клінічної ремісії узгоджується із даними інших авторів (Т.Д. Звягінцева, Д.М. Єрмолаєв, 2002), у той самий час збереження його підвищеного рівня у хворих із ускладненим перебігом захворювання свідчить про персистенцію запалення у СО гастродуоденальної зони, високу ймовірність чергових загострень та виникнення ускладнення. Використання імунофану сприяло зниженню ІЛ-4 до  $(38,7 \pm 2,88)$  пг/мл проти  $(47,3 \pm 5,34)$  пг/мл у хворих IIa групи ( $p_{2-1} < 0,01$ ) і свідчить



про його позитивний вплив на цитокинову регуляцію у пацієнтів із ускладненим перебігом захворювання.

Рівень ІФН- $\gamma$  у I групі хворих становив  $(62,8 \pm 5,67)$  пг/мл ( $p_1 < 0,01$ ), а в II групі був зниженим у порівнянні не тільки з контролем, а із таким у хворих на неускладнену ПВ ( $p < 0,05$ ). Отримані результати щодо вмісту ІЛ-4 та ІФН- $\gamma$  у хворих II групи свідчать про те, що у них відбувається надлишкова активація Th2-лімфоцитів, яка зберігається й у фазу клінічної ремісії. Більш глибокий дефіцит ІФН- $\gamma$  при ПВ ДПК, ускладненій ШКК, сприяє персистенції Нр-інфекції у СО гастродуоденальної зони, зумовлюючи часті рецидиви ПВ та розвиток ускладнень. У результаті проведеної АХТ у хворих I групи спостерігалось зростання вмісту ІФН- $\gamma$ , у той час, як у хворих II групи він залишався незмінним, і лише у пацієнтів II групи його рівень зростав до  $(112 \pm 8,86)$  пг/мл, наближаючись до показника контролю.

Дослідження вмісту прозапального цитокіну ІЛ-8 було обумовлене тим, що, активуючи нейтрофіли, він призводить до їх дегрануляції, викиду лізосомальних ферментів, які мають ушкоджувальну дію стосовно СО шлунка та ДПК (M.F. Go, S.E. Crowe, 2000). Встановлено прямо пропорційний зв'язок між рівнем продукції ІЛ-8, ступенем обсіменіння Нр та кислотопродукцією (I.L. Beales, 2000). Так, нами виявлено, що у хворих із ускладненою патологією рівень ІЛ-8 був вірогідно вищим у порівнянні із таким у пацієнтів із неускладненим перебігом ПВ. Аналіз вмісту ІЛ-8 по закінченні АХТ показав його зниження у пацієнтів обох груп, причому у хворих із ускладненим перебігом ПВ він залишався вищим  $(62,8 \pm 5,28)$  пг/мл не лише у порівнянні із контрольним показником ( $p < 0,001$ ), а й у порівнянні із таким у пацієнтів I групи ( $p_{2-1} < 0,01$ ). Оскільки ІЛ-8 модулює хемотаксис, хемокінез і звільнення лізосомальних ферментів із нейтрофілів, стимулює підвищення кислотопродукції (P.M. Хаитов, 2002), то збереження його на високому рівні у фазу ремісії може сприяти подальшому прогресуванню запалення СО гастродуоденальної зони. Ці дані дозволяють використовувати рівень продукції ІЛ-8 для оцінки ефективності лікування та прогнозу розвитку рецидивів ПВ ДПК при її ускладненні кровотечею та служити підставою для проведення імунокорекції.

У хворих ІІб групи після лікування ІЛ-8 був нижчий за показник, отриманий при стандартній АХТ ( $36,8 \pm 3,66$  пг/мл,  $p < 0,001$ ). Оскільки міра зростання ІЛ-8 є маркером активності запального процесу, то більш вагоме зниження ІЛ-8 у пацієнтів ІІб групи свідчить про протизапальний механізм дії імунофану, який реалізовувався через зниження ІЛ-8.

ФНП- $\alpha$  який є маркером активності запального процесу та здатний викликати різноманітні пошкодження ШКТ, теж був максимально підвищеним у хворих на ПВ ДПК із ускладненим перебігом і становив ( $112,8 \pm 9,96$ ) пг/мл проти ( $82,6 \pm 6,36$ ) пг/мл у хворих із неускладненим перебігом ( $p_{2-1} < 0,001$ ). Не відбувалося суттєвих зрушень цього показника під впливом лише АХТ у хворих із ускладненим перебігом ПВ ДПК, незважаючи на позитивний клінічний ефект лікування. Тільки доповнення її імунофаном призводило до зниження рівня ФНП- $\alpha$  ( $34,8 \pm 4,32$  пг/мл) до показників контрольної групи та до такого у хворих із неускладненим перебігом.

Отримані дані щодо дослідження продукції ІЛ-4, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$  свідчать, що, незважаючи на клінічну ефективність стандартної АХТ у хворих на ПВ ДПК, ускладнену кровотечею, у фазу клінічної ремісії зберігається активація Th2-лімфоцитів, що створює умови для підтримання запалення у СО ДПК, підвищує ймовірність чергових загострень та рецидиву кровотеч. Використання імунофану у таких клінічних ситуаціях сприяє нормалізації зрушень у цитокіновій регуляції у порівнянні із застосуванням лише АХТ, що проявлялось у зменшенні вмісту прозапальних ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$ , основного маркера Th2-типу – ІЛ-4 і зростанні вмісту ІФН- $\gamma$ , сприяючи ліквідації дисбалансу між продукцією Th1- та Th2-типів цитокінів.

Результати імунофенотипування лімфоцитів показали достовірне зниження відносного вмісту Т-лімфоцитів (CD3) та Т-хелперів (CD4) у хворих обох обстежених груп (табл. 1). Ці дані свідчать про наявність Т-клітинного імунодефіциту у хворих на ПВ ДПК та супутній гастродуоденіт, що співзвучно із даними літератури (В.М. Арутюнян и соавт., 1998; В.О. Капчак, 2001). Дефіцит Т-лімфоцитів був більш глибоким у хворих ІІ групи ( $p < 0,05$ ). Депресія Т-супресорів була більш вираженою у хворих ІІ групи, що може бути причиною зниження

неспецифічної резистентності організму. Підтвердженням зрушень хелперно-супресорної рівноваги було також зниження ІРІ у хворих обох груп.

При ускладненому перебігу ПВ ДПК були виявлені гіперекспресія адгезивних молекул (CD11b та CD54) та нижчий рівень клітин із цитотоксичними властивостями (CD16 та CD71) у порівнянні із таким у хворих I групи.

Порушення імунних реакцій при ПВ ДПК пов'язане не лише із кількісними змінами імунокомпетентних клітин, а також із процесами їх активації. Як правило, надлишкова та пролонгована активація мононуклеарів втрачає свій захисний характер і призводить до виникнення пошкоджувальних ефектів стосовно клітин і тканин, що їх оточують (И.С. Фрейдлин, 2001).

Визначення рівня експресії CD25 та HLA-DR-молекул показало вірогідне підвищення їх рівня у порівнянні із контролем в обох групах обстежених, причому максимальний їх рівень виявлено у пацієнтів II групи.

Поряд із цим у хворих II групи констатовано підвищення експресії рецептора для IgE – CD23, у той час як у пацієнтів I групи вона не відрізнялась від контролю.

Вміст В-лімфоцитів у пацієнтів I групи не відрізнявся від показника у контролі, а у пацієнтів із ускладненою ПВ він був вищим за показник у пацієнтів I та контрольної груп ( $p_{2-1} < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ). Дані літератури щодо вміст В-лімфоцитів у хворих на ПВ мають неоднозначний характер: від їх підвищення (Н.В. Лукаш и соавт., 1998) до зниження (Я.С. Циммерман, 2000, 2003). На нашу думку, різноманітність отриманих даних зумовлена їх оцінкою у даного контингенту хворих незалежно від наявності ускладнень. І, як показують результати нашого дослідження, наявність ШКК при ПВ ДПК призводить до збільшення вмісту В-лімфоцитів.

Таким чином, перебіг ПВ ДПК, ускладнений кровотечею, характеризувався посиленням зрушень з боку клітинної ланки імунітету, які проявились Т-лімфопенією, зниженням вмісту Т-хелперів, цитотоксичних клітин, рецепторів до трансферину та підвищенням вмісту В-лімфоцитів, рецепторів для IgE, експресії активаційних маркерів та адгезивних молекул. Міра підвищення останніх може свідчити про вираженість запального процесу, а зниження вмісту цитотоксичних

клітин може сприяти пригніченню продукції інтерферонів, активації В-лімфоцитів і посиленню продукції ІЛ-4 та ІЛ-5 і призводити до посилення та хронізації запалення у СО гастродуоденальної зони, зниження протиінфекційного захисту (Р.М. Хаитов, 2002).

Проведена АХТ не призводила до нормалізації вмісту Т-лімфоцитів та Т-супресорів у пацієнтів II групи. Т-лімфопенія та дефіцит цитотоксичних Т-лімфоцитів є несприятливою діагностичною ознакою, оскільки супроводжує рецидиви, виникнення ускладнень ПВ, зберігається у фазу ремісії у пацієнтів із часторецидивуючим та ускладненим перебігом виразкової хвороби (И.В. Несторова, Н.В. Колесникова, 1999; Я.С. Циммерман, 2000). У той самий час у хворих із неускладненим перебігом ПВ відмічено нормалізацію імунологічних показників до моменту рубцювання виразки. Отже, наявність в анамнезі ШКК сприяла збереженню дефіциту Т-лімфоцитів та Т-супресорів у фазу клінічної ремісії захворювання, а застосування імунофану сприяло підвищенню вмісту CD8 до контрольної величини.

Під впливом АХТ експресія адгезивних молекул (CD11b) зменшувалась у хворих I групи до показників контролю, а у пацієнтів IIa групи залишалася вищою від норми та від показника у I групі ( $p < 0,01$ ;  $p_{2-1} < 0,05$ ). Експресія CD54 залишалася вищою у порівнянні тільки із нормою ( $p < 0,05$ ). Відомо, що помірною за вираженістю і тривалістю експресія адгезивних молекул відіграє позитивну роль при локалізації та ліквідації запального процесу. Збереження високої експресії молекул адгезії протягом тривалого часу є ознакою запалення що в'яло проходить, оскільки сприяє примиканню нейтрофілів до ендотелію судин, зростанню судинної проникності та притоку нових порцій лейкоцитів, що у кінцевому підсумку, призводить до прогресування хронічного запального процесу (М. Якобисяк, 2004). Тому можна думати, що у хворих на ПВ ДПК, ускладнену кровотечею, збереження високої експресії молекул адгезії CD11b та CD54 у фазу клінічної ремісії може свідчити про неповну ліквідацію запального процесу, що сприяє його подальшій персистенції.

Дослідження кількості клітин із CD16<sup>+</sup> Fc-рецептором показало, що їх рівень після лікування наблизився до показника у контролі у пацієнтів I та IIb груп, але

залишався зниженим у пацієнтів Па групи у порівнянні із таким у пацієнтів І групи та контролем ( $p < 0,05$ ). Отже, дефіцит клітинної ланки імунітету у фазу ремісії у хворих на ускладнену кровотечею ПВ ДПК був зумовлений і зменшенням вмісту натуральних кілерів, що може сприяти персистенції хронічного запалення СО гастродуоденальної зони і зниженню неспецифічної резистентності організму.

Експресія раннього активаційного маркера CD25 під впливом лікування зменшувалась, але залишалась вищою за показник контролю у хворих І і Па груп ( $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,05$ ). Згідно з даними літератури експресія поверхневих рецепторів ІЛ-2 моноцитами крові та клітинами СО шлунка та ДПК індукується уреазою Нр, корелює із ступенем вираженості запалення (Л. Андерсен и соавт., 1999; P.R. Harris et al., 1996). Тому збереження підвищеної експресії CD25 у пацієнтів із ускладненою кровотечею ПВ ДПК у фазу клінічної ремісії свідчить, що мононуклеари периферичної крові залишаються в активованому стані та можуть секретувати прозапальні цитокіни і відповідно - підтримувати персистенцію хронічного запального процесу у СО гастродуоденальної зони.

Отримані дані щодо вивчення рівня експресії пізнього активаційного маркера HLA-DR-молекул після закінчення лікування засвідчили також наявність пролонгованої активації мононуклеарів периферичної крові у хворих на ускладнену ПВ ДПК. На фоні лікування імунофаном експресія HLA-DR-молекул у цієї групи хворих наближалася до показника контролю, що можна розцінювати як один із механізмів протизапальної дії препарату.

Вміст В-лімфоцитів (CD22) та рецепторів для IgE (CD23) показав зниження їх рівня під впливом лікування до показника контролю у хворих І групи, а у пацієнтів Па групи залишався вищим від норми та від такого у хворих І групи ( $p < 0,05$ ). Застосування імунофану сприяло зниженню вмісту В-клітин та рецепторів IgE до показників контролю.

Дослідження вмісту рецепторів для трансферину (CD71) до початку лікування продемонструвало їх зниження у хворих обох груп, а після закінчення лікування дані показники наближались до норми.

Таким чином, результати дослідження впливу імунофану на клітинно-молекулярні механізми запалення при ПВ ДПК тяжкого перебігу полягали у збільшенні вмісту цитотоксичних лімфоцитів, зниженні експресії адгезивних молекул, активаційних маркерів, рівня В-лімфоцитів, рецепторів IgE. Дані зміни сприяють посиленню протизапального та протимікробного ефектів лікування ПВ ДПК, ускладненої ШКК.

Як показали результати нашого дослідження, одним із механізмів обтяження перебігу ПВ ДПК, що призводить до розвитку ШКК, є більш виражені порушення у системі протеоліз-інгібітори у порівнянні із такими у пацієнтів із неускладненим перебігом захворювання. Дослідження СПА виявило, що її рівень був вищим у хворих II групи ( $40,7 \pm 3,88$  мкмоль/хв<sup>х</sup>л) у порівнянні із такою у I групі ( $32,8 \pm 2,87$  мкмоль/хв<sup>х</sup>л,  $p_{2-1} < 0,05$ ). Аналогічні зміни відмічено з боку ЕПА, яка у хворих I групи становила ( $178 \pm 7,53$ ), а у хворих II групи – ( $216 \pm 14,4$ ) мО/мл. Аналіз урівноваженості активності протеолітичних ферментів інгібіторами протеїназ показав, що рівень  $\alpha_2$ -МГ та  $\alpha_1$ -ІІ у хворих I та II груп був нижчим, ніж у контролі ( $p_1 < 0,001$ ;  $p_2 < 0,001$ ). Виявлено також підвищення Кк та зниження вмісту його попередника – ПКк, що було більш виражено у хворих на ПВ ДПК, ускладнену ШКК. Оскільки зниження вмісту кінінази II при хронічних захворюваннях оцінюють як виснаження її резервів, пов'язане із гіперкініногенезом (К.Н. Веремеєнко, 2000), можна думати, що наявність ускладнення ПВ ДПК кровотечею забезпечувало посилення саме такого ефекту.

Отже, наявність ШКК при ПВ ДПК сприяла більш вираженій активації системи протеолізу, яка проявлялася підвищенням СПА, ЕПА, вмісту Кк на фоні зниження кінінази II, рівня інгібіторів протеолітичних ферментів.

Порівняльне вивчення ЗПА та ППА у біоптатах СО шлунка показало їх підвищення, яке було більш вираженим у хворих II групи (відповідно  $20,5 \pm 0,16$  мкмоль/хв<sup>х</sup>л та  $85,4 \pm 5,48$  ум.од.) проти ( $15,8 \pm 0,14$  мкмоль/хв<sup>х</sup>л та  $58,5 \pm 4,11$  ум.од.). Залучення імунофану до лікування сприяло зниженню СПА, ЕПА та вмісту Кк до контрольних величин, чого не спостерігалось у хворих на стандартну АХТ.

Таким чином, залучення імунофану до комплексного лікування хворих на ускладнену ШКК ПВ ДПК у порівнянні із стандартною АХТ забезпечувало ліквідацію гіперкініногенезу, нормалізацію сумарної та еластазоподібної активності як у плазмі крові, так і у біоптатах СО антрального відділу шлунка.

Щодо клінічного ефекту імунофану, то у хворих Пб групи симптоми з боку ШКТ ліквідовувалися на 5-7-й день від початку лікування, а у хворих Па групи – на 7-12-й. На другому тижні від початку лікування зберігався лише біль після їжі у 2 рази рідше у Пб групі хворих. На кінець курсу лікування больовий синдром був ліквідований у всіх хворих. Суттєвої різниці у регресуванні диспепсичного синдрому залежно від способу лікування не відмічено. На кінець місячного терміну від початку лікування при однакових вихідних даних гіперемія та набряк СОШ та СО ДПК зберігалися у  $(45,4 \pm 10,9)$  % хворих, які отримували імунофан, та у  $(82,3 \pm 6,64)$  % хворих, що отримували лише АХТ ( $p < 0,001$ ).

На особливу увагу заслуговують результати ерадикації Нр на фоні використання імунофану: відсоток ерадикації у хворих Пб групи становив  $(88,9 \pm 7,49)$  у порівнянні з  $(63,6 \pm 5,97)$  у хворих Па групи ( $p < 0,05$ ). Тобто залучення імунофану наблизило цей показник до результатів лікування хворих із неускладненим перебігом, що відповідає сучасним вимогам щодо ефективності АХТ.

Проведене спостереження показало, що клінічних та ендоскопічних проявів загострень захворювання, рецидивів ПВ та кровотечі протягом 6 місяців у хворих обох груп не було зареєстровано. На кінець першого року спостереження частота рецидивів клінічної симптоматики серед хворих Па групи становила у  $(45,0 \pm 7,97)$  % у порівнянні з  $(20,8 \pm 8,47)$  % у хворих Пб групи ( $p < 0,01$ ). При цьому треба підкреслити, що лише у 3 хворих Па групи, які мали клінічні прояви загострення, спостерігалось рецидивування ПВ ДПК та кровотечі, що становило 7,5 % від кількості обстежених хворих. У той самий час серед хворих Пб групи, навіть за наявності клінічних та ендоскопічних ознак загострення у вигляді антрального гастриту та дуоденіту різного ступеня вираженості, рецидивів ПВ ДПК та кровотеч не спостерігалось.

Таким чином, включення імунофану до комплексного лікування хворих на ПВ ДПК, ускладнену ШКК, не тільки підвищує частоту ерадикації, більш динамічно покращує клінічну та ендоскопічну симптоматику, а також статистично достовірно зменшує число рецидивів захворювання та ускладнень протягом першого року спостережень. Вважаємо, що ці клінічні ефекти зумовлені корекцією імунопротеолітичних зрушень у хворих на ПВ ДПК, ускладнену ШКК, під впливом комплексного лікування із включенням імунофану.

## **16 ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МОДИФІКАЦІЇ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ВІСЦЕРАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ**

Хворі на БА із ВО у порівнянні із хворими із НМТ мали достовірно більшу кількість денних нападів ядухи, нічних симптомів та відповідно більшу потребу у  $\beta_2$ -агоністах короткої дії, більш виражене суб'єктивне відчуття задишки за шкалою Борга ( $p < 0,05$ ). ОФВ<sub>1</sub> у пацієнтів II групи був нижчим у порівнянні із таким у хворих I групи ( $p < 0,05$ ), що свідчить про більш виразні обструктивні порушення при ожирінні і співзвучно із даними інших дослідників (Царев В.П., 2002; Peters-Golden M. et al., 2006).

Дослідження клітинної ланки імунних зрушень до лікування показало, що у хворих II-а підгрупи вміст Т-лімфоцитів складав  $(42,2 \pm 1,34)$  %, вірогідно відрізняючись від показника ПЗО ( $p < 0,05$ ) та хворих I групи  $(46,7 \pm 1,77)$  % ( $p < 0,05$ ). Вміст Т-хелперів залишався незмінним у хворих I групи та знижувався у хворих II-а підгрупи ( $p < 0,05$ ). Вміст Т-супресорів знижувався у хворих I групи на 44 %, а у хворих II-а підгрупи – на 52 % ( $p < 0,05$ ), що співзвучно із даними інших авторів (Poryadin G.V. et al., 2002; Гришкевич Н.Ю., 2004).



Рівень експресії рецепторів до ІЛ-2 (CD25<sup>+</sup>) у хворих І та ІІ-а груп зростав до (18,4±1,05) % та до (27,8±1,31) %, відповідно, (p<0,05), що вказує на високий ступінь активності Т-лімфоцитів.

Висока експресія CD23<sup>+</sup> на мононуклеарах крові є характерною ознакою реакціоного характеру імунної відповіді, оскільки рецептори ІgЕ та його розчинні фрагменти посилюють синтез ІgЕ (Балаболкин І.І., 2002), який відіграє важливу роль в патогенезі імунологічної стадії atopічного запалення (Дранник Г.Н., 2003). Рівень експресії CD23<sup>+</sup> у хворих ІІ-а підгрупи становив (14,3±1,10) %, що перевищувало показник ПЗО (p<0,001) та у хворих І групи (10,8±1,12) % (p<0,05). Кількість загального ІgЕ у хворих І групи становила (240,1±19,92) МО/мл, в ІІ-а підгрупі – (311,8±28,48) МО/мл проти (28,2±3,75) МО/мл у ПЗО (p<0,05). Встановлено прямий взаємозв'язок між рівнем експресії CD23<sup>+</sup> та ІgЕ (r=0,60, p<0,001), між рівнем ІgЕ та ІМТ (r=0,36, p<0,01), що доводить роль ВО у посиленні алергічного запалення у хворих на БА та співзвучно із результатами Царева В.П. (2002) та Visness С.М. et al. (2009).

Адипоцити жирової тканини синтезують у великій кількості лептин, ІЛ-6, ІЛ-1β, ФНП-α, які є регуляторами запальної відповіді при БА (Beutner D.A., 2006). За механізмом дії лептин індукує Т-іммунну відповідь, продукцію цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α), ЛТ та простагландинів, експресію маркерів активації лімфоцитів (CD25<sup>+</sup>, тощо) та молекул адгезії на ендотеліоцитах, активує еозинофіли, макрофаги (Mancuso P. et al., 2004; Wong С.К. et al., 2007).

Нами встановлено підвищення рівня лептину у хворих на БА, асоційовану із ВО, до (35,8±2,15) нг/мл, а у хворих І групи – до (14,9±0,75) нг/мл (p<0,001), що свідчить про зростання продукції лептину у міру збільшення ІМТ та співзвучно із результатами інших дослідників (Бабаджанова Г.Ю. и соавт., 2003; Pilcová R. et al., 2003).

Рівень ІЛ-6 в крові хворих І та ІІ-а груп у 2,6 та 5,6 разів перевищував показник ПЗО і становив (11,3±0,38) та (24,2±1,95) пг/мл, відповідно. Відомо, що ІЛ-6 активує експресію молекул адгезії на ендотелії, продукцію гострофазових білків й локально впливає на фіброгенез і ремоделювання дихальних шляхів, є кофактором синтезу

IgE активованими В-лімфоцитами (Larhe M. et al., 2003). Отже висока його концентрація підтримує та/або посилює запальні процеси.

Виявлено прямий кореляційний зв'язок рівнів лептину з ІМТ ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ), із об'ємом загальної жирової тканини ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ), рівнів ІЛ-6 з ІМТ ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ) і з об'ємом вісцеральної жирової тканини ( $r=0,65$ ;  $p<0,05$ ), а також між рівнем лептину та ІЛ-6 ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ), що співзвучно із даними Bullo M. et al. (2003). Отримані результати підтверджують роль жирової тканини як додаткового джерела синтезу прозапальних медіаторів, які залучені в механізм обтяжливого впливу ожиріння на перебіг БА.

Концентрація медіаторів ліпідного походження – цистеїнілових ЛТ у хворих II групи становила ( $340,7\pm 26,54$ ) пг/мл, що відрізнялось від такого у хворих I групи ( $258,5\pm 27,58$ ) пг/мл ( $p<0,05$ ). Вміст протизапального ІЛ-10 у хворих I групи зростав до ( $12,9\pm 1,28$ ) пг/мл ( $p<0,05$ ), у хворих II-а підгрупи – до ( $9,2\pm 0,76$ ) пг/мл, що на 40,2 % нижче за показник у I групі ( $p<0,05$ ) і свідчить про зниження протизапального потенціалу за рахунок гальмівного впливу лептину, ІЛ-6 та ЛТ на синтез ІЛ-10 (Matioli V. et al., 2005; DiMeo D. et al., 2008).

Виявлено прямий кореляційний зв'язок ІМТ з рівнем ЛТ ( $r=0,38$ ;  $p<0,05$ ), рівнів лептину із ЛТ ( $r=0,35$ ;  $p<0,01$ ), який узгоджується із даними Mancuso P. et al. (2004) щодо стимулюючого впливу лептину на синтез ЛТ макрофагами. Встановлено негативний кореляційний зв'язок ІЛ-10 із ЛТ ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ), лептином ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ), ІЛ-6 ( $r=-0,39$ ;  $p<0,01$ ), ІМТ ( $r=-0,45$ ;  $p<0,05$ ).

Негативний кореляційний зв'язок між ОФВ<sub>1</sub> та цис ЛТ ( $r=-0,50$ ;  $p<0,01$ ), ІЛ-6 ( $r=-0,22$ ;  $p<0,05$ ) пояснює більш виразні обструктивні зміни у хворих на БА, асоційовану із ВО, які описані іншими дослідниками (Царев В.П., 2002; Peters-Golden M. et al., 2006).

Отримані дані щодо гіперпродукції лептину, ЛТ, ІЛ-6 та менш інтенсивного підвищення протизапального ІЛ-10 відображають рівень активності алергічного запального процесу та узгоджуються із сучасною уявою про участь лептину у підтримці запальних, у тому числі і алергічних реакцій (Shore S.A., 2005). Досліджений нами механізм обтяжливого впливу ожиріння на перебіг БА

відображений на рис.: запальний процес при БА на фоні ожиріння супроводжується вираженою гіперлептинемією, яка сприяє надмірному синтезу потужних бронхоконстрикторів – ЛТ, активації продукції ІЛ-6, ІgЕ, недостатньому синтезу протизапального ІЛ-10, обумовлюючи системні порушення у цитокиновій регуляції.

Після базисного лікування у хворих вірогідно знизилась кількість денних та нічних симптомів, потреба у бронхолітиках, суб'єктивне відчуття задишки, що супроводжувалося зростанням ОФВ<sub>1</sub> у хворих І групи до (77,7±1,19) %, у хворих ІІ-а підгрупи – до (63,9±1,52) %.

Після лікування у хворих І групи зростала кількість Т-лімфоцитів та Т-хелперів із наближенням до показника ПЗО, але зберігався дефіцит Т-супресорів ( $p < 0,05$ ); експресія CD23<sup>+</sup> та CD25<sup>+</sup> знижувалась до (7,4±0,68) % та (14,0±1,36) %, відповідно, у порівнянні із вихідним рівнем ( $p < 0,05$ ).

У хворих на БА у поєднанні із ВО вміст Т-лімфоцитів і Т-супресорів був нижчим у порівнянні із таким у хворих І групи ( $p < 0,05$ ). Експресія CD23<sup>+</sup> та CD25<sup>+</sup> знижувалась, але перевищувала показник у хворих І групи ( $p < 0,05$ ).

Рівень загального ІgЕ у хворих на БА і ВО зменшився до (177,8±14,85) МО/мл, що було вищим у порівнянні із ПЗО ( $p < 0,05$ ) та із пацієнтами із БА і НМТ – (139,9±11,52) МО/мл ( $p < 0,05$ ). Збереження високого вмісту ІgЕ у хворих ІІ-а підгрупи свідчить про реакіновий механізм запалення, яке підтримується впливом жирової тканини.

Концентрація лептину та ІЛ-6 у хворих І групи складала (9,8±0,54) нг/мл та (6,8±0,38) пг/мл, відповідно, а у хворих ІІ-а підгрупи – (32,3±2,11) нг/мл та (17,8±1,74) пг/мл, відповідно, що було вищим за показники у хворих І групи ( $p < 0,05$ ).

Рівень ІЛ-10 у хворих І групи складав (22,2±1,87) пг/мл, а у хворих ІІ-а підгрупи – (16,5±1,49) пг/мл ( $p < 0,05$ ). Вміст ІЛ-10 є маркером активності алергічного запалення (Кетлинский С.А., 2008), а низький рівень ІЛ-10 у хворих ІІ групи до та незначне підвищення після лікування у порівнянні із хворими на БА із НМТ свідчить про збереження алергічного запалення, що пов'язано із наявністю

лептинемії, яка гальмує протизапальні можливості імункомпетентних клітин (De Rosa V. et al., 2007; Hersoug L.G., 2007).

Вміст цистеїнілових ЛТ у пацієнтів I групи залишався вищим за норму ( $147,7 \pm 12,79$ ) пг/мл ( $p < 0,05$ ), що співзвучно із результатами дослідження Водолажського М.Л. (2005). У хворих на БА із ВО рівень цистеїнілових ЛТ після лікування знизився до ( $268,8 \pm 18,91$ ) пг/мл та перевищував показник I групи ( $p < 0,05$ ).

Згідно даних Победьонної Г.П. (2006) низьку ефективність базисної терапії при БА обумовлюють системні порушення продукції цитокінів. На нашу думку, відображені на рисунку зміни, мають системний характер, тому можуть сприяти резистентності до базисного лікування із місцевою дією, персистенції запального процесу.

Збереження високого вмісту лептину, ІЛ-6, цистеїнілових ЛТ на фоні базисного лікування у хворих на БА, асоційовану із ВО, пояснює тривале збереження обструктивних порушень за рахунок подальшої персистенції запального процесу в бронхах та обґрунтовує доцільність додаткового застосування антилейкотрієнових препаратів з метою усунення виявленого системного цитокін-лейкотрієнового дисбалансу.

Роль лептину у синтезі метаболітів арахідонової кислоти стала теоретичною передумовою для застосування блокатора синтезу ЛТ – кверцетину у лікуванні хворих на БА, обтяжену ВО, у яких зберігалась гіперлептинемія у ході базисної терапії. Клініко-фармакологічні властивості кверцетину пов'язані із різнобічними протизапальними ефектами: мембраностабілізуючим, антиоксидантним, антилейкотрієновим (Вигівська О.А. та співавт., 2004).

Залучення кверцетину до лікування хворих на БА із ВО сприяло зниженню частоти використання  $\beta_2$ -агоністів короткої дії за рахунок зменшення кількості денних та нічних нападів ядухи, зростанню тривалості контрольованого періоду та зменшенню сумарної тривалості загострень за рік ( $p < 0,05$ ). Виявлено вірогідне зростання ОФВ<sub>1</sub> у порівнянні із пацієнтами, які отримували лише базисне лікування ( $p < 0,05$ ).

Повного контролю за БА досягли 58,3 % хворих I групи, 24,1 % хворих II-б підгрупи та 9,3 % хворих II-а підгрупи; часткового контролю – 41,7%, 64,8% і 63,0% хворих, відповідно. У 27,8% хворих на БА і ВО, які отримували лише базисне лікування та в 11,1% хворих, які додатково отримували кверцетин, перебіг БА залишився неконтрольованим.

Результати вивчення клітинно-молекулярних механізмів запалення показали, що експресія рецепторів до IgE (CD23<sup>+</sup>) знизилася до (7,3±0,50) % (p<0,05), рецепторів до ІЛ-2 – до (13,8±1,02) %, що нижче за такий показник у хворих II-а підгрупи (p<0,05) і співзвучно із результатами дослідження Yu E.S. et al. (2008) стосовно супресуючого впливу кверцетину на активність лімфоцитів.

Включення кверцетину до комплексної терапії у хворих на БА із ВО супроводжувалося зменшенням ІЛ-6 на 50%, цистеїнілових ЛТ – на 45,2%, тоді як у хворих II-а підгрупи – на 26 % та 21%, відповідно у порівнянні із вихідним рівнем. Такі зміни у синтезі запальних медіаторів можна пояснити здатністю кверцетину блокувати активність ферментів (фосфоліпази А<sub>2</sub>, 5-ліпоксигенази) у циклі арахідонової кислоти та нуклеарного фактору-κ, який регулює експресію прозапальних цитокінів, рецепторів ІЛ-2 (Пархоменко А.Н. и соавт., 2000; Park H. et al., 2008).

Зважаючи на прозапальні властивості ЛТ, участь у ремоделюванні дихальних шляхів (Peters-Golden M., 2007; Woszczek G. et al., 2008), зниження ЛТ є показником, який характеризує протизапальну та антифіброзну дію кверцетину.

Встановлено тенденцію до зниження лептину у хворих II-а підгрупи та достовірне зниження у хворих II-б підгрупи (p<0,05), що можна пояснити зменшенням рівнів прозапальних цитокінів, які в деякій мірі стимулюють виробіток лептину (Trujillo M.E. et al., 2006).

Протизапальний ІЛ-10 у хворих II-б підгрупи зростав та перевищував показник у пацієнтів II-а підгрупи на 20,6% (p<0,05), що опосередковано відображає активність Т-регуляторних клітин, кількість яких, як основних продуцентів ІЛ-10, за даними Антоновича Ж.В. та співавт. (2009) зростає при досягненні контролю за симптомами БА. Збільшення продукції ІЛ-10 у хворих на БА, обтяжену ВО на фоні

незначного зниження лептину, на нашу думку, пояснюється антилейкотрієновою дією кверцетину, оскільки відомо, що за відсутності ЛТ зростає синтез ІЛ-10 (DiMeo D. et al., 2008).

Рівень загального ІgЕ у хворих ІІ-б підгрупи був на 20,7% меншим, ніж у хворих ІІ-а підгрупи ( $p < 0,05$ ), що можна пояснити більш виразним зростанням ІЛ-10 та зниженням ІЛ-6.

Таким чином, динаміка вмісту цитокінів, ЛТ та ІgЕ у ході лікування відображає зменшення активності запального процесу, пояснює зниження виразності обструктивних розладів та забезпечує вищу клінічну ефективність базисної терапії у комбінації із кверцетином у хворих на БА, поєднану із вісцеральним ожирінням.

## ВИСНОВКИ

1. Суттєве погіршення здоров'я населення м. Суми за останнє 15-річчя. Загальна смертність зросла на 47,5%, депопуляція населення з кожним роком посилювалась. Стрімко зростала смертність від туберкульозу, захворюваність сифілісом, злоякісними новоутвореннями і психічними хворобами. Позитивного впливу існуючої нині системи медичної допомоги на здоров'я людей не виявлено.

2. Одночасно з погіршенням здоров'я людей в системі медичної допомоги відбувались два діаметрально протилежні явища – зростання числа лікарів (на 83,5%) і зменшення числа лікарняних ліжок (на 52,3%). Потреби в зростанні лікарів не було, бо, як показало дослідження, в період максимальної завантаженості лікарі амбулаторно-поліклінічних закладів виконують нормативну функцію лише на дві третини, а в стаціонарах і того менше – на 60,3%. „Вузькі” фахівці виконують нормативну функцію лише наполовину. Незважаючи на суттєве скорочення ліжок, терміни перебування хворого на ліжку залишаються завищеними, що свідчить про їхнє надмірне число.

3. Доведено, що система медичної допомоги потребує радикальних організаційних змін: створення сімейних лікарських амбулаторій, що мають адміністративну, юридичну і фінансову самостійність, і заміни сучасних поліклінік на консультативно-діагностичні центри, що створюються при стаціонарах. На 10 тис. осіб необхідно мати: 5,0 посад сімейних лікарів, 1,24 посади вузького фахівця для роботи в консультативно-діагностичних центрах та 3,01 посади для надання стаціонарної допомоги (ці числа не враховують лікарів допоміжних служб та управлінських).

4. Оптимальну потребу в стаціонарній допомозі на рівні міста здатні забезпечити 41,0 ліжок на 10 тис. населення.

5. Доведено, що розподіл госпіталізованих хворих в ЛПЗ міста розподіляється наступним чином: 5,9% потребують інтенсивного лікування; 5,6% можуть бути переведені у відділення для одужуючих, 57% або більшість можуть лікуватись у

відділеннях для планових хворих, або тих, що не вимагають інтенсивного лікування; 22,3% потребують соціальної та медичної реабілітації і 8,7% може лікуватись в денному стаціонарі. Оптимізація медичної допомоги на стаціонарному етапі за принципом інтенсивності лікування замість фахового принципу, здатна призвести до якісно нових змін щодо потреби в ліжках і кадрах. Потреба в ліжках може бути зменшена на 57,1%, а потреба в лікарях другого рівня у 2,3 рази.

6. Встановлено, що співвідношення факторів фінансування медичної допомоги є вкрай деформованим: 63,7% усіх коштів забирає заробітня платня, але вона є вдвічі меншою ніж в народному господарстві. За умови оптимізації медичної допомоги на основі впровадження запропонованої нами моделі заробітня платня дорівнює показнику в народному господарстві, хоча її частка у витратах зменшується до 31 %. Повністю забезпечуються потреби хворих в медикаментах, харчуванні, вдвічі зростають витрати на медичні технології та придбання медичного обладнання. Співвідношення факторів медичного виробництва стає економічно більш доцільним.

7. Реорганізація системи медичної допомоги міському населенню має проводитись на основі науково обгрунтованої цільової комплексної програми, що дозволяє найбільш раціонально використати наявні сили і засоби. Здійснення заходів, передбачених програмою, доцільно реалізувати через сітьову модель.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. При комбінованій дії мікроелементозів відбувається зниження секреторної активності залоз.

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

13. 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.

14. 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.

15. 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.

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

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

18. Частота зайвої маси тіла та ожиріння серед хворих на бронхіальну астму складає 45,7 % і 36,7 % відповідно. У 50,9 % хворих із зайвою масою тіла та у 89,1 % із ожирінням виявлено вісцеральний тип жировідкладення. Частота артеріальної гіпертензії серед хворих на бронхіальну астму із нормальною масою тіла становить 26,5 %, із зайвою – 51,6 %, із ожирінням – 71,7 %. Порушення вуглеводного обміну виявлено

у 33,9 % хворих, гіпертригліцеридемію – у 43,8 %, зниження ліпопротеїдів високої щільності - у 56,8 %. Підтверджено гіподіагностику усіх компонентів метаболічного синдрому та відсутність відмінності щодо їх частоти залежно від статі.

19. Частота метаболічного синдрому серед хворих на бронхіальну астму із зайвою масою тіла складає 23,4 %, а з ожирінням – 63,9 %, частота даної асоціації збільшується у міру зростання тяжкості перебігу захворювання. За наявності вісцерального типу жировідкладення у хворих із зайвою масою тіла метаболічний синдром діагностовано у 46,1 % хворих, а при вісцеральному ожирінні - у 72,7 %.

20. Наявність вісцерального ожиріння та метаболічного синдрому у хворих на бронхіальну астму призводить до обтяження її клінічного перебігу, поглиблення змін функції зовнішнього дихання переважно за обструктивним типом.

21. Виявлено такі клітинно-молекулярні імунні механізми обтяжливого впливу вісцерального ожиріння та метаболічного синдрому на перебіг бронхіальної астми: Т-лімфопенію, зниження вмісту цитотоксичних лімфоцитів ( $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD71^+$ ), підвищення вмісту В-лімфоцитів, експресії рецепторів до IgE, активаційних маркерів ( $CD25^+$ ,  $HLA-DR^+$ ) та молекул адгезії ( $CD11b^+$ ,  $CD54^+$ ), а також зростання експресії  $CD11b^+$ ,  $CD16^+$  та  $CD25^+$  на нейтрофілах. Дані зміни зберігалися у фазу відносної ремісії.

22. У хворих на бронхіальну астму із вісцеральним ожирінням виявлено гіперпродукцію прозапальних цитокінів: ІЛ-6 ( $254 \pm 16,9$  пг/мл), ІЛ-8 ( $142 \pm 8,25$  пг/мл), ФНП- $\alpha$  ( $204 \pm 11,5$  пг/мл), ІЛ-4 ( $82,8 \pm 3,51$  пг/мл) та дефіцит ІФН- $\gamma$  ( $69,5 \pm 5,49$  пг/мл) у фазу загострення. Базисне лікування сприяло частковій ліквідації даних змін. Встановлено позитивний, середньої сили зв'язок між продукцією прозапальних цитокінів та індексом маси тіла і сильний – із об'ємом вісцеральної жирової тканини, що доводить її роль у посиленні запального процесу.

23. Доведено підвищену продукцію прозапальних цитокінів: ІЛ-6 ( $254 \pm 13,3$  пг/мл), ІЛ-8 ( $138 \pm 9,9$  пг/мл), ФНП- $\alpha$  ( $228 \pm 11,6$  пг/мл), а також ІЛ-4 ( $86,3 \pm 5,3$  пг/мл) та ІФН- $\gamma$  ( $185,8 \pm 12,6$  пг/мл) у хворих на бронхіальну астму, асоційовану із метаболічним синдромом, що свідчить про одночасну активацію  $Th_1$ - та  $Th_2$ -лімфоцитів.

24. Наявність вісцерального ожиріння та метаболічного синдрому у хворих на бронхіальну астму призводить до сповільнення апоптозу лімфоцитів та нейтрофілів і

зниження експресії маркера готовності до апоптозу та може сприяти накопиченню даних клітин у місці запалення та його посиленню.

25. Приєднання вісцерального ожиріння та метаболічного синдрому є причиною вірогідних зрушень у системі протеоліз-інгібітори у порівнянні із ізольованим перебігом бронхіальної астми: вищого рівня загальної протеолітичної та еластазоподібної активності, білків гострої фази запалення, інгібіторів плазміну та зниження фібринолітичної активності. Базисна ступенева терапія лише частково ліквідувала виявлені зрушення.

26. Поліоксидоній сприяв ліквідації імунних зрушень, зумовлених негативними ефектами ожиріння і метаболічного синдрому у хворих на бронхіальну астму: підвищенню кількості Т-лімфоцитів, цитотоксичних клітин, нормалізації хелперно-супресорної рівноваги, зниженню експресії адгезивних молекул, активаційних маркерів лімфоцитів і нейтрофілів, вмісту прозапальних цитокінів. Це сприяло зменшенню частоти денних (на 24,2 % і 21 % відповідно,  $p < 0,05$ ) і нічних нападів (на 18,1 % і 16,7 % відповідно,  $p < 0,05$ ) порівняно із хворими, які лікувалися за базовою схемою.

27. Використання симвастатину у лікуванні хворих на бронхіальну астму із вісцеральним типом жировідкладення поряд із посиленням протизапального ефекту базисної терапії (зниженням прозапальних цитокінів, молекул адгезії, маркерів активації) призводить до зменшення виразності метаболічних розладів (зниження холестерину на 10,5 %, тригліцеридів - на 14 %, частоти глікемії натще - на 17,4 %, підвищення ліпопротеїдів високої щільності - на 7,6 %), ймовірності протромботичних ускладнень та забезпечує більш високу клінічну ефективність.

28. Розвантажувально-дієтична терапія, зменшуючи масу тіла, позитивно впливає на клінічний перебіг бронхіальної астми, сприяє зниженню продукції прозапальних цитокінів: ІЛ-8 (до  $69,3 \pm 6,4$  пг/мл), ІЛ-6 (до  $126 \pm 13,8$  пг/мл), ФНП- $\alpha$  (до  $73 \pm 6,4$  пг/мл), ІЛ-4 (до  $35 \pm 2,41$  пг/мл), маркерів запалення ( $CD11b^+$ ,  $CD54^+$ ,  $CD25^+$ ,  $HLA-DR^+$ ), інгібіторів плазміну (до  $204 \pm 11,7$  ум.од.) та підвищення ІФН- $\gamma$  (до  $106 \pm 7,6$  пг/мл), вмісту цитотоксичних клітин ( $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD71^+$ ), апоптозу лімфоцитів і нейтрофілів, ліквідації дисбалансу у системі протеоліз-інгібітори.

29. Поліоксидоній не ліквідує зрушень з боку клітинного імунітету та цитокинової регуляції у хворих на бронхіальну астму, ускладнену екзогенним гіперкортицизмом.

30. При загостренні хронічного обструктивного захворювання легень II та III стадій спостерігається активний запальний процес, що підтверджується підвищеним рівнем С-реактивного білка ( $7,3 \pm 0,12$  мг/л та  $8,4 \pm 1,42$  мг/л відповідно) та гіперпродукцією інтерлейкіну-6 ( $124,6 \pm 25,7$  та  $179,4 \pm 26,9$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), ІЛ-8 ( $36,3 \pm 3,14$  та  $49,6 \pm 6,43$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), фактора некрозу пухлин- $\alpha$  ( $37,4 \pm 6,19$  та  $75,2 \pm 15,3$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Рівень маркерів запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень збільшується у міру прогресування захворювання.

31. Базисне лікування сприяло зменшенню вмісту маркерів запалення у сироватці крові хворих із II стадією до контрольних величин, окрім С-реактивного білка, а у пацієнтів із III стадією залишались на підвищеному рівні С-реактивний білок ( $6,3 \pm 0,56$  мг/л,  $p < 0,05$ ), інтерлейкін-6 ( $69,4 \pm 7,13$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), інтерлейкін-8 ( $38,5 \pm 3,24$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та фактор некрозу пухлин- $\alpha$  ( $43,8 \pm 4,35$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що проведення базисної терапії хронічного обструктивного захворювання легень не корегує до норми глибинні механізми запалення.

32. Виявлено наступні особливості клітинно-молекулярних механізмів запалення при ХОЗЛ: зниження вмісту загальних Т-лімфоцитів, Т-хелперів, цитотоксичних клітин ( $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ), зростання експресії активаційних маркерів ( $CD25^+$ ) та молекул адгезії ( $CD11b^+$ ,  $CD54^+$ ,  $CD38^+$ ), підвищення експресії молекул адгезії  $CD11b^+$  та зростання активаційних маркерів  $CD25^+$  нейтрофілів що призводить до посилення та хронізації запального процесу. На фоні базисного лікування у хворих I групи залишались вірогідно зниженими  $CD8^+$ ,  $CD16^+$  та вірогідно вищими активаційні маркери  $CD25^+$ , а у пацієнтів II групи - вірогідно нижчими  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$  та вірогідно вищими -  $CD11b^+$ ,  $CD54^+$ ,  $CD25^+$ , причому, рівень  $CD3^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD11b^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD54^+$  був вірогідно відмінним від аналогічних показників у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II стадії ( $p < 0,05$ ).

33. Встановлено, що у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II та III стадій виникають зрушення в системі протеолізу: підвищення рівнів сумарної

протеолітичної та еластазоподібної активності, білків гострої фази запалення ( $\alpha_1$ -інгібітора протеїназ,  $\alpha_2$ -макроглобуліну). Базисна терапія сприяла зменшенню виразності існуючих зрушень у системі протеолізу, проте у хворих із III стадією залишались підвищеними сумарна протеолітична та еластазоподібна активності, що може сприяти прогресуванню як запального, так і деструктивного ураження легень.

34. Залучення симвастатину до лікування хворих на ХОЗЛ II стадії сприяло, на відміну від базисного лікування, підвищенню вмісту натуральних кілерів CD16<sup>+</sup>, і зниженню до показників контролю активаційних маркерів нейтрофілів (CD25<sup>+</sup>), а у хворих на ХОЗЛ III стадії – зростанню загальних Т-лімфоцитів, цитотоксичних клітин (CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>), зниженню експресії моноклеарними молекулами адгезії (CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>) і активаційних маркерів CD25<sup>+</sup>, а нейтрофілами - CD11b<sup>+</sup> і CD25<sup>+</sup>.

35. Протизапальним ефектом симвастатину є нормалізація вмісту С-реактивного білка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II стадії та зниження маркерів системного запалення (С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ ) до показників контролю у хворих із III стадією захворювання.

36. Застосування симвастатину сприяло підвищенню клінічної ефективності лікування: зменшенню основних клінічних симптомів хронічного обструктивного захворювання легень - кашлю та задишки, а також - потреби у застосуванні інгаляцій швидкодіючих  $\beta_2$ -агоністів.

37. Клінічні прояви ПВ ДПК та показники інтрагастральної рН-метрії не мають чіткої залежності від ступеня засіяності Нр та самостійно не можуть бути прогностичними критеріями перебігу захворювання та результатів лікування. Встановлена наявність прямого пропорційного зв'язку між ступенями активності антрального гастриту і дуоденіту та ступенями засіяності Нр.

38. Особливостями клітинного імунітету у хворих на ПВ ДПК є зниження в крові кількості Т-лімфоцитів загальних, Т-супресорів, Т-хелперів, натуральних кілерів, В-лімфоцитів, рецептора до трансферину CD71<sup>+</sup> та підвищення експресії

молекул адгезії CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> та маркера готовності до апоптозу CD95<sup>+</sup>. Ці зміни максимально виражені у хворих із III ступенем засіяності Нр.

39. У хворих на ПВ ДПК збільшення вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-8, ФНП-α відбувається в міру зростання ступеня засіяності Нр. Найвищий їх рівень характерний для хворих із III ступенем засіяності Нр. Рівень ІЛ-4 підвищується лише при I та II ступенях засіяності Нр, що характерно для напруження імунітету, а у хворих з III ступенем засіяності його рівень знижується, що характеризує його виснаження.

40. Встановлено прямопропорційний зв'язок між ступенем активності антрального гастриту та експресією молекул адгезії CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> ( $r=0,47$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,68$ ,  $p<0,001$ ), вмістом ІЛ-8 ( $r=0,76$ ,  $p<0,001$ ) та ФНП-α ( $r=0,72$ ,  $p<0,001$ ), що підтверджує їх участь в розвитку запального процесу і патогенезі ПВ ДПК.

41. Доцільність призначення поліоксидонію зумовлена збереженням Т-лімфопенії, дефіциту Т-супресорів, натуральних кілерів, підвищеної експресії CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup> та збільшеним вмістом у крові ФНП-α і ІЛ-8 після проведення антихелікобактерної терапії за ліквідації клінічних проявів у хворих із III ступенем засіяності, що сприяє персистенції Нр, збереження запалення слизової оболонки гастродуоденальної зони та підвищує ймовірність рецидивування захворювання.

42. Клінічна ефективність комплексної терапії з застосуванням ПО полягає в більш вираженій позитивній динаміці клінічних проявів із ліквідацією больового і диспепсичного синдромів на 2-3 дні раніше та ендоскопічних симптомів із зменшенням їх частоти на кінець місячного терміну від початку лікування на 52,70%, у співставленні з групою порівняння.

43. Клінічна ефективність комплексної терапії з застосування ПО забезпечується тим, що його використання у хворих на ПВ ДПК сприяє підвищенню кількості Т-лімфоцитів, цитотоксичних Т-клітин, натуральних кілерів, В-лімфоцитів, рівня ІЛ-4 і зниженню рівня експресії CD11b<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, вмісту ІЛ-8, ФНП-α у крові.

44. Розроблена та апробована схема лікування хворих на ПВ ДПК з III ступенем засіяності Нр із застосуванням поліоксидонію в комплексній терапії, що сприяє

підвищенню частоти ерадикації *Нр* до 90,60% випадків та зменшенню частоти рецидивів протягом першого року спостереження до 9,50% у співставленні з групою порівняння: 64,0% та 68,2%, відповідно.

45. Серед жінок із ускладненою пептичною виразкою дванадцятипалої кишки переважають пацієнтки у віці старше 40 років (70,5 %) у порівнянні із чоловіками (28,9 %) відповідного віку. При пептичних кровотечах III ступінь засіяності *Helicobacter pylori* трапляється майже у два рази частіше, ніж у хворих із неускладненим перебігом захворювання. Тому III ступінь засіяності *Нр* та вік жінок старше 40 років можна розцінювати як фактори ризику розвитку шлунково-кишкової кровотечі. Не знайдено особливостей клінічної та ендоскопічної симптоматики, тривалості захворювання, супутніх захворювань серед хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки залежно від тяжкості її перебігу.

46. При пептичній виразці дванадцятипалої кишки, ускладненій кровотечею, виявлено достовірно вищу продукцію ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8 та ІЛ-4 на фоні дефіциту ІФН- $\gamma$  у порівнянні із хворими із неускладненим перебігом.

47. При пептичних виразках дванадцятипалої кишки, ускладнених кровотечею, виявлено вірогідне у порівнянні із неускладненим перебігом зниження вмісту загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3), цитотоксичних клітин (CD8 та CD16), підвищення експресії активаційного маркера (CD25) та адгезивних молекул (CD11b, CD54).

48. У хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки встановлено активацію системного та місцевого протеолізу, які були у тісному прямопропорційному зв'язку із ступенем обсіменіння слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori*. Найвищий рівень сумарної протеолітичної та еластазоподібної активності, інгібіторів протеїназ був у хворих на пептичну виразку, що ускладнювалась шлунково-кишковою кровотечею.

49. Незважаючи на клінічну ефективність стандартного антихелікобактерного лікування у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею, у фазу клінічної ремісії зберігається активація Th2-лімфоцитів, гіперпродукція ІЛ-8 та при дефіциті ІФН- $\gamma$  зрушення з боку клітинного імунітету та

системи протеолізу. Предикторами розвитку кровотечі є рівні цитокінів та показники клітинного імунітету в період загострення, що дорівнюють або вищі для ІЛ-8 - 62,8 пг/мл, ФНП- $\alpha$  - 82 пг/мл, CD11b – 34 %, CD54 – 42 %, а також що дорівнюють або нижчі для ІФН- $\gamma$  – 82,0 пг/мл, CD8 – 23 %, CD16 – 16 % або для збереження відхилення цих показників від показників здорових у період клінічної ремісії, що є підставою для призначення імуномодулюючої терапії.

50. Частота ерадикації після трикомпонентної антихелікобактерної терапії у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену шлунково-кишковою кровотечею, є вірогідно нижчою (63,4%), ніж у хворих із неускладненою пептичною виразкою (88,0 %), що можна пояснити виявленими більш глибокими порушеннями клітинного імунітету (дефіцит цитотоксичних клітин, гіперекспресія молекул адгезії та активаційних маркерів), цитокінової регуляції (гіперпродукція ІЛ-4, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  та дефіцит ІФН- $\gamma$ ) та системи протеолізу (підвищення протеолітичної активності та зниження вмісту інгібіторів протеїназ).

51. Залучення до схеми лікування хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, ускладнену кровотечею, імунофану нормалізує показники клітинного імунітету, цитокінової регуляції, системного та місцевого протеолізу, достовірно підвищує частоту ерадикації Нр (до 88,9 %) та зменшує частоту рецидивів клінічної симптоматики (до 20 %), попереджує рецидиви виразок і кровотеч протягом першого року спостереження.

52. У хворих на бронхіальну астму, асоційовану із вісцеральним ожирінням, визначено вищу кількість денних та нічних симптомів, потребу у бронхолітиках та більш виражені обструктивні порушення функції зовнішнього дихання (об'єм форсованого видиху за першу секунду –  $(55,2 \pm 1,01)$  %) у порівнянні із хворими на бронхіальну астму із нормальною масою тіла (об'єм форсованого видиху за першу секунду –  $(59,3 \pm 1,79)$  %) ( $p < 0,05$ ), а базисна терапія у них забезпечувала нижчий рівень контролю за симптомами захворювання та показниками функції зовнішнього дихання у порівнянні із хворими на бронхіальну астму із нормальною масою тіла.

53. У хворих на бронхіальну астму із вісцеральним ожирінням рівні сироваткового лептину становили  $(35,8 \pm 2,15)$  нг/мл, цистеїнілових лейкотрієнів –



(340,0±39,24) пг/мл у порівнянні із такими у хворих на бронхіальну астму із нормальною масою тіла: (14,9±0,75) пг/мл ( $p<0,05$ ) та (258,5±27,58) пг/мл ( $p<0,05$ ), відповідно, а базисна терапія сприяла зниженню вмісту лептину до (32,3±2,1) нг/мл, цистеїнілових лейкотрієнів до (268,8±18,91) пг/мл, перевищуючи показники у хворих I групи ( $p<0,05$ ) та практично здорових осіб ( $p<0,05$ ).

54. Доведено, що у хворих на бронхіальну астму із вісцеральним ожирінням у 2,3 рази вищий рівень ІЛ-6 – (24,3±1,58) пг/мл та у 1,4 рази нижчий вміст ІЛ-10 – (9,2±0,76) пг/мл у порівнянні із хворими із нормальною масою тіла ( $p<0,05$ ). На фоні базисного лікування рівень ІЛ-6 знизився лише до (17,8±1,74) пг/мл ( $p<0,05$ ), а вміст ІЛ-10 зріс до (16,5±1,49) пг/мл ( $p<0,05$ ).

55. Виявлено особливості клітинного імунітету у хворих II групи: Т-лімфопенію ( $CD3^+$ ) за рахунок Т-супресорів ( $CD8^+$ ), вірогідно більшу кількість активованих лімфоцитів ( $CD23^+$ ,  $CD25^+$ ) та загального ІgE (298,6±16,32) МО/мл у порівнянні із такими у пацієнтів I групи (240,1±19,92) МО/мл ( $p<0,05$ ), що доводить роль ожиріння в розвитку та підтримці ІgE-залежних реакцій. Базисне лікування було більш ефективним у хворих на бронхіальну астму із нормальною масою тіла, що підтверджено вірогідно вищими показниками  $CD3^+$  та  $CD8^+$ , нижчою експресією активаційних маркерів лімфоцитів ( $CD23^+$ ,  $CD25^+$ ), меншим рівнем загального ІgE у порівнянні із хворими на бронхіальну астму із вісцеральним ожирінням.

56. Збереження гіперлептинемії у хворих на бронхіальну астму із вісцеральним ожирінням як при наявності контролю за перебігом бронхіальної астми, так і при його відсутності, сприяє підвищеному синтезу цистеїнілових лейкотрієнів, ІЛ-6, загального ІgE і зниженню протизапального ІЛ-10, чим можна пояснити більш виражені обструктивні порушення функції зовнішнього дихання, неможливість досягнення повного контролю за симптомами бронхіальної астми та короткі періоди часткового контролю на фоні лікування інгаляційними глюкокортикоїдами, що є підставою для включення до терапії протизапального антилейкотрієнового препарату системної дії.

57. Залучення кверцетину до лікування хворих на бронхіальну астму із вісцеральним ожирінням посилювало протизапальний ефект базисної терапії за рахунок зниження експресії активаційних маркерів лімфоцитів (CD23<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>), вмісту цистеїнілових лейкотрієнів (187,0±23,4 пг/мл), прозапальних цитокінів – лептину (32,1±1,94 нг/мл), ІЛ-6 (12,3±1,22 пг/мл) та підвищення протизапального ІЛ-10 (20,8±1,45 пг/мл) у порівнянні із показниками у хворих, які отримували базисну терапію (p<0,05).

58. Комплексна терапія із включенням кверцетину покращує клінічний перебіг бронхіальної астми: знижує кількість денних та нічних симптомів (p<0,05), сприяє зростанню об'єму форсованого видиху за першу секунду до (70,4±1,26) %, що асоційовано із частковим чи повним контролем за симптомами бронхіальної астми у 88,9 % хворих із вісцеральним ожирінням та більш тривалим його збереженням порівняно із пацієнтами, котрі лікувалися за базовою схемою.

**ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ**

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство / Автандилов Г. Г. — Москва : Медицина, 1990. — 384с.
2. Агеев А.К. Возрастные изменения клеточных соотношений в островках поджелудочной железы человека / А.К. Агеев // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. —1984. — №7. — С. 57—61.
3. 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.
4. 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.
5. Артамонова В.Г. Профессиональные болезни: учеб. [для студентов мед. вузов] / В.Г. Артамонова, Н.Н. Шаталов - [3-е изд.] — Москва : Медицина, 1996. — 430с.
6. 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.
7. 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.
8. Бабенко В.А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика и лечение / В.А. Бабенко // Микроэлементы в медицине. — 2001. — №2(1). — С. 2—5.
9. 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.

10. 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.
11. Білецька Е.М. Гігієнічні аспекти важких металів у навколишньому середовищі / Е.М. Білецька // Буковинський медичний вісник. — 1999. — Т. 3, №2. — С. 207—211.
12. Благовидов Д.Ф. Компенсаторные процессы после резекции поджелудочной железы / Д.Ф. Благовидов, Д.С.Саркисов. — Москва: Медицина, 1976. — 156 с.
13. Богомолова И.Н. Гистоморфометрические показатели поджелудочной железы при отравлении алкоголем и наркотиками / И.Н. Богомолова // Судебно-медицинская экспертиза. — 2002. — №2. — С. 16—20.
14. Бычковская И. Б. Проблема отдаленной радиационной гибели клеток / И. Б. Бычковская. — Москва : Энергоатомиздат, 1986. — 157, [2] с.
15. 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.
16. Влияние свинца на развитие окислительного стресса // И. М. Трахтенберг, Н. А. Утко, Т. К. Короленко [и др.] // Токсикологический вестник. — 2002. — № 3. — С. 22—26.
17. 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.
18. Гайдукова С.М. Залізодефіцитна анемія: навч. посіб. [для студ. мед. університетів та лікарів] / Гайдукова С.М., Видиборець С.В., Колесник І.В. — Київ : Науковий світ, 2001. — 129 с.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. Горбачев В.В. Витамины, микро- и макроэлементы: справочник / Горбачев В.В., Горбачева В.Н. — Минск : Книжный дом; Интерпрес-сервис, 2002. — 544 с.
23. Гордієнко В.В. Віковий профіль токсикологічних і патоморфологічних змін в організмі щурів за тривалої дії малих доз свинцю ацетату / В.В. Гордієнко, І.С. Давиденко // Клінічна та експериментальна патологія. — 2006. — Т.5, №1. — С. 32—36.
24. 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.
25. 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. Сумський державний університет. — С. : Сумськ. держ. ун-т, 2006. — С. 41—42.
26. Гутаревіч Г. О. Участь мікроелементів у регуляції вуглеводного обміну / Г. О. Гутаревіч, С. О. Щербак // Ендокринологія. — 2002. — № 1. — С. 133—135.
27. Дебски Б. Хром в питании человека / Б. Дебски, М. Гралак // Микроэлементы в медицине. — 2001. — № 2(4). — С. 12—16.

28. Дейнека С.Є. Свинцева інтоксикація в експерименті: моделювання та отримані ефекти / С.Є. Дейнека // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 1999. — №2. — С. 25—29.
29. Дитко В. Особливості хімічного складу міокарду в умовах вживання солей важких металів / В. Дитко, В.Студент. 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. — С. 45—46.
30. Доповідь про стан навколишнього природного середовища в Сумській області у 2000 році. — Суми : Видавництво "Джерело", 2001. — 178 с.
31. Експериментальне вивчення механізмів комбінованої дії малих доз пестицидів, нітратів, солей свинцю та кадмію / М.М. Коршун, Н. А. Колесова, М. І. Веремій [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. —2001. — №3. — С. 46—50.
32. Жарков В.П. Морфометрический анализ регенерации поджелудочной железы после ее резекции / В.П. Жарков, В.Н. Ярыгин, А.А. Должиков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1996. — №9. — С. 345—347.
33. Железнов Л.М. Внутриорганный трехмерный гистотопография поджелудочной железы / Л. М. Железнов // Морфология. — 2000. — Т. 117, №3. — С. 46.
34. Закономірності вільнорадикального окислення та енергетичного обміну в життєвоважливих органах експериментальних тварин при тривалій поєднаній дії малих доз іонізуючої радіації та хімічних забруднювачів ґрунту / М. М. Коршун, Н.А. Колесова, І.І.Ткаченко [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. — 2001. — №1. — С. 32—38.
35. 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.

36. Захарова И.В. Особенности структурных изменений в островковой и экзокринной частях поджелудочной железы после воздействия гравитационных перегрузок  $Gz+$  / И.В. Захарова. XII конференция по космической биологии и авиакосмической медицине. (Москва, 10—14 июня 2002 г.). Сб. тез. докл. М.: ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН; Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ / Под ред. акад. Григорьева А.И., проф. Ильина Е.А. — Москва, 2002. — С. 99—100.
37. Захарова И. В. Нервный аппарат поджелудочной железы в условиях воздействия гравитационных перегрузок / И. В. Захарова // Морфология. — 2006. — Т. 129, №2. — С. 42.
38. 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.
39. Захарова И.В. Исследование структурных компонентов поджелудочной железы после острого и хронического воздействия гравитационных перегрузок  $Gz+$  // Современные проблемы морфологии: Материалы науч. конф. ученых морфологов Санкт-Петербурга. — СПб., 2006. — С. 47—49.
40. Захлабаєва В. В. Морфофункціональні зміни печінки тварин за дії іонізуючого випромінювання і солей важких металів / В. В. Захлабаєва // Таврический медико-биологический вестник. — 2006. — Т. 9, №3. — С. 66—69.
41. Здольник В.Д. Сравнительная оценка влияния хрома и молибдена на функцию пищеварения / В. Д. Здольник, Л. В. Шустаева // Гигиена и санитария. — 2000. — №5. — С. 61—63.
42. Зербино Д.Д. Свинець: ураження судинної системи / Д.Д. Зербино, Т.М. Соломенчук // Український медичний часопис. — 2002. — №2. — С. 79—82.
43. Игнатьева Л.П. Гигиеническая оценка канцерогенного и неканцерогенного риска опасности перорального воздействия химических веществ,

- содержащихся в питьевой воде / Л. П. Игнатъева, И. Г. Погорелова, М. О. Потапова // Гигиена и санитария. — 2006. — №4. — С. 30—32.
44. К проблеме носительства тяжелых металлов / И. М. Трахтенберг, В. А. Тычинин, Ю. Н. Талакин [и др.] // Журнал АМН України. — 1999. — Т.5, № 1. — С. 87—95.
45. 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.
46. Казимов Л. А. Основы закономерностей комбинированного действия металлов и их значение в гигиене / Л. А. Казимов, А. В. Роцин // Гигиена труда и профессиональные заболевания. —1992. — №1. — С. 3—7.
47. 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.
48. Каширина Н.К. Состояние поджелудочной железы при хронической свинцовой интоксикации / Н. К. Каширина, О.В. Степанова // Biomedical and Biosocial Anthropology. — 2004. — №2. — С. 156—157.
49. Кедрин А. В. Микроэлементозы человека /А. В. Кедрин // Международный медицинский журнал. — 1998. — № 11—12. — С. 1000—1006.
50. Ковальчук Л.А. Тяжелые металлы в окружающей среде Среднего Урала / Л. А. Ковальчук, О. А. Сатонкина, А. Э. Тарханова // Экология. — 2002. — №5. — С. 358—361.
51. Колесник Ю.М. Панкреатические островки: некоторые аспекты морфологии, физиологии и процессов деструкции при сахарном диабете типа 1 / Ю.М. Колесник // Проблемы эндокринологии. — 2004. — Т.50, №2. — С. 3—9.



52. Комаренко Д.І. Пострадіаційна панкреатопатія: віддалені наслідки іонізуючого опромінення / Д. І. Комаренко, О. Б. Поляков // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — №1 (11). — С 31—34.
53. 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.
54. Королев А.А. Оценка токсичности марганца и железа при отдельном и совместном поступлении в организм / А.А. Королев, О.А. Маренова // Гигиена и санитария. — 1991. — №11. — С. 15—17.
55. 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.
56. 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.
57. Крижевський В.В. Апоптоз ацинозних клітин підшлункової залози та гострий панкреатит / В.В. Крижевський // Шпитальна хірургія. — 2001. — №1. — С. 152—155.
58. 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. — 75 с.

59. Кухарчук А.Л. Регенеративная медицина: направления, достижения, проблемы и перспективы развития. Часть II: Стволовые пространства /А. Л. Кухарчук, В. В. Радченко, В.М. Сирман // Український медичний часопис. — 2004. — № 3 (41). — С. 99—107.
60. Куценко Г.И. Заболеваемость рабочих болезнями органов пищеварения в условиях воздействия свинца / Г.И. Куценко, Т. Д. Здольник // Гигиена питания. — 2002. — №2. — С. 31—34.
61. Куценко С. А. Основы токсикологии : [науч.-метод. изд.] / С. А. Куценко. - СПб. : Фолиант, 2004. — 716, [4] с.
62. Лаврова А.Е. Биологическая роль цинка в норме и при заболеваниях / А. Е. Лаврова // Российский педиатрический журнал. — 2000. — № 3. — С. 42—46.
63. 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.
64. Лобода А.М. Корекція еритропоезу залізовітамінним комплексом у дітей із залізодефіцитною анемією: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 10.01.10 „Педіатрія” / А.М. Лобода. — Суми, 2004. — 22 с.
65. Луговской С. П. Механизмы биологического действия свинца на пищеварительную систему / С. П. Луговской, Л. А. Легкоступ // Сучасні проблеми токсикології. — 2002. — №2. — С. 45—50.
66. Луговський С.П. Апоптоз епітелію слизової оболонки тонкої кишки щурів при свинцевій інтоксикації / С. П. Луговський // Сучасні проблеми токсикології. — 2002. — №3. — С. 50—55.
67. Луговской С. П. Морфо-функциональные изменения островкового аппарата поджелудочной железы у крыс разного возраста при длительном воздействии малых доз свинца / С. П. Луговской // Проблемы старения и долголетия. — 2004. —Т. 13, № 2. — С. 139—149.

68. 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.
69. Любченко П. М. Интоксикационные заболевания органов пищеварения: учебное пособие / Любченко П. М. — Воронеж : Изд-во Воронежского университета, 1990. — 181, [1] с. — (Серия: Учебная литература).
70. Мегедекова И.Ю. Капсула поджелудочной железы в возрастном аспекте / И. Ю. Мегедекова, Ю. А. Высоцкий, В. Г. Лубянский // Морфология. — 2006. — Т. 129, №4. — С. 81.
71. Медведев А.Е. Изменения структуры поджелудочной железы новорожденных крыс после внутриплодного введения чужеродных антигенов / А.Е. Медведев // Український медичний альманах. — 2000. — Т.3, №5. — С. 126-129.
72. Микроскопическая техника: Руководство для врачей и лаборантов / Под ред. Д.С.Саркисова, Ю.Л.Перова. — М. : Медицина, 1996. — 542, [1] с.
73. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / [Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.]. — Москва : Медицина, 1991. — 496, [1]с.
74. Михеева Е.А. Цитохимический и автордиографический анализ реактивных изменений в поджелудочной железе с сохраненным и нарушенным оттоком секрета при действии хлористого кобальта: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. биол. наук: спец. 14.00.23 «Гистология и эмбриология человека» / Е.А. Михеева — Ленинград, 1975. — 27 с.
75. Можейко Л.А. Сравнительное изучение развития экзокринной и эндокринной части поджелудочной железы в постнатальный период / Л. А. Можейко, Я. Р. Мацюк, Е. Ч. Михальчук // Морфология. — 2006.— Т. 129, №4. — С. 86.
76. 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.

77. 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.
78. Муравьев Е.И. Оценка влияния химического производства на состав тяжелых металлов в окружающих ландшафтах / Е. И. Муравьев // *Экологический вестник Северного Кавказа.* — 2005. — №2. — С. 51—79.
79. 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.
80. Нетребенко О.К. Роль меди и селена в питании недоношенных детей / О. К. Нетребенко // *Педиатрия.* — 2005. — № 2. — С. 59—63.
81. Овсиенко Н. Современные подходы к лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта: значение метаболической терапии / Н. Овсиенко // *Здоров'я України.* — 2007. — № 11—12 (168—169). — С. 48—49.
82. Окшина Л. Н., Ников П.С. Состояние поджелудочной железы у крыс при экспериментальной хронической свинцовой интоксикации / *Гигиенические вопросы производства цветных металлов в Казахстане: Сб. стат. / НИИ краевой патологии, Алма-Атинск. гос. мед. инс-т.; Редкол. Б.А. Неменко (отв. ред.) и др.* — Алма-Ата: Б.и., 1987. — С. 112—116.
83. Островская С. С. Структурно-функциональные изменения в сердечно-сосудистой системе крыс после комбинированного воздействия облучения, солей кадмия и свинца / С. С. Островская, В. В. Талько, В. И. Гарец // *Таврический медико-биологический вестник.* — 2006. — Т.9, №3. — С. 124—129.

84. 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.
85. Пащенко П. С. Изменения структуры поджелудочной железы после воздействия на организм гравитационных перегрузок / П. С. Пащенко // Морфология. — 2006. — Т. 129, №1. — С. 62—67.
86. Пермяков Н. С. Репаративные процессы в поджелудочной железе после ее холодового повреждения / Н. С. Пермяков, К. П. Арабаджян, Г. П. Титова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1983. — №1. — С. 107—110.
87. Пикуза О.И. Современные взгляды на биологическую роль цинка в сохранении ресурсов здоровья человека / О.И. Пикуза, А.М. Такирова // Российский педиатрический журнал. — 2002. — № 4. — С. 39—40.
88. Пилипенко Л.И. Пространственная организация экзокринных эпителиальных комплексов в пределах дольки поджелудочной железы человека / Л.И. Пилипенко // Вестник проблем биологии и медицины. — 1997. — № 24. — С. 17—21.
89. Пилипенко Л.И. Топологическая характеристика интерстициального пространства индивидуальной дольки поджелудочной железы человека / Л.И. Пилипенко // Вестник проблем биологии и медицины. — 1997. — № 24. — С.22—26.
90. Пилипенко Л.І. Просторова організація епітеліальних комплексів та судин гемоциркуляторного русла в межах дольок підшлункової залози людини: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.03.01 „Анатомія людини” / Л.І. Пилипенко. — Харків, 1998. — 18с.
91. 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.

92. Полуэктов Н.С. Методы анализа по фотометрии пламени / Н.С. Полуэктов. — Москва : Химия, 1967. — 307 с.
93. Пространственная организация структурно-функциональных единиц экзокринных желез / Л. Г. Кривега, Г. А. Ерошенко, Л. Б. Пелипенко [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. — 1998. — №21. — С. 23—27.
94. Пузырев А.А. Электронномикроскопическое изучение островков Лангерганса поджелудочной железы человека / А.А.Пузырев, В.Ф. Иванова // Архив патологии. — 1974. — №7. — С. 42—48.
95. 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.
96. Ревич Б.А. Химические вещества в окружающей среде городов России: опасность для здоровья населения и перспективы профилактики /Б.А. Ревич // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2002. — №9. — С. 45—50.
97. Ревич Б.А. Биомониторинг металлов в организме человека/Б.А. Ревич // Микроэлементы в медицине. — 2005. — № 6 (4). — С. 11—16.
98. Регенерационный морфогенез островков Лангерганса при сахарном диабете 1 типа (иммуноморфологическое исследование) / Е.В. Андреева, С.В. Савельев, Е.И. Фокин [и др.] // Морфология. — 2006. — Т. 129, №4. — С. 9.
99. Романов В.И. Морфология панкреатических экзокриноцитов белых крыс при остром перегревании / В.И. Романов // Морфология. — 2006. —Т.129, №4. — С. 106—107.
100. 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.
101. 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.

102. Рослый О.Ф. Экспериментально-гигиеническая оценка двух бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк / О. Ф. Рослый, Т. И. Герасименко, А. А. Федорук // Гигиена и санитария. — 2001. — №2. — С. 65—67.
103. Руднев И.М. Состояние эндокринной функции поджелудочной железы при действии малых уровней ионизирующего облучения и стресса: автореф. дис на соискание степ. канд. мед. наук: спец. 03.00.01 „Радіобіологія” / И.М. Руднев. — Київ, 2002. — 17 с.
104. Рустембекова С.А. Микроэлементозы и факторы экологического риска / Рустембекова С.А., Барабошкина Т. А. — Издательство: Логос, —2006. — 112 с.
105. 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.
106. Самойлов А.Н. Реакция структурных компонентов поджелудочной железы на ионизирующее и лазерное облучение: материалы XXI Международной научно-практической конференции [“Применение лазеров в медицине и биологии”], (Одесса, 26—29 мая 2004 г.) / Ответ. Ред: А.М.Коробов. Научно-производственная медико-биологическая корпорация “Лазер и Здоровье”, 2004 г. — 147 с.
107. Самсонидзе Г. Г. Анализ восстановительной реакции поджелудочной железы после облучения на тканевом уровне / Г. Г. Самсонидзе, К. Н. Барабадзе // Сообщ. АН ГССР. — 1983. — Т. 11, № 3. — С. 637— 640.
108. Сапсай Е.В. Интерстициальное пространство поджелудочной железы / Е. В. Сапсай // Морфология. — 2000. — Т. 117, №3. — С. 107.
109. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д. С. Саркисов. — Москва : Медицина, — 1987. — 448 с.
110. Свердлов Л.И. Загрязнение природной среды и экологическая патология человека / Свердлов Л.И., Воронина Н.В. — Новосибирск : Медицина, 2004. — 216 с.

111. 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.
112. Сікора В.З. Вплив солей важких металів на морфологію печінки / В.З. Сікора, В.В. Захлебаєва // Вісник СумДУ. — 2005. — № 3(75). — С. 6—9.
113. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение): практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов / Скальный А.В. — [2-е изд.] Москва : изд-во КМК, 2001. — 96 с.
114. Скальный А.В. Радиация, микроэлементы, антиоксиданты и иммунитет / Скальный А.В., Кудрин А.В. — Москва : Лир Макет. 2000. — 421 с.
115. Скальный А. В. Микроэлементы для вашего здоровья / А. В. Скальный. — [2-е изд., испр. и доп.]. — Москва : Издательский дом «ОНИКС — 21 век», 2004. — 320 с.
116. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И. А. Рудаков. — Москва : Издательский дом «ОНИКС — 21-й век», 2004. — 272 с.
117. Смирнов К. В. Пищеварение и гипокинезия / К.В. Смирнов. — Москва : Медицина, 1990. — 224, [4] с.
118. Топка Э.Г. Ультроструктурная характеристика поджелудочной и щитовидной желез после частичной резекции надпочечной железы обычным и СО<sub>2</sub>-лазерным скальпелем / Э. Г. Топка, Ю. В. Мамрак // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2005. — Т.4, №2. — С. 8—10
119. 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.
120. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды / И. М. Трахтенберг // Довкілля та здоров'я. — 1997. — №2. — С. 48—51.
121. Трахтенберг И.М. Свинец и окислительный стресс / И. М. Трахтенберг, Т. К. Короленко, Н. А. Утко // Современные проблемы токсикологии.— 2001. — №4. — С. 50—54.



122. 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.
123. Тржецинський С.Д. Вплив сумісного введення окситоцину з інсуліном на стан альфа- і бета-клітин панкреатичних острівців у діабетичних тварин / С. Д. Тржецинський, Ю. М. Колесник // Проблеми ендокринної патології. — 2006. — №2. — С. 46—52.
124. 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.
125. 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.
126. Фавье А. Железодефицитная анемия: важность синергического эффекта во взаимодействии микроэлементов / А. Фавье // Перинатологія та педіатрія. — 2000. — № 1. — С. 54—55.
127. Худайбердиев Р. И. Микрососудистое русло поджелудочной железы / Р. И. Худайбердиев, Б. А. Хидоятов, П. Ю. Юнусходжаев // Морфология. — 1994. — Т. 106, № 1-3. — С. 115—125.
128. Хэм А. Гистология / Хэм А., Кормак Д.; пер. с англ. Ю.И.Афанасьева, Ю.С.Ченцова. —Москва : Мир. — 1983. — Т. IV. — 245 с.
129. Чарыков А.К. Математическая обработка результатов химического анализа / А.К. Чарыков. — Ленинград : Химия, 1984. — 167 с.
130. 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.
131. Шеянов Г. Г. Отдаленные последствия облучения поджелудочной железы / Г. Г. Шеянов, Л. Н. Бандурко. 8-я Всесоюз. науч. конф. "Восстановительные и компенсаторные процессы при лучевых поражениях" (Ленинград, ноябрь,

- 1982г.) / под. ред. Е.А.Жербина : Тез. докл. — Ленинград, 1982. — С. 233—234.
132. Штабський Б.М. Обмін свинцю і завдання профілактичної та клінічної медицини / Б. М. Штабський, В. І. Федоренко // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. — 2000. — №2. — С. 109—112.
133. Элькинд Л.А. Реакция поджелудочной железы позвоночных и процессы регенерации в ней при действии ионизирующей радиации: автореф. дис на соискание науч. степени док. мед. наук: спец. 773 «гистология» / Л.А. Элькинд — Ташкент, 1970. — 45 с.
134. A second pathway for regeneration of adult endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development / S. Bonner-Weir, L.A. Baxter, G. T. Schupp [at all.] // *Diabetes*. — 1993. — Vol. 42, № 12. — P. 1715—1720.
135. 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.
136. 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.
137. Alteration of iron homeostasis following chronic exposure to manganese in rats / Zheng Wei, Zhao Qiuqu, Slavkovich Vesna [at all.] // *Brain Res*. — 1999. — Vol. 833, № 1. — P. 125—132.
138. Andrews O.K. Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions / O.K. Andrews // *Biochem. Pharmacol*. — 2000. — Vol. 59, №1. — P. 95—104.
139. Anna L. Means. Pancreatic epithelial plasticity mediated by acinar cell transdifferentiation and generation of nestin-positive intermediates / Anna L. Means, Ingrid M. Meszoely, Kazufumi Suzuki [at all.] // *Development*. — 2005. — Vol. 132. — P. 3767—3776.

140. Antioxidant modulation in response to metal-induced oxidative stress in algal chloroplasts / O.K. Okamoto, E. Pinto, L. R. Latorre [at all.] // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* — 2001. — Vol. 40. — P. 18—24.
141. Arvydas Markevicius. Comparison of lead and copper exposure effect on immune cells in mice / Arvydas Markevicius, Aldona Dringeliene // *Acta medica Lituanica.* — 2004. — Vol. 11, № 4. — P. 14—18.
142. Assessment of Human Pancreatic Islet Architecture and Composition by Laser Scanning Confocal Microscopy / Marcela Brissova, Michael J. Fowler, Wendell E. Nicholson [at all.] // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry.* — 2005. — Vol. 53 (9). — P. 1087—1097.
143. Bertinato J. Maintaining copper homeostatic regulation: regulation of copper-trafficking proteins in response to copper deficiency or overload / Bertinato J., L'Abbe M. R. // *Nutr. Biochem.* — 2004. — Vol. 15. — P. 316—322.
144. 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.
145. Bishop A. E., and J. M. Polak. The anatomy, organization and ultrastructure of the islets of Langerhans / In G. Williams (ed.), *Textbook of diabetes.* Blackwell, Oxford, United Kingdom. — 1991. — Vol. 1. — P. 57—71.
146. Bock T. Increased islet volume but unchanged islet number in ob/ob mice / T. Bock // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, № 7. — P. 1716—1722.
147. Bonner-Weir S. Perspective: Postnatal pancreatic B cell growth / S. Bonner-Weir // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141, № 6. — P. 1926—1929.
148. Bouwens L. Islet cell neogenesis in the pancreas / L. Bouwens, G. Kloppel // *Virhows Arch.* — 1996. — Vol. 427. — P. 553—560.
149. Bonwens L. Proliferation and differentiation in the human fetal endocrine pancreas / L. Bonwens, W.G. Lu, R. De Krijger // *Diabetologia.* — 1997. — Vol. 40. — P. 398—404.
150. Bouwens L. Regulation of pancreatic betacell mass / L. Bouwens, I. Rooman // *Physiol. Rev.* — 2005. — Vol. 85, № 4. — P. 1255—1270.

151. Cantaluppi Vincenzo. Pancreatic ductal transdifferentiation for  $\beta$ -cell neogenesis / Vincenzo Cantaluppi, Bruno Stefania, Camussi Giovanni // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. — 2008. — Vol. 18, № 8. — P. 963—967.
152. 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.
153. Chaurasia S.S. Withania somnifera root extract in the regulation of lead-induced oxidative damage in male mouse / S. S. Chaurasia, S. Panda, A. Kar // *Pharmacol. Res.* — 2000. — Vol. 41. — P.663—666.
154. Chowdhury P. Induction of pancreatic acinar pathology via inhalation of nicotine / P. Chowdhury, P. L. Rayford, L. W. Chang // *Society for Experimental Biology and Medicine*. — 1992. — Vol. 201. — P. 159—164.
155. 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.
156. 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.
157. Duruibe J. O. Heavy metal pollution and human biotoxic effects International / J. O. Duruibe, M. O. C. Ogwuegbu, J. N. Ekwurugwu // *Journal of Physical Sciences*. — 2007. — Vol. 2 (5). — P. 112—118.
158. Dynamic In Vivo Observation of Rat Islet Microcirculation / Yi-Ming Liu, Paul H. Guth, Kotaro Kaneko [at all.] // *Pancreas*. — 1993. — Vol. 8, № 1. — P. 15—21.
159. 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.

160. 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.
161. Effect of low copper exposure on the antioxidant system and some immune parameters / R. Kvietkauskaitė, A. Dringeliene, A. Markevicius [at all.] // *Vet. Human Toxicol.* — 2004. — №46(4). — P. 169—172.
162. Eguchi M. Regeneration of the Pancreas / Suda K. (ed): *Pancreas —Pathological Practice and Research.* Basel, Karger, 2007. — P.178—187.
163. 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.
164. Eugen S. Gurzau. *Ecotoxicology and Environmental Safety* / Eugen S. Gurzau, Corneliu Neagu, Anca Elena Gurzau // *Essential metals—case study on iron.* — 2003. — Vol. 56(1). — P. 190—200.
165. Exocrine cell mitochondria of the rat pancreas after lead intoxication / B. Szyńska, A. Andrzejewska, M. Tomasiak [at all.] // *Exp-Toxicol. Pathol.* —1999. —Vol. 51(6). — P. 559—564.
166. Fabrice Chimientil. ZnT-8, A Pancreatic Beta-Cell-Specific Zinc Transporter / Fabrice Chimientil, Alain Favierl, Michel Sevel // *BioMetals.* — 2005. —Vol. 18, № 4. — P.313—317.
167. Ferner D.J. Toxicity of heavy metals / D.J. Ferner // *Med. Inst. Access Minds Medicine.* — 2005. — №6. — P.134—138.
168. Garofano A. Impaired B-cell regeneration in perinatally malnourished rats: a study with STZ / A. Garofano // *FASEB J.* — 2000. — Vol. 14, № 15. — P. 2611—2617.
169. High Dietary Iron and Copper and Risk of Colorectal Cancer: A Case-Control Study in Burgundy, France / Pierre Senesse, Severine Meance, Vanessa Cottet [at all.] // *Nutrition and Cancer.* — 2004. — Vol. 49, № 1. — P. 66—71.

170. 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.
171. In Vivo Imaging of Human Pancreatic Microcirculation and Pancreatic Tissue Injury in Clinical Pancreas Transplantation // Klaus-D. Schasera, Gero Puhla, Brigitte Vollmarb [at all.] // *American Journal of Transplantation.* — 2005. — № 5. — P. 341—350.
172. 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.
173. Is Zinc Concentration in Pancreatic Fluid a Marker for Pancreatic Diseases? / Surakit Pungpapong, James S. Scolapio, Timothy A. Woodward [at all.] // *J. Pancreas.* — 2005. — №6(5). — P. 425—430.
174. James W. Carpenter. Zinc Toxicosis in a Free-flying Trumpeter Swan (*Cygnus buccinator*) / James W. Carpenter, Gordon A. Andrews, W. Nelson Beyer // *Journal of Wildlife Diseases.* — 2004. — №40(4). — P. 769—774.
175. Jesper Gromada. A-Cells of the Endocrine Pancreas: 35 Years of Research but the Enigma Remains / Jesper Gromada, Isabel Franklin, Claes B. Wollheim // *Endocrine Reviews.* — 2007. — Vol. 28(1). — P. 84—116.
176. Kasper M. Changes in distributions of intermediate filaments proteins and collagen in fetal and adult human pancreas / M. Kasper, H. H. von Dorsche, P. Stoseik // *Histochemistry.* — 1991. — Vol. 96. — P. 271—277.
177. Kathy E. O'Neill. Origin of  $\beta$ -cells in regenerating pancreas / Kathy E. O'Neill, Daniel Eberhard, David Tosh // *Bio Essays.* — 2008. — Vol. 30, № 7. — P. 617—620.
178. 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.
179. Kobla H.V. Chromium, exercise and body composition / H.V. Kobla, S. L. Volpe // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* — 2000. — Vol.40. — P.291—308.

180. L. Charles Murtaugh. Pancreas and beta-cell development: from the actual to the possible / L. Charles Murtaugh // *Development*. — 2007. — Vol. 134. — P. 427—438.
181. Leichner A. Stem/progenitor cells derived from adult tissues: potential for the treatment of diabetes mellitus / A. Leichner, J.F. Habener // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 284, № 2. — P. 259—266.
182. Levine F. No pancreatic endocrine stem cells? / F. Levine // *New England J. Med.* — 2004. — Vol. 351, № 10. — P. 1024—1026.
183. Lipsett M. B-cell neogenesis during prolonged hyperglycemia in rats / M. Lipsett // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51, № 6. — P. 1834—1841.
184. Louis Sileo. Pancreatitis in wild zinc-poisoned waterfowl / Louis Sileo, W. Nelson Beyer, Rafael Mateo // *Avian Pathology*. — 2004. — №32(6). — P. 655—660.
185. 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.
186. Michael Hambidge. Interrelationships of key variables of human zinc homeostasis: Relevance to Dietary Zinc Requirements / Michael Hambidge, Nancy F Krebs // *Annual Review of Nutrition*. — 2001. — Vol. 21. — P. 429—452.
187. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan / Lin Y., Tamakoshi A., Matsuno S. [at all.] // *J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 136—141.
188. 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.
189. Pancreatic epithelial plasticity mediated by acinar cell transdifferentiation and generation of nestin-positive intermediates / A.L. Means, I.M. Meszoely, K. Suzuki [at all.] // *Development*. — 2005. — Vol. 132, №3. — P. 3767—3776.
190. 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.

191. Pelmeshnikov V. Copper-zinc superoxide dismutase: theoretical insights on the catalytic mechanism / V. Pelmeshnikov, P. E. Sieghahn // *Inorg. Chem.* — 2005. — Vol. 44, № 9. — P. 3311—3320.
192. Physiology of the pancreatic  $\alpha$ -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.
193. Pissas A. Anatomical and anatomosurgical essay on the lymphatic circulation of the pancreas / A. Pissas // *Anat. Clin.* — 1984. — Vol. 6, № 4. — P. 255—280.
194. Preexisting pancreatic acinar cells contribute to acinar cell, but not islet  $\beta$  cell, regeneration / Biva M. Desai, Jennifer Oliver-Krasinski, Diva D. De Leon [at all.] // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117, № 4. — P. 971—977.
195. Rat pancreatic islet is formed by unification of multiple endocrine cell clusters / A. Hara, Y. Kadoya, I. Kojima [at all.] // *Dev. Dyn.* — 2007. — Vol. 236(12). — P. 3451—3458.
196. Regeneration of pancreatic islets after partial pancreatectomy in mice does not involve the reactivation of neurogenin-3 / C.S. Lee, D.D. De León, K.H. Kaestner [at all.] // *Diabetes.* — 2006. — Vol. 55, №2. — P. 269—272.
197. Reichardt W. Anatomy of the pancreatic veins / W. Reichardt, R.Cameron // *Acta Radiol. Diagn.* — 1980. — Vol. 21, № 1. — P. 33—41.
198. Sapin M. R. Anatomy of the islets of the pancreas in association with their vascularization / M. R. Sapin, V. R. Vdovin // *Folia morphol., CSSR.* — 1981. — Vol. 29. — P. 100—103.
199. Satomi Onosaka. Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology / Satomi Onosaka, Noriko Tetsuchika, Kyon-Son Min // *J. Exp. Med.* — 2002. — № 196. — P. 1—7.
200. Scanning Electron Microscopic Observations of Three-Dimensional Structure of the Rat Pancreatic Duct / Nobuo Ashizawa, Makoto Watanabe, Shiro Fukumoto [at all.] // *Pancreas.* — 1991. — Vol. 6, № 5. — P. 542—550.
201. Sigel A. Manganese and its Role in Biological Processes / A. Sigel, H. Sigel // *Metallons in Biological Systems.* — New-Yorc; Basel; Dekker, 2000. — 254 p.



202. Silverman D.T. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer / D.T. Silverman, M. Schiffman // *Br. J. Cancer*. — 1999. — №. 80 (11). — P. 1830—1837.
203. Soldin O. Effects of manganese on thyroid hormone homeostasis / O. Soldin, M. Aschner // *Neurotoxicology*. — 2007. — Vol. 28(5). — P. 951—956.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. Tamuleviciute D. The role of iron in the organism and in the pathogenesis of infectious diseases / D. Tamuleviciute // *Gerontologija*. — 2000. — Vol. 1, №2. — P. 133—135.
208. 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.
209. The influence of the alcohol and the low protein diet on rat pancreas / H. Nishino, T. Muroi, S. Hoashi [at all.] // *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. — 1994. — Vol. 91, № 7. — P. 1220—1227.
210. The Lobular Architecture of the Normal Human Pancreas: A Computer-Assisted Three-Dimensional Reconstruction Study / Tadashi Watanabe, Hiroshi Yaegashi, Masaru Koizumi [at all.] // *Pancreas*. — 1997. — Vol. 15, № 1. — P. 48—52.
211. The morphological changes of exocrine pancreas in chronic pancreatitis / N. Ashizawa, M. Niigaki, N. Hamamoto [at all.] // *Histol. and Histopathol.* — 1999. — Vol. 14, № 2. — P. 539—552.

212. 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.
213. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function / Over Cabrera, Dora M. Berman, Norma S. Kenyon [at all.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2006. — Vol. 103, №7. — P. 2334—2339.
214. Topographical associations between islet endocrine cells and duct epithelial cells in the adult human pancreas / Hai-Lu Zhao, Yi Sui, Jing Guan [at all.] // *Clinical Endocrinology*. — 2008. — Vol 69, №3. — P. 400—406.
215. Toxic effects of high concentrations of zinc oxide in the diet of the chick and laying hen / W. A. Dewar, P. A. Wight, R. A. Pearson [at all.] // *British Poultry Science*. — 1983. — №24. — P. 397—404.
216. Trucco Massimo. Regeneration of the pancreatic B cell / Massimo Trucco // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115, №1. — P. 5—12.
217. Tudor R. Zinc in health and chronic disease / R. Tudor, P.D. Zaleski, R.N. Ratnaike // *J. Nutr. Health Aging*. — 2005. — Vol. 9, №1. — P.45—51.
218. Tweezing adsorptive bubble separation. Analytical method for the selective and high enrichment of metalloenzymes / B. M. Gerken, C. Wattenbach, D. Linke [at all.] // *Anal. Chem.* — 2005. — Vol.77, № 19. — P.6113—6117.
219. Valko M. Metals, toxicity and oxidative stress / M. Valko, H. Morris, M.T. Cronin // *Current medical chemistry*. — 2005. — Vol. 12, №10. — P. 1161—1208.
220. Wachnik A. The physiological role of copper and the problems of copper nutritional deficiency / A. Wachnik // *Nahrung / Food*. — 2006. — Vol. 32, №8. — P. 755—765.
221. Williams R. J. Metallo-enzyme catalysis / R. J. Williams // *Chem. Commun.(Camb.)*. — 2003. — № 10. — P. 1109—1113.
222. Zinc as an essential micronutrient: a review / M. J. Salgueiro, M. Zubillaga, A. Lysionek [at all.] // *Nutr. Res.* — 2000. — Vol. 20. — P. 737—755.